

Zielgerichtete Therapie beim NSCLC

Inhibition der Met-Signalkaskade beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)

Die Mesenchymale-Epidermale Transition (c-MET) Rezeptor-Tyrosinkinase spielt eine zentrale Rolle im Überleben von Tumorzellen. MET und sein Ligand, Hepatozyten Wachstumsfaktor (hepatocyte growth factor, HGF), wurden kürzlich als mögliche therapeutische Zielmoleküle in soliden Tumoren, darunter dem nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) beschrieben.

La mésenchymateuse-épidermique transition (c-MET) récepteur tyrosinase joue un rôle central dans la survie des cellules tumorales. MET et son ligand, le facteur de croissance des hépatocytes (hepatocyte growth factor, HGF), ont été récemment décrits comme des cibles thérapeutiques potentielles dans des tumeurs solides, y compris le carcinome à non petites cellules du poumon (non-small cell lung cancer, NSCLC).

Eine aberrante MET Aktivierung kann durch verschiedene Mechanismen entstehen, unter anderem Überexpression von MET und HGF, MET Genamplifikation oder MET Mutation.

Retrospektive Analysen haben belegt, dass eine Amplifikation der MET Genkopien beim NSCLC ein negativer prognostischer Faktor ist (1). Hinsichtlich MET Mutationen sind nur wenige Daten vorhanden. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Zelllinien mit einer MET Genamplifikation gegenüber einer Inhibition von MET sehr sensitiv sind. Eine MET Genamplifikation wurde bei ca. 1–7% der NSCLC gefunden und wurde als wichtiger Resistenzmechanismus gegenüber Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR) beschrieben (2). Bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) liess sich bei ca. 20% der Fälle eine MET Amplifikation nachweisen.

Met Amplifikation beim NSCLC

Die zwei häufigsten treibenden molekularen Veränderungen beim NSCLC sind einerseits aktivierende Mutationen im EGFR Gen. Dies sind hauptsächlich Deletionen im Exon 19 oder die L858R Mutation im Exon 21. Andererseits finden sich in 2–5% ALK-Translokationen, am häufigsten eine Inversion, die zu einer EML4-ALK Translokation führt. Kürzlich wurde die Aktivierung von MET als möglicher Mechanismus der Tumorentstehung und -progression beschrieben. In einigen präklinischen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die Inhibition von MET eine mögliche therapeutische Option darstellt. Eine MET Genamplifikation wurde bei ca. 1–7% der NSCLC gefunden. Bei Patienten mit EGFR Mutation und Resistenzentwicklung auf eine gegen EGFR gerichtete Therapie



Dr. med. et Dr. phil. nat.
Sacha Rothschild
Basel



Prof. Dr. med.
Alfred Zippelius
Basel

wird eine MET Amplifikation für 10–20% der erworbenen Resistenzen verantwortlich gemacht (3). Es konnte gezeigt werden, dass eine MET Amplifikation durch eine ERBB3- (human epidermal growth factor receptor 3) abhängige Aktivierung von PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase) zu einer Resistenz gegen Gefitinib führt (4). Eine Inhibition von MET könnte demnach bei Patienten mit erworbener EGFR-Resistenz besonders effektiv sein.

Antagonisten von HGF beim NSCLC

Diese Substanzklasse umfasst den humanisierten IgG1 Antikörper Ficluzumab der HGF mit hoher Affinität und Spezifität bindet, und so in die cMET/HGF vermittelte intrazelluläre Aktivierung eingreift. In einer kleinen Gruppe von asiatischen Patienten mit metastasiertem und vorbehandeltem NSCLC konnte durch die Kombination von Ficluzumab (AV-299, AVEO) und Gefitinib eine Ansprechrate von 33% gezeigt werden (5). Die nachfolgende randomisierte Phase II Studie konnte keinen zusätzlichen Nutzen von Ficluzumab bei mit Gefitinib behandelten Patienten zeigen (6). In Subgruppenanalysen zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil für Patienten mit hoher HGF-Konzentration im Stroma sowie immunohistochemisch MET positiven Tumoren.

Met-Antikörper beim NSCLC

Die hier beschriebenen Substanzen binden an die extrazelluläre Domäne von MET. Onartuzumab (Genentech-Roche) ist ein monovalenter Antikörper, der spezifisch an den MET-Rezeptor bindet. Spiegel et al. präsentierten kürzlich die Resultate einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit NSCLC (7). 128 vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurden zwischen Erlotinib und Onartuzumab und Erlotinib alleine randomisiert. Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte, das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) in der gesamten Studienpopulation sowie das PFS bei Patienten mit hoher MET-Expression. Eine hohe MET-Expression wurde dadurch definiert, dass zumindest 50% der

Tumorzellen eine moderate bis starke immunohistochemische Färbung für MET zeigen mussten. Der primäre Endpunkt in der gesamten Studienpopulation wurde nicht erreicht. Bei Patienten mit hoher MET-Expression zeigte sich eine signifikante Verlängerung des PFS. Ein negativer Effekt auf das PFS konnte bei niedriger MET-Expression gezeigt werden, womit die MET-Expression als prädiktiver Biomarker etabliert werden konnte. Zurzeit läuft eine randomisierte Phase III Studie, die den klinischen Effekt von Onartuzumab in Kombination mit Erlotinib untersucht (MetLUNG, NCT 01456325).

Met Tyrosinkinaseinhibitoren beim NSCLC

Einige der TKIs sind spezifisch für MET, andere weniger selektiv und beeinflussen auch andere Signalkaskaden. Crizotinib, zugelassen als ALK-Inhibitor für ALK-positive Adenokarzinome in der Zweitlinientherapie wurde ursprünglich als MET-Inhibitor erforscht. In einer Phase I Studie (PROFILE 1001) wurden unter anderen 25 Patienten mit verschiedenen MET Alterationen eingeschlossen. Nur Patienten mit einer MET Amplifikation (NSCLC, GBM und gastrooesophageale Karzinome) zeigten ein Ansprechen (8). Weitere unspezifische TKIs (Foretinib, Cabozantinib und MGCD265) wurden präklinisch untersucht und zeigten, dass eine MET Inhibierung auf der Ebene der Tyrosinkinase möglich ist. Zurzeit laufen zahlreiche klinische Studien mit den genannten Substanzen (Tab. 1).

Inhibition von MET und EGFR beim NSCLC

Eine MET Amplifikation ist für rund 10–20% der erworbenen Resistenzen gegenüber EGFR-TKIs bei Patienten mit aktivierender EGFR Mutation verantwortlich. Eine duale Hemmung der EGFR und MET Signalkaskade ist demnach eine mögliche therapeutische Strategie, um die Resistenz zu durchbrechen. Eine zurzeit laufende Phase I/II Studie untersucht Erlotinib mit oder ohne Cabozantinib (Inhibitor von MET, VEGFR2 und RET) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegen Erlotinib (NCT00596648).

Präklinische Daten zeigen einen synergistischen Effekt einer kombinierten MET und EGFR Inhibition auch bei unmutiertem EGFR. In einer Phase II Studie wurden 167 chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit metastasiertem NSCLC zwischen einer Monotherapie mit Erlotinib oder einer Kombination von Erlotinib und Tivantinib (ARQ-197, ArQule) randomisiert (9). In der Gesamtpopulation war kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate (7% vs. 10%) oder im PFS (2.3 vs. 3.8 Monate) zu verzeichnen. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Vorteil im PFS für KRAS mutierte Patienten (HR 0.18, p=0.006). Darauf basierend wurde eine randomisierte Phase III (MARQUEE) durchgeführt, deren erste Resultate am ESMO-Kongress in diesem Jahr präsentiert wurden (10). 1048 Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC, die mit einer oder zwei Therapien vorbehandelt waren wurden zwischen Erlotinib plus Tivantinib und Erlotinib plus Placebo randomisiert. In einer geplanten Interimsanalyse konnte der

TAB. 1 Klinische Studien mit Inhibitoren der HGF-c-MET Signalkaskade beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom			
Substanz	Zielmolekül	Substanzgruppe	Entwicklungsphase
Ficlatuzumab (AV-299)	HGF	Monoklonaler Antikörper	I/II
Rilotumumab (AMG-102)	HGF	Monoklonaler Antikörper	II
Onartuzumab (OA5D5)	Humanes c-MET	Monoklonaler Antikörper	II/III
Tivantinib (ARQ-197)	c-MET	Nicht-ATP kompetitiver TKI	II/III
Cabozantinib (XL-184)	c-MET, RET, VEGFR1-3, KIT, FLT3, TIE2	ATP kompetitiver TKI	II
Foretinib (XL-880)	c-MET, RON, VEGFR1-3, PDGFR, KIT, FLT3, TIE2	ATP kompetitiver TKI	II
Crizotinib (PF-02341066)	c-MET, ALK, RON	ATP kompetitiver TKI	II/III

Abkürzungen: ALK, anaplastic lymphoma kinase; ATP, Adenosine Triphosphat; HGF, hepatocyte growth factor; PDGFR, platelet derived growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor

primäre Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben mit der Kombination zu verbessern, nicht erreicht werden (medianes Überleben 8.5 vs. 7.8 Monate, HR 0.98, p=0.81). Das PFS und die Ansprechrate waren signifikant besser im Kombinationsarm (medianes PFS 3.6 vs. 1.9 Monate, HR 0.74, p<0.0001). Die Resultate der Biomarkeranalysen sind noch ausstehend.

Dr. med. et Dr. phil. nat. Sacha Rothschild
Prof. Dr. med. Alfred Zippelius

Universitätsspital Basel, Medizinische Onkologie
 Petersgraben 4, 4031 Basel
 sacharothschild@usb.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Durch seine zentrale Rolle in der Tumorzellproliferation und Metastasierung ist MET ein wichtiges therapeutisches Zielmolekül beim NSCLC
- ◆ Substanzen, welche die MET-Signalkaskade beeinflussen, zeigen eine Wirksamkeit beim NSCLC
- ◆ Weitere Studien müssen insbesondere zeigen, welche Patienten in besonderem Masse von diesen Therapien profitieren, um zukünftig prädiktive Biomarker zu etablieren

Message à retenir

- ◆ En raison de son rôle central dans la prolifération des cellules tumorales et des métastases MET est une cible thérapeutique importante dans le NSCLC
- ◆ Les substances qui affectent la voie de signalisation MET présentent une efficacité dans le NSCLC
- ◆ D'autres études doivent en particulier montrer quels patients peuvent particulièrement profiter de ces thérapies, afin d'établir à l'avenir des biomarqueurs prédictifs

Literatur:

1. Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2008 Nov;99(11):2280-5.
2. Chen HJ, Mok TS, Chen ZH, Guo AL, Zhang XC, Su J, et al. Clinicopathologic and molecular features of epidermal growth factor receptor T790M mutation and c-MET amplification in tyrosine kinase inhibitor-resistant Chinese non-small cell lung cancer. *Pathol Oncol Res.* 2009 Dec;15(4):651-8.
3. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011 Mar 23;3(75):75ra26.
4. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007 May 18;316(5827):1039-43.
5. Tan E, Park K, Lim WT, Ahn M, Ng QS, Ahn JS, et al. Phase Ib study of ficlatuzumab (formerly AV-299), an anti-hepatocyte growth factor (HGF) monoclonal antibody (Mab) in combination with gefitinib (G) in Asian patients (pts) with NSCLC. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl; abstr 7571).
6. Mok T, Tan E, Park K, Jac J, Han M, Payumo FC, et al. Randomized phase II study of ficlatuzumab (formerly AV-299), an anti-hepatocyte growth factor (HGF) monoclonal antibody (Mab) in combination with gefitinib (G) in Asian patients (pts) with NSCLC. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl; abstr TPS213).
7. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau R, Daniel DB, Goldschmidt JH, Blumenschein GR, et al. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl; abstr 7505).
8. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693-703.
9. Sequist LV, von Pawel J, Garmey EG, Akerley WL, Brugger W, Ferrari D, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 20;29(24):3307-15.
10. Scagliotti G, Novello S, Ramlau R, Favaretto A, Barlesi F, Akerley W, et al. MARQUEE: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, non-squamous, non-small-cell lung cancer (NSCLC). ECCO17 - ESMO38 annual conference. 2013.