

# Neue Strategien beim NSCLC: Was bringt die Hemmung der Tumorgefäße?

## New Strategies for NSCLC: Is Inhibition of Tumour Vasculature Useful?

### Autoren

N. Reinmuth<sup>1</sup>, M. Steins<sup>1</sup>, M. Kreuter<sup>2</sup>, M. Thomas<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Abteilung für Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg  
<sup>2</sup> Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

eingereicht 15. 12. 2009  
akzeptiert nach Revision  
3. 2. 2010

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243974>  
Online-Publikation: 12. 3. 2010  
Pneumologie 2010; 64:  
376–386 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Niels Reinmuth**  
Internistische Onkologie der  
Thoraxtumoren  
Thoraxklinik am Universitäts-  
klinikum Heidelberg  
Amalienstr. 5  
69126 Heidelberg  
niels.reinmuth@thoraxklinik-  
heidelberg.de

### Zusammenfassung

Lungenkarzinome sind die am häufigsten zum Tode führenden Tumorerkrankungen in Deutschland. Das verbesserte Verständnis der Tumorbiologie und der Bedeutung eines funktionellen Gefäßsystems für das Wachstum und die Metastasierung solider Tumoren resultierte in der Entwicklung neuer Substanzen, die vorwiegend das Gefäßsystem des Tumors zerstören sollen. Antiangiogene Substanzen hemmen die Neuentstehung von Gefäßen aus dem bereits existierenden Gefäßsystem und können die Gefäßstabilität beeinflussen. Mit Bevacizumab wurde bereits ein monoklonaler anti-VEGF-(vascular endothelial growth factor)-Antikörper zur Erstlinien-Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne dominierende Plattenepithelhistologie in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zugelassen. Klinische Studien zeigten vielversprechende Daten auch für die Kombination von klein-molekularen multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Zytostatika. Als differenter Therapieansatz wurden gefäßzerstörende Substanzen (Vascular Disrupting Agents, VDAs) entwickelt, die insbesondere etablierte Blutgefäße im Tumor zerstören sollen. In der vorliegenden Übersicht werden die Wirkprinzipien von anti-angiogenen Therapeutika und VDAs beschrieben und die aktuelle klinische Datenlage zusammengefasst.

### Einleitung

Das Lungenkarzinom zählt zu den am häufigsten zum Tode führenden Karzinomen in Deutschland. Die klassischen Therapiemodalitäten umfassen die chirurgische Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie, die im Rahmen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungen oder auch für palliative Therapiestrategien kombiniert werden [1]. Da die Erkrankung zumeist erst im bereits metas-

### Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality in Germany. Improvements in our understanding of cancer biology have led to the development of novel agents that inhibit the tumour vasculature in order to induce subsequent tumour cell death. In this context, the inhibition of tumour-related angiogenesis - the growth of new vessels from pre-existing vessels - has become an attractive target for anticancer therapy. Bevacizumab, a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF), has already been approved in combination with platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without predominant squamous cell histology. Moreover, small molecule inhibitors targeting multiple angiogenic receptors have also shown promise when combined with standard chemotherapy. As a different approach, vascular disrupting agents (VDAs) have been designed to particularly target preexisting blood vessels which may lead to a vascular shut-down. In the present review, both principles of action and current clinical data on anti-angiogenic agents and VDAs in the treatment of patients with NSCLC are reviewed.

tasierten Stadium diagnostiziert wird [2], bleibt die allgemeine Prognose für das Lungenkarzinom schlecht: Die 5-Jahres-Überlebenszeit liegt beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) durchschnittlich bei 8–14% [3], beim kleinzelligen Lungenkarzinom sogar nur bei 4% [4]. Seit mehreren Jahren wird daher intensiv nach neuen Therapieansätzen für das Lungenkarzinom gesucht. Hierbei lag der Fokus über eine lange Zeit ausschließlich auf Hemmung und Zerstörung der

Tumorzellen selbst. Da diese durch verschiedene zelluläre und funktionelle Veränderungen charakterisiert sind, wird versucht, essenzielle Signalmechanismen mit möglichst hoher Selektivität für Tumorzellen zu identifizieren und spezifische Therapiestrategien zu entwickeln [5].

Eine andere Forschungsrichtung versucht, Tumorzellen durch Reduktion der Durchblutung „auszuhungern“ [6]. Alle Körperzellen müssen ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden, um überleben und wachsen zu können. Somit sind auch Tumorzellen, die weiter entfernt als die Diffusionsgrenze für Sauerstoff (ca. 100–200 µm) liegen, auf die Bildung neuer Blutgefäße angewiesen. Zudem benötigen Tumoren einen Anschluss an das Blutgefäßsystem, um hämatogene Metastasen bilden zu können. In präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass ein Tumor mehrere Möglichkeiten zur Akquirierung eines Gefäßsystems hat.

Die eigentliche Angiogenese („Gefäßerschaffung“) beschreibt den Vorgang der Neubildung von Blutgefäßen aus einem bereits bestehenden Kapillarsystem [7,8]. Die Aktivierung spezifischer Endothelzell-Rezeptoren durch angiogene Faktoren führt zur Proliferation, Invasion der Basalmembran, Migration und Differenzierung von Endothelzellen, die schließlich neue Kapillargefäße bilden. Nachfolgend kommt es zu zahlreichen Umbauvorgängen der neuen Endothelzellstränge in ein reiferes Gefäßsystem mit Ummantelung durch perivaskuläre Zellen, welches durch eine höhere Stabilität charakterisiert ist [7,9]. Neben dieser „sprießenden“ Angiogenese ist auch eine „nicht sprießende“ Angiogenese beobachtet worden mit Vergrößerung, Teilung und Fusion prä-existierender Gefäße durch Proliferation von Endothelzellen innerhalb der Gefäßwand [10]. Zudem konnte in experimentellen Tumormodellen das Vorkommen von Vaskulogenese gezeigt werden, die Formierung neuer Blutgefäße durch zirkulierende endotheliale Progenitorzellen aus dem Knochenmark (Angioblasten). Diese konnten auch in Tumorgewebe und im peripheren Blut von Tumorpatienten detektiert werden, allerdings nur in sehr geringen Konzentrationen [11,12]. Daher bleibt die Bedeutung der Vaskulogenese bei der Gefäßversorgung des adulten Tumors umstritten [12]. Eine weitere Quelle von Tumorgefäßen ist die Adaption des bereits präexistierenden Gefäßsystems des jeweiligen Organs [10,13]. Besonders der letztgenannte Mechanismus könnte für Lungentumoren bedeutsam sein, da die Lunge über ein dichtes Gefäßnetz verfügt, welches aus der Pulmonalarterie und – besonders relevant für Lungentumoren – aus der Aorta über Bronchialarterien versorgt wird. Allerdings ist die tatsächliche Bedeutung der Adaption dieses Gefäßsystems für Lungenkarzinome unklar. Bei immunhistochemischen Analysen an Gewebepreparaten von 56 NSCLC Patienten im Stadium I und II zeigten 45 Tumoren (80%) zumindest anteilig ein Gefäßmuster, welches durch seine charakteristische Architektur und ausgeprägte Ummantelung mit perivaskulären Zellen wie Perizyten und glatten Gefäßmuskelzellen als adaptiertes präexistierendes Gefäßsystem angesehen werden konnte [14].

Perizyten sind durch ihre Lage innerhalb der Basalmembran von Kapillaren und postkapillären Venolen charakterisiert und bei der Regulation zahlreicher Gefäßfunktionen beteiligt [15,16]. Dagegen sind glatte Gefäßmuskelzellen in größeren Gefäßen anzutreffen, die sie meist in mehreren Schichten zusammen mit elastischen und kollagenen Fasern umhüllen. Die Ummantelung kleiner Gefäße mit Perizyten und Gefäßmuskelzellen gilt als Zeichen höherer Gefäßreife und -stabilität [9,17]. Tumorgefäße unterscheiden sich von normalen Organgefäßen durch eine allgemein geringere Anzahl assoziierter perivaskulärer Zellen und

weiteren strukturellen Zeichen der Gefäßunreife wie wechselnder Gefäßdurchmesser, Mikroaneurysmen, hohe Gefäßdurchlässigkeit [18,19]. Daher werden Tumorgefäße, insbesondere neu gebildete Gefäße, als weniger stabil angesehen als normale Organgefäße [7,20]. Der differente strukturelle Aufbau von Tumorgefäßen erklärt auch die höhere Anfälligkeit dieser Gefäße gegenüber anti-angiogenen und anti-endothelialen Substanzen in klinischen Studien im Vergleich zu normalen Organgefäßen [21]. Unklar ist jedoch, ob die oben skizzierten Entstehungsformen von Tumorgefäßen (Angiogenese, Vaskulogenese, Gefäß-Adaption) zu verschiedenen Gefäßen führen, die möglicherweise unterschiedlich auf eine spezifische Therapie ansprechen. Dies würde zu einem heterogenen Ansprechen von Gefäßen innerhalb eines Tumors führen.

### Anti-Angiogenese



Die Angiogenese ist ein sehr komplexer Prozess, der durch multiple pro- und anti-angiogene Faktoren reguliert wird, die von Tumorzellen, stromalen und inflammatorischen Zellen sezerniert oder durch Proteasen aus der extrazellulären Matrix freigesetzt werden [22]. Verschiebt sich das Verhältnis zu Gunsten angiogener Faktoren, wird die Neubildung von Gefäßen initiiert, welches allgemein als Erhöhung des malignen Potenzials eines Tumor interpretiert wird [23]. Daher ist das Ziel einer anti-angiogenen Strategie entweder die Hemmung ein oder mehrerer pro-angiogener Faktoren oder direkt die Zugabe von natürlich vorkommenden anti-angiogenen Molekülen (z.B. Angiostatin). Als einer der Schlüsselfaktoren für Angiogenese gilt der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF; ausführliche Übersichtsarbeiten in [8,24]). VEGF wird insbesondere bei Hypoxie und durch verschiedene epitheliale Wachstumsfaktoren vermehrt gebildet und induziert Proliferation, Invasion und Migration von Endothelzellen, was zur Bildung neuer Gefäße führt. Zudem wird die mikrovaskuläre Permeabilität erhöht. Schließlich schützt VEGF neue Endothelzellstränge vor Apoptose und vermittelt dadurch eine erhöhte Gefäßstabilität besonders bei den Gefäßen, die noch nicht durch perivaskuläre Zellen ummantelt sind [9]. Die Erforschung von VEGF als ein zentraler angiogener Faktor führte zur Entwicklung verschiedener anti-VEGF Substanzen einschließlich kleinmolekularer Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren und Antikörper (● **Tab. 1**) [25]. Bei einer alleinigen Hemmung von VEGF sollte bei hoher Abhängigkeit der Angiogenese von diesem Faktor die Gefäßneubildung unterbunden sein. Der klinisch zu erwartende Effekt entspräche daher einer Stabilisierung der Erkrankung. Tatsächlich zeigte sich in einer klinischen Phase I Studie bei verschiedenen Tumoren bei einer anti-VEGF Antikörper-Monotherapie keine Tumorreduktion, aber eine Krankheitsstabilität bei 12/23 Patienten über die Dauer der Studie [26]. Dagegen wurden bei einer Kombinationstherapie mit zytotoxischen Substanzen deutliche Tumorremissionen beschrieben [27,28]. Als Erklärung sind verschiedene Hypothesen formuliert worden einschließlich Gefäßnormalisierung durch die anti-angiogene Therapie mit verbesserter Applikation der Chemotherapeutika [29] und Inhibition von Chemotherapie-Resistenzmechanismen durch die anti-VEGF -Therapie [30,31].

Im Gegensatz zur initialen Annahme [6] wurden jedoch auch Resistenzmechanismen gegenüber anti-angiogenen Substanzen beschrieben: Eine längere Behandlung von murinen neuroendokrinen Pankreastumoren und Glioblastomen mit anti-VEGFR2-Antikörpern führte nach initialer deutlicher Tumorreduktion zur

**Tab. 1** Anti-angiogene Substanzen (nach [25]).

<b>VEGF-blockierende Substanzen</b>	Bevacizumab (Avastin®)	Humanisierter anti-VEGF-A monoklonaler Antikörper
	Ranibizumab (Lucentis®)	Anti-VEGF-A Antikörper F(ab) Fragment
	Pegaptanib (Macugen®)	RNA Aptamer der 165-Aminosäuren VEGF-A
	IMC-1121B	Humaner anti-VEGFR-2 monoklonaler Antikörper
	DC101	Muriner VEGFR-2-spezifischer monoklonaler Antikörper
	Aflibercept (VEGF-Trap)	Fusionsprotein der Immunoglobulin Domänen von VEGFR und VEGFR-2 und human IgG1 Fc Fragment
<b>Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren</b>	AEE788	VEGFR-2- und EGFR-Inhibitor
	Axitinib (AG-013736)	VEGFR-selektiver Inhibitor
	AG-013925	VEGFR- und PDGFR-Inhibitor
	Imatinib	Inhibitor von Bcr-Abl Fusionsprotein und PDGFR-β, c-KIT
	Vatalanib (PTK787/ZK22258)	VEGFR-2-Inhibitor, auch Aktivität gegen VEGFR-1, VEGFR-3 PDGFR-β
	BIBF1120 (Vargatef®)	Inhibitor von VEGFR1 – 3, PDGFR-α und -β und FGFR1 – 3
	Sorafenib (BAY 43 – 9006, Nexavar®)	Inhibiert Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, auch Aktivität gegen PDGFR-β, Flt-3, c-KIT
	Semaxanib (SU5416)	VEGFR-2-Inhibitor, auch Aktivität gegen PDGFR
	SU6668	VEGFR-2-Inhibitor, auch Aktivität gegen PDGFR-β, FGFR-1, and c-KIT
	SU11657	VEGFR-1- und VEGFR-2-Inhibitor, auch Aktivität gegen PDGFR-α, PDGFR-β, c-KIT
	Sunitinib (SU11248, Sutent®)	VEGFR-1- und VEGFR-2-Inhibitor, auch Aktivität gegen PDGFR-α, PDGFR-β, c-KIT
	Vandetanib (ZD6474, Zactima®)	VEGFR-2-Inhibitor, auch Aktivität gegen VEGFR-3 und EGFR
	Cediranib (ZD2171)	VEGFR-2-Inhibitor, auch Aktivität gegen VEGFR-1, VEGFR-3, c-KIT, PDGFR-β
	Motesanib (AMG-706)	Inhibitor von VEGFR1 – 3, PDGFR und c-kit
	AE-941 (Neovastat®)	Inhibiert VEGFR2 und MMP-2, -9 und -12
<b>Endogene Inhibitoren</b>	Angiostatin	Spalt-Fragment von Plasminogen
	Endostatin	Spalt-Fragment von Collagen XVIII
	Thrombospondin-1	Extrazelluläres Glykoprotein

Abkürzungen: EGFR (epidermal growth factor receptor), FGFR (fibroblast growth factor receptor), MMP (Matrix Metalloproteinase), PDGF (platelet-derived growth factor receptor), VEGF (vascular endothelial growth factor receptor).

Ausbildung einer Therapieresistenz gegen VEGFR2-Hemmung mit erneutem Tumorwachstum und VEGF-unabhängiger Reaktivierung von Angiogenese durch Induktion alternativer angiogener Faktoren wie FGF [23, 32]. Die Beteiligung mehrerer angiogener Faktoren bei der Tumorangiogenese wurde auch bei immunhistochemischen Expressionsanalysen von Tumorpräparaten von NSCLC-Patienten nachgewiesen, bei denen eine Expression von FGF2 als unabhängiger negativer prognostischer Faktor identifiziert wurde [33].

## Bevacizumab

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-VEGF Antikörper mit guter klinischer Aktivität in Kombination mit Chemotherapie bei verschiedenen Tumoren [25]. Aufgrund der Daten zweier Phase-III-Studien ist Bevacizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinien-Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen NSCLC ohne dominierende Plattenepithelhistologie zugelassen. In der ECOG4599-Studie wurde durch die Addition von 15 mg/kg Bevacizumab zu einer Therapie mit Carboplatin AUC 6 und 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel bei Stadium III/IV NSCLC eine signifikante Verbesserung des Therapieansprechens (von 15% auf 35%,  $p < 0,001$ ), des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS; von 4,5 auf 6,2 Monate,  $p < 0,0001$ ) und des medianen Gesamtüberlebens (von 10,3 auf 12,3 Monate,  $p = 0,003$ ) gezeigt [28]. Patienten mit dominierender Plattenepithel-Histologie waren aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen einer früheren Phase-II-Studie ausgeschlossen [34]. Diese Ergebnisse wurde teilweise durch eine wei-

tere Phase-III-Studie (AVAiL) bestätigt, in der Stadium III/IV NSCLC-Patienten mit einer Kombination aus 80 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin und 1250 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabine behandelt wurden und bei Addition von Bevacizumab in zwei unterschiedlichen Dosierungen jeweils eine signifikante Verlängerung des PFS zeigten (niedrige Dosierung 7,5 mg/kg,  $p = 0,003$ . Hohe Dosierung 15 mg/kg,  $p = 0,03$ ) [27]. Der Netto-Gewinn lag jedoch im Median bei nur 0,6 Monaten (für den Niedrig-Dosisarm) und 0,4 Monaten (für den Hoch-Dosisarm). Der geringe Unterschied wurde teilweise durch ein eher prognostisch günstigeres Patientenkollektiv erklärt. Im Kontrollarm behandelte Patienten zeigten ein medianes PFS von 6,1 Monaten in der AVAiL-Studie im Vergleich von 4,5 Monaten in der ECOG4599-Studie.

Die Addition von Bevacizumab zur Chemotherapie resultierte auch in vermehrten Nebenwirkungen. In der ECOG4599-Studie wurden signifikant höhere Grad-4-Toxizitäten bezüglich Neutropenie (25,5% versus 16,8%,  $p = 0,002$ ), Thrombozytopenie (1,6% versus 0,2%,  $p = 0,04$ ) und febriler Neutropenie (5,2% versus 2%,  $p = 0,02$ ) gefunden [28]. Zudem wurden Nebenwirkungen wie Grad 3 – 4-Hypertonie (7,7% versus 0,7%,  $p < 0,001$ ), Hämorrhagie (4,4% versus 0,7%,  $p < 0,001$ ) und Proteinurie (3,1% versus 0%,  $p < 0,001$ ) beobachtet. Eine hypertone Entgleisung oder eine Proteinurie war allgemein klinisch gut beherrschbar. Aufgrund seltener letaler Hämorrhagien (in der ECOG4599-Studie: 5 pulmonal, 1 zerebralkulär, 1 gastrointestinal) wird der Einsatz bei Patienten mit Hämoptysen  $> 1$  Teelöffel, bronchoskopisch suspekt erscheinenden zentralen Tumoren und Plattenepithelkarzinomen derzeit nicht empfohlen. Nach retrospektiven Analysen bisheriger Studiendaten und einer kürzlich publizierten Phase-II-Studie hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für Beva-

**Tab. 2** Klinische Ergebnisse mit multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (aus [43]).

Therapie	Phase	PI-Ca	Linie	N	RR (%)	OS (Monate)	Literatur
Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 alle 3 Wochen	III	X	1	462 464	24 30	10,7 10,6	[42]
Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 + Sorafenib 400 mg zweimal/Tag							
Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 + Gemcitabine 1000 or 1250 mg/m <sup>2</sup> Tage 1 und 8 alle 3 Wochen + Sunitinib 37,5 oder 50 mg/Tag	I	X	1	13	23	NA	[47]
Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 alle 3 Wochen + Cediranib 30 or 45 mg/Tag	I	x	1	20	45	NA	[84]
Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 alle 3 Wochen	II	x	1	52 56	25 32	NA	[85]
Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 alle 3 Wochen + Vandetanib 300 mg/Tag Vandetanib 300 mg/Tag				73	7		
XL647 350 mg/Tag 1 – 5, XL647 300 mg/Tag Tag 6 – 13	II	Nein	1	41	28	NA	[86]
Axitinib 5 mg zweimal/Tag	II	X	≥ 1	32	9	14,8	[87]
Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> day 1 + Sorafenib 400 mg zweimal/Tag an Tagen 2 – 18 alle 3 Wochen	I-II	X	> 1	15	29	NA	[88]
Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + BIBF 1120 100 – 200 mg zweimal/Tag	I	X	> 1	26	15	NA	[62]
Sunitinib 50 mg/Tag	II	X	> 1	63	11	5,4	[45]
AE-941 30, 60, 120, or 240 ml/Tag 80	I	X	> 1	80	0	≤ 2.6 ml/kg/Tag: 4.6 > 2.6 ml/kg/Tag: 6.1	[89]
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen	II	x	2	41	12	13,4	[53]
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen + Vandetanib 100 mg/Tag				44 42	26 18	13,1 7,9	
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen + Vandetanib 300 mg/Tag							
Vandetanib 300 mg/Tag	III	X	2	623	12	6,9	[57]
Erlotinib 150 mg/Tag				617	12	7,8	
Vandetanib 100 mg/Tag + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>	III	X	2	256 278	19,1 7,9	10,5 9,2	[56]
Vandetanib 100 mg/Tag + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup>	III	X	2	694 697	17 10	10,6 10,0	[55]
Vandetanib 100 mg/Tag	II	x	2	17	17	NA	[51]
Vandetanib 200 mg/Tag				18	6		
Vandetanib 300 mg/Tag				18	17		
Sorafenib 400 mg zweimal/Tag	II	X	> 2	51	2	11,9	[41]
Placebo				32	3	9,0	
BIBF 1120 150 oder 250 mg zweimal/Tag	II	x	2/3	73	0	9,5 (ECOG 0 – 1)	[60]
Sunitinib 37,5 mg/Tag	II	X	2/3	47	2	8,6	[46]
XL647 300 mg/Tag	II	X	3	23	4	NA	[90]

Abkürzungen: AUC, area under the curve; NA, nicht angegeben. PI-Ca: Plattenepithelkarzinome eingeschlossen.

cizumab die bisherige Kontraindikation „unbehandelte ZNS-Metastasen“ aufgehoben [35,36].

Eine retrospektive Subgruppenanalyse der ECOG4599-Studie von über 70-jährigen Patienten (bei 224 von insgesamt 878 Patienten) zeigte eine vermehrte Toxizität bei Bevacizumab-haltiger Kombinationstherapie (Grad 3–5-Toxizitäten bei 87% versus 61% für Patienten mit alleiniger Chemotherapie) [37]. Das mediane Gesamtüberleben der beiden Therapiegruppen war in dieser Subgruppe nicht signifikant verschieden (11,3 versus 12,1 Monate,  $p=0,4$ ) bei einem Trend zu verbessertem medianen PFS für Patienten im Bevacizumab Arm (5,9 versus 4,9 Monate,  $p=0,063$ ). Dagegen war in der AVAiL-Studie bei über 65-jährigen Patienten (304 von insgesamt 1043 Patienten) das PFS im Niedrigdosis-Bevacizumab-Arm (7,5 mg/kg) im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant verlängert bei ähnlicher Verträglichkeit wie das Gesamtkollektiv [38].

Aktuell werden für Bevacizumab verschiedene Konzepte wie Kombination zu adjuvanten Therapien oder Kombinationen mit Radiotherapie oder EGFR-Inhibitoren bei fortgeschrittenen Tumorstadien klinisch evaluiert.

### Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren

▼ In präklinischen Studien konnte überzeugend gezeigt werden, dass eine Mono-anti-VEGF-Therapie von Tumoren zur Induktion alternativer angiogener Faktoren wie bFGF (basic fibroblast growth factor) als Resistenzmechanismus führen kann [32]. Zudem sind bei der Mehrzahl der Tumoren mehrere angiogene Faktoren bei der komplizierten Regulation der Gefäßneubildung und -stabilität beteiligt. Beispielsweise konnte präklinisch und in Tumorbiospien die Präsenz von bFGF, PDGF (platelet derived

growth factor), MMPs (matrix metalloproteinases), HGF (hepatocyte growth factor), Angiopoietine und weiterer Faktoren gezeigt werden [14,20,22]. Insbesondere PDGF scheint eine große Bedeutung für die Ausbildung einer Gefäßstabilität durch Rekrutierung von Perizyten und glatten Muskelzellen zu besitzen, wodurch eine erhöhte Resistenz gegenüber apoptotischen Stimuli generiert wird [9, 17]. Durch die gleichzeitige Hemmung mehrerer Schlüsselrezeptoren wird daher eine verbesserte anti-angiogene Wirkung und Verhinderung von Escape-Mechanismen erwartet [39]. Es gibt eine Reihe anti-angiogener Substanzen mit breiterem Wirkungsmuster, meist kleinmolekulare multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (multi-TKIs), die sich in Stadien klinischer Testung befinden (► **Tab. 2**). Auf einige Substanzen mit bereits größerer klinischer Erfahrung soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

### Sorafenib

Dies ist ein oraler multi-TKI, der die Rezeptoren VEGFR-2 und -3, PDGFR- $\beta$ , RAF, c-Kit (stem cell factor receptor) und Flt-3 (fms-like tyrosine kinase-3) hemmt [40]. In einer klinischen Phase-II-Studie wurden 107 Patienten mit progredientem NSCLC und nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapieschemata mit Sorafenib oder Placebo behandelt. In einer vorläufigen Auswertung von 83 Patienten hatten Sorafenib behandelte Patienten eine bessere Krankheitskontrolle (16 versus 2 Patienten,  $p=0,002$ ) und ein besseres medianes PFS (3,6 versus 1,9 Monate,  $p=0,009$ ) [41]. Als wichtigste Nebenwirkungen wurden Rash, Hand-Fuß-Syndrom, gastrointestinale Symptome und höhere Inzidenzen für Infektionen und Fatigue berichtet. Eine Phase-III-Studie (ESCAPE) mit 926 Stadium IIIB/IV NSCLC-Patienten, in der eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne 400 mg Sorafenib als Erstlinientherapie getestet wurde, musste allerdings nach einer geplanten Zwischenauswertung abgebrochen werden, da zwischen den beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied bezüglich Ansprechen, PFS ( $p=0,51$ ) oder Gesamtüberleben ( $p=0,93$ ) gefunden wurde und der primäre Endpunkt (Verlängerung des Gesamtüberlebens) absehbar nicht mehr erreicht werden konnte. Zudem zeigten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen ein signifikant schlechteres medianes Gesamtüberleben im Sorafenib-Arm (8,9 Monate versus 13,6 Monate;  $p<0,05$ ) [42,43]. Daher werden in einer aktuellen multizentrischen Studie (MISSION), bei der eine Sorafenib-Monotherapie beim schwer vorbehandelten fortgeschrittenen NSCLC (mindestens 2 vorherige Therapien) untersucht werden soll, Patienten mit Plattenepithelkarzinomen ausgeschlossen. Ergebnisse weiterer Phase-III-Studien einschließlich einer Kombination mit Cisplatin und Gemzitabine stehen aus.

### Sunitinib

Sunitinib ist ein weiterer kleinmolekularer multi-TKI mit präklinischer Effektivität gegen die Rezeptoren VEGFR1-3, PDGFR- $\alpha$  und - $\beta$ , FLT3, c-kit und RET [44]. Zwei Phase-II-Studien mit Sunitinib Monotherapie (50 mg/d für 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause) als Zweit- oder Drittlinientherapie bei 63 und 47 NSCLC-Patienten zeigten ein medianes PFS von 12 und 12,3 Wochen und ein medianes Gesamtüberleben von 23,4 und 37,1 Wochen [45,46]. Auffälligste Nebenwirkungen waren Fatigue, Myalgien, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, kongestive Herzinsuffizienz

und Mukositis. In der ersten Studie wurden 2/3 Hämorrhagien mit letalem Ausgang im Sunitinib-Arm beobachtet [45]. Auch als Erstlinientherapie in Kombination mit Cisplatin und Gemzitabine wurde Sunitinib in verschiedener Dosierung (37,5 mg/d und 50 mg/d) untersucht [47]. Als Grad 3/4-Toxizitäten wurden Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie vorwiegend im höheren Sunitinib-Dosis-Arm berichtet. Aktuell rekrutiert eine Phase-III-Studie nicht progrediente NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV nach 4 Zyklen platinhaltiger Chemotherapie für eine Erhaltungstherapie mit Sunitinib oder Placebo (CALGB 30607). Eine weitere Phase-III-Studie, die eine Zweitlinientherapie mit Erlotinib in Kombination mit Sunitinib oder Placebo bei NSCLC-Patienten evaluiert, hat mittlerweile ihre Rekrutierung abgeschlossen (SUN 1087). Erste Ergebnisse werden für 2010 erwartet.

### Vandetanib

Vandetanib ist ein oraler multi-TKI mit dominierender Aktivität gegen VEGFR-2, VEGFR-3 und RET (RET, rearranged during transfection) sowie moderater Hemmung des EGFR (epidermal growth factor receptor) [48,49]. Der Beitrag der Inhibition der RET-Kinase zur anti-NSCLC-Aktivität ist im Gegensatz zu Schilddrüsenkarzinomen allerdings unklar [50]. In präklinischen Studien wurde eine Wirkung bei multiplen Tumormodellen einschließlich NSCLC beobachtet [49]. In einer randomisierten Dosis-Findungsstudie konnte eine gute Verträglichkeit von 100–300 mg/d Vandetanib per os gezeigt werden mit Hautausschlag, Diarrhö, Hypertonie und asymptomatischer QTc-Verlängerung als häufigste Nebenwirkungen [51].

Drei Phase-II-Studien untersuchten die Effektivität von Vandetanib beim NSCLC: Bei 168 vorbehandelten NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV hatten Patienten, die mit 300 mg/d Vandetanib therapiert wurden, ein erhöhtes Ansprechen (8% versus 1%) und ein verlängertes PFS (11,9 versus 8,1 Wochen,  $p=0,011$ ) im Vergleich zu 250 mg/d Gefitinib-behandelten Patienten [52]. In einer weiteren Studie wurde eine Zweitlinientherapie bei NSCLC mit Docetaxel allein oder in Kombination mit unterschiedlichen Dosierungen Vandetanib (100 mg/d und 300 mg/d) verglichen [53]. Im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie war das mediane PFS nur bei einer Kombination von Docetaxel mit 100 mg/d Vandetanib signifikant verbessert (Vandetanib 100 mg/d Arm: 18,7 Wochen versus 12 Wochen bei alleiniger Docetaxel-Therapie,  $p=0,037$ ; Vandetanib 300 mg/d Arm: 17 Wochen versus alleinige Docetaxel-Therapie,  $p=0,23$ ). Schließlich war das mediane PFS einer Erstlinientherapie bei Stadium IIIB/IV NSCLC mit Carboplatin und Paclitaxel mit 300 mg/d Vandetanib der gleichen Therapie ohne Vandetanib überlegen (24 versus 23 Wochen,  $p=0,098$ ) [54]. Eine Monotherapie mit Vandetanib war in dieser Studie der alleinigen Chemotherapie unterlegen. Das Gesamtüberleben war in keiner dieser Phase-II-Studien statistisch signifikant verschieden.

In Kombination mit Docetaxel führte Vandetanib bei insgesamt 1391 vorbehandelten NSCLC-Patienten zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (hazard ratio [HR] 0.79,  $p<0,001$ ) im Vergleich zu Docetaxel allein [55]. Diese und weitere Phase-III-Studien konnten in der aktuellen Auswertung jedoch kein verbessertes Gesamtüberleben bei einer Vandetanib-Monotherapie (im Vergleich zu Erlotinib) oder in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed (versus Chemo-Monotherapie) als Zweitlinientherapie zeigen [55–57]. Daher wurde der

Antrag auf Zulassung von Vandetanib in Kombination mit Chemotherapie für NSCLC-Patienten zurückgezogen. Eine weitere Phase-III-Studie untersuchte Vandetanib versus Placebo bei NSCLC-Patienten nach Versagen eines EGFR-TKI (ZEPHYR). Eine Präsentation der Daten wird für 2010 erwartet. Hierbei wurden wie bei den oben beschriebenen Studien auch Patienten mit dominierender Plattenepithelkarzinom-Histologie eingeschlossen.

### BIBF1120

▼  
BIBF1120 ist ein oraler multi-TKI, der die Rezeptoren VEGFR1–3 sowie von PDGFR- $\alpha$  und - $\beta$  und FGFR1–3 lang anhaltend blockiert [39]. Möglicherweise ist die gleichzeitige Hemmung von FGFR ein Vorteil dieser Substanz, um eine Induktion von Resistenzmechanismen zumindest zu verzögern [32,33]. In präklinischen Studien führte eine Behandlung mit BIBF1120 zur Inhibition von Proliferation und Induktion von Apoptose in Endothelzellen, Perizyten und glatten Gefäßmuskelzellen [39]. Damit werden gleichzeitig verschiedene Zelltypen, die entscheidend zur Bildung neuer Blutgefäße, aber auch zur Gefäßreife, -stabilisierung und -funktionalität beitragen, effektiv gehemmt [17,58,59]. In verschiedenen Tumormodellen einschließlich NSCLC wurden zudem ein rascher und deutlicher Rückgang der Tumorperfusion und eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums beobachtet [39].

In einer doppel-blinden Phase-II-Studie zeigte sich bei einer BIBF1120-Monotherapie in unterschiedlicher Dosierung bei 73 Patienten mit Stadium IIIB/IV NSCLC und Progress nach vorausgegangener Erst- oder Zweitlinientherapie kein signifikanter Unterschied bezüglich PFS und Ansprechen bei Dosierung von  $2 \times 250$  mg BIBF1120 gegenüber einer Dosierung von  $2 \times 150$  mg BIBF1120 [60]. Der insgesamt moderate Erfolg in diesem prognostisch ungünstigen Patientenkollektiv (medianes PFS 1,6 Monate; kein Patient mit Tumoransprechen, aber 35 Patienten mit Krankheitsstabilisierung) war mit Ergebnissen einer Monotherapie anderer multi-TKIs vergleichbar [52,61]. Interessant war das gute Abschneiden der Untergruppe von Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-Status 0 oder 1: Krankheitsstabilisierung bei 59%, PFS 2,9 Monate und Gesamtüberleben 9,5 Monate). Diese Studie bestätigte zudem eine gute Verträglichkeit von BIBF1120 mit nur wenigen Grad-3-Toxizitäten [Nausea (8%), Erbrechen (4%), Diarrhö (7%), abdominelle Schmerzen (4%) und Leberenzymerrhöhung (5%)], die bereits in Phase-I-Studien gezeigt werden konnte [62,63]. Es wurden keine Grad-4- oder gar Grad-5-Toxizitäten berichtet. Patienten mit Plattenepithelkarzinomen oder Hirnmetastasen waren nicht ausgeschlossen.

Auch in Kombination mit zytotoxischen Substanzen wurde BIBF1120 evaluiert. In einer Phase-I-Studie mit 20 vorbehandelten NSCLC-Patienten wurde bei einer Kombinationstherapie von BIBF1120 mit Pemetrexed ein vielversprechendes Ansprechen (1 CR, 2 PR und 8 SD) beschrieben [62]. Aktuell wird BIBF1120 in Kombination mit Docetaxel bzw. Pemetrexed im Zweitlinien-Ansatz bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC jeglicher Histologie in klinischen Phase-III-Studien untersucht.

### Weitere Substanzen

▼  
Zahlreiche weitere Substanzen befinden sich aktuell in klinischer Testung. Hierbei handelt es sich um unterschiedlich konstruierte Antikörper, Fusionsproteine des VEGF-Rezeptors und des huma-

nen IgG1 Fc Fragments und weitere multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Aktuelle Phase-III-Studien rekrutieren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sowohl im Rahmen einer Erstlinientherapie (z.B. Cediranib oder Motesanib, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) als auch einer Zweitlinientherapie (z.B. Afibercept in Kombination mit Docetaxel).

### Vascular Disrupting Agents

▼  
Neben anti-angiogenen Substanzen werden niedermolekulare gefäßzerstörende Substanzen (VDAs) entwickelt, die direkt endothelzellzerstörend wirken sollen [64]. Damit unterscheidet sich prinzipiell das intendierte Ziel der VDAs deutlich von demjenigen anti-angiogener Substanzen. Hypothetisch führt dies zu unterschiedlich zu erwartenden klinischen Konsequenzen: Während anti-angiogene Substanzen vornehmlich neue, „unreife“ Gefäße angreifen, ist das intendierte Ziel von VDAs die Zerstörung etablierter, „reifer“ Blutgefäße mit dem Ziel eines Perfusion-Stopps des Tumors. Die beabsichtigte Konsequenz dieser Aktivitäten ist eine Stasis der Durchblutung und damit Unterbindung der Blutversorgung, was sekundär zu umfangreichen Nekrosen und Destruktion des Tumorzentrums führt. Während dieses Wirkprinzip recht klar definiert werden kann, so sind die durch VDAs tatsächlich ausgelösten Effekte in der Klinik und auch in präklinischen Modellen schwierig zu evaluieren. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass verschiedene Pathomechanismen wie Hemmung von Mikrotubuli und Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit Komprimierung der Gefäße bei der Wirkung von VDAs involviert sein könnten. In präklinischen Modellen zeigte sich in der Tat eine zentrale Einschmelzung subkutaner Tumoren, während die Tumorperipherie aufgrund Mitversorgung durch umliegende Stromagefäße meist vital blieb [64,65]. Diese Beobachtung könnte eine Kombination mit anti-angiogenen Substanzen interessant machen. Letztere sollten besonders in der Tumorperipherie eine gute Aktivität erwarten lassen und könnten eine Repopulation des Tumorzentrums nach VDA-Therapie mit der Induktion von Angiogenese als hypothetischen Resistenzmechanismus verhindern [31,66]. Im Tiermodell konnte eine verbesserte Wirkung einer Kombinationstherapie von VDAs mit anti-VEGF-Antikörpern gegenüber einer Monotherapie bereits gezeigt werden [67].

Trotz der unterschiedlichen Therapieprinzipien haben VDAs und anti-angiogene Therapeutika auch einige Gemeinsamkeiten, da beide letztlich einen Untergang von Endothelzellen und sekundär auch von Tumorzellen bewirken sollen. Um die Effektivität von VDAs mit anti-angiogenen Substanzen vergleichen zu können, müssen daher die Ergebnisse größerer klinischer Studien abgewartet werden. Verschiedene niedermolekulare Substanzen sind als VDAs entwickelt worden (► **Tab. 3**), von denen die Combretastatine und die Flavonoide (ASA404) die aktuell am besten klinisch entwickelten Substanzklassen sind.

### Combretastatin A4 Phosphat

▼  
Tubulin-bindende Substanzen führen zu einer Zerstörung des endothelialen Zytoskeletts durch Depolymerisierung von Mikrotubuli. Combretastatine sind strukturell mit dem klassischen Tubulin-bindenden Colchicin verwandt, welches selbst zu starke Toxizitäten aufweist [64]. Im Tiermodell zeigte Combretastatin A4

**Tab. 3** Übersicht über VDAs in klinischen Studien (aus [83], nach [69]).

Substanz	Substanz-klasse	Zielstruktur	Aktuelle Schwerpunkte	Aktuell in klinischen Studien	Wichtige Nebenwirkungen	Literatur
ADH-1	zyklisches Pentapeptid	N-Cadherin	verschiedene	Phase I/II	kardiale Ischämie Flush Fatigue Hypertonie Nausea pulmonale Hämorrhagie Geschmackstörungen	[91, 92]
AVE8062	CA4-Analogon	Tubulin	Sarkom	Phase II/III	transiente myokardiale Ischämie Hypotonie transiente neurologische Symptome	[93]
Combretastatin A4-Phosphat (CA4P, Zybrestat™)	Colchicin-ähnlich	Tubulin	Schilddrüsenkarzinom NSCLC Sarkom	Phase II/III	kardiale Ischämie reversible Ataxie Hypotonie Tumorschmerzen Thrombozytopenie Hypotonie intestinale Ischämie vagale Synkopen motorische Neuropathie Dyspnoe	[94, 95]
DMXAA (Vadimezan)	Flavonoid	TNF- $\alpha$	NSCLC Prostatakarzinom	Phase III	Konfusion myokardiale Ischämie Tremor Kopfschmerzen visuelle Störungen QTc-Verlängerung reversible Urin-Inkontinenz Angstgefühl	[96, 97]
TZT-1027	Dolostatin-10 Analog	Tubulin	NSCLC Sarkom	Phase II	Neutropenie Phlebitis periphere Neuropathie Nausea/Erbrechen Fatigue Tumorschmerzen Schmerzen im Infusions-Arm Ileus	[98, 99]
ZD6126	Colchicin-ähnlich	Tubulin	Nierenzellkarzinom kolorektal	Phase II	myokardiale Ischämie verminderte LVEF pulmonale Embolie Fatigue	[100, 101]

Abkürzungen: CA4, Combretastatin A4; DMXAA, 5,6-Dimethylxanthenon-4-Essigsäure; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; TNF, Tumor-Nekrosefaktor; NSCLC, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom.

Phosphat (CA4P) eine gute Aktivität mit signifikanter Reduktion der Perfusion und einem fast vollständigen, irreversiblen Gefäßverschluss [64, 68]. In Phase I Studien mit unterschiedlicher Dosierung und Applikation [69] zeigte eine CA4P-Monotherapie bei soliden Tumoren eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit. Dosislimitierende Nebenwirkungen waren Darmischämien, Tumorschmerzen, vasovagale Synkopen, Neuropathien, reversible Ataxien, kardiale Ischämien und Dyspnoe. Zudem wurde CA4P in Kombination mit Carboplatin untersucht [70]. Als dosislimitierende Toxizität wurden Thrombozytopenien beobachtet. Bei Patienten mit Stadium IIIB/IV NSCLC wird CA4P derzeit in einer Phase-II-Studie in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab als Erstlinienansatz geprüft.

## Flavonoide



Flavonessigsäure (FAA) und ihre Derivate (z. B. 5,6-Dimethylxanthenon-4-Essigsäure, ASA404) induzieren ebenfalls hämorrhagische Nekrosen über einen bisher nicht vollständig aufgeklärten Mechanismus [71]. In klinischen Phase-I-Studien wurden dosislimitierende Nebenwirkungen wie reversible Urin-Inkontinenz, Sehstörungen (verschwommenes Farbsehen, Photophobie), Angstgefühle und mehrere asymptotische transiente QT-Verlängerungen registriert [69]. In einer Phase-II-Studie bei 73 Patienten mit Stadium IIIB/IV NSCLC wurde durch Addition von ASA404 (1200 mg/m<sup>2</sup>) zu einer Therapie mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) eine Verbesserung des Ansprechens (31% versus 22%) erreicht [72]. Zudem wurden durch Addition von ASA404 die mediane PFS (5,4 versus 4,4 Monate) und das Gesamtüberleben von (14,0 versus 8,8 Monate) gesteigert, was jedoch nicht signifikant war. Die Verträglichkeit beider Re-

gime war vergleichbar. Interessanterweise wurden letale Blutungsereignisse, wie sie bei der Kombination von VEGF-Antikörpern mit zytotoxischer Therapie bei einigen Patienten beobachtet wurden, nicht berichtet [72]. Derzeit wird ASA404 beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Phase-III-Studien als Bestandteil einer Erstlinientherapie (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) oder als Zweitlinien-Monotherapie (im Vergleich gegen Docetaxel) evaluiert.

## Biomarker

Da verschiedene Faktoren zur Regulation der Angiogenese und Gefäßstabilität des jeweiligen Tumors beitragen können, wäre es sehr sinnvoll, möglichst geeignete Patienten für die Behandlung mit einem bestimmten Inhibitor zu präselektionieren. Hilfreich wäre diesbezüglich die Identifikation möglicher prädiktiver Marker, die mit dem Ansprechen auf eine Therapie korrelieren. Prinzipiell können molekulare Marker in Tumorbiopsaten, Serum oder zirkulierende Zellen im peripheren Blut detektiert werden [73]. Bisherige klinische Studien haben keinen verlässlichen prädiktiven Marker identifizieren können, wobei nur bei einem Teil der klinischen Studien ein Biomarkerprogramm überhaupt Bestandteil war. In der ECOG4599-Studie hatten Patienten mit erniedrigter prätherapeutischer ICAM-Konzentration im Bevacizumab-Arm ein signifikant verbessertes PFS ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur alleinigen Kombinationschemotherapie [74]. Indikativ auf ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben war allein ein Abfall von E-Selectin  $\leq 5,35$  ng/mL unter Therapie ( $p = 0,02$ ), während bei prätherapeutischen Serumkonzentrationen von ICAM, VEGF, bFGF und E-Selectin hier keine signifikante Assoziation gefunden wurde [74]. In der AVAiL-Studie korrelierten erniedrigte Serumkonzentrationen von ICAM, VCAM, bFGF und VEGF mit verbesserter Prognose aber nicht mit verbessertem Überleben im Bevacizumab-Therapiearm [75]. Aktuell werden sehr unterschiedliche mögliche Marker untersucht: Basierend auf Erkenntnissen aus präklinischen Studien werden Expression und Phosphorylierung von angiogenen Rezeptoren (z.B. VEGFR), Gefäßdicke oder Hinweise auf endotheliale Umbauvorgänge und -schädigungen wie zirkulierende Adhäsionsmoleküle oder zirkulierende Endothelzellen als mögliche Prädiktoren für eine anti-angiogene Therapie evaluiert. Um eine Patientensubpopulation mit möglichst gutem Ansprechen auf Bevacizumab als primären Endpunkt zu identifizieren, wird aktuell eine Phase-II-Studie bei NSCLC-Patienten und einer Therapie mit Carboplatin-basierter Kombinationschemotherapie mit Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg) und regelmäßigen Serumanalysen durchgeführt (ABIGAIL). Für VDAs gibt es bisher keine klinischen Daten bezüglich möglicher Prädiktoren. Alternativ werden radiologische Methoden zur Gefäßdarstellung und Durchblutung (z.B. DCE-MRT, PET) entwickelt.

Auch wenn ein Konsensus über wichtige Fragen wie Lagerung, Wahl der Analysemethode, Verarbeitung der Proben, Auswahl der Reagenzien und Interpretation der Ergebnisse zumeist noch aussteht [76,77], so sollten doch molekulare Begleituntersuchungen mit dem Ziel der Identifikation prädiktiver Faktoren immanente Bestandteile von klinischen Studien sein. Gerade bei der zunehmenden Zahl von neuen Substanzen mit definiertem

molekularem Ziel ist eine Selektion von Patienten anhand von Prädiktoren anzustreben, um eine individuell erfolgversprechende Therapieplanung zu ermöglichen. Bezüglich des aktuellen Forschungsstandes verweisen wir auf aktuelle Übersichtsartikel [73,78,79].

## Ausblick

Verschiedene Therapieansätze sind zur Hemmung und Zerstörung von Blutgefäßen im Tumor entwickelt worden mit dem Ziel eines sekundären Tumorzelluntergangs. Mit Bevacizumab ist bereits eine anti-angiogene Substanz in Kombination mit Chemotherapie für die Erstlinien-Behandlung des NSCLC zugelassen. Zahlreiche weitere Substanzen einschließlich Multi-TKIs befinden sich aktuell in klinischer Testung. Als weitere Substanzgruppe werden VDAs als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapeutika, Radiotherapie oder anti-angiogenen Substanzen evaluiert. Insgesamt zeigt sich, dass die Wirkung anti-angiogener Substanzen deutlich komplexer ist, als initial angenommen. Neben anti-endothelialen Effekten wurden auch Auswirkungen auf den Gefäßtonus, die Mobilisation endothelialer Vorläuferzellen (endothelial progenitor cells, EPCs) und eine direkte Anti-Tumoreffekt beschrieben [80]. Präklinische Studien deuteten zudem an, dass einzelne zytotoxische Substanzen in unterschiedlichem Ausmaß EPCs mobilisieren, was durch vorherige anti-VEGF-Therapie blockiert werden konnte [81]. Aufgrund des meist akuten Effekts von VDAs auf die Durchblutung des Tumors ist hier die Sequenz bei Kombination mit Chemotherapeutika besonders wichtig. Im Mausmodell zeigte eine Applikation von Paclitaxel vor dem VDA ZD6126 keinen signifikanten zusätzlichen Nutzen, während bei einer Applikation nach ZD6126 ein ausgeprägter Anti-Tumoreffekt beobachtet wurde [82]. Insgesamt ist in den nächsten Jahren von einer deutlichen Erweiterung der therapeutischen Palette und möglicherweise auch der therapeutischen Schemata bei der Behandlung des NSCLC auszugehen. Für den Kliniker bedeutet dies allerdings auch die Notwendigkeit kontinuierlicher Weiterbildung, um die teilweise sehr komplexen Therapieansätze verstehen und neue Substanzen korrekt einsetzen zu können.

Zudem muss die Entwicklung und Identifikation prädiktiver Marker gefördert werden, um Patienten für einen möglichst erfolgversprechenden Therapieansatz präselektionieren zu können. Auch radiologische Verfahren wie DCE-MRT zur Abschätzung der Tumordurchblutung könnten als Monitor-Verfahren Bedeutung erlangen. Daher sollte die Implementierung von molekularen oder bildgebenden Begleituntersuchungen bei der Konzeption und Durchführung klinischer Studien berücksichtigt werden.

## Interessenskonflikte

N. Reinmuth erhielt Honoraria von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. und Novartis Deutschland GmbH. M. Steins erhielt Honoraria von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Roche Deutschland Holding GmbH. M. Thomas erhielt Honoraria von Roche Deutschland Holding GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und AstraZeneca GmbH.



## Literatur

- 1 Thomas M, Rube C, Hoffknecht P et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 636–648
- 2 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717
- 3 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33–64, 31
- 4 Souhami RL, Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61: 584–589
- 5 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70
- 6 Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–1186
- 7 Reinmuth N, Stoeltzing O, Liu W et al. Endothelial survival factors as targets for antineoplastic therapy. *Cancer J* 2001; 7 Suppl 3: S109–S119
- 8 Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011–1027
- 9 Korff T, Kimmina S, Martiny-Baron G, Augustin HG. Blood vessel maturation in a 3-dimensional spheroidal coculture model: direct contact with smooth muscle cells regulates endothelial cell quiescence and abrogates VEGF responsiveness. *FASEB J* 2001; 15: 447–457
- 10 Yano S, Nishioka Y, Goto H, Sone S. Molecular mechanisms of angiogenesis in non-small cell lung cancer, and therapeutics targeting related molecules. *Cancer Sci* 2003; 94: 479–485
- 11 Dome B, Timar J, Dobos J et al. Identification and clinical significance of circulating endothelial progenitor cells in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 7341–7347
- 12 Mancuso P, Burlini A, Pruneri G et al. Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood* 2001; 97: 3658–3661
- 13 Holash J, Maisonpierre PC, Compton D et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999; 284: 1994–1998
- 14 Reinmuth N, Piegelbrock E, Raedel M et al. Prognostic significance of vessel architecture and vascular stability in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 55: 53–60
- 15 Mandarino LJ, Sundarraj N, Finlayson J, Hassell HR. Regulation of fibronectin and laminin synthesis by retinal capillary endothelial cells and pericytes in vitro. *Exp Eye Res* 1993; 57: 609–621
- 16 Cleaver O, Melton DA. Endothelial signaling during development. *Nat Med* 2003; 9: 661–668
- 17 Reinmuth N, Liersch R, Raedel M et al. Combined anti-PDGFRalpha and PDGFRbeta targeting in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2009; 124: 1535–1544
- 18 Eberhard A, Kahlert S, Goede V et al. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res* 2000; 60: 1388–1393
- 19 Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249–257
- 20 Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 1–18
- 21 Chaplin DJ, Dougherty GJ. Tumour vasculature as a target for cancer therapy. *Br J Cancer* 1999; 80 Suppl 1: 57–64
- 22 Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes – bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 839–849
- 23 Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 220–231
- 24 Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676
- 25 Ma J, Waxman DJ. Combination of antiangiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3670–3684
- 26 Fontanini G, Vignati S, Boldrini L et al. Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 861–865
- 27 Reck M, Pawel J von, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–1234
- 28 Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550
- 29 Jain RK, Booth MF. What brings pericytes to tumor vessels? *J Clin Invest* 2003; 112: 1134–1136
- 30 Ebos JM, Lee CR, Kerbel RS. Tumor and host-mediated pathways of resistance and disease progression in response to antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5020–5025
- 31 Shaked Y, Ciarrocchi A, Franco M et al. Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors. *Science* 2006; 313: 1785–1787
- 32 Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8: 299–309
- 33 Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S, Busund LT, Bremnes RM. Prognostic impact of fibroblast growth factor 2 in non-small cell lung cancer: co-expression with VEGFR-3 and PDGF-B predicts poor survival. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 578–585
- 34 Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184–2191
- 35 Socinski MA, Langer CJ, Huang JE et al. Safety of Bevacizumab in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5255–5261
- 36 Rohr UP, Augustus S, Lasserre SF, Compton P, Huang J. Safety of bevacizumab in patients with metastases to the central nervous system. *J Clin Oncol* 2009; 27: a2007
- 37 Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26: 60–65
- 38 Leigh NB, Zatloukal P, Mezger J et al. Efficacy and safety of first-line bevacizumab (Bv) and cisplatin/gemcitabine (CG) in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in the BO17704 study (AVAiL). *J Clin Oncol* 2009; 27: a8050
- 39 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008; 68: 4774–4782
- 40 Wilhelm SM, Carter C, Tang L et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099–7109
- 41 Schiller JH, Lee JW, Hanna NH, Traynor AM, Carbone DP. A randomized discontinuation phase II study of sorafenib versus placebo in patients with non-small cell lung cancer who have failed at least two prior chemotherapy regimens: E2501. *J Clin Oncol* 2008; 26: a8014
- 42 Scagliotti G, Pawel J von, Reck M et al. Phase III trial comparing carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in chemo-naïve patients with stage IIIB (with effusion) or IV non-small cell lung cancer. In, 1st IASLC-ESMO European Lung Cancer Conference. Geneva (Switzerland): 2008
- 43 Horn L, Sandler A. Epidermal growth factor receptor inhibitors and antiangiogenic agents for the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5040–5048
- 44 Mendel DB, Laird AD, Xin X et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327–337
- 45 Socinski MA, Novello S, Brahmer JR et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 650–656
- 46 Brahmer JR, Govindan R, Novello S et al. Efficacy and safety of continuous daily sunitinib dosing in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2007; 25: a7542
- 47 Reck M, Frickhofen N, Gatzemeier U et al. A phase I dose escalation study of sunitinib in combination with gemcitabine + cisplatin for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25: a18057

- 48 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
- 49 Ciardiello F, Bianco R, Caputo R et al. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 784–793
- 50 Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G. Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 116–121
- 51 Kiura K, Nakagawa K, Shinkai T et al. A randomized, double-blind, phase IIa dose-finding study of Vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 386–393
- 52 Natale RB, Bodkin D, Govindan R et al. Vandetanib versus gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a two-part, double-blind, randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2523–2529
- 53 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
- 54 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
- 55 Herbst RS, Sun Y, Korfee S et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 48003
- 56 DeBoer R, Arrieta Ó, Gottfried M et al. Vandetanib plus pemetrexed versus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZEAL). *J Clin Oncol* 2009; 27: a8010
- 57 Natale RB, Thongprasert S, Greco FA et al. Vandetanib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of at least one prior cytotoxic chemotherapy: A randomized, double-blind phase III trial (ZEST). *J Clin Oncol* 2009; 27: a8009
- 58 Sennino B, Falcon BL, McCauley D et al. Sequential loss of tumor vessel pericytes and endothelial cells after inhibition of platelet-derived growth factor B by selective aptamer AX102. *Cancer Res* 2007; 67: 7358–7367
- 59 Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003; 111: 1287–1295
- 60 Pawel J von, Kaiser R, Eschbach C et al. A double blind phase II study of BIBF 1,120 in patients suffering from relapsed advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25: a7635
- 61 Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella F et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: a7002
- 62 Hanna N, Ellis P, Stopfer P, Shapiro D, Gyoryffy S. A Phase I study of continuous oral treatment with the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 together with pemetrexed in previously treated patients with non-small cell lung cancer: P3–091. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S717
- 63 Mross KB, Gmehling D, Frost A et al. A clinical Phase I, pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic study of twice daily BIBF 1120 in advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: a3031
- 64 Tozer GM, Kanthou C, Baguley BC. Disrupting tumour blood vessels. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 423–435
- 65 Blakey DC, Westwood FR, Walker M et al. Antitumor activity of the novel vascular targeting agent ZD6126 in a panel of tumor models. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1974–1983
- 66 Lyden D, Hattori K, Dias S et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001; 7: 1194–1201
- 67 Siemann DW, Shi W. Dual targeting of tumor vasculature: combining Avastin and vascular disrupting agents (CA4P or OXi4503). *Anticancer Res* 2008; 28: 2027–2031
- 68 Dark GG, Hill SA, Prise VE et al. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature. *Cancer Res* 1997; 57: 1829–1834
- 69 Hinnen P, Eskens FA. Vascular disrupting agents in clinical development. *Br J Cancer* 2007; 96: 1159–1165
- 70 Bilenker JH, Flaherty KT, Rosen M et al. Phase I trial of combretastatin a-4 3-phosphate with carboplatin. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1527–1533
- 71 Zwi LJ, Baguley BC, Gavin JB, Wilson WR. Correlation between immune and vascular activities of xanthenone acetic acid antitumor agents. *Oncol Res* 1994; 6: 79–85
- 72 McKeage MJ, Pawel J von, Reck M et al. Randomised phase II study of ASA404 combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 2006–2012
- 73 Jain RK, Duda DG, Sorensen AG. Emerging Paradigms and Potential Biomarkers of Response and Resistance in Antiangiogenic Therapy of Cancer. *Educational Book ASCO*, 2009: 716–721
- 74 Dowlati A, Gray R, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab – an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1407–1412
- 75 Leigh N, Reck M, de Haas S et al. Analysis of biomarkers (BMs) in the AVAIL phase III randomised study of first-line Bevacizumab (Bv) with cisplatin-gemcitabine (CG) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 2009; Suppl, Vol. 7: 558
- 76 Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB et al. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1564–1579
- 77 Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4027–4034
- 78 Reinmuth N, Thomas M, Meister M, Schnabel PA, Kreuter M. Current data on predictive markers for anti-angiogenic therapy in thoracic cancers. submitted to *Eur Res J*
- 79 Cai W, Chen X. Multimodality molecular imaging of tumor angiogenesis. *J Nucl Med* 2008; 49 Suppl 2: 113S–128S
- 80 Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579–591
- 81 Shaked Y, Henke E, Roodhart JM et al. Rapid chemotherapy-induced acute endothelial progenitor cell mobilization: implications for anti-angiogenic drugs as chemosensitizing agents. *Cancer Cell* 2008; 14: 263–273
- 82 Martinelli M, Bonezzi K, Riccardi E et al. Sequence dependent antitumor efficacy of the vascular disrupting agent ZD6126 in combination with paclitaxel. *Br J Cancer* 2007; 97: 888–894
- 83 Reinmuth N, Bischoff H, Kindermann M, Steins M, Thomas M. Vascular Disrupting Agents beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2009; 35: 471–478
- 84 Laurie SA, Gauthier I, Arnold A et al. Phase I and pharmacokinetic study of daily oral AZD2171, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1871–1878
- 85 Heymach J, Paz-Ares L, De Braud F et al. Randomized phase II study of vandetanib (VAN) alone or in combination with carboplatin and paclitaxel (CP) as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25: a7544
- 86 Rizvi NA, Kris MG, Miller VA et al. Activity of XL647 in clinically selected NSCLC patients (pts) enriched for the presence of EGFR mutations: Results from Phase 2. *J Clin Oncol* 2008; 26: a8053
- 87 Schiller JH, Larson T, Ou SH et al. Efficacy and safety of axitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3836–3841
- 88 Schiller JH, Flaherty KT, Redlinger M et al. Sorafenib combined with carboplatin/paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer: A phase I subset analysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: a7194
- 89 Latreille J, Batist G, Laberge F et al. Phase I/II trial of the safety and efficacy of AE-941 (Neovastat) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 231–236
- 90 Miller VA, Wakelee HA, Lara PN et al. Activity and tolerance of XL647 in NSCLC patients with acquired resistance to EGFR-TKIs: Preliminary results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: a8028

- 91 Stewart DJ, Jonker DJ, Goel R *et al.* Final clinical and pharmacokinetic (PK) results from a phase 1 study of the novel N-cadherin (N-cad) antagonist, Exherin (ADH-1), in patients with refractory solid tumors stratified according to N-cad expression. *J Clin Oncol* 2006; 24: a3016
- 92 Sessa C, Perotti A, Maur M *et al.* An enriched phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the N-cadherin (NCAD) cyclic competitive binder exherin (ADH-1) in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: a3042
- 93 Tolcher AW, Forero L, Celio P *et al.* Phase I, pharmacokinetic, and DCE-MRI correlative study of AVE8062A, an antivascular combretastatin analogue, administered weekly for 3 weeks every 28-days. *J Clin Oncol* 2003; 22: a834
- 94 Rustin GJ, Galbraith SM, Anderson H *et al.* Phase I clinical trial of weekly combretastatin A4 phosphate: clinical and pharmacokinetic results. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2815–2822
- 95 Stevenson JP, Rosen M, Sun W *et al.* Phase I trial of the antivascular agent combretastatin A4 phosphate on a 5-day schedule to patients with cancer: magnetic resonance imaging evidence for altered tumor blood flow. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4428–4438
- 96 Dowlati A, Robertson K, Cooney M *et al.* A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 3408–3416
- 97 Cooney MM, Radivoyevitch T, Dowlati A *et al.* Cardiovascular safety profile of combretastatin a4 phosphate in a single-dose phase I study in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 96–100
- 98 Rustin GJ, Bradley C, Galbraith S *et al.* 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), a novel antivascular agent: phase I clinical and pharmacokinetic study. *Br J Cancer* 2003; 88: 1160–1167
- 99 Jameson MB, Thompson PI, Baguley BC *et al.* Clinical aspects of a phase I trial of 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), a novel antivascular agent. *Br J Cancer* 2003; 88: 1844–1850
- 100 de Jonge MJ, van der Gaast A, Planting AS *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of the dolastatin 10 analogue TZT-1027, given on days 1 and 8 of a 3-week cycle in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3806–3813
- 101 Greystoke A, Blagden S, Thomas AL *et al.* A phase I study of intravenous TZT-1027 administered on day 1 and day 8 of a three-weekly cycle in combination with carboplatin given on day 1 alone in patients with advanced solid tumours. *Ann Oncol* 2006; 17: 1313–1319
- 102 Schoffski P, Thate B, Beutel G *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative, administered as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks in patients with advanced refractory cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 671–679
- 103 Beerepoot LV, Radema SA, Witteveen EO *et al.* Phase I clinical evaluation of weekly administration of the novel vascular-targeting agent, ZD6126, in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1491–1498
- 104 Gadgeel SM, LoRusso PM, Wozniak AJ, Wheeler C. A dose-escalation study of the novel vascular-targeting agent, ZD6126, in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2002; 21: a438