

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Hämatologie und Onkologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Frühe Vorhersage des Nichtfortschreitens des
Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms unter
Therapie mit Erlotinib mit [^{18}F]Fluorodeoxyglukose-
und [^{18}F]Fluorothymidin-Positron-Emissions-
Tomographie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Matthias Scheffler
aus Lüdenscheid

Promoviert am 25.07.2012

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Hämatologie und Onkologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Frühe Vorhersage des Nichtfortschreitens des
Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms unter
Therapie mit Erlotinib mit [^{18}F]Fluorodeoxyglukose-
und [^{18}F]Fluorothymidin-Positron-Emissions-
Tomographie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Matthias Scheffler
aus Lüdenscheid

Promoviert am 25.07.2012

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2012.

Gedruckt bei:

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. T. Krieg

1. Berichterstatterin oder Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. J. B. L Wolf
2. Berichterstatterin oder Berichterstatter: Professor Dr. med. M. Dietlein

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützung von den in der Original-Publikation als gleichberechtigte Erstautoren geführten Kollegen sowie aller Koautoren hinsichtlich der Originalpublikation erhalten. Für die Herstellung der Dissertation hinsichtlich der vorliegenden Einleitung und Diskussion habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 23.07.2011

(Matthias Scheffler)

Erklärung zum Eigenanteil an der vorliegenden Dissertation

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Daten wurde von mir in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln erhoben. Als zuständiger Studienarzt dieser Studie war ich für die Rekrutierung der Patienten, deren Behandlung, der Datenerhebung entsprechend den Standards des Arzneimittelgesetzes und der Good Clinical Practice (GCP), der korrekten Durchführung der Studie, der Beurteilung der Sicherheitsaspekte für die Studienteilnehmer für das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der terminlichen Koordination sowie für die korrekte Pharmakovigilanz hauptverantwortlich. Unterstützung bei der Betreuung der Patienten erhielt ich von Frau Dr. Lucia Nogova, Frau Dr. Karin Töpelt, Herrn Dr. Andreas Draube und Herrn Universitätsprofessor Dr. Jürgen Wolf.

In behördlichen Fragen erhielt ich als zwischenzeitlicher Rotant im Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Köln beratende Unterstützung seitens der Kollegen des ZKS. Außerdem unterstützten mich Frau Dr. Lucia Nogova und Frau Irini Papachristou sowie Herr Universitätsprofessor Dr. Jürgen Wolf und Herr Professor Dr. Oliver Cornely bei der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

Die Erhebung der PET-Daten erfolgte ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln von Herrn Professor Dr. Markus Dietlein und Herrn Privatdozent Dr. Carsten Kobe, die der CT-Daten im Institut für Radiologie der Uniklinik Köln. Die ursprüngliche Auswertung der Bilder erfolgte durch Herrn Professor Dr. Markus Dietlein, Frau Professorin Dr. Barbara Krug und mich, die Auswertung aller finalen Daten wurde von Herrn Privatdozent Dr. Thomas Zander und mir durchgeführt. Herr Professor Dr. Egbert Smit, Herr Professor Dr. Ronald Boellaard und Herr Professor Dr. Adriaan Lammertsma, alle von der VU Amsterdam, unterstützten uns bei der Auswertung der Daten. Die zugrunde liegende statistische Kalkulation wurde von Herrn Privatdozent Dr. Martin Hellmich berechnet, der die erhobenen Ergebnisse bestätigte und der verantwortliche Statistiker dieser Studie war.

Die Mutationsanalysen wurden von Herrn Universitätsprofessor Dr. Roman Thomas, Herrn Privatdozent Dr. Thomas Zander und Frau Dr. Silvia Querings im Max-Planck-Institut für neurologische Forschung durchgeführt.

Die Synthese der PET-Tracer wurde von Herrn Professor Dr. Bernd Neumaier vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung geleitet und durchgeführt.

Die ursprüngliche Prüfplanversion und die Patienteninformation wurden von Herrn Privatdozent Dr. Thomas Zander, Frau Dr. Lucia Nogova und Herrn Universitätsprofessor Dr. Wolf geschrieben, Aktualisierungen (sog. Amendments) wurden von mir geschrieben. Sämtliche weitere Dokumente zur Studiendurchführung sowie die Jahressicherheitsberichte zur Behördenvorlage wurden von mir verfasst.

DANKSAGUNG

Besonders danken möchte ich neben allen Koautoren des vorgelegten Manuskripts den Kollegen aus der Lung Cancer Group Cologne, die an der erfolgreichen Realisation des Projektes direkt beteiligt waren: Universitätsprofessor Dr. Jürgen Wolf, Dr. Lucia Nogova, Irini Papachristou und vor allem Privatdozent Dr. Thomas Zander, auch und insbesondere als Mentor in Fragen der Klinischen Forschung.

Aus dem Zentrum für Klinische Studien Köln gilt der Dank für die exzellente Unterstützung und dem Anlernen der nötigen Hintergründe Professor Dr. Oliver Cornely, Dr. Ursula Paulus, Dr. Endrik Limburg, Meike Thurat, Dr. Andrea Grunow, Dr. Nicole Skoetz, Astrid Schwarz sowie aus dem Qualitätsmanagement Dr. Christine Georgias und Drita Meta. Für die exzellente Qualität in der GCP-konformen Datenverarbeitung möchte ich Michaela Stüttgen herzlich danken.

Für die hervorragende Kooperation und die maximale Unterstützung der Kollegen aus der Nuklearmedizin danke ich vor Allem Professor Dr. Markus Dietlein und Privatdozent Dr. Carsten Kobe.

Für viel Geduld geht der Dank an die Kollegen in der Onkologischen Ambulanz des Centrums für Integrierte Onkologie, insbesondere an die CIO-Lotsinnen, Beate Bergatt-Kuhl, Iris Bey und Barbara Starbatty.

Meiner Mutter, Jutta Scheffler, gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	15
1.1	Lungenkrebs - Grundlagen	15
1.1.1	<i>Epidemiologie und Ursachen.....</i>	<i>15</i>
1.1.2	<i>Das fortgeschrittene NSCLC</i>	<i>15</i>
1.1.3	<i>„Klassische“ Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLCs</i>	<i>16</i>
1.2	Zielgerichtete Therapie des NSCLCs	16
1.2.1	<i>Blockierung des epidermalen Wachstumsfaktors.....</i>	<i>16</i>
1.2.2	<i>EGFR-Mutationen und EGFR-TKI-Therapie.....</i>	<i>17</i>
1.2.3	<i>Weitere Mutationen und Resistenzen gegen die TKI-Therapie.....</i>	<i>18</i>
1.3	Bildgebung und Beurteilung des Therapieansprechens	19
1.3.1	<i>RECIST</i>	<i>19</i>
1.3.2	<i>Fluorodeoxyglukose-PET (FDG-PET).....</i>	<i>20</i>
1.3.3	<i>Fluorothymidin-PET (FLT-PET).....</i>	<i>20</i>
1.4	Zielsetzung und Durchführung der ERLOPET-Studie.....	21
1.4.1	<i>Zielsetzung.....</i>	<i>21</i>
1.4.2	<i>Durchführung.....</i>	<i>21</i>
2	Originaltext der Arbeit	22
3	Diskussion	33
3.1	Ergebnisse der Studie.....	33
3.2	Aussichten.....	35
4	Zusammenfassung.....	37
5	Literaturverzeichnis.....	40
6	Weitere Publikationen im Rahmen dieser Dissertation	55
6.1	Originalarbeiten	55
6.2	Übersichtsarbeiten.....	55
7	Lebenslauf.....	57

1 Einleitung

1.1 Lungenkrebs - Grundlagen

1.1.1 Epidemiologie und Ursachen

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsart und mit großem Abstand die häufigste Krebstodesursache. Weltweit versterben jährlich weit mehr als eine Million Menschen an Lungenkrebs und damit an einer Erkrankung, die Anfang des 20. Jahrhunderts noch nahezu unbekannt war (56, 136). Hauptursache für die Entstehung von Lungenkrebs sind zu ungefähr 90% die in inhaliertem Zigarettenrauch enthaltenen Schadstoffe (u. a. polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) und deren Wirkung auf das Genom (8, 11, 48, 102, 118). Während in den Industriestaaten aufgrund (zögerlicher) Antiraucherkampagnen die Mortalität und die Inzidenz von Lungenkrebs minimal rückläufig ist (25, 57), ist weltweit kein Trend in diese Richtung zu verzeichnen: Auch in den kommenden Jahrzehnten wird Lungenkrebs die führende Krebstodesursache bleiben.

1.1.2 Das fortgeschrittene NSCLC

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (englisch non-small cell lung cancer, NSCLC) ist die häufigste Form von Lungenkrebs, etwa 80% aller bösartigen Lungentumoren sind NSCLCs (10). Von den über 30 umschriebenen histopathologischen Unterformen repräsentieren die Adenokarzinome und die Plattenepithelkarzinome (englisch squamous cell carcinoma, SCC) die überwiegende Mehrheit aller NSCLCs (50). Aufgrund noch nicht etablierter Früherkennungsprogramme und des Fehlens einer klinischen Frühsymptomatik wird die Mehrheit aller NSCLCs erst im disseminierten Stadium diagnostiziert. Während in den frühen, lokalisierten Stadien die lokale Therapie mittels Operation und/oder Bestrahlung das Mittel der Wahl darstellt und hier stadienabhängig 5-Jahres-Überlebensraten (5-ÜLR) von 20% - 53% erreicht werden können (57), muss das disseminierte und damit fortgeschrittene NSCLC mit einer systemischen Therapie behandelt werden. Hierbei liegt die 5-ÜLR seit Jahrzehnten bei wenigen Prozenten, und nur 15% der Patienten überleben mehr als zwei Jahre (57).

1.1.3 „Klassische“ Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLCs

Über Jahrzehnte war der Nutzen einer Chemotherapie des inoperablen NSCLCs fraglich und kontrovers diskutiert, ehe eine Metaanalyse über 52 klinische Studien demonstrieren konnte, dass Kombinationstherapien mit dem seit Anfang der 80er-Jahre eingesetzten Cisplatin (15, 17, 38, 60, 94, 138) – im Gegensatz zu zahlreichen aus der Hämatoonkologie bekannten und dort erfolgreich eingesetzten Substanzen (1, 26, 70) - zu einer Prognoseverbesserung durch Chemotherapie bei inoperablen, fortgeschrittenen NSCLC-Patienten führen können; allerdings gehen die bescheidenen, aber statistisch signifikanten Verbesserungen (eine Erhöhung der 1-JÜR um 10% mit einer HR von 0.73) mit einer erhöhten Toxizität einher (84).

Kombinationsschemata mit Platinderivaten gelten seitdem als Standard-Therapie des metastasierten NSCLCs, allerdings war mit Ansprechraten von ungefähr 20% und einem medianen OS von unter einem Jahr schnell ein therapeutisches Plateau erreicht, unabhängig vom verwendeten Kombinationsregime (105). Erst in den Jahren 2000 und 2004 konnten mit dem semisynthetischen Taxan Docetaxel und dem Antifolat Pemetrexed Substanzen evaluiert werden, die einen klinischen Nutzen in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie im Vergleich zu Placebo aufweisen (45, 110). 2009 wurde zusätzlich die Wirksamkeit von Pemetrexed in einer vorgezogenen Zweitlinientherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie demonstriert (24). Neben den Platinderivaten, Taxanen und Pemetrexed stehen zur systemischen Therapie außerdem Gemcitabine und Vinorelbine zur Verfügung (2, 41).

1.2 Zielgerichtete Therapie des NSCLCs

1.2.1 Blockierung des epidermalen Wachstumsfaktors

Durch zunehmendes Wissen über intrazelluläre Signalkaskaden aufgrund sensitiverer molekularbiologischer Analysemethoden konnte der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (engl. „epidermal growth factor receptor“, EGFR) als potentieller Angriffspunkt zielgerichteter Krebstherapie identifiziert werden (4, 42, 124). In der Folge wurde die Entwicklung von Medikamenten mit selektiver Aktivität gegen EGFR forciert (23, 83).

Die Substanzen Gefitinib und Erlotinib, beides orale Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) gegen die intrazelluläre Domäne des EGFRs, wurden schließlich in ihrem Nutzen für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLCs klinisch evaluiert: Während Gefitinib in „randomisierten“ (es wurde jeweils lediglich zwischen zwei Dosierungen Gefitinib

randomisiert und somit nicht mit einem Komparator verglichen) Phase II-Studien nach vorherigen Chemotherapien Ansprechraten (response rates, RR) von 9%-19% zeigte (37, 66), konnte in Phase III-Studien weder ein Überlebensvorteil als Monotherapeutikum nach vorangegangener Chemotherapie noch ein Vorteil durch die Hinzunahme von Gefitinib zur Chemotherapie im Erstlinien-Setting nachgewiesen werden (40, 49, 120).

Auch die Addition von Erlotinib zur Erstlinien-Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLCs konnte keinen Überlebensvorteil aufzeigen (39, 51). Allerdings konnte durch die Gabe als Monotherapie im Zweit- und Drittlinien-Setting eine Verlängerung des Überlebens (6,7 Monate vs 4,7 Monate), eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (2,2 Monate vs 1,8 Monate) sowie eine RR von 8,9% erzielt werden (111), weswegen Erlotinib schließlich zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLCs nach Versagen von ein oder zwei vorangegangenen Chemotherapien zugelassen wurde. Mittlerweile wurde die Indikation zum Einsatz von Erlotinib beim NSCLC um eine frühzeitige Erhaltungstherapie nach Einsatz von Chemotherapie erweitert (14).

Trotz der relativ niedrigen Ansprechraten war beiden Substanzen gemein, dass eine kleine Subgruppe von Patienten besonders gut, d. h. im Sinne einer hohen RR und einem verlängerten Überleben, profitierte, während das Gros der Patienten nur einen marginalen klinischen Nutzen von den TKIs hatte. Die Identifikation der Patienten, die von einer Therapie mit den TKIs profitieren, war somit von entscheidender Bedeutung und stellt auch eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Dissertation dar.

1.2.2 EGFR-Mutationen und EGFR-TKI-Therapie

Die Analyse von Patienten mit klinischem Ansprechen auf die Therapie mit Gefitinib und Erlotinib führte zur Entdeckung der somatischen, sensitivierenden Mutationen im EGFR, v. a. (ca. 90%) als Deletion im Exon 19 (del19) oder als Punktmutation im Exon 21 (L858R) (73, 86, 87, 113). Das Vorhandensein einer der sensitivierenden Mutationen führt zur Änderung der Konformation der Tyrosinkinase des EGFR und somit zu einer gesteigerten Aktivität aufgrund mangelnder autoinhibitorischer Effekte, was zur Aufrechterhaltung der Tumorbilogie notwendig ist (58, 92). Zudem führen die Mutationen zu einer im zweistelligen Bereich erhöhten Bindungsstärke für TKIs, was die Rationale für ihren Einsatz bei Vorhandensein einer sensitivierenden Mutation aufgrund der entstandenen Hypersensitivität verstärkt (142).

In retrospektiven Analysen konnte eine Lebensverlängerung für Patienten mit diesen Mutationen unter Therapie mit Gefitinib oder Erlotinib nachgewiesen werden, die RRs wurden auf 70% - 80% beziffert, was deutlich über denen einer Standard-Chemotherapie liegt

(54, 80, 98). In einer prospektiv angelegten spanischen Studie, in der mehr als 2000 Patienten hinsichtlich ihres Mutationsstatus' und bei Vorliegen einer Mutation hinsichtlich des klinischen Nutzens einer Erlotinib-Therapie analysiert wurden, konnte für mutierte Patienten unter Therapie mit Erlotinib ein PFS von 14 Monaten erzielt werden, was den prädiktiven Wert der Mutationen für das Ansprechen auf EGFR-Inhibition zeigt (100). Das OS lag in dieser Studie bei 27 Monaten.

Eine randomisierte Phase III-Studie, welche randomisiert Gefitinib und Paclitaxel/Carboplatin hinsichtlich der Nichtunterlegenheit Gefitinibs in der Erstlinientherapie bei einer vordefinierten Patientengruppe untersuchte, demonstrierte in einer Subgruppenanalyse der Patienten mit bekanntem Mutationsstatus eine erhöhte Ansprechrate für Gefitinib für mutierte Patienten (71% vs 47%) sowie eine Verlängerung des PFS, während die Ergebnisse für die nichtmutierten Patienten genau gegenläufig waren, mit lediglich 1% RR unter Gefitinib-Therapie (81). Die Ergebnisse, dass EGFR-Mutierte besonders von der Therapie mit Gefitinib profitieren im Vergleich mit Chemotherapie, konnten zusätzlich in einer randomisierten Studie mit mutierten Patienten bestätigt werden (74).

Gefitinib erhielt schließlich die Zulassung für Patienten mit nachgewiesener Mutation, unabhängig von der Behandlungslinie. Während für das Gefitinib bislang kein positiver Effekt für nichtmutierte Patienten nachgewiesen werden konnte, zeigte sich in den Erlotinib-Phase III-Studien, dass auch Patienten ohne nachgewiesener Mutation sowie Patienten mit SCC von einer Therapie mit Erlotinib profitierten (14, 111, 126). Allerdings betrifft dies nur einen kleinen Teil von Patienten in diesen Gruppen.

Die Identifikation dieser Patienten mittels eines prädiktiven Biomarkers analog der EGFR-Mutationen gelang bislang nicht.

1.2.3 Weitere Mutationen und Resistenzen gegen die TKI-Therapie

Mutationen im KRAS-Gen treten de facto niemals zusammen mit einer sensitivierenden EGFR-Mutation auf, führen zu einer primären Resistenz gegen eine Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib hinsichtlich der RR, wohingegen der Einfluss auf PFS und OS nicht endgültig geklärt ist (53, 76, 89, 97, 99).

Leider ist der positive Effekt der EGFR-Blockade mit Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-mutierten Patienten zeitlich begrenzt; in praktisch allen Patienten kommt es früher oder später zu einer Resistenz des Tumors gegen die Therapie. In etwa 50% der resistenten Tumoren kann mit der T790M-Punktmutation eine weitere Mutation im EGFR nachgewiesen werden, welche durch Erhöhung der Affinität des Rezeptors zum ATP, mit dem die TKIs um die Bindung konkurrieren, zur Resistenz führt (6, 27, 63, 65, 67, 88, 143). Neben dieser häufigen

Mutation sind diverse seltenere Resistenzmutationen oder –Mechanismen beschrieben (3, 5, 27, 32, 33, 35, 44, 75, 116).

Als ein weiteres genetisch definiertes Ziel einer TKI-Behandlung des NSCLCs konnten verschiedene Isoformen des EML4-ALK-Fusionsgens identifiziert werden (22, 114). Bei Vorliegen dieser genetischen Aberration führt die Behandlung mit dem TKI Crizotinib zu einer deutlich erhöhten RR (68), wobei auch für diesen Wirkmechanismus bereits Resistenzmutationen beschrieben sind (21). EGFR-Mutation und ALK-Translokation kommen beide im fast identischen Kollektiv vor (Patienten mit Adenokarzinom, die größtenteils wenig oder nie geraucht haben), schließen sich aber bis auf Einzelfälle weitestgehend aus (108).

Insgesamt gibt es mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlicher genetischer Läsionen mit unterschiedlichen Prävalenzen, die z. Zt. hinsichtlich ihrer Bedeutung als potentielle therapeutische Angriffspunkte präklinisch und klinisch evaluiert werden (19, 117, 137). Nahezu alle genannten Läsionen wurden typischerweise in Adenokarzinom-Patienten beschrieben (30). Erst im Dezember 2010 wurde mit der FGFR1-Amplifikation eine genetische Läsion beschrieben, die vornehmlich in SCCs vorkommt und sich im präklinischen Setting durch FGFR1-gerichtete TKIs gezielt angreifen lässt (133).

1.3 Bildgebung und Beurteilung des Therapieansprechens

1.3.1 RECIST

Der Standard für die Beurteilung der Wirksamkeit experimenteller systemischer Therapien in der Behandlung solider Tumoren sind die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in der Version 1.0 (121), die während der Durchführung der vorgestellten Studie publizierte revidierte Version 1.1 konnte sich bislang nicht durchsetzen (31). RECIST gibt als Methodik der Wahl für Lungentumoren die Computertomographie (CT) vor und teilt das Ansprechen auf Therapie strikt nach morphologischen Kriterien ein (eindimensionale Durchmesserbestimmungen); je nach Änderung der Durchmesser wird zwischen Ansprechen (complete response, CR, und partial response, PR), einer Krankheitsstabilisierung (stable disease, SD) und einem Krankheitsprogress (progressive disease, PD) unterschieden. Ansprechen und Stabilisierung müssen jeweils in einem weiteren CT-Scan mindestens vier Wochen später bestätigt werden.

RECIST wurde in erster Linie zur Therapiebeurteilung chemotherapeutischer Regimes entwickelt und trägt der aktuellen Entwicklung hin zur zielgerichteten Therapie mit TKIs

wenig Rechnung, da bei TKIs aufgrund ihrer von der Chemotherapie grundverschiedenen Wirkmechanismen ein klinischer Nutzen sich nicht zwangsweise über eine morphologische Veränderung definiert (7, 78, 95, 123). Da sich aber auch alternative Bestimmungsmethoden wie z. B. die Choi-Kriterien (20) nicht durchsetzen konnten, scheint hierfür aufgrund ihrer Eigenschaft, Stoffwechselvorgänge visualisieren und quantifizieren zu können, die Positron-Emission-Tomographie (PET) besser geeignet zu sein (59, 107, 129).

1.3.2 Fluorodeoxyglukose-PET (FDG-PET)

Mit der FDG-PET-Untersuchung ist es möglich, die Glukoseutilisation des untersuchten Gewebes zu visualisieren und semiquantitativ zu bestimmen. Da Tumormanifestationen in der Regel einen erhöhten Metabolismus aufweisen, können sie mittels FDG-PET detektiert werden, was zu einer Erhöhung der Sensitivität und Spezifität beim Staging vom NSCLC führt (91, 127, 130). Da es sich bei der FDG-PET-Untersuchung um eine noninvasive, metabolische „Echtzeitmessung“ handelt, lag die Überlegung nahe, sie nicht nur zum Staging, sondern auch zur Therapiekontrolle einzusetzen. So konnte schließlich – allerdings mit ganz unterschiedlichen Fragestellungen und unterschiedlichen Medikamenten – für Brustkrebs (101), Sarkome (46, 47, 119), gastrointestinale Stromatumore (119), Gliome (18), Magenkarzinome (29), für das rektale Karzinom (77), für das Pleuramesotheliom (62, 139) und vor allem für das Ösophaguskarzinom und das Karzinom des gastroösophagealen Überganges (12, 72, 85, 131, 134, 135) die Wertigkeit des FDG-PET hinsichtlich der Wirkung der Antitumorthherapie bzw. des klinischen Outcomes demonstriert werden. Für das NSCLC konnten Weber et al. 2003 zeigen, dass die Veränderung der FDG-PET-Aktivität nach einem Zyklus Chemotherapie hinsichtlich der ORR, des PFS und des OS signifikante Korrelationen bietet (132). Eine aktuelle Arbeit weist zudem auf den Nutzen des FDG-PETs in der Prädiktion des Therapieverlaufs von NSCLC-Patienten unter Radiochemotherapie hin (52).

1.3.3 Fluorothymidin-PET (FLT-PET)

Das Thymidin-Analogon FLT ist ein Substrat der Thymidinkinase 1, weswegen es als in vivo Marker für Proliferation angesehen werden kann (112). Dies wird durch Arbeiten gestützt, in denen die hohe Korrelation der FLT-Aktivität mit dem Ki-67 Score als Proliferationsmarker nachgewiesen werden konnte (13, 128). Neben dieser Korrelation konnte in einem Maus-Xenograft-Modell demonstriert werden, dass mittels FLT-PET (nicht aber mittels FDG-PET) die Identifikation und Visualisierung eines Therapieansprechens EGFR-abhängiger Tumore sehr früh unter Erlotinib-Therapie möglich ist und dies den morphologischen Veränderungen

des Tumors (Tumorverkleinerung) deutlich vorausgeht (125). Bei selektierten Patienten mit NSCLC (Adenokarzinom, Nieraucher) konnte dies nach einer Woche Therapie mit Gefitinib bestätigt werden (115), und auch für Patientinnen mit Brustkrebs konnte bereits nach einer Woche Chemotherapie die Veränderung der FLT-Aufnahme mit dem späteren CT-Ansprechen korreliert werden (61).

1.4 Zielsetzung und Durchführung der ERLOPET-Studie

1.4.1 Zielsetzung

In der ERLOPET-Studie sollte prospektiv und exploratorisch der Nutzen der beiden PET-Tracer FDG und FLT zur frühzeitigen Prädiktion eines klinischen Nutzens bei genetisch nicht selektierten NSCLC-Patienten unter Therapie mit Erlotinib und ohne Vortherapie evaluiert werden. Hierzu sollten die Veränderungen der Aktivitäten beider Kontrastmittel nach einer Woche Therapie mit denen vor Beginn der Therapie und anschließend mit dem CT nach sechs Wochen Therapie als Goldstandard verglichen werden. Durch die frühzeitige Identifikation der Patienten, die, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, nicht von der Therapie profitieren, soll gewährleistet werden, dass eine nicht wirksame Therapie nicht zu lang verabreicht wird, sondern frühzeitig das Therapieregime gewechselt werden kann.

1.4.2 Durchführung

Die ERLOPET-Studie wurde von der Lung Cancer Group Cologne (LCGC; Sponsor: Universität zu Köln, vertreten durch Universitätsprofessor Dr. Jürgen Wolf) entsprechend den Anforderungen des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz; AMG) §40-§42 in der jeweils aktuellsten Version, der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen vom Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vom 10.08.2006, der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung; StrSchV) §23 und §24 in der jeweils aktuellsten Version sowie der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung; RöV) §28 in der jeweils aktuellsten Version durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Köln unter der Nummer 06-159 am 14.09.2007 zustimmend bewertet und bei der europäischen Datenbank für Klinische Prüfungen registriert (EudraCT-Nr. 2005-005393-73). Die Genehmigung Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS, Vorlagen-Nr. Z5-22461/2-2006-003) erfolgte am 17.01.2007, die BfArMs (Vorlagen-Nr. 4032894) ebenfalls am 14.09.2007. Unterstützt wurde die Prüfung vom Zentrum für

Klinische Studien (ZKS) Köln; die Finanzierung der Stelle des Antragsstellers wurde im ersten Jahr übernommen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förder-Nr. 01KN0706). Patienten wurden zwischen September 2007 und September 2009 in die Studie eingeschlossen.

2 Originaltext der Arbeit

Die Ergebnisse der ERLOPET - Studie wurden in 2011 im Journal of Clinical Oncology publiziert (Zander, Scheffler, Nogova et al., *Early Prediction of Nonprogression in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Erlotinib using [18F]Fluorodeoxyglucose and [18F]Fluorothymidine Positron Emission Tomography*, J Clin Oncol. 2011 May 1; 29(13):1701-8. Epub 2011 Mar 21.).

Der Originaltext unterliegt den Copyrights der American Society of Clinical Oncology und ist auf den folgenden Seiten beigelegt.

Early Prediction of Nonprogression in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Erlotinib By Using [^{18}F]Fluorodeoxyglucose and [^{18}F]Fluorothymidine Positron Emission Tomography

Thomas Zander, Matthias Scheffler, Lucia Nogova, Carsten Kobe, Walburga Engel-Riedel, Martin Hellmich, Irini Papachristou, Karin Toepelt, Andreas Draube, Lukas Heukamp, Reinhard Buettner, Yon D. Ko, Roland T. Ullrich, Egbert Smit, Ronald Boellaard, Adriaan A. Lammertsma, Michael Hallek, Andreas H. Jacobs, Andreas Schlesinger, Karin Schulte, Silvia Querings, Erich Stoelben, Bernd Neumaier, Roman K. Thomas, Markus Dietlein, and Jürgen Wolf

From the Center for Integrated Oncology Köln Bonn; Clinic for Nuclear Medicine, University Hospital of Cologne; Lung Clinic Merheim, Hospital of Cologne; Institute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University of Cologne; Evangelical Hospital Kalk; Hospital Holweide; Max-Planck Institute for Neurological Research, Cologne; Institute of Pathology, University Hospital Bonn; Johanniter Hospital Bonn, Bonn; European Institute of Molecular Imaging, University of Münster, Germany; and Vrije University Medical Center Amsterdam, the Netherlands.

Submitted September 8, 2010; accepted January 31, 2011; published online ahead of print at www.jco.org on March 21, 2011.

T.Z., M.S., and L.N. contributed equally to this work.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical Trials repository link available on JCO.org.

Corresponding author: Jürgen Wolf, MD, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Köln Bonn, University Hospital of Cologne, 50924 Cologne, Germany; e-mail: juergen.wolf@uk-koeln.de.

© 2011 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/11/2999-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4939

ABSTRACT

Purpose

Positron emission tomography (PET) with both 2'-deoxy-2'-[^{18}F]fluoro-D-glucose (FDG) and 3'-[^{18}F]fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) was evaluated with respect to the accuracy of early prediction of nonprogression following erlotinib therapy, independent from epidermal growth factor receptor (EGFR) mutational status, in patients with previously untreated advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Patients and Methods

Thirty-four patients with untreated stage IV NSCLC were evaluated in this phase II trial. Changes in FDG and FLT uptake after 1 (early) and 6 (late) weeks of erlotinib treatment were compared with nonprogression measured by computed tomography after 6 weeks of treatment, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).

Results

Changes in FDG uptake after 1 week of therapy predicted nonprogression after 6 weeks of therapy with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.75 ($P = .02$). Furthermore, patients with an early metabolic FDG response (cutoff value: 30% reduction in the peak standardized uptake value) had significantly longer PFS (hazard ratio [HR], 0.23; 95% CI, 0.09 to 0.59; $P = .002$) and OS (HR, 0.36; 95% CI, 0.13 to 0.96; $P = .04$). Early FLT response also predicted significantly longer PFS (HR, 0.31; 95% CI, 0.10 to 0.95; $P = .04$) but not OS and was not predictive for nonprogression after 6 weeks of therapy.

Conclusion

Early FDG-PET predicts PFS, OS, and nonprogression after 6 weeks of therapy with erlotinib in unselected, previously untreated patients with advanced NSCLC independent from EGFR mutational status.

J Clin Oncol 29. © 2011 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Sensitizing mutations within the kinase domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR) predict high response rates, prolonged progression-free survival (PFS), and long overall survival (OS) in non–small-cell lung cancer (NSCLC) treated with the EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib and erlotinib.^{1–5} Significantly improved PFS and OS, albeit to a lower extent, have also been shown in patients with EGFR wild-type treated with erlotinib.⁶ Because only a minority of patients without sensitizing EGFR mutations have clinical benefit from erlotinib therapy, identifica-

tion of this susceptible subgroup is a major clinical need to avoid ineffective treatment.

The positron emission tomography (PET) tracer 2'-deoxy-2'-[^{18}F]fluoro-D-glucose (FDG) has been proven to be a valuable tool for predicting tumor response to both conventional chemotherapy⁷ and TKI therapy.^{8–10} 3'-[^{18}F]fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) has been introduced as a new PET tracer in cancer imaging.¹¹ In preclinical models, FLT-PET is suitable for monitoring EGFR-TKI-induced G1 arrest.¹² The first clinical studies suggested that FLT might predict response under antiproliferative chemotherapy¹³ and gefitinib.¹⁴

The primary objective of this prospective trial was to evaluate the accuracy of FDG-PET and FLT-PET after 1 week of first-line erlotinib therapy in unselected patients with advanced NSCLC for early prediction of nonprogression after 6 weeks of therapy.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Patients with advanced NSCLC (International Union Against Cancer [UICC] stage IV) were recruited between September 2007 and September 2009 in a prospective, single-center phase II trial at the University Hospital of Cologne. Inclusion criteria included at least one measurable target lesion, age ≥ 18 years, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 to 2, serum creatinine less than 1.7 mg/dL, no decompensated liver failure, no sign of hyperthyroidism, normal blood glucose levels, and no prior systemic treatment for advanced NSCLC.

All patients gave written informed consent, and the clinical trial was approved by the local ethics committee, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices, the responsible federal state authorities of Northrhine-Westphalia, and the German Authority for Radiation Safety.

Treatment

Erlotinib was administered at a dose of 150 mg once daily. Treatment continued for at least 6 weeks or until progression. In case of erlotinib-induced grade 3 toxicity (according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 [CTCAE]), dosage was subsequently reduced to 100 mg/d and 50 mg/d and discontinued in case of CTCAE grade 4 toxicity. If therapy was interrupted for more than 2 weeks, the patient went off study.

Molecular Analysis

EGFR mutation diagnostics were performed in all patients with samples suitable for molecular analysis. First, for dideoxy chain termination-based sequencing, *EGFR* exons 18 to 21 were amplified by standard nested polymerase chain reaction and bidirectionally sequenced by using the M13 sequencing primers and BigDye Terminator Mix version 3.1 (Applied Biosystems, Carlsbad, CA) on the ABI 3730 DNA Sequencer (Applied Biosystems). Second, five different pyrosequencing assays were carried out on a PSQ HS96A instrument by using PSQ HS96A single nucleotide polymorphism reagents (PyroMarkQ96MD; Qiagen, Hilden, Germany). Third, we performed massively parallel sequencing by using GS FLX Standard or GS FLX Titanium chemistry according to standard protocols (Roche Diagnostics, Penzberg, Germany). *KRAS* exons 2 and 3 were amplified by using standard nested polymerase chain reaction and were bidirectionally sequenced by using BigDye Terminator Mix version 3.1 (Applied Biosystems). Copy number analysis was performed by using standard techniques.¹⁵

Image Analysis

FDG and FLT scans were performed within 10 days prior to the start of therapy and 1 and 6 weeks after the start of erlotinib therapy. FDG and FLT were synthesized as described.^{16,17} PET images were obtained by using an ECAT EXACT 47 scanner (CTI/Siemens, Munich, Germany) after 6 hours of fasting. Acquisition of PET scans started 60 minutes after injection of 370 MBq FDG and 300 MBq FLT, respectively. The attenuation-corrected scan trajectory covered 90 cm (six bed positions: 5 minutes emission, 3 minutes transmission). All scans were normalized by using body mass, and they were corrected for decay, dead time, scatter, and random coincidences and reconstructed by using ordered subset expectation maximization. The same scanner, the same protocol for acquisition, and the same software for reconstruction were used for all patients. For primary end point analysis, the standardized uptake value peak (SUV_{peak}) was estimated for each lesion by using a 1.2-cm diameter fixed sized circle centered around the tumor area with the highest uptake. The lesions with the highest SUVs were selected. For background control, the mean SUV and its standard deviation were measured in a 3-cm region of interest in the right liver lobe for all PET analyses. In all patients,

SUV_{peak} of the maximum baseline lesion in FDG-PET was at least 1.5 times the mean baseline liver SUV plus two standard deviations. In FLT-PET, this background control is not suitable because of the high unspecific liver uptake.^{18,19}

For further evaluation of different PET parameters, five or fewer lesions (lesions with the highest SUV) were analyzed with no more than two lesions per organ by using the sum of these SUVs for each time point and patient. In addition to SUV_{peak} , the maximum SUV (SUV_{max}) was assessed.

Assessment was performed with computed tomography (CT) by using a 16-slice multidetector CT scanner (Brilliance 16, Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands) within 10 days (range, 0 to 10 days) before start of treatment, at week 7, and every 12 weeks thereafter. CT scans (collimation 16×1.5 mm) were performed 60 seconds after administration of 100 mL of intravenous contrast material (Accupaque 350, GE Healthcare, Munich, Germany).

Response Assessment Based on CT

In an independent radiologic review blinded to PET results, response was assessed according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.0 (RECIST 1.0).²⁰ Nonprogression (ie, partial response [PR], complete response, or stable disease [SD]) was confirmed ≥ 4 weeks later. Six patients who died between these CT scans were classified as having progressive disease (PD).

Response Assessment Based on PET

Lesions with the highest SUVs in FDG and FLT scans were coregistered. For each patient, the SUV of the lesion with the highest SUV at baseline was compared with the SUV of the lesion with the highest SUV in the respective follow-up PET analysis. According to the Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) guidelines, reduction in FDG or FLT uptake of $\geq 30\%$ was defined as metabolic response.²¹ In addition, for FDG-PET, an absolute difference of 0.8 SUVs was required for metabolic response. Because the mean SUV_{peak} for FLT was 50% of the mean SUV_{peak} of FDG, we required an absolute difference of 0.4 in FLT-PET for defining a patient as a metabolic responder. Comparability of data was determined by comparing mean liver SUVs. In a further exploratory analysis, a 20% reduction in SUV was defined as metabolic response according to the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) criteria.²²

Statistical Analysis

Assuming that a proportion of 60% of patients would progress and that the true area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) is 0.75 to 0.80, we calculated a sample size of 27 to 40 evaluable patients to reach a power of 0.8 at a type I error of 0.05. Thus, accounting for a dropout rate of up to 30%, a total of 40 patients was defined as the number of patients that needed to be enrolled. PFS and OS were defined as the time between start of medication and progression or death, respectively.

Predictive accuracy of FDG-PET and FLT-PET with respect to nonprogression in CT was evaluated by using ROC analysis (area under the ROC curve). The optimal cutoff for reduction in SUV_{peak} was obtained at the point of the maximum Youden index. Analysis of PFS and OS was performed by using Kaplan-Meier estimates and the log-rank test. Hazard ratios (HRs) were calculated by using univariate Cox regression. A multiple Cox regression was performed.

The Kruskal-Wallis test was used to compare changes in SUV between the different response groups (PR, SD, PD). The Wilcoxon test was used when only two groups were compared (eg, *EGFR* wild-type ν *EGFR* mutant). For secondary exploratory objectives of the trial, correction for multiple testing was used only for connected analysis (eg, *EGFR* wild-type ν *EGFR* mutant and PR ν non-PR).

RESULTS

Patient Characteristics

Between September 2007 and September 2009, 40 patients were enrolled onto the trial. All patients underwent baseline CT, FLT-PET, and FDG-PET. Three patients did not have follow-up PET scans after 1 week of treatment because of rapid clinical deterioration leading to

death. One other patient did not appear at the FLT-PET appointment after 1 week of treatment, without missing FDG-PET scans. Two patients stopped erlotinib treatment because of adverse effects (according to CTCAE, rash grade 3, increase of liver enzymes grade 3) for more than 2 weeks and were excluded according to the protocol. One patient received radiation treatment beginning in week 2 of erlotinib treatment and therefore could not be included in the analysis. Consequently, 34 patients (17 women and 17 men for FDG; 16 women and 17 men for FLT) with stage IV disease and a mean age of 61 years (range, 39 to 77 years) were included in the final analysis. Most patients had ECOG status 0 or 1 (88.2%; $n = 30$) and 26 of 34 tumors were adenocarcinomas (Table 1). Four patients showed confirmed PR (11.8%), seven confirmed SD (20.6%), and 23 confirmed PD (67.6%) in CT scans after 6 weeks of treatment. Diagnostic material (formalin-fixed paraffin-embedded biopsies, stained cytospins) was available for 28 of these 34 patients. *EGFR* mutation analyses showed four sensitiz-

ing *EGFR* mutations (three deletions in exon 19, one L858R) and three mutations in *KRAS*. Three patients with *EGFR* mutations had PR, and the remaining patient had SD. In another patient with PR, diagnostic material was not suitable for mutation detection. Two patients with *KRAS* mutations experienced PD, and one experienced SD. Overall, only one patient demonstrated an amplification of *EGFR* that simultaneously harbored an *EGFR* mutation (Data Supplement).

Early FDG and FLT Response Versus Response According to RECIST

FDG-PET and FLT-PET were performed between 9 and 0 days (mean 2 days) before start of therapy (baseline), after 5 to 14 days (mean 8 days) after initiation of treatment (early), and after 40 to 61 days (mean 45 days) after start of erlotinib (late). The time interval between injection of FDG and acquisition of data was 59 ± 15 (standard deviation) minutes and 59 ± 16 minutes for FLT. For a single patient, the time between injection and scanning in all cases differed by less than 15 minutes. In mean 366 ± 29 MBq FDG and 315 ± 83 MBq FLT were injected. Before FDG-PET scanning, blood glucose was 123 ± 22 mg/dL.

Nonprogression after 6 weeks of treatment was significantly more frequent ($P = .007$, Fisher's exact test) in patients with an early metabolic response ($\geq 30\%$ reduction in SUV_{peak}) in FDG-PET (Fig 1A). Only two of eight patients with early metabolic response (FDG) demonstrated progressive disease on CT scans at week 7. Two patients with nonprogression showed a decrease of at least 25% (29% and 28%) in SUV_{peak} . None of the patients with metabolic response demonstrated a single lesion with an increase in FDG uptake after 1 week of treatment or a new lesion. The absolute SUV_{peak} reduction was ≥ 0.8 in all patients with a $\geq 30\%$ reduction in early FDG-PET. All three patients with nonprogression (according to CT) who showed no change or an increase in FDG uptake after 1 week of treatment demonstrated SD according to RECIST despite a slight increase in tumor size. Two of these patients died soon after response assessment (4.8 and 5.4 months after start of therapy). The third patient had a slow-growing tumor and reached criteria for PD after 7 months. By using ROC analysis, the AUC for prediction of nonprogression by early FDG-PET was 0.75 (95% CI, 0.53 to 0.97; $P = .02$), translating into maximal specificity of 0.91 and sensitivity of 0.73 for nonprogression at a cutoff of 26% reduction in SUV_{peak} (Fig 1B).

Four of six patients with an early FLT response ($\geq 30\%$ reduction in SUV_{peak}), all having an absolute reduction of ≥ 0.4 , were nonprogressive after 6 weeks of treatment ($P = .15$, Fisher's exact test; Fig 1C). The maximum Youden index was low because of low sensitivity for nonprogression (AUC, 0.59; 95% CI, 0.37 to 0.81; $P = .39$; Fig 1D).

A significant difference in the change of SUV_{peak} between PR, SD, and PD was observed for early FDG-PET (Fig 2A), but not for early FLT-PET (Fig 2B). Furthermore, patients with *EGFR* mutations showed a significant reduction of SUV_{peak} for FDG (Fig 2C), but not FLT (Fig 2D) after 1 week of treatment. No patient with *KRAS* mutation showed a decrease of greater than 30% in SUV_{peak} after 1 week of treatment. The AUC for early prediction of PR was 0.938 ($P = .005$) for SUV_{peak} in early FDG-PET and was not significant for FLT-PET analysis. In the exploratory analysis using SUV_{max} of the maximum lesion as well as when using the sum of the SUV_{peak} and SUV_{max} , early FDG-PET also significantly predicted nonprogression (data not shown). No patient with a metabolic response demonstrated single lesions with an increase in SUV (Data Supplement).

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	No.
Age, years	
Median	61
Range	38-77
Sex	
Female	17
Male	17
ECOG performance status	
0	15
1	15
2	4
Histology	
Adenocarcinoma	26
Squamous cell carcinoma	4
Large cell carcinoma	1
Bronchioloalveolar carcinoma	3
Response (RECIST)	
PR	4
SD	7
PD	23
Early FDG-PET response	
mPR	8
non-mPR	26
Early FLT-PET response	
mPR	6
non-mPR	27
FDG SUV_{peak} baseline	
Mean	6.94
Range	1.8-14.1
FDG SUV_{peak} week 2	
Mean	6.03
Range	1.7-12.7
FLT SUV_{peak} baseline	
Mean	3.47
Range	1.0-7.3
FLT SUV_{peak} week 2	
Mean	3.12
Range	0.7-7.5

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; mPR, metabolic response; FDG, 2'-deoxy-2'-[^{18}F]fluoro-D-glucose; PET, positron emission tomography; FLT, 3'-[^{18}F]fluoro-3'-deoxy-L-thymidine; SUV_{peak} , standardized uptake value peak.

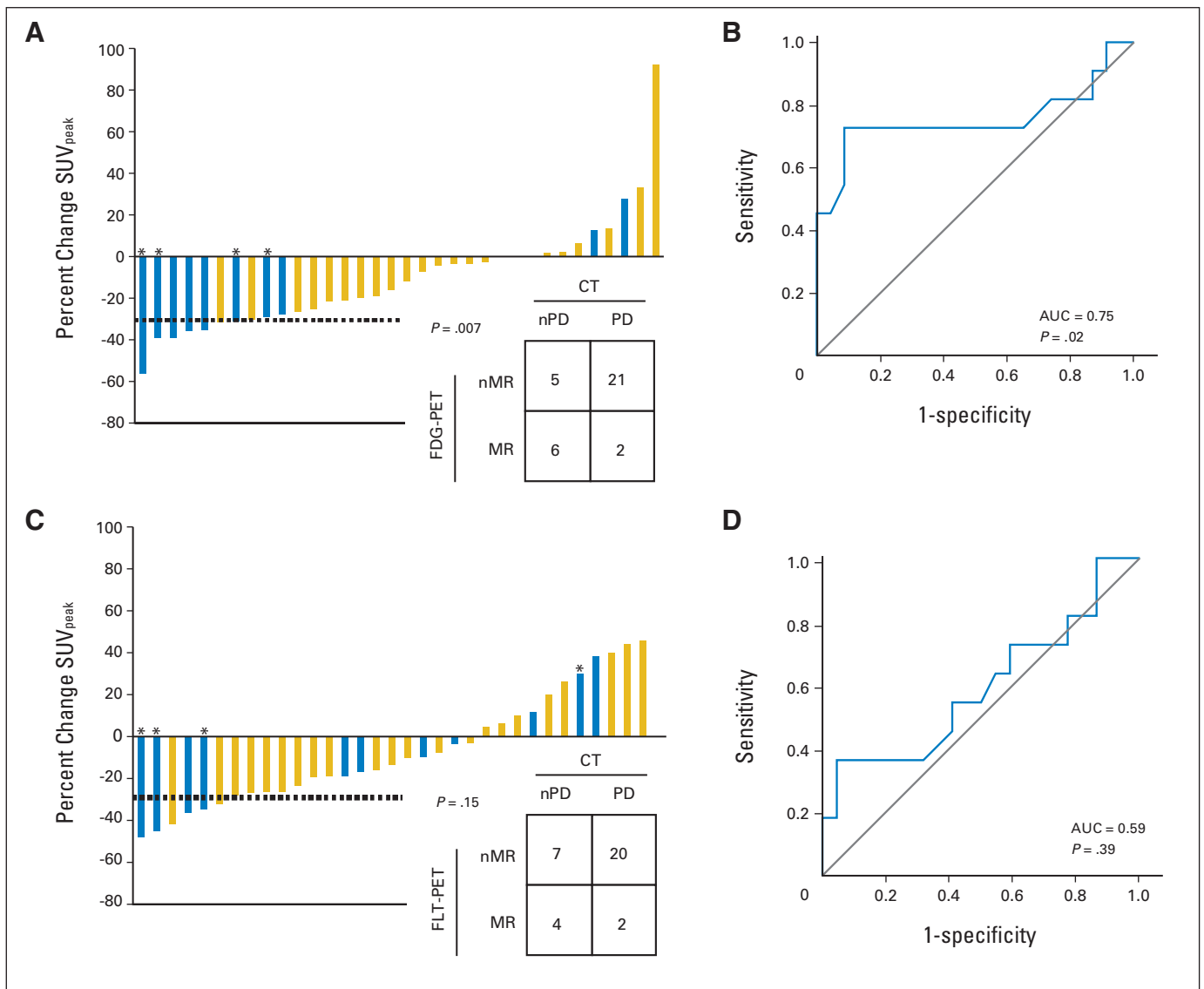


Fig 1. Reduction in 2'-deoxy-2'-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) uptake is associated with nonprogression. (A) Waterfall plot of early changes in FDG uptake. (B) Receiver operating characteristic curve analysis by using early changes in FDG uptake and nonprogression. (C) Waterfall plot of early 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) uptake. (D) Receiver operating characteristic curve analysis by using early changes in FLT uptake and nonprogression. Blue bars represent patients with nonprogression according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.0 (RECIST 1.0; partial response plus stable disease). Gold bars represent patients with progression according to RECIST 1.0. Gray lines (B, D) represent random AUC. (*) Epidermal growth factor receptor mutation. Dotted line, cutoff for metabolic response (30%). SUV_{peak}, standardized uptake value peak; PET, positron emission tomography; MR, reduction in SUV_{peak} ≥ 30%; nMR, reduction in SUV_{peak} < 30%; CT, computed tomography; nPD, partial response plus stable disease; PD, progressive disease; AUC, area under the receiver operating characteristic curve.

Early and Late FDG and FLT Response Versus PFS

As expected, sensitizing *EGFR* mutations ($n = 4$) were associated with prolonged PFS (6.4 months; 95% CI, 0.0 to 13.7 months ν 1.6 months; 95% CI, 1.5 to 1.6 months; HR, 0.30; 95% CI, 0.09 to 1.00; $P = .04$). More importantly, patients with an early metabolic (FDG) response ($n = 8$) showed prolonged PFS (7.8 months; 95% CI, 2.0 to 13.5 months ν 1.5 months; 95% CI, 1.5 to 1.7 months; HR, 0.23; 95% CI, 0.09 to 0.59; $P = .002$; Fig 3A). This was true even when patients with *EGFR* mutations were excluded from the analysis ($P = .02$). Similarly, a significantly prolonged PFS was observed in patients with an early FLT response (6.0 months; 95% CI, 0.0 to 20 months ν 1.6 months; 95% CI, 1.5 to 1.6 months; HR, 0.31; 95% CI, 0.10 to 0.95; $P = .04$; Fig 3B). When

using a 20% reduction in SUV to identify metabolic responders (EORTC criteria²²), comparable results were obtained, although they were less significant for early FDG-PET (HR, 0.45; $P = .032$). In the analysis using the SUV_{max} or the sum of SUV_{peak} and SUV_{max}, early metabolic response also identified a group of patients with significantly better PFS (data not shown).

There was a trend for an association between late metabolic response in FDG-PET and improved PFS, although it was nonsignificant (Fig 3C). Late FLT response was not associated with improved PFS (Fig 3D). No other clinical variable (age, histology, ECOG performance score) was associated with PFS. The multiple Cox regression analysis therefore included *EGFR* mutation, early FLT-PET, and early FDG-PET. In this analysis, only early FDG

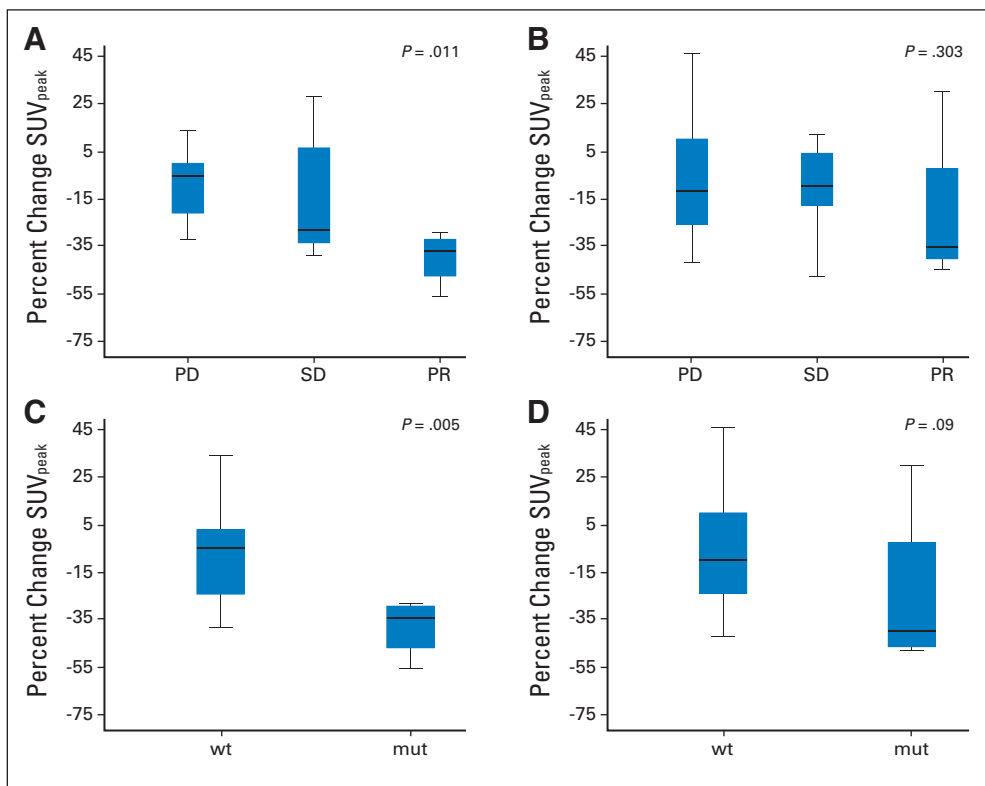


Fig 2. Box plots depicting changes in (A) 2'-deoxy-2'-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) uptake and (B) 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) uptake in patients with partial response (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD). (C) Box plots depicting changes in FDG uptake in epidermal growth factor receptor wild-type (wt) and mutant (mut) tumors. (D) Box plots depicting changes in FLT uptake between epidermal growth factor receptor wt and mut tumors. *P* values in (A) and (B) were obtained by using the Kruskal-Wallis test and in (C) and (D) by using the Wilcoxon test. The shaded blue box represents the 25th to 75th percentile; the whiskers represent the 5th to 95th percentile; the median is represented by horizontal line within shaded blue box. SUV_{peak}, standardized uptake value peak.

response was significantly associated with PFS ($P = .02$). In summary, early metabolic FDG response is associated with improved PFS.

Early FDG and FLT Response Versus OS

Improved PFS observed in patients with an early FDG response was followed by prolonged OS (16.1 months; 95% CI, 15.1 to 17.0 months *v* 3.4 months; 95% CI, 1.3 to 5.5 months; HR, 0.36; 95% CI, 0.13 to 0.96; $P = .04$; Fig 4A) but not in patients with an early FLT response (OS, 16.0 months; 95% CI, 0.0 to 44.5 months *v* 4.9 months; 95% CI, 1.5 to 8.3 months; HR, 0.56; 95% CI, 0.19 to 1.67; $P = .3$; Fig 4B). Metabolic response in late FDG-PET (Fig 4C) and FLT-PET (Fig 4D) was not associated with prolonged survival. By using a 20% cutoff, no significant difference in the survival of either patient group was observed.

Patients with nonprogression (CT scans) demonstrated improved survival (16.0 months; 95% CI, 7.7 to 24.3 months *v* 3.3 months; 95% CI, 1.8 to 4.9 months; HR, 0.40; 95% CI, 0.16 to 0.93; $P = .03$). Median OS in the nonprogressive group, as defined by CT staging, was in the same range as that in patients with an early metabolic response in FDG-PET. In the analysis using the SUV_{max} or the sum of SUV_{peak} and SUV_{max}, early metabolic response in FDG-PET was also predictive for prolonged survival (data not shown).

DISCUSSION

In this study, FDG-PET and FLT-PET were prospectively evaluated, to the best of our knowledge for the first time, and compared

regarding prediction of therapy outcome in patients with NSCLC who were treated with an EGFR TKI. The main finding is that a metabolic response measured by using FDG-PET as early as 1 week after initiation of first-line erlotinib treatment in unselected advanced NSCLC identifies patients with nonprogression after 6 weeks of treatment who show significantly improved PFS and OS.

Sensitizing *EGFR* mutations in NSCLC predict high therapeutic efficacy of EGFR TKIs.¹⁻⁵ In addition, patients without *EGFR* mutations treated with erlotinib in relapse or as maintenance therapy after first-line chemotherapy have prolonged PFS and OS compared with those treated with placebo.^{6,23} These observations in patients with wild-type *EGFR* may be the result of insufficient efficacy of *EGFR* mutation testing and/or of anti-wild-type EGFR effects of erlotinib.

In this trial, patients with sensitizing *EGFR* mutations showed a significant reduction of SUV_{peak} in early FDG-PET. One patient experienced a PR and an early metabolic response, arguing in favor of the presence of an *EGFR* mutation. Unfortunately, for that patient, the diagnostic specimen (cytology) did not allow mutation diagnostics. Thus, the high sensitivity of an early FDG-PET for the presence of *EGFR* mutations may circumvent logistic and technical problems of *EGFR* mutation detection and might be an additional tool for identifying patients with tumors that depend on EGFR. Identification of *EGFR* mutations has also been suggested for gefitinib treatment in a small patient cohort ($n = 5$).⁸

So far, no molecular marker has been discovered that enables identification of the *EGFR* wild-type patient subgroup that benefits from erlotinib treatment. In our trial, of the eight patients with an early metabolic response, seven had tumor material that was suitable for

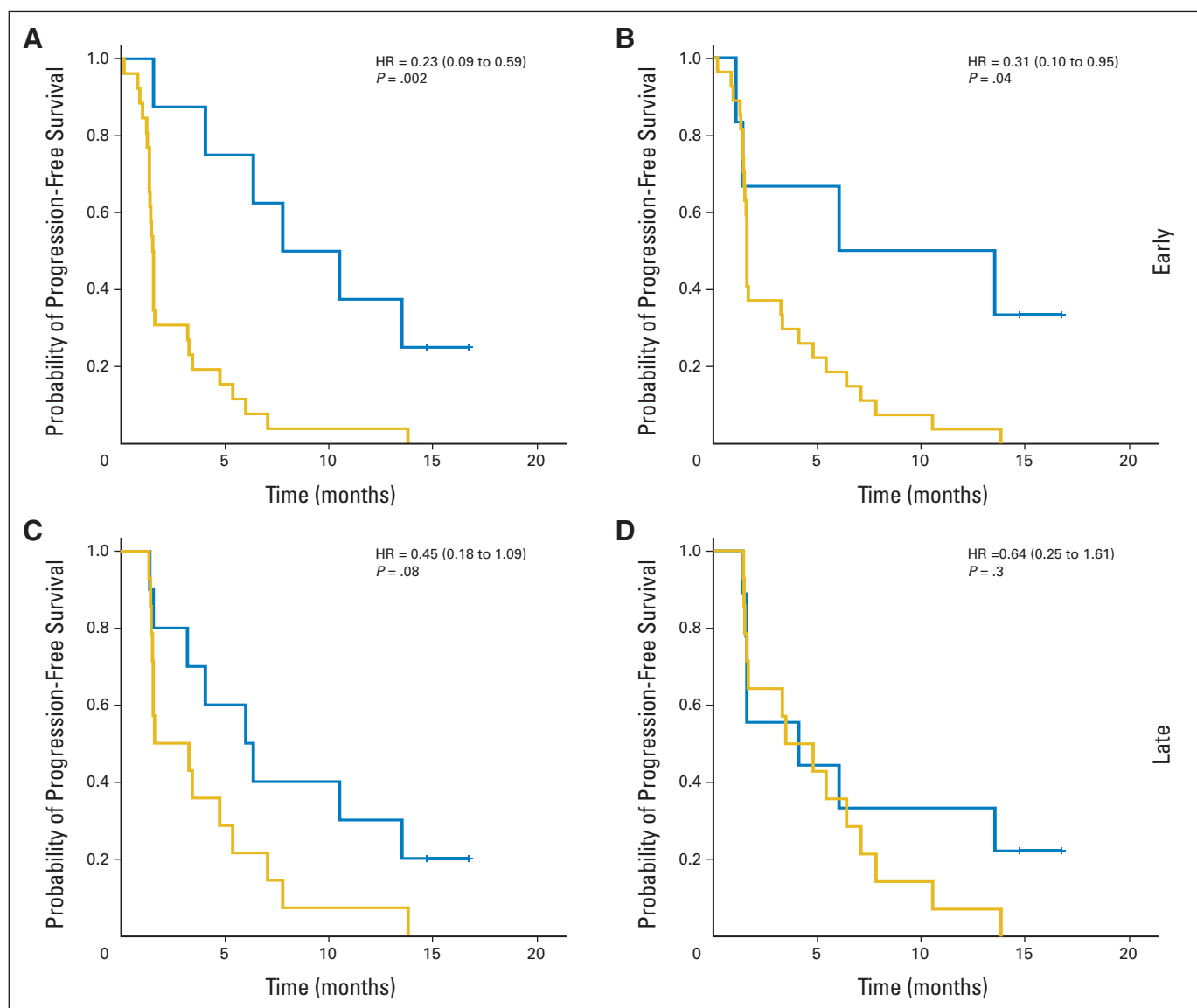


Fig 3. Early reduction in (A) 2'-deoxy-2'-[^{18}F]fluoro-D-glucose FDG and (B) 3'-[^{18}F]fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) uptake is associated with longer progression-free survival. Late reduction in (C) FDG and (D) FLT positron emission tomography is not associated with progression-free survival. A cutoff of $\geq 30\%$ reduction in standardized uptake value peak (SUV_{peak}) was used for classifying patients. Blue lines, metabolic response; gold lines, nonmetabolic response. HR, hazard ratio.

molecular analysis. Even by using massive parallel sequencing, *EGFR* mutations were detected in only three of these patients. One patient with squamous cell carcinoma without *EGFR* mutation who experienced a remarkably long PFS of 10.5 months was among these eight patients with early metabolic response in FDG-PET.

From these data it may be concluded that a small proportion of patients without detectable *EGFR* mutation, but with benefit from erlotinib treatment, can be identified by early FDG-PET. Interestingly, prolonged PFS could be demonstrated not only in the total group of patients with an early FDG response, including the four patients with *EGFR* mutations, but also in a subgroup of patients without *EGFR* mutation who had metabolic response in early FDG-PET.

In our trial, early FLT response was not predictive for identifying patients with *EGFR* mutations with response or with SD, although

such an association has been described in a group of Asian nonsmoking patients with adenocarcinomas.¹⁴

In summary, on the basis of the findings of this study, early response monitoring with FDG-PET, even without knowledge of the *EGFR* mutation status, appears to be a tool for identifying patients with clinical benefit from erlotinib therapy. The clinical value of FDG-PET for early identification of patients with benefit from erlotinib needs to be confirmed in larger patient cohorts.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked

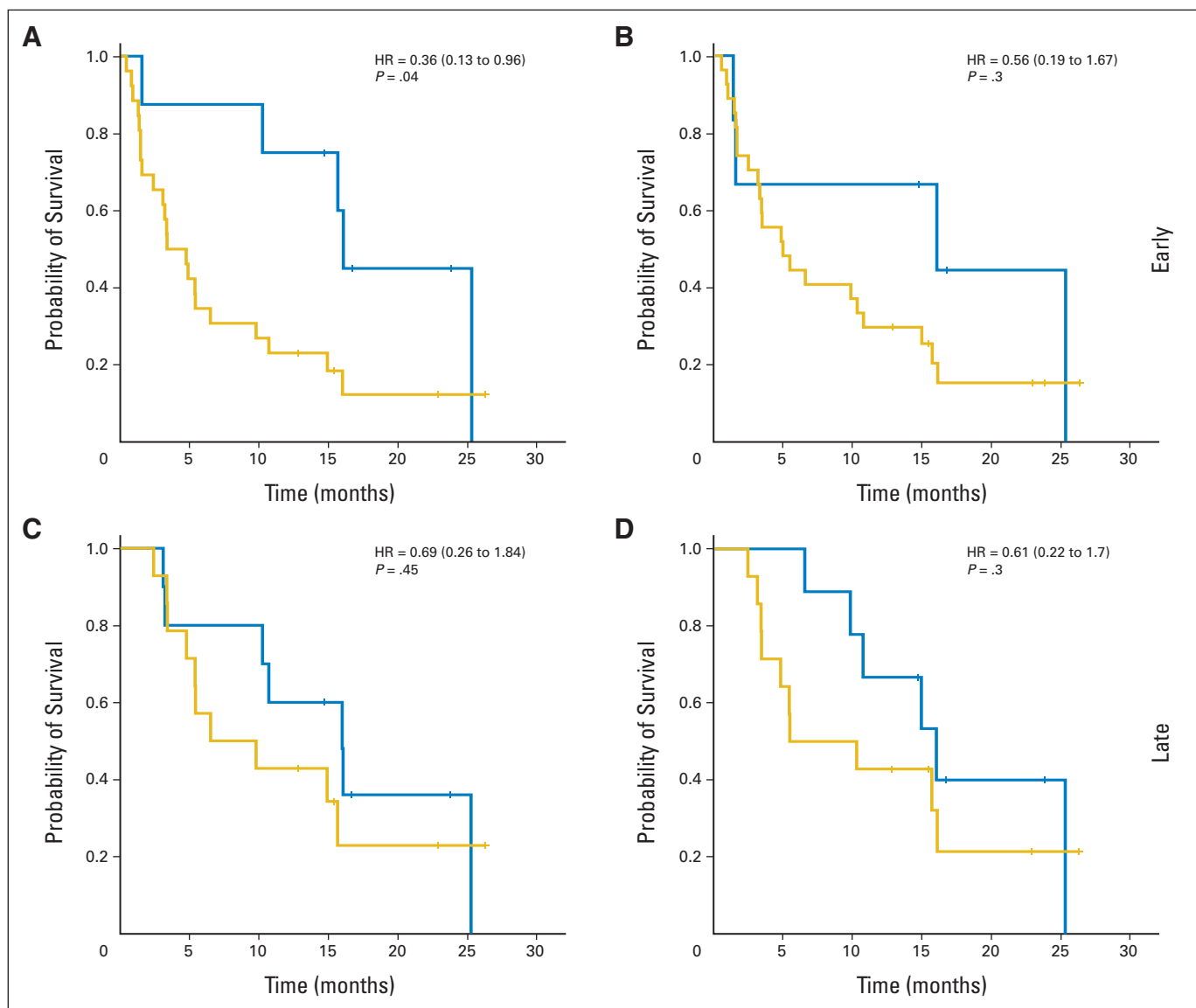


Fig 4. Early reduction in (A) 2'-deoxy-2'-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) uptake is associated with longer overall survival but early reduction in (B) 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) uptake is not. Late reductions in (C) FDG and (D) FLT positron emission tomography are not associated with overall survival. A cutoff of $\geq 30\%$ reduction in standardized uptake value peak was used for classifying patients. Blue lines, metabolic response; gold lines, nonmetabolic response. HR, hazard ratio.

with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: None **Consultant or Advisory Role:** Matthias Scheffler, Boehringer Ingelheim (C); Reinhard Buettner, Roche (C); Michael Hallek, Roche (C); Roman K. Thomas, Roche (C), AstraZeneca (C), Boehringer Ingelheim (C), ATLAS Biolabs (C), Johnson & Johnson (C); Jürgen Wolf, Roche (C), AstraZeneca (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** Thomas Zander, Eli Lilly, Roche; Matthias Scheffler, Boehringer Ingelheim; Karin Toepelt, Roche; Reinhard Buettner, Roche; Michael Hallek, Roche; Roman K. Thomas, sanofi-aventis, Merck, Bayer Pharmaceuticals; Jürgen Wolf, Roche, AstraZeneca **Research Funding:** Michael Hallek, Roche; Roman K. Thomas, AstraZeneca; Jürgen Wolf, Roche **Expert Testimony:** None **Other Remuneration:** Lucia Nogova, Roche; Karin Schulte, Merck Serono

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Thomas Zander, Matthias Scheffler, Lucia Nogova, Irini Papachristou, Roland T. Ullrich, Andreas H. Jacobs, Roman K. Thomas, Markus Dietlein, Jürgen Wolf

Administrative support: Irini Papachristou, Andreas Draube, Erich Stoelben

Provision of study materials or patients: Walburga Engel-Riedel, Karin Toepelt, Lukas Heukamp, Yon D. Ko, Andreas Schlesinger, Karin Schulte, Erich Stoelben

Collection and assembly of data: Thomas Zander, Matthias Scheffler, Lucia Nogova, Carsten Kobe, Walburga Engel-Riedel, Irini Papachristou, Karin Toepelt, Andreas Draube, Lukas Heukamp, Reinhard Buettner, Yon D. Ko, Egbert Smit, Michael Hallek, Andreas Schlesinger, Karin Schulte, Silvia Querings, Erich Stoelben, Bernd Neumaier, Markus Dietlein, Jürgen Wolf

Data analysis and interpretation: Thomas Zander, Matthias Scheffler, Lucia Nogova, Carsten Kobe, Martin Hellmich, Irini Papachristou, Egbert Smit, Ronald Boellaard, Adriaan A. Lammertsma, Erich Stoelben,

Roman K. Thomas, Markus Dietlein, Jürgen Wolf

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

REFERENCES

1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380-2388, 2010
2. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al: Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 361:958-967, 2009
3. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004
4. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-2139, 2004
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947-957, 2009
6. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 11:521-529, 2010
7. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al: Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: Prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 21:2651-2657, 2003
8. Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, et al: Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 59:203-210, 2008
9. Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, et al: Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 27:439-445, 2009
10. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al: 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 39:2012-2020, 2003
11. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al: Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 4:1334-1336, 1998
12. Ullrich RT, Zander T, Neumaier B, et al: Early detection of erlotinib treatment response in NSCLC by 3'-deoxy-3'-[F-18]fluoro-L-thymidine ([F]FLT) positron emission tomography (PET). *PLoS One* 3:e3908, 2008
13. Kenny L, Coombes RC, Vigushin DM, et al: Imaging early changes in proliferation at 1 week post chemotherapy: A pilot study in breast cancer patients with 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1339-1347, 2007
14. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al: [18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 14:7423-7429, 2008
15. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:643-655, 2005
16. Buck AK, Halter G, Schirrmeyer H, et al: Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 44:1426-1431, 2003
17. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G: Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 27:235-238, 1986
18. Kenny LM, Vigushin DM, Al-Nahhas A, et al: Quantification of cellular proliferation in tumor and normal tissues of patients with breast cancer by [18F]fluorothymidine-positron emission tomography imaging: Evaluation of analytical methods. *Cancer Res* 65:10104-10112, 2005
19. Pio BS, Park CK, Pietras R, et al: Usefulness of 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol* 8:36-42, 2006
20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
21. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al: From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50:122S-150S, 2009 (suppl 1)
22. Young H, Baum R, Cremerius U, et al: Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations—European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 35:1773-1782, 1999
23. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al: Erlotinib in lung cancer: Molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 353:133-144, 2005

Acknowledgment

We thank Meike Thurat for administrative support.

Supported by German Cancer Aid as part of the Interdisciplinary Oncology Centers of Excellence program of the Center for Integrated Oncology Köln Bonn, by Grants No. 01GS08100 and 01GS08101 (J.W. and R.K.T.) from the German Federal Ministry of Research and Education (BMBF) as part of the National Genome Research Network program, and by Grant No. 01KN0706 (M.S.) from BMBF. Erlotinib was supplied by Roche.

3 Diskussion

3.1 Ergebnisse der Studie

In dieser klinischen Prüfung wurden erstmals FDG und FLT als PET-Kontrastmittel vergleichend hinsichtlich ihrer Möglichkeit, den Therapieverlauf von NSCLCs unter Therapie mit Erlotinib prädiktiv vorhersagen zu können, verglichen. Der im Prüfplan definierte primäre Endpunkt war dabei die „Area under the ROC curve“, welche die Genauigkeit (engl. accuracy) eines diagnostischen Testverfahrens quantifiziert. Für FDG-PET konnte statistisch signifikant ($p=0.02$) die geforderte AUC von 0.75 hinsichtlich der Diskrimination zwischen Krankheitsprogress oder Nicht-Progress erreicht werden. Für das FLT-PET dagegen betrug die AUC lediglich 0.59 bei einem p-Wert von 0.39.

Dies überrascht zunächst angesichts der aufgrund präklinischer Beobachtungen formulierten Rationale, FLT könne den durch Erlotinib induzierten G1-Arrest im Zellzyklus spezifischer visualisieren als FDG und somit der geeignetere PET-Tracer für diese Fragestellung sein (82, 125). Dennoch wurden die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit in der Zwischenzeit durch eine gleichzeitig rekrutierende australisch-amerikanische Studie mit 74 Patienten, die Erlotinib als Zweitlinientherapie erhielten, nahezu identisch bestätigt (9, 79). Während die prozentualen Veränderungen der FDG-Aufnahme signifikant zwischen Krankheitsprogress (engl. progressive disease, PD), Krankheitsstabilisierung (engl. stable disease, SD) und Ansprechen (engl. partial response, PR) unterscheiden konnten ($p=0.011$), war dies für die FLT-Aufnahme nicht der Fall ($p=0.303$).

Sensitivierende EGFR-Mutationen sind die stärksten Prädiktoren für RR und PFS unter EGFR-TKI-Therapie des NSCLCs (36, 74, 81). Daneben gibt es aber auch Patienten, die ohne Nachweis einer Mutation von einer Therapie mit Erlotinib profitieren (14, 28, 122). Diese Patienten erreichen meistens keine PR, sondern profitieren vor allem durch ein verlängertes PFS. Als Zielparameter der Prädiktion wurde daher „nonprogression“ gewählt, um Patienten ohne Mutation und möglicherweise einer SD mit verlängertem PFS mit zu erfassen, da die Identifikation dieser Patienten bislang nicht möglich war. Zudem bestehen bei der Mutationsanalyse diverse Schwierigkeiten, von der unzureichenden Sensitivität der Analysemethoden hin zu nicht vorhandene oder für eine Weiterbearbeitung qualitativ nicht ausreichenden Tumormaterialien (93). Dementsprechend interessant war die Analyse bzgl. der möglichen Prädiktion des Vorliegens einer EGFR-Mutation. Während im FDG-PET

deutlich zwischen EGFR-mutierten Tumoren und Tumoren mit Wildtyp-Genetik unterschieden werden konnte ($p=0.005$), erreichte der Unterschied beim FLT-PET keine statistische Signifikanz ($p=0.09$).

Zudem konnte in der Studie gezeigt werden, dass sowohl FDG als auch FLT in der Lage waren, Gruppen herauszufiltern, die ein verlängertes PFS aufweisen. So konnten mittels FDG-PET 8 Patienten identifiziert werden, die ein medianes PFS von 7,8 Monaten hatten ($p=0.002$). Dies übertrifft beispielsweise das PFS der Standard-Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab in der US-amerikanischen Zulassungsstudie für Bevacizumab (6,7 Monate, Sandler et al.) deutlich, obgleich in der vorliegenden Studie ein prognostisch deutlich ungünstigeres Patientenkollektiv eingeschlossen wurde (Patienten mit Plattenepithelkarzinom, Patienten mit ECOG 2, Patienten mit Hirnmetastasen) (103). Tatsächlich befand sich in der vorliegenden Studie in der Gruppe mit vorteilhaftem PFS auch ein Patient mit Plattenepithelkarzinom, aktivem Raucherstatus und einem PFS von 10,5 Monaten. Selbst bei Herausnahme der EGFR-mutierten Patienten besteht weiterhin ein signifikant längeres Überleben in der Gruppe der Patienten mit einem metabolischen Ansprechen ($p=0.02$). Dies ist bemerkenswert, da es a) bislang nicht möglich war, Patienten mit derartigem klinischen Nutzen von der Therapie bei im Vergleich zur Standard-Chemotherapie deutlich reduzierter Toxizität und durch die orale Einnahme wesentlich einfacherer Administration des Medikamentes zu identifizieren, und b) es nach den Ergebnissen der Studien von Mok et al. bzw. Fukuoka et al. trotz fehlender Signifikanz für das Gesamtüberleben mehr und mehr zur Kritik am Einsatz der TKIs bei Patienten ohne EGFR-Mutation kommt (36, 43, 81, 109). Ergänzend sei angemerkt, dass Erlotinib und Gefitinib aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften nicht gleichgesetzt werden dürfen; Erlotinib erreicht deutlich höhere Plasmakonzentrationen bei annähernd gleicher zellulärer IC50 gegen EGFR (16, 90, 104). Außerdem berücksichtigt die Kritik die Subgruppenanalyse von Fukuoka et al. bezüglich der nachgewiesenen EGFR-negativen Analysen ($n=176$) (36). Die Subgruppenanalyse der Patienten mit unbekannten EGFR-Mutationsstatus ($n=780$, die mit Abstand größte Subgruppe in dieser Studie) zeigte dagegen einen deutlichen Nutzen des TKI-Einsatzes im Vergleich zur initialen Chemotherapie (36). Die zitierte Studie unterstreicht nochmals die Problematik der Mutationsdiagnostik, nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch im Studiensetting, in dem bei 64% der Patienten keine Mutationsanalyse durchgeführt wurde. Zum Einschluss der Patienten in der vorliegenden Studie war bei keinem der Patienten der Mutationsstatus bekannt; dementsprechend ist retrospektiv bei aktueller Studienlage der Erstlinieneinsatz des TKIs der am ehesten zu

rechtfertigende Ansatz (wobei die Mok-Studie natürlich ein äußerst selektiertes Patientengut – kaum Rauchanamnese, ausnahmslos asiatische Patienten – präsentiert; dies sollte aber für alle Diskussionen um diese Studie und den Folgerungen berücksichtigt werden).

Auffällig ist die deutliche Überlegenheit der frühen PET-Untersuchungen nach einer Woche im Vergleich zu denen nach sechs Wochen Therapie hinsichtlich Nonprogression- und PFS-Prädiktion. Im Gegensatz zur CT-Untersuchung, die vornehmlich morphologische Veränderungen darstellt, ist die PET-Untersuchung in der Lage, besagte „Echtzeitdarstellung“ der Stoffwechsel- oder Proliferationsvorgänge zu liefern. Bisherige Leitlinien zur Therapieüberwachung richteten sich in der Erfassung des Ansprechens dennoch nach den durch die Morphologie vorgegebenen Zeitabständen (106, 141). Die hier vorliegenden Daten zeigen deutlich, dass gerade die frühen Untersuchungen den späten überlegen sind. Nur die frühe FDG-PET-Analyse konnte signifikant eine Gruppe mit OS-Vorteil identifizieren ($n=8$, 16,1 Monate, $p=0.04$).

Zusammengefasst zeigt die Studie, dass mittels frühzeitigem FDG-PET unter Therapie mit Erlotinib in Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Patienten identifiziert werden können, die unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus oder dem CT-basierten Ansprechen von der Therapie in Form eines verlängerten PFS und OS profitieren. Das FDG-PET war dabei in allen klinischen Parametern dem FLT-PET überlegen, und die frühzeitige Messung liefert deutlich mehr prädiktive Information als sämtliche „späte“ Messungen.

Die Studie war ein „investigator-initiated trial“ (IIT), somit lagen sämtliche Verantwortungen und Aufgaben der AMG-konformen Durchführung der Studie in den Händen der Studiengruppe (LCGC).

3.2 Aussichten

Die Ergebnisse der Studie legen eine Vertiefung des Themas nahe. Aktuell (Stand 07/2011) läuft eine Nachfolgestudie, ebenfalls als IIT durchgeführt, in der das gleiche Setting unter der Hinzunahme von Bevacizumab und der dynamischen kontrastverstärkten Kernspinuntersuchung (engl. dynamic contrast-enhanced magnetic-resonance imaging, DCE-MRI) als Mittel der Visualisierung vaskulärer Vorgänge unter Therapie mit Bevacizumab läuft (MIMEB; NCT01047059). Auch für diese Studie wurde eine Patientenzahl von 40 kalkuliert, die Studie wird im September 2011 auswertbar sein und den Vergleich zur Monotherapie mit Erlotinib zumindest für die beiden benutzten PET-Kontrastmittel bieten.

Außerdem fanden sich Hinweise, dass ursprünglich von Erlotinib profitierende Patienten unter Progress der Erkrankung von einer Therapie mit irreversiblen EGFR-Inhibitoren

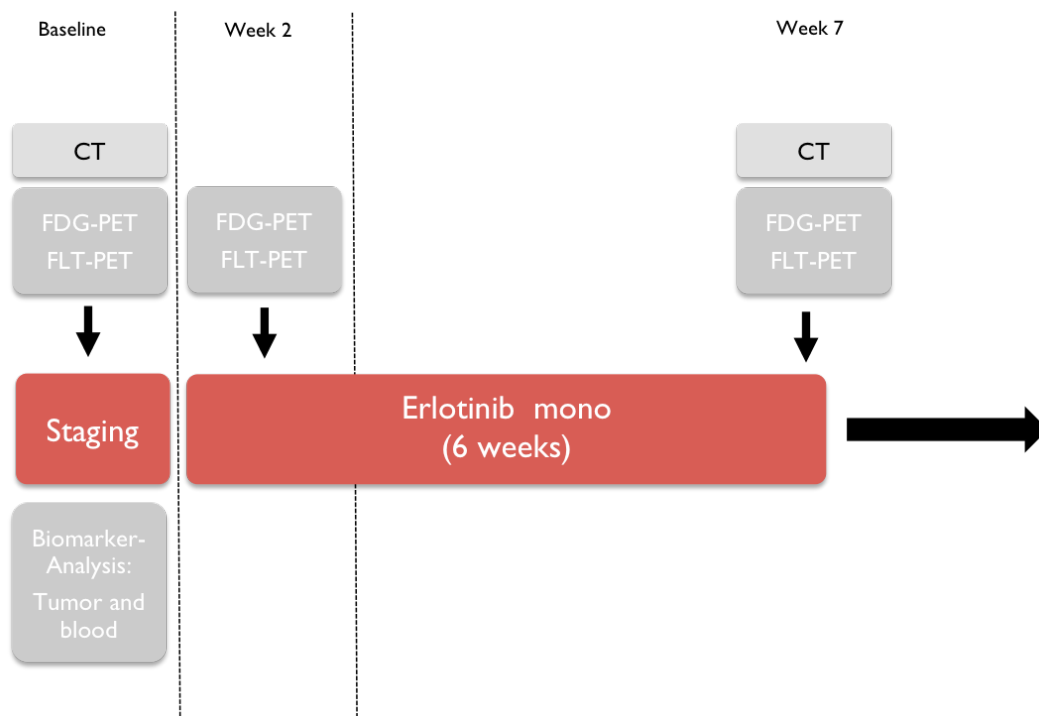
profitieren (34, 64, 69, 71, 144). Dementsprechend wurde die Teilnahme an einem „compassionate use program“ (CUP) forciert, in Rahmen dessen Afatinib (BIBW2992) eingesetzt werden kann (140). Bislang konnten 9 Patienten im Rahmen dieses Programmes behandelt werden, u. a. auch zwei Patienten aus der vorgestellten klinischen Prüfung.

Eine auf den Daten basierende randomisierte Phase IIb-Studie („ERLOPET II“) war ebenfalls angedacht und auf Proposal-Ebene als erste multizentrische IIT unserer Studiengruppe vorbereitet. Allerdings überwiegt hier die Skepsis, angesichts der Fortschritte bei den irreversiblen Inhibitoren an Erlotinib festzuhalten. Dementsprechend sind derzeit zwei Studien in Planung, die mit Afatinib den eingeschlagenen Weg fortfahren: Zum einen AFAPET, ein ERLOPET-Äquivalent ohne FLT, aber ansonsten im ERLOPET-Setting, zum Anderen eine Phase I-Studie mit der Kombination aus Afatinib und Panitumumab, einem vollhumanisierten EGFR-Antikörper, da diese Kombination die Vielversprechenste ist bezüglich der Therapie resistenter EGFR-mutierter Patienten, wohingegen die Kombination aus Erlotinib und Cetuximab, ebenfalls ein EGFR-Antikörper, hier keinerlei Wirkung demonstriert (55, 96).

4 Zusammenfassung

Fragestellung:

In der vorliegenden klinischen Studie (EudraCT-Nr. 2005-005393-73) sollte geprüft werden, ob eine frühzeitige Identifikation derjenigen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (engl. Non-small cell lung cancer, NSCLC), die von einer Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib profitieren, mit Fluoro-D-Glukose (FDG) oder Fluorothymidin (FLT) als Kontrastmittel für die Positron-Emission-Tomographie (PET) möglich ist. Hierzu erhielten die rekrutierten Patienten vor Therapiebeginn jeweils eine FDG-PET-, eine FLT-PET- und eine CT-Untersuchung. Zugleich wurden die Tumorproben, aus denen die Diagnose gestellt wurden, molekulargenetisch auf das Vorhandensein bekannter sensitivierender Mutationen untersucht. Nach einer Woche Therapie mit Erlotinib wurden erneut eine FDG-PET- und eine FLT-PET-Untersuchung durchgeführt. Nach sechs Wochen Gesamttherapie erfolgten die gleichen Bildgebungsuntersuchungen wie vor Beginn mit der Therapie:



Das CT nach sechs Wochen Therapie wurde schließlich als Goldstandard zur Beurteilung des Therapieansprechens mit den Ausgangsbefunden verglichen. Zeigte sich hier ein Ausbleiben des Ansprechens, wurde die Erlotinib-Therapie fortgesetzt und der weitere Verlauf mit sequentiellen CT-Untersuchungen wie in der klinischen Routine überwacht.

Die Aktivitäten der PET-Herde wurden bei den Messungen jeweils quantifiziert und miteinander verglichen. Die primäre Fragestellung der Studie war, ob die Veränderungen der PET-Aktivitäten nach einer Woche Therapie das spätere Profitieren von der Therapie, ermittelt mit der CT-Untersuchung nach sechs Wochen, bereits voraussagen können. Somit könnten nach lediglich einer Woche Therapie Patienten im Umkehrschluss identifiziert werden, die von der Therapie nicht profitieren und schnellstmöglich angesichts der Prognose des NSCLCs anders therapiert werden müssen. Eine sekundäre Fragestellung war, ob es möglich ist, mit den frühen PET-Veränderungen Subgruppen – auch unabhängig vom Mutationsstatus – zu identifizieren, die nicht nur nach sechs Wochen zumindest klinisch stabil sind, sondern auch im Sinne eines verlängerten progressionsfreien Überlebens (engl. Progression-free survival, PFS) oder eines verlängerten Gesamtüberlebens (engl. Overall survival, OS) von der Therapie profitieren.

Patienten und Methoden:

Von 40 in diese Studie eingeschlossenen Patienten konnten schließlich 34 Patienten entsprechend der primären Fragestellung und protokollkonform ausgewertet werden. Bei diesen 34 Patienten wurden die Veränderungen der „standard uptake values“, SUVs, nach einer Woche Therapie mit 150 mg Erlotinib im Vergleich zum Ausgangsbefund analysiert und mit dem CT-Befund nach sechs Wochen Therapie, dem PFS und dem OS verglichen. Wenn möglich, wurden anhand des vorliegenden Gewebestücks, an dem die Diagnose gestellt wurde, Mutationsanalysen durchgeführt und deren Ergebnisse ebenfalls mit den PET-Ergebnissen verglichen.

Ergebnisse:

Veränderungen nach einer Woche Therapie in den FDG-PET-Untersuchungen konnte statistisch signifikant das Nicht-Fortschreiten der Erkrankung nach sechs Wochen Therapie und ermittelt im CT vorhersagen. Statistische Zielgröße war hierbei die „area under the curve“ (AUC) einer „Receiver-Operating-Characteristics“-Kurve (ROC-Kurve), welche hierfür

einen Wert von 0.75 ($p=0.02$) erreichte, wohingegen das FLT-PET nicht in der Lage der Prädiktion des Nutzens nach sechs Wochen war. Postuliert man einen Cut-off-Wert von mindestens 30%-Reduktion der SUVs nach einer Woche Erlotinib-Therapie, so identifizierte man mit FDG-PET sowohl Patienten mit einem verlängertem PFS (Hazard ratio [HR] 0.23, $p=0.002$), als auch mit einem verlängertem OS (HR 0.36, $p=0.04$). Während ein verlängertes PFS auch mit FLT-PET ermittelt werden konnte (HR 0.31, $p=0.04$), konnten hiermit keine statistisch signifikant bessere OS-Werte diskriminiert werden (HR 0.56, $p=0.3$). Die PET-Veränderungen nach sechs Wochen Therapie waren hinsichtlich der Vorhersage eines verlängerten PFS oder OS den frühen Messungen deutlich unterlegen.

28 von den ausgewerteten 34 Patienten wurden auf das Vorhandensein sensitivierender Mutationen untersucht. In 4 Patienten konnte eine für eine Erlotinib-Behandlung prädiktive aktivierende Mutation im Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (engl. Epidermal growth factor receptor, EGFR) identifiziert werden, die Gruppe der Ansprecher mit mehr als 30% Reduktion in der FDG-PET-Untersuchung bestand jedoch aus 8 Patienten, wovon bei 5 keine aktivierende EGFR-Mutation gefunden werden konnte. Das mediane PFS in dieser Gruppe betrug 7,8 Monate und übertraf damit sogar das der EGFR-Mutierten (PFS 6,4 Monate). Die Analyse der FDG-PET-Ansprecher nach einer Woche Therapie unter Herausnahme der 3 EGFR-Mutierten war dabei immer noch statistisch signifikant ($p=0.02$).

Schlussfolgerung:

Frühe FDG-PET-Untersuchungen nach einer Woche Therapie bei bisher systemisch unbehandelten fortgeschrittenen NSCLC-Patienten können PFS, OS sowie das Nicht-Fortschreiten der Erkrankung nach sechs Wochen Therapie unabhängig vom Mutationsstatus der Patienten vorhersagen.

5 Literaturverzeichnis

1. **Anderson, G., and H. Payne.** 1985. Response rate and toxicity of etoposide (VP-16) in squamous carcinoma of the lung: report from the Lung Cancer Treatment Study Group. *Semin Oncol* **12**:21-2.
2. **Azzoli, C. G., S. Baker, Jr., S. Temin, W. Pao, T. Aliff, J. Brahmer, D. H. Johnson, J. L. Laskin, G. Masters, D. Milton, L. Nordquist, D. G. Pfister, S. Piantadosi, J. H. Schiller, R. Smith, T. J. Smith, J. R. Strawn, D. Trent, and G. Giaccone.** 2009. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **27**:6251-66.
3. **Balak, M. N., Y. Gong, G. J. Riely, R. Somwar, A. R. Li, M. F. Zakowski, A. Chiang, G. Yang, O. Ouerfelli, M. G. Kris, M. Ladanyi, V. A. Miller, and W. Pao.** 2006. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **12**:6494-501.
4. **Baselga, J.** 2001. The EGFR as a target for anticancer therapy--focus on cetuximab. *Eur J Cancer* **37 Suppl 4**:S16-22.
5. **Bean, J., C. Brennan, J. Y. Shih, G. Riely, A. Viale, L. Wang, D. Chitale, N. Motoi, J. Szoke, S. Broderick, M. Balak, W. C. Chang, C. J. Yu, A. Gazdar, H. Pass, V. Rusch, W. Gerald, S. F. Huang, P. C. Yang, V. Miller, M. Ladanyi, C. H. Yang, and W. Pao.** 2007. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**:20932-7.
6. **Bell, D. W., I. Gore, R. A. Okimoto, N. Godin-Heymann, R. Sordella, R. Mulloy, S. V. Sharma, B. W. Brannigan, G. Mohapatra, J. Settleman, and D. A. Haber.** 2005. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nature genetics* **37**:1315-6.
7. **Benjamin, R. S., H. Choi, H. A. Macapinlac, M. A. Burgess, S. R. Patel, L. L. Chen, D. A. Podoloff, and C. Charnsangavej.** 2007. We should desist using RECIST, at least in GIST. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **25**:1760-4.
8. **Biesalski, H. K., B. Bueno de Mesquita, A. Chesson, F. Chytil, R. Grimble, R. J. Hermus, J. Kohrle, R. Lotan, K. Norpoth, U. Pastorino, and D. Thurnham.** 1998. European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. *Lung Cancer Panel. CA Cancer J Clin* **48**:167-76; discussion 164-6.
9. **Binns, D. S., A. Pirzkall, W. Yu, J. Callahan, L. Mileschkin, P. Conti, A. M. Scott, D. Macfarlane, B. M. Fine, and R. J. Hicks.** 2011. Compliance with PET acquisition protocols for therapeutic monitoring of erlotinib therapy in an international trial for patients with non-small cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **38**:642-50.
10. **Brambilla, E., W. D. Travis, T. V. Colby, B. Corrin, and Y. Shimosato.** 2001. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* **18**:1059-68.
11. **Brennan, P., P. Hainaut, and P. Boffetta.** 2010. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol*.

12. **Brucher, B. L., W. Weber, M. Bauer, U. Fink, N. Avril, H. J. Stein, M. Werner, F. Zimmerman, J. R. Siewert, and M. Schwaiger.** 2001. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Annals of surgery* **233**:300-9.
13. **Buck, A. K., G. Halter, H. Schirrmeister, J. Kotzerke, I. Wurziger, G. Glatting, T. Mattfeldt, B. Neumaier, S. N. Reske, and M. Hetzel.** 2003. Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *Journal of nuclear medicine* : official publication, Society of Nuclear Medicine **44**:1426-31.
14. **Cappuzzo, F., T. Ciuleanu, L. Stelmakh, S. Cicenase, A. Szczesna, E. Juhasz, E. Esteban, O. Molinier, W. Brugger, I. Melezinek, G. Klingelschmitt, B. Klughammer, and G. Giaccone.** 2010. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* **11**:521-9.
15. **Cartei, G., F. Cartei, A. Cantone, D. Causarano, G. Genco, A. Tobaldin, G. Interlandi, and T. Giraldi.** 1993. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **85**:794-800.
16. **Cataldo, V. D., D. L. Gibbons, R. Perez-Soler, and A. Quintas-Cardama.** 2011. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *The New England journal of medicine* **364**:947-55.
17. **Cellerino, R., D. Tummarello, F. Guidi, P. Isidori, M. Raspugli, B. Biscottini, and G. Fatati.** 1991. A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **9**:1453-61.
18. **Charnley, N., C. M. West, C. M. Barnett, C. Brock, G. M. Bydder, M. Glaser, E. S. Newlands, R. Swindell, J. Matthews, and P. Price.** 2006. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **66**:331-8.
19. **Chin, L., J. N. Andersen, and P. A. Futreal.** 2011. Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine. *Nature medicine* **17**:297-303.
20. **Choi, H.** 2005. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. *Current oncology reports* **7**:307-11.
21. **Choi, Y. L., M. Soda, Y. Yamashita, T. Ueno, J. Takashima, T. Nakajima, Y. Yatabe, K. Takeuchi, T. Hamada, H. Haruta, Y. Ishikawa, H. Kimura, T. Mitsudomi, Y. Tanio, and H. Mano.** 2010. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *The New England journal of medicine* **363**:1734-9.
22. **Choi, Y. L., K. Takeuchi, M. Soda, K. Inamura, Y. Togashi, S. Hatano, M. Enomoto, T. Hamada, H. Haruta, H. Watanabe, K. Kurashina, H. Hatanaka, T. Ueno, S. Takada, Y. Yamashita, Y. Sugiyama, Y. Ishikawa, and H. Mano.** 2008. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer research* **68**:4971-6.
23. **Ciardiello, F., R. Caputo, R. Bianco, V. Damiano, G. Fontanini, S. Cuccato, S. De Placido, A. R. Bianco, and G. Tortora.** 2001. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* **7**:1459-65.
24. **Ciuleanu, T., T. Brodowicz, C. Zielinski, J. H. Kim, M. Krzakowski, E. Laack, Y. L. Wu, I. Bover, S. Begbie, V. Tzekova, B. Cucevic, J. R. Pereira, S. H. Yang, J. Madhavan, K. P. Sugarman, P. Peterson, W. J. John, K. Krejcy, and C. P. Belani.** 2009. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus

- best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* **374**:1432-40.
25. **Coleman, M. P., D. Forman, H. Bryant, J. Butler, B. Rachet, C. Maringe, U. Nur, E. Tracey, M. Coory, J. Hatcher, C. E. McGahan, D. Turner, L. Marrett, M. L. Gjerstorff, T. B. Johannesen, J. Adolfsson, M. Lambe, G. Lawrence, D. Meechan, E. J. Morris, R. Middleton, J. Steward, and M. A. Richards.** 2011. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* **377**:127-38.
 26. **Cormier, Y., D. Bergeron, J. La Forge, M. Lavandier, M. Fournier, J. Chenard, and M. Desmeules.** 1982. Benefits of polychemotherapy in advanced non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* **50**:845-9.
 27. **Costa, D. B., S. T. Schumer, D. G. Tenen, and S. Kobayashi.** 2008. Differential responses to erlotinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancers with acquired resistance to gefitinib carrying the L747S or T790M secondary mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **26**:1182-4; author reply 1184-6.
 28. **Coudert, B., T. Ciuleanu, K. Park, Y. L. Wu, G. Giaccone, W. Brugger, P. Gopalakrishna, and F. Cappuzzo.** 2011. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*.
 29. **Di Fabio, F., C. Pinto, F. L. Rojas Llimpe, S. Fanti, P. Castellucci, C. Longobardi, V. Mutri, C. Funaioli, F. Sperandi, S. Giaquinta, and A. A. Martoni.** 2007. The predictive value of 18F-FDG-PET early evaluation in patients with metastatic gastric adenocarcinoma treated with chemotherapy plus cetuximab. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* **10**:221-7.
 30. **Ding, L., G. Getz, D. A. Wheeler, E. R. Mardis, M. D. McLellan, K. Cibulskis, C. Sougnez, H. Greulich, D. M. Muzny, M. B. Morgan, L. Fulton, R. S. Fulton, Q. Zhang, M. C. Wendl, M. S. Lawrence, D. E. Larson, K. Chen, D. J. Dooling, A. Sabo, A. C. Hawes, H. Shen, S. N. Jhangiani, L. R. Lewis, O. Hall, Y. Zhu, T. Mathew, Y. Ren, J. Yao, S. E. Scherer, K. Clerc, G. A. Metcalf, B. Ng, A. Milosavljevic, M. L. Gonzalez-Garay, J. R. Osborne, R. Meyer, X. Shi, Y. Tang, D. C. Koboldt, L. Lin, R. Abbott, T. L. Miner, C. Pohl, G. Fewell, C. Haippek, H. Schmidt, B. H. Dunford-Shore, A. Kraja, S. D. Crosby, C. S. Sawyer, T. Vickery, S. Sander, J. Robinson, W. Winckler, J. Baldwin, L. R. Chirieac, A. Dutt, T. Fennell, M. Hanna, B. E. Johnson, R. C. Onofrio, R. K. Thomas, G. Tonon, B. A. Weir, X. Zhao, L. Ziaugra, M. C. Zody, T. Giordano, M. B. Orringer, J. A. Roth, M. R. Spitz, Wistuba, II, B. Ozenberger, P. J. Good, A. C. Chang, D. G. Beer, M. A. Watson, M. Ladanyi, S. Broderick, A. Yoshizawa, W. D. Travis, W. Pao, M. A. Province, G. M. Weinstock, H. E. Varmus, S. B. Gabriel, E. S. Lander, R. A. Gibbs, M. Meyerson, and R. K. Wilson.** 2008. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* **455**:1069-75.
 31. **Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij.** 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer* **45**:228-47.
 32. **Engelman, J. A., and P. A. Janne.** 2008. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung

- cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **14**:2895-9.
33. **Engelman, J. A., T. Mukohara, K. Zejnullahu, E. Lifshits, A. M. Borras, C. M. Gale, G. N. Naumov, B. Y. Yeap, E. Jarrell, J. Sun, S. Tracy, X. Zhao, J. V. Heymach, B. E. Johnson, L. C. Cantley, and P. A. Janne.** 2006. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *The Journal of clinical investigation* **116**:2695-706.
 34. **Engelman, J. A., K. Zejnullahu, C. M. Gale, E. Lifshits, A. J. Gonzales, T. Shimamura, F. Zhao, P. W. Vincent, G. N. Naumov, J. E. Bradner, I. W. Althaus, L. Gandhi, G. I. Shapiro, J. M. Nelson, J. V. Heymach, M. Meyerson, K. K. Wong, and P. A. Janne.** 2007. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer research* **67**:11924-32.
 35. **Engelman, J. A., K. Zejnullahu, T. Mitsudomi, Y. Song, C. Hyland, J. O. Park, N. Lindeman, C. M. Gale, X. Zhao, J. Christensen, T. Kosaka, A. J. Holmes, A. M. Rogers, F. Cappuzzo, T. Mok, C. Lee, B. E. Johnson, L. C. Cantley, and P. A. Janne.** 2007. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* **316**:1039-43.
 36. **Fukuoka, M., Y. L. Wu, S. Thongprasert, P. Sunpaweravong, S. S. Leong, V. Sriuranpong, T. Y. Chao, K. Nakagawa, D. T. Chu, N. Saijo, E. L. Duffield, Y. Rukazenzov, G. Speake, H. Jiang, A. A. Armour, K. F. To, J. C. Yang, and T. S. Mok.** 2011. 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*.
 37. **Fukuoka, M., S. Yano, G. Giaccone, T. Tamura, K. Nakagawa, J. Y. Douillard, Y. Nishiwaki, J. Vansteenkiste, S. Kudoh, D. Rischin, R. Eek, T. Horai, K. Noda, I. Takata, E. Smit, S. Averbuch, A. Macleod, A. Feyereislova, R. P. Dong, and J. Baselga.** 2003. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* **21**:2237-46.
 38. **Ganz, P. A., R. A. Figlin, C. M. Haskell, N. La Soto, and J. Siau.** 1989. Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Does chemotherapy make a difference? *Cancer* **63**:1271-8.
 39. **Gatzemeier, U., A. Pluzanska, A. Szczesna, E. Kaukel, J. Roubec, F. De Rosa, J. Milanowski, H. Karnicka-Mlodkowski, M. Pesek, P. Serwatowski, R. Ramlau, T. Janaskova, J. Vansteenkiste, J. Strausz, G. M. Manikhas, and J. Von Pawel.** 2007. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* **25**:1545-52.
 40. **Giaccone, G., R. S. Herbst, C. Manegold, G. Scagliotti, R. Rosell, V. Miller, R. B. Natale, J. H. Schiller, J. Von Pawel, A. Pluzanska, U. Gatzemeier, J. Grous, J. S. Ochs, S. D. Averbuch, M. K. Wolf, P. Rennie, A. Fandi, and D. H. Johnson.** 2004. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* **22**:777-84.
 41. **Goeckenjan, G., H. Sitter, M. Thomas, D. Branschoid, M. Flentje, F. Griesinger, N. Niederle, M. Stuschke, T. Blum, K. M. Deppermann, J. H. Ficker, L. Freitag, A. S. Lubbe, T. Reinhold, E. Spath-Schwalbe, D. Ukena, M. Wickert, M. Wolf, S. Andreas, T. Auberger, R. P. Baum, B. Baysal, J. Beuth, H. Bickeboller, A. Bocking, R. M. Bohle, I. Bruske, O. Burghuber, N. Dickgreber, S. Diederich, H.**

- Dienemann, W. Eberhardt, S. Eggeling, T. Fink, B. Fischer, M. Franke, G. Friedel, T. Gauler, S. Gutz, H. Hautmann, A. Hellmann, D. Hellwig, F. Herth, C. P. Heussel, W. Hilbe, F. Hoffmeyer, M. Horneber, R. M. Huber, J. Hubner, H. U. Kauczor, K. Kirchbacher, D. Kirsten, T. Kraus, S. M. Lang, U. Martens, A. Mohn-Staudner, K. M. Muller, J. Muller-Nordhorn, D. Nowak, U. Ochmann, B. Passlick, I. Petersen, R. Pirker, B. Pokrajac, M. Reck, S. Riha, C. Rube, A. Schmitt, N. Schonfeld, W. Schutte, M. Serke, G. Stamatis, M. Steingraber, M. Steins, E. Stoelben, L. Swoboda, H. Teschler, H. W. Tessen, M. Weber, A. Werner, H. E. Wichmann, E. Irlinger Wimmer, C. Witt, and H. Worth. 2011. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* **65**:39-59.
42. **Goldstein, N. I., M. Prewett, K. Zuklys, P. Rockwell, and J. Mendelsohn.** 1995. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* **1**:1311-8.
 43. **Goldstraw, P., D. Ball, J. R. Jett, T. Le Chevalier, E. Lim, A. G. Nicholson, and F. A. Shepherd.** 2011. Non-small-cell lung cancer. *Lancet*.
 44. **Greulich, H., T. H. Chen, W. Feng, P. A. Janne, J. V. Alvarez, M. Zappaterra, S. E. Bulmer, D. A. Frank, W. C. Hahn, W. R. Sellers, and M. Meyerson.** 2005. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS medicine* **2**:e313.
 45. **Hanna, N., F. A. Shepherd, F. V. Fossella, J. R. Pereira, F. De Marinis, J. von Pawel, U. Gatzemeier, T. C. Tsao, M. Pless, T. Muller, H. L. Lim, C. Desch, K. Szondy, R. Gervais, Shaharyar, C. Manegold, S. Paul, P. Paoletti, L. Einhorn, and P. A. Bunn, Jr.** 2004. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* **22**:1589-97.
 46. **Hawkins, D. S., E. U. Conrad, 3rd, J. E. Butrynski, S. M. Schuetze, and J. F. Eary.** 2009. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer* **115**:3519-25.
 47. **Hawkins, D. S., S. M. Schuetze, J. E. Butrynski, J. G. Rajendran, C. B. Vernon, E. U. Conrad, 3rd, and J. F. Eary.** 2005. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**:8828-34.
 48. **Hecht, S. S.** 2003. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature reviews. Cancer* **3**:733-44.
 49. **Herbst, R. S., G. Giaccone, J. H. Schiller, R. B. Natale, V. Miller, C. Manegold, G. Scagliotti, R. Rosell, I. Oliff, J. A. Reeves, M. K. Wolf, A. D. Krebs, S. D. Averbuch, J. S. Ochs, J. Grous, A. Fandi, and D. H. Johnson.** 2004. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* **22**:785-94.
 50. **Herbst, R. S., J. V. Heymach, and S. M. Lippman.** 2008. Lung cancer. *N Engl J Med* **359**:1367-80.
 51. **Herbst, R. S., D. Prager, R. Hermann, L. Fehrenbacher, B. E. Johnson, A. Sandler, M. G. Kris, H. T. Tran, P. Klein, X. Li, D. Ramies, D. H. Johnson, and V. A. Miller.** 2005. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **23**:5892-9.

52. **Huang, W., T. Zhou, L. Ma, H. Sun, H. Gong, J. Wang, J. Yu, and B. Li.** 2011. Standard uptake value and metabolic tumor volume of (18)F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*.
53. **Jackman, D. M., V. A. Miller, L. A. Cioffredi, B. Y. Yeap, P. A. Janne, G. J. Riely, M. G. Ruiz, G. Giaccone, L. V. Sequist, and B. E. Johnson.** 2009. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **15**:5267-73.
54. **Jackman, D. M., B. Y. Yeap, L. V. Sequist, N. Lindeman, A. J. Holmes, V. A. Joshi, D. W. Bell, M. S. Huberman, B. Halmos, M. S. Rabin, D. A. Haber, T. J. Lynch, M. Meyerson, B. E. Johnson, and P. A. Janne.** 2006. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* **12**:3908-14.
55. **Janjigian, Y. Y., C. G. Azzoli, L. M. Krug, L. K. Pereira, N. A. Rizvi, M. C. Pietanza, M. G. Kris, M. S. Ginsberg, W. Pao, V. A. Miller, and G. J. Riely.** 2011. Phase I/II trial of cetuximab and erlotinib in patients with lung adenocarcinoma and acquired resistance to erlotinib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **17**:2521-7.
56. **Jemal, A., F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman.** 2011. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*.
57. **Jemal, A., R. Siegel, J. Xu, and E. Ward.** 2010. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* **60**:277-300.
58. **Ji, H., D. Li, L. Chen, T. Shimamura, S. Kobayashi, K. McNamara, U. Mahmood, A. Mitchell, Y. Sun, R. Al-Hashem, L. R. Chirieac, R. Padera, R. T. Bronson, W. Kim, P. A. Janne, G. I. Shapiro, D. Tenen, B. E. Johnson, R. Weissleder, N. E. Sharpless, and K. K. Wong.** 2006. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell* **9**:485-95.
59. **Juweid, M. E., and B. D. Cheson.** 2006. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *The New England journal of medicine* **354**:496-507.
60. **Kaasa, S., E. Lund, E. Thorud, R. Hatlevoll, and H. Host.** 1991. Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* **67**:2443-7.
61. **Kenny, L., R. C. Coombes, D. M. Vigushin, A. Al-Nahhas, S. Shousha, and E. O. Aboagye.** 2007. Imaging early changes in proliferation at 1 week post chemotherapy: a pilot study in breast cancer patients with 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine positron emission tomography. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **34**:1339-47.
62. **Kimura, T., K. Koyama, S. Kudoh, J. Kawabe, N. Yoshimura, S. Mitsuoka, S. Shiomi, and K. Hirata.** 2008. Monitoring of chemotherapy response in malignant pleural mesothelioma using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Internal medicine* **47**:2053-6.
63. **Kobayashi, S., T. J. Boggon, T. Dayaram, P. A. Janne, O. Kocher, M. Meyerson, B. E. Johnson, M. J. Eck, D. G. Tenen, and B. Halmos.** 2005. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine* **352**:786-92.

64. **Kobayashi, S., H. Ji, Y. Yuza, M. Meyerson, K. K. Wong, D. G. Tenen, and B. Halmos.** 2005. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer research* **65**:7096-101.
65. **Kosaka, T., Y. Yatabe, H. Endoh, K. Yoshida, T. Hida, M. Tsuboi, H. Tada, H. Kuwano, and T. Mitsudomi.** 2006. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **12**:5764-9.
66. **Kris, M. G., R. B. Natale, R. S. Herbst, T. J. Lynch, Jr., D. Prager, C. P. Belani, J. H. Schiller, K. Kelly, H. Spiridonidis, A. Sandler, K. S. Albain, D. Cella, M. K. Wolf, S. D. Averbuch, J. J. Ochs, and A. C. Kay.** 2003. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* **290**:2149-58.
67. **Kumar, A., E. T. Petri, B. Halmos, and T. J. Boggon.** 2008. Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **26**:1742-51.
68. **Kwak, E. L., Y. J. Bang, D. R. Camidge, A. T. Shaw, B. Solomon, R. G. Maki, S. H. Ou, B. J. Dezube, P. A. Janne, D. B. Costa, M. Varella-Garcia, W. H. Kim, T. J. Lynch, P. Fidias, H. Stubbs, J. A. Engelman, L. V. Sequist, W. Tan, L. Gandhi, M. Mino-Kenudson, G. C. Wei, S. M. Shreeve, M. J. Ratain, J. Settleman, J. G. Christensen, D. A. Haber, K. Wilner, R. Salgia, G. I. Shapiro, J. W. Clark, and A. J. Iafrate.** 2010. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* **363**:1693-703.
69. **Kwak, E. L., R. Sordella, D. W. Bell, N. Godin-Heymann, R. A. Okimoto, B. W. Brannigan, P. L. Harris, D. R. Driscoll, P. Fidias, T. J. Lynch, S. K. Rabindran, J. P. McGinnis, A. Wissner, S. V. Sharma, K. J. Isselbacher, J. Settleman, and D. A. Haber.** 2005. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**:7665-70.
70. **Laing, A. H., R. J. Berry, C. R. Newman, and J. Peto.** 1975. Treatment of inoperable carcinoma of bronchus. *Lancet* **2**:1161-4.
71. **Li, D., L. Ambrogio, T. Shimamura, S. Kubo, M. Takahashi, L. R. Chirieac, R. F. Padera, G. I. Shapiro, A. Baum, F. Himmelsbach, W. J. Rettig, M. Meyerson, F. Solca, H. Greulich, and K. K. Wong.** 2008. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* **27**:4702-11.
72. **Lordick, F., K. Ott, B. J. Krause, W. A. Weber, K. Becker, H. J. Stein, S. Lorenzen, T. Schuster, H. Wiedner, K. Herrmann, R. Bredenkamp, H. Hofler, U. Fink, C. Peschel, M. Schwaiger, and J. R. Siewert.** 2007. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *The lancet oncology* **8**:797-805.
73. **Lynch, T. J., D. W. Bell, R. Sordella, S. Gurubhagavatula, R. A. Okimoto, B. W. Brannigan, P. L. Harris, S. M. Haserlat, J. G. Supko, F. G. Haluska, D. N. Louis, D. C. Christiani, J. Settleman, and D. A. Haber.** 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **350**:2129-39.
74. **Maemondo, M., A. Inoue, K. Kobayashi, S. Sugawara, S. Oizumi, H. Isobe, A. Gemma, M. Harada, H. Yoshizawa, I. Kinoshita, Y. Fujita, S. Okinaga, H. Hirano, K. Yoshimori, T. Harada, T. Ogura, M. Ando, H. Miyazawa, T. Tanaka, Y. Saijo, K. Hagiwara, S. Morita, and T. Nukiwa.** 2010. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine* **362**:2380-8.

75. **Maheswaran, S., L. V. Sequist, S. Nagrath, L. Ulkus, B. Brannigan, C. V. Collura, E. Inserra, S. Diederichs, A. J. Iafrate, D. W. Bell, S. Digumarthy, A. Muzikansky, D. Irimia, J. Settleman, R. G. Tompkins, T. J. Lynch, M. Toner, and D. A. Haber.** 2008. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *The New England journal of medicine* **359**:366-77.
76. **Mao, C., L. X. Qiu, R. Y. Liao, F. B. Du, H. Ding, W. C. Yang, J. Li, and Q. Chen.** 2010. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung cancer* **69**:272-8.
77. **Martoni, A. A., F. Di Fabio, C. Pinto, P. Castellucci, S. Pini, C. Ceccarelli, D. Cuicchi, B. Iacopino, P. Di Tullio, S. Giaquinta, L. Tardio, R. Lombardi, S. Fanti, and B. Cola.** 2011. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **22**:650-6.
78. **Michaelis, L. C., and M. J. Ratain.** 2006. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nature reviews. Cancer* **6**:409-14.
79. **Mileshkin, L., R. J. Hicks, B. G. Hughes, P. L. Mitchell, V. Charu, B. J. Gitlitz, D. Macfarlane, B. Solomon, L. C. Amler, W. Yu, A. Pirzkall, and B. M. Fine.** 2011. Changes in 18F-Fluorodeoxyglucose and 18F-Fluorodeoxythymidine Positron Emission Tomography Imaging in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **17**:3304-15.
80. **Mitsudomi, T., T. Kosaka, H. Endoh, Y. Horio, T. Hida, S. Mori, S. Hatooka, M. Shinoda, T. Takahashi, and Y. Yatabe.** 2005. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* **23**:2513-20.
81. **Mok, T. S., Y. L. Wu, S. Thongprasert, C. H. Yang, D. T. Chu, N. Saijo, P. Sunpaweravong, B. Han, B. Margono, Y. Ichinose, Y. Nishiwaki, Y. Ohe, J. J. Yang, B. Chewaskulyong, H. Jiang, E. L. Duffield, C. L. Watkins, A. A. Armour, and M. Fukuoka.** 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* **361**:947-57.
82. **Moyer, J. D., E. G. Barbacci, K. K. Iwata, L. Arnold, B. Boman, A. Cunningham, C. DiOrio, J. Doty, M. J. Morin, M. P. Moyer, M. Neveu, V. A. Pollack, L. R. Pustilnik, M. M. Reynolds, D. Sloan, A. Theleman, and P. Miller.** 1997. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer research* **57**:4838-48.
83. **Moyer, J. D., E. G. Barbacci, K. K. Iwata, L. Arnold, B. Boman, A. Cunningham, C. DiOrio, J. Doty, M. J. Morin, M. P. Moyer, M. Neveu, V. A. Pollack, L. R. Pustilnik, M. M. Reynolds, D. Sloan, A. Theleman, and P. Miller.** 1997. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* **57**:4838-48.
84. **NN.** 1995. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* **311**:899-909.
85. **Ott, K., W. A. Weber, F. Lordick, K. Becker, R. Busch, K. Herrmann, H. Wiedner, U. Fink, M. Schwaiger, and J. R. Siewert.** 2006. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **24**:4692-8.

86. **Paez, J. G., P. A. Janne, J. C. Lee, S. Tracy, H. Greulich, S. Gabriel, P. Herman, F. J. Kaye, N. Lindeman, T. J. Boggon, K. Naoki, H. Sasaki, Y. Fujii, M. J. Eck, W. R. Sellers, B. E. Johnson, and M. Meyerson.** 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304**:1497-500.
87. **Pao, W., V. Miller, M. Zakowski, J. Doherty, K. Politi, I. Sarkaria, B. Singh, R. Heelan, V. Rusch, L. Fulton, E. Mardis, D. Kupfer, R. Wilson, M. Kris, and H. Varmus.** 2004. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**:13306-11.
88. **Pao, W., V. A. Miller, K. A. Politi, G. J. Riely, R. Somwar, M. F. Zakowski, M. G. Kris, and H. Varmus.** 2005. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS medicine* **2**:e73.
89. **Pao, W., T. Y. Wang, G. J. Riely, V. A. Miller, Q. Pan, M. Ladanyi, M. F. Zakowski, R. T. Heelan, M. G. Kris, and H. E. Varmus.** 2005. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS medicine* **2**:e17.
90. **Perez-Soler, R.** 2004. The role of erlotinib (Tarceva, OSI 774) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **10**:4238s-4240s.
91. **Pieterman, R. M., J. W. van Putten, J. J. Meuzelaar, E. L. Mooyaart, W. Vaalburg, G. H. Koeter, V. Fidler, J. Pruijm, and H. J. Groen.** 2000. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *The New England journal of medicine* **343**:254-61.
92. **Politi, K., M. F. Zakowski, P. D. Fan, E. A. Schonfeld, W. Pao, and H. E. Varmus.** 2006. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. *Genes Dev* **20**:1496-510.
93. **Querings, S., J. Altmuller, S. Ansen, T. Zander, D. Seidel, F. Gabler, M. Peifer, E. Markert, K. Stemshorn, B. Timmermann, B. Saal, S. Klose, K. Ernestus, M. Scheffler, W. Engel-Riedel, E. Stoelben, E. Brambilla, J. Wolf, P. Nurnberg, and R. K. Thomas.** 2011. Benchmarking of mutation diagnostics in clinical lung cancer specimens. *PloS one* **6**:e19601.
94. **Rapp, E., J. L. Pater, A. Willan, Y. Cormier, N. Murray, W. K. Evans, D. I. Hodson, D. A. Clark, R. Feld, A. M. Arnold, and et al.** 1988. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer--report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* **6**:633-41.
95. **Ratain, M. J., and S. G. Eckhardt.** 2004. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **22**:4442-5.
96. **Regales, L., Y. Gong, R. Shen, E. de Stanchina, I. Vivanco, A. Goel, J. A. Koutcher, M. Spassova, O. Ouerfelli, I. K. Mellinghoff, M. F. Zakowski, K. A. Politi, and W. Pao.** 2009. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. *The Journal of clinical investigation* **119**:3000-10.
97. **Riely, G. J., J. Marks, and W. Pao.** 2009. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society* **6**:201-5.
98. **Riely, G. J., W. Pao, D. Pham, A. R. Li, N. Rizvi, E. S. Venkatraman, M. F. Zakowski, M. G. Kris, M. Ladanyi, and V. A. Miller.** 2006. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* **12**:839-44.

99. **Roberts, P. J., T. E. Stinchcombe, C. J. Der, and M. A. Socinski.** 2010. Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **28**:4769-77.
100. **Rosell, R., T. Moran, C. Queralt, R. Porta, F. Cardenal, C. Camps, M. Majem, G. Lopez-Vivanco, D. Isla, M. Provencio, A. Insa, B. Massuti, J. L. Gonzalez-Larriba, L. Paz-Ares, I. Bover, R. Garcia-Campelo, M. A. Moreno, S. Catot, C. Rolfo, N. Reguart, R. Palmero, J. M. Sanchez, R. Bastus, C. Mayo, J. Bertran-Alamillo, M. A. Molina, J. J. Sanchez, and M. Taron.** 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *The New England journal of medicine* **361**:958-67.
101. **Rousseau, C., A. Devillers, C. Sagan, L. Ferrer, B. Bridji, L. Campion, M. Ricaud, E. Bourbouloux, I. Doutriaux, M. Clouet, D. Berton-Rigaud, C. Bouriel, V. Delecroix, E. Garin, S. Rouquette, I. Resche, P. Kerbrat, J. F. Chatal, and M. Campone.** 2006. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **24**:5366-72.
102. **Samet, J. M.** 2004. Environmental causes of lung cancer: what do we know in 2003? *Chest* **125**:80S-3S.
103. **Sandler, A., R. Gray, M. C. Perry, J. Brahmer, J. H. Schiller, A. Dowlati, R. Lilienbaum, and D. H. Johnson.** 2006. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **355**:2542-50.
104. **Scheffler, M., P. Di Gion, O. Doroshenko, J. Wolf, and U. Fuhr.** 2011. Clinical Pharmacokinetics of Tyrosine Kinase Inhibitors: Focus on 4-Anilinoquinazolines. *Clinical Pharmacokinetics* **50**:371-403 10.2165/11587020-000000000-00000.
105. **Schiller, J. H., D. Harrington, C. P. Belani, C. Langer, A. Sandler, J. Krook, J. Zhu, and D. H. Johnson.** 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346**:92-8.
106. **Shankar, L. K., J. M. Hoffman, S. Bacharach, M. M. Graham, J. Karp, A. A. Lammertsma, S. Larson, D. A. Mankoff, B. A. Siegel, A. Van den Abbeele, J. Yap, and D. Sullivan.** 2006. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **47**:1059-66.
107. **Shankar, L. K., and D. C. Sullivan.** 2005. Functional imaging in lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**:3203-11.
108. **Shaw, A. T., B. Y. Yeap, M. Mino-Kenudson, S. R. Digumarthy, D. B. Costa, R. S. Heist, B. Solomon, H. Stubbs, S. Admane, U. McDermott, J. Settleman, S. Kobayashi, E. J. Mark, S. J. Rodig, L. R. Chirieac, E. L. Kwak, T. J. Lynch, and A. J. Iafrate.** 2009. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **27**:4247-53.
109. **Shepherd, F. A.** 2011. Molecular Selection Trumps Clinical Selection. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*.
110. **Shepherd, F. A., J. Dancey, R. Ramlau, K. Mattson, R. Gralla, M. O'Rourke, N. Levitan, L. Gressot, M. Vincent, R. Burkes, S. Coughlin, Y. Kim, and J. Berille.** 2000. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients

- with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* **18**:2095-103.
111. **Shepherd, F. A., J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu, E. H. Tan, V. Hirsh, S. Thongprasert, D. Campos, S. Maoleekoonpiroj, M. Smylie, R. Martins, M. van Kooten, M. Dediu, B. Findlay, D. Tu, D. Johnston, A. Bezjak, G. Clark, P. Santabarbara, and L. Seymour.** 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **353**:123-32.
 112. **Shields, A. F., J. R. Grierson, B. M. Dohmen, H. J. Machulla, J. C. Stayanoff, J. M. Lawhorn-Crews, J. E. Obradovich, O. Muzik, and T. J. Mangner.** 1998. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nature medicine* **4**:1334-6.
 113. **Shigematsu, H., L. Lin, T. Takahashi, M. Nomura, M. Suzuki, Wistuba, II, K. M. Fong, H. Lee, S. Toyooka, N. Shimizu, T. Fujisawa, Z. Feng, J. A. Roth, J. Herz, J. D. Minna, and A. F. Gazdar.** 2005. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* **97**:339-46.
 114. **Soda, M., Y. L. Choi, M. Enomoto, S. Takada, Y. Yamashita, S. Ishikawa, S. Fujiwara, H. Watanabe, K. Kurashina, H. Hatanaka, M. Bando, S. Ohno, Y. Ishikawa, H. Aburatani, T. Niki, Y. Sohara, Y. Sugiyama, and H. Mano.** 2007. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* **448**:561-6.
 115. **Sohn, H. J., Y. J. Yang, J. S. Ryu, S. J. Oh, K. C. Im, D. H. Moon, D. H. Lee, C. Suh, J. S. Lee, and S. W. Kim.** 2008. [18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **14**:7423-9.
 116. **Sos, M. L., M. Koker, B. A. Weir, S. Heynck, R. Rabinovsky, T. Zander, J. M. Seeger, J. Weiss, F. Fischer, P. Frommolt, K. Michel, M. Peifer, C. Mermel, L. Girard, M. Peyton, A. F. Gazdar, J. D. Minna, L. A. Garraway, H. Kashkar, W. Pao, M. Meyerson, and R. K. Thomas.** 2009. PTEN loss contributes to erlotinib resistance in EGFR-mutant lung cancer by activation of Akt and EGFR. *Cancer research* **69**:3256-61.
 117. **Sos, M. L., K. Michel, T. Zander, J. Weiss, P. Frommolt, M. Peifer, D. Li, R. Ullrich, M. Koker, F. Fischer, T. Shimamura, D. Rauh, C. Mermel, S. Fischer, I. Stuckrath, S. Heynck, R. Beroukhim, W. Lin, W. Winckler, K. Shah, T. LaFramboise, W. F. Moriarty, M. Hanna, L. Tolosi, J. Rahnenfuhrer, R. Verhaak, D. Chiang, G. Getz, M. Hellmich, J. Wolf, L. Girard, M. Peyton, B. A. Weir, T. H. Chen, H. Greulich, J. Barretina, G. I. Shapiro, L. A. Garraway, A. F. Gazdar, J. D. Minna, M. Meyerson, K. K. Wong, and R. K. Thomas.** 2009. Predicting drug susceptibility of non-small cell lung cancers based on genetic lesions. *The Journal of clinical investigation* **119**:1727-40.
 118. **Spira, A., J. Beane, V. Shah, G. Liu, F. Schembri, X. Yang, J. Palma, and J. S. Brody.** 2004. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**:10143-8.
 119. **Stroobants, S., J. Goeminne, M. Seegers, S. Dimitrijevic, P. Dupont, J. Nuyts, M. Martens, B. van den Borne, P. Cole, R. Sciot, H. Dumez, S. Silberman, L. Mortelmans, and A. van Oosterom.** 2003. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *European journal of cancer* **39**:2012-20.
 120. **Thatcher, N., A. Chang, P. Parikh, J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu, J. von Pawel, S. Thongprasert, E. H. Tan, K. Pemberton, V. Archer, and K. Carroll.**

2005. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* **366**:1527-37.
121. **Therasse, P., S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer, J. Wanders, R. S. Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M. Van Glabbeke, A. T. van Oosterom, M. C. Christian, and S. G. Gwyther.** 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute* **92**:205-16.
 122. **Tsao, M. S., A. Sakurada, J. C. Cutz, C. Q. Zhu, S. Kamel-Reid, J. Squire, I. Lorimer, T. Zhang, N. Liu, M. Daneshmand, P. Marrano, G. da Cunha Santos, A. Lagarde, F. Richardson, L. Seymour, M. Whitehead, K. Ding, J. Pater, and F. A. Shepherd.** 2005. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* **353**:133-44.
 123. **Tuma, R. S.** 2006. Sometimes size doesn't matter: reevaluating RECIST and tumor response rate endpoints. *Journal of the National Cancer Institute* **98**:1272-4.
 124. **Ullrich, A., and J. Schlessinger.** 1990. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* **61**:203-12.
 125. **Ullrich, R. T., T. Zander, B. Neumaier, M. Koker, T. Shimamura, Y. Waerzeggers, C. L. Borgman, S. Tawadros, H. Li, M. L. Sos, H. Backes, G. I. Shapiro, J. Wolf, A. H. Jacobs, R. K. Thomas, and A. Winkeler.** 2008. Early detection of erlotinib treatment response in NSCLC by 3'-deoxy-3'-[F]-fluoro-L-thymidine ([F]FLT) positron emission tomography (PET). *PloS one* **3**:e3908.
 126. **Vamvakas, L., S. Agelaki, N. K. Kentepozidis, A. Karampeazis, A. G. Pallis, C. Christophyllakis, A. P. Kotsakis, I. Boukovinas, D. Mavroudis, and V. Georgoulas.** 2010. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol* **28**:15s (suppl; abstr 7519).
 127. **van Tinteren, H., O. S. Hoekstra, E. F. Smit, J. H. van den Bergh, A. J. Schreurs, R. A. Stallaert, P. C. van Velthoven, E. F. Comans, F. W. Diepenhorst, P. Verboom, J. C. van Mourik, P. E. Postmus, M. Boers, and G. J. Teule.** 2002. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* **359**:1388-93.
 128. **Vesselle, H., J. Grierson, M. Muzi, J. M. Pugsley, R. A. Schmidt, P. Rabinowitz, L. M. Peterson, E. Vallieres, and D. E. Wood.** 2002. In vivo validation of 3'-deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine ([F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [(18)F]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **8**:3315-23.
 129. **Wahl, R. L., H. Jacene, Y. Kasamon, and M. A. Lodge.** 2009. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **50 Suppl 1**:122S-50S.
 130. **Weber, W. A., M. Dietlein, D. Hellwig, C. M. Kirsch, H. Schicha, and M. Schwaiger.** 2003. [PET with (18)F-fluorodeoxyglucose for staging of non-small cell lung cancer]. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* **42**:135-44.
 131. **Weber, W. A., K. Ott, K. Becker, H. J. Dittler, H. Helmberger, N. E. Avril, G. Meisetschlager, R. Busch, J. R. Siewert, M. Schwaiger, and U. Fink.** 2001.

- Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **19**:3058-65.
132. **Weber, W. A., V. Petersen, B. Schmidt, L. Tyndale-Hines, T. Link, C. Peschel, and M. Schwaiger.** 2003. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **21**:2651-7.
 133. **Weiss, J., M. L. Sos, D. Seidel, M. Peifer, T. Zander, J. M. Heuckmann, R. T. Ullrich, R. Menon, S. Maier, A. Soltermann, H. Moch, P. Wagener, F. Fischer, S. Heynck, M. Koker, J. Schottle, F. Leenders, F. Gabler, I. Dabow, S. Querings, L. C. Heukamp, H. Balke-Want, S. Ansen, D. Rauh, I. Baessmann, J. Altmuller, Z. Wainer, M. Conron, G. Wright, P. Russell, B. Solomon, E. Brambilla, C. Brambilla, P. Lorimier, S. Sollberg, O. T. Brustugun, W. Engel-Riedel, C. Ludwig, I. Petersen, J. Sanger, J. Clement, H. Groen, W. Timens, H. Sietsma, E. Thunnissen, E. Smit, D. Heideman, F. Cappuzzo, C. Ligorio, S. Damiani, M. Hallek, R. Beroukhim, W. Pao, B. Klebl, M. Baumann, R. Buettner, K. Ernestus, E. Stoelben, J. Wolf, P. Nurnberg, S. Perner, and R. K. Thomas.** 2010. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Science translational medicine* **2**:62ra93.
 134. **Wieder, H. A., B. L. Brucher, F. Zimmermann, K. Becker, F. Lordick, A. Beer, M. Schwaiger, U. Fink, J. R. Siewert, H. J. Stein, and W. A. Weber.** 2004. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **22**:900-8.
 135. **Wieder, H. A., K. Ott, F. Lordick, K. Becker, A. Stahl, K. Herrmann, U. Fink, J. R. Siewert, M. Schwaiger, and W. A. Weber.** 2007. Prediction of tumor response by FDG-PET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **34**:1925-32.
 136. **Witschi, H.** 2001. A short history of lung cancer. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* **64**:4-6.
 137. **Wolf, J.** 2011. [Personalized, targeted treatment of non-small cell lung cancer]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* **136**:480-5.
 138. **Woods, R. L., C. J. Williams, J. Levi, J. Page, D. Bell, M. Byrne, and Z. L. Kerestes.** 1990. A randomised trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* **61**:608-11.
 139. **Yamamoto, Y., R. Kameyama, T. Togami, N. Kimura, S. Ishikawa, and Y. Nishiyama.** 2009. Dual time point FDG PET for evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Nuclear medicine communications* **30**:25-9.
 140. **Yap, T. A., L. Vidal, J. Adam, P. Stephens, J. Spicer, H. Shaw, J. Ang, G. Temple, S. Bell, M. Shahidi, M. Uttenreuther-Fischer, P. Stopfer, A. Futreal, H. Calvert, J. S. de Bono, and R. Plummer.** 2010. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **28**:3965-72.
 141. **Young, H., R. Baum, U. Cremerius, K. Herholz, O. Hoekstra, A. A. Lammertsma, J. Pruim, and P. Price.** 1999. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *European Organization for Research and*

- Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *European journal of cancer* **35**:1773-82.
142. **Yun, C. H., T. J. Boggon, Y. Li, M. S. Woo, H. Greulich, M. Meyerson, and M. J. Eck.** 2007. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell* **11**:217-27.
 143. **Yun, C. H., K. E. Mengwasser, A. V. Toms, M. S. Woo, H. Greulich, K. K. Wong, M. Meyerson, and M. J. Eck.** 2008. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **105**:2070-5.
 144. **Zhou, W., D. Ercan, L. Chen, C. H. Yun, D. Li, M. Capelletti, A. B. Cortot, L. Chirieac, R. E. Iacob, R. Padera, J. R. Engen, K. K. Wong, M. J. Eck, N. S. Gray, and P. A. Janne.** 2009. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature* **462**:1070-4.

6 Weitere Publikationen im Rahmen dieser Dissertation

6.1 Originalarbeiten

- **Ansén S, Bangard C, Querings S, Gabler F, Scheffler M, Seidel D, Saal B, Zander T, Nogová L, Töpelt K, Markert E, Stoelben E, Ernestus K, Thomas RK, Wolf J.** Osteoblastic Response in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Activating EGFR Mutations and Bone Metastases during Treatment with EGFR Kinase Inhibitors. J Thorac Oncol. 2010 Mar;5(3):407-9
- **Querings S, Altmüller J, Ansén S, Zander T, Seidel D, Gabler F, Peifer M, Markert E, Stemshorn K, Timmermann B, Saal B, Klose S, Ernestus K, Scheffler M, Engel-Riedel W, Stoelben E, Brambilla E, Wolf J, Nürnberg P, Thomas RK.** Benchmarking of Mutation Diagnostics in Clinical Lung Cancer Specimens. PLoS One. 2011 May 5;6(5):e19601

6.2 Übersichtsarbeiten

- **Scheffler M, Wolf J.** Aktuelle Entwicklungen in der Bildgebung beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Der Onkologe. 2009 May 1;15(5):496-501
- **Nogová L, Scheffler M, Mattonet C, Zander T, Wolf J.** Systemische Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Onkopipeline 2010 June;3(2):113-117
- **Zander T, Scheffler M, Ansén S, Wolf J.** Lungenkrebs: vom Gen zur Therapie. Onkopipeline 2010 June;3(2):81-86
- **Scheffler M, Di Gion P, Doroshyenko O, Wolf J, Fuhr U.** Clinical Pharmacokinetics of Tyrosine Kinase Inhibitors Focus on 4-Anilinoquinazolines. Clin Pharmacokinet. 2011 Jun 1;50(6):371-403.

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Matthias Scheffler
Anschrift: Lindenthalgürtel 12, 50935 Köln
Geburtsdatum: 17.01.1980
Geburtsort: Lüdenscheid
Eltern: Detlev Scheffler und Jutta Scheffler, geb. Dotzauer

Bildungsweg

1986-1990: Grundschule „Auf der Wahr“, Meinerzhagen
1990-1999: Evangelisches Gymnasium Meinerzhagen, Abschlussnote 1,1 (Abitur)
1999-2000: Zivildienst im Jugendgästehaus Bonn-Venusberg

2000-2007: Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln
Gesamtnote der Examina „sehr gut“, Approbation August 2007

Stipendien

2000-2007: Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
2000-2002: Stipendium von e-fellows.net

Berufliche Tätigkeit

Seit 2007: Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Lung Cancer Group Cologne
(Leitung: Universitätsprofessor Dr. J. Wolf) am Centrum für integrierte
Onkologie (CIO) Köln-Bonn (Ärztliche Leitung Köln:
Universitätsprofessor Dr. J. Wolf)
Assistenzarzt der Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln (Direktor:
Universitätsprofessor Dr. M. Hallek)

2007-2008: Rotationsarzt am Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Köln
(Medizinische Leitung: Professor Dr. O. Cornely; Methodische
Leitung: Dr. U. Paulus)

