

ESMO 2006: Nierenzellkarzinom – von Zytokinen zur zielgerichteten Therapie

Der ESMO- gibt im Vergleich zum ASCO-Jahreskongress Gelegenheit, die wenige Monate zuvor präsentierten Studien mit ein wenig Distanz und weniger aufgeregt zu betrachten. Es werden zudem praxisrelevante Anwendungsdaten präsentiert; in Educational Sessions wird die Rationale der Therapiestrategien erläutert.

CHRISTIAN ROTHERMUNDT

Die spannenden Entwicklungen in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms, wichtige Meilensteine in der heutigen Onkologie, wurden in Istanbul für die Anwendung reflektiert und diskutiert.

Zytokine – ein Abgesang

Zytokine waren bis zu Beginn dieses Jahres die Erstlinien-Standardtherapie für das metastasierte Nierenzellkarzinom, denn es handelt sich um einen äusserst chemoresistenten Tumor. Neben *hoch dosiertem Interleukin-2* – mit einer Ansprechrate von 19% und kompletten Remissionen (CR) bei 8 bis 9% der Patienten (1), verbunden mit hoher Toxizität – und *Interferon-alpha* (IFN- α) als subkutaner Injektion – dreimal wöchentlich mit einer Ansprechrate von 10 bis 15% und einer CR von 1 bis 2% (2) – gab es kaum therapeutische Optionen.

Targeted Therapy – New Frontier

Bevacizumab (Avastin®), ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF, weist gemäss einer «New England Journal»-Publikation aus dem Jahr 2003 eine Wirksamkeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom auf, mit einer Ansprechrate von 10,3% in der Monotherapie (3). Damit ist diese Antikörpertherapie – im indirekten Vergleich – der Immuntherapie gleichwertig. Die Studie leitete das Kapitel der Targeted Therapy beim Nierenzellkarzinom ein.

ASCO 2005 stand im Zeichen therapeutischer Umwälzungen: Bernard Escudier vom Institut Gustave Roussy in Paris



Istanbul – Austragungsort des diesjährigen ESMO-Kongresses mit über 8000 Krebspezialisten.

stellte damals die randomisierte Phase-III-Studie TARGET vor, bei welcher die Überlegenheit des *Raf-Kinase- und VEGFR-Inhibitors Sorafenib* (Nexavar®) gegenüber Plazebo als Zweitlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom bezüglich progressionsfreiem Überlebens gezeigt worden war. Die Ergebnisse führten im Juni 2006 zur Zulassung von Sorafenib in der Schweiz. Vielversprechende Daten wurden zudem für *Sunitinib* (Sutent®), einem *Multi-Target-Kinase-Inhibitor* von VEGF, PDGF und KIT, für die Zweitlinientherapie präsentiert und kürzlich auch publiziert (4).

Der nächste Schritt, die Prüfung wirksamer Substanzen für die Erstlinientherapie

im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie, wurde mittlerweile vollzogen. Beim ASCO 2006 stellte Robert Motzer vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Sunitinib und IFN- α als erster Therapie beim metastasierten hellzelligen Nierenzellkarzinom vor: Hier zeigte sich ein klarer Vorteil des Kinaseinhibitors bezüglich Ansprechrate (RR 31 vs. 6%) und progressionsfreiem Überleben (medianes PFS 11 Monate, 95%-KI 10–12 vs. 5 Monate, 95%-KI 4–6). Ein Überlebensvorteil konnte für den *mTOR-Inhibitor Temsirolimus* gegenüber IFN- α bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und

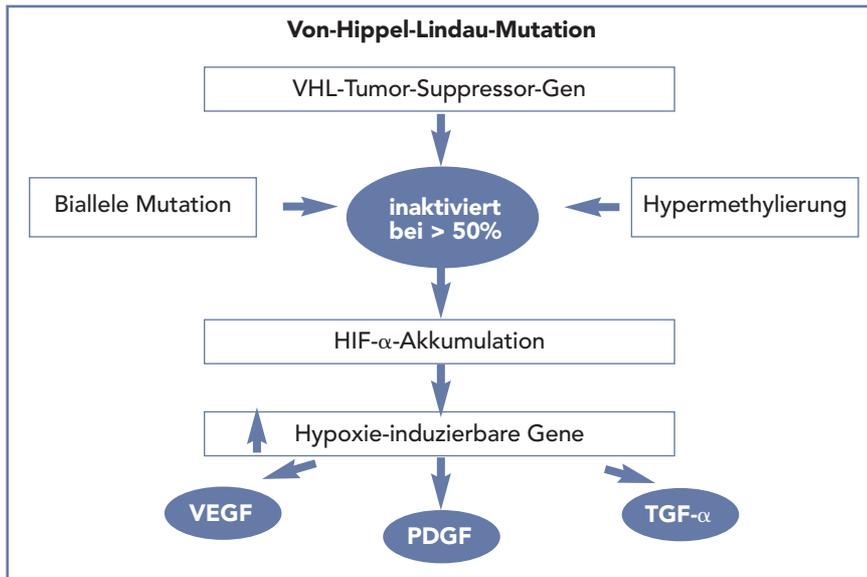


Abbildung: Nierenzellkarzinom: In den meisten Fällen (= hellzelliger Subtyp) ist das Von-Hippel-Lindau-(VHL-)Gen mutiert.

ungünstigen Risikofaktoren gezeigt werden (5). Anhand der durch Motzer definierten und validierten Faktoren (Karnofsky Performance Status < 80%, LDH > 1,5-fache Norm, HB < Norm, korrigiertes Kalzium > 2,5 mmol/l und keine Nephrektomie) lassen sich drei Prognosegruppen bilden:

- ▲ 0 Risikofaktoren: günstige Prognose
- ▲ 1 bis 2 Risikofaktoren: mittlere Prognose
- ▲ 3 bis 5 Risikofaktoren: schlechte Prognose (6).

News am ESMO 2006

Tim Eisen aus Cambridge führte beim diesjährigen ESMO aus, dass es verschiedene histologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms gibt: 75% hellzellige, 12% papilläre, 4% chromophobe (u.a.). Beim hellzelligen Karzinom ist in 60% der Fälle das Von-Hippel-Lindau-(VHL-)Gen mutiert; bei weiteren 25% kommt es durch Hypermethylierung zur Inaktivierung.

Die VHL-Mutation und -Hypoxie im Gewebe (z.B. bei schnell wachsenden Tumoren) führen zur Akkumulation des Hypoxia-Inducible-Faktors HIF-1 α und konsekutiv zur Aktivierung zellulärer Gene, darunter jener von VEGF, PDGF und TGF- α , welche eine Rolle bei der

Angiogenese, Zellproliferation und beim Zellüberleben spielen. Tyrosinkinasen nehmen Schlüsselpositionen in Signaltransduktionskaskaden ein und sind deshalb Ziel therapeutischer Interventionen. (vgl. hierzu *Abbildung*).

Tyrosinkinase-Inhibitoren unter der Lupe

Tim Eisen präsentierte eine Subgruppenanalyse älterer Patienten der TARGET-Studie (Abstract 446) und konnte zeigen, dass über 65-Jährige in gleicher Weise von Sorafenib profitieren wie Jüngere und das gleiche Nebenwirkungsprofil aufweisen. Eine weitere Subgruppenanalyse der TARGET-Studie erbrachte, dass das Ansprechen auf Sorafenib unabhängig davon ist, ob vorher eine Zytokintherapie erfolgte oder nicht. (Bis anhin ist Sorafenib nur als Zweitlinientherapie bei Progredienz unter oder bei Intoleranz von Zytokinen zugelassen). Beide Informationen sind wichtig für die Auswahl der Patienten, für die eine Sorafenib-Behandlung erwogen wird.

Präliminäre Daten des Sunitinib-Expanded-Access-Trial wurden von Ronald Bukowski vorgestellt (Abstract 437): Sie bestätigen die bereits veröffentlichten Resultate bezüglich Effektivität und Toxizität von Sunitinib. Expanded-Access-Pro-

gramme reflektieren besser als Zulassungsstudien den klinischen Alltag, da die Einschlusskriterien weiter gefasst sind.

Bernard Escudier wies in einem Satellitensymposium darauf hin, dass Sorafenib die Inzidenz von Hirnmetastasen beim Nierenzellkarzinom signifikant vermindere, was darauf schließen lässt, dass die Substanz die Blut-Hirn-Schranke passiert.

Die neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren verdienen wegen ihrer Wirksamkeit Beachtung; sie stellen Onkologen wegen ihrer Nebenwirkungen aber auch vor Herausforderungen: Sowohl bei Sorafenib als auch bei Sunitinib wird das Hand-Fuss-Syndrom beobachtet, welches zu teilweise schmerzhafter Rötung und Schwellung der Handflächen und Fußsohlen führt. Durchfall und Fatigue sind weitere unerwünschte Erscheinungen. Neue Nebenwirkungen tauchen auf, so Hypothyreose bei Behandlung mit Sunitinib. Wichtig ist es, Medikamenteninteraktionen zu beachten.

Für die Evaluation des Therapieerfolgs sind RECIST-Kriterien nicht anwendbar, da Tumoren und Metastasen häufig eine zystische Transformation erfahren und dadurch radiologisch sogar grösser imponieren können. Eine Abnahme der Vaskularität lässt sich zum Beispiel dopplersonografisch messen und korreliert mit dem Therapieansprechen (7).

Zytokine – Revisited

Sylvie Negier übernahm die Aufgabe, die Rolle der Zytokine in der heutigen Situation zu beleuchten. In ihrer Publikation von 1998 hatte sie zeigen können, dass Patienten mit guter Prognose und nur einer Metastasenlokalisation auf eine Immuntherapie deutlich besser ansprechen (RR 37%) als das Gesamtkollektiv und ein Gesamtüberleben von 25 Monaten aufweisen (8).

Darauf aufbauend wurden zwei Studien durchgeführt und die Ergebnisse beim ASCO 2006 vorgestellt. Die PERCYDUO-Studie evaluierte Interleukin-2 in intravenöser (i.v.) und subkutaner Applikation (s.c.) in Kombination mit IFN- α s.c. bei Patienten mit günstiger Prognose. Die PERCY-QUATTRO-Studie verglich Medroxyprogesteron, IFN- α s.c., IL-2 s.c. und IFN- α + IL-2 s.c. bei Patienten mit intermediärer Prognose.

PERCY DUO erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen bezüglich Ansprechrate (ORR 17,9 vs. 21,3%), PFS und Gesamtüberleben (OS median 37,7 Monate 95%-KI: 28, 2–58,4 mit IL-2 i.v. vs. 26,3 Monate 95%-KI: 24,5–34,2 mit IL-2 s.c.; $p = 0,127$). Die Studie hatte für einen 15%igen OS-Unterschied nicht genügend Power, zeigte aber einen Trend bezüglich einer vorteilhafteren intravenösen IL-2-Therapie.

PERCY QUATTRO mit einem randomisierten 2 x 2 Factorial Design zeigte keine Überlegenheit der Immuntherapie gegenüber Medroxyprogesteron. Zytokine sind deshalb für die Patientengruppe mit mittlerem Risiko obsolet. Sylvie Negrier plädierte für eine Verbesserung des Risiko-Benefit-Verhältnisses durch prädiktive Faktoren sowie bessere Patientenselektion für die Immuntherapie, denn einzelne Patienten können von dieser profitieren.

Rap Up

Die neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren stellen einen wichtigen Beitrag für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms dar. Die bisherigen Studien demonstrieren eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und weisen in Richtung verbessertes Gesamtüberleben. Für Temsirolimus wurde bereits ein Überlebensvorteil für Patienten mit schlechter Prognose gezeigt. Tumorverkleinerung scheint bei den neuen Substanzen kein Surrogatmarker für die Wirksamkeit zu sein. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren sind weniger toxisch als die Immuntherapie, ihre Nebenwirkungen

Tabelle:

Algorithmus der Therapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Linie	Bei Prognose:	Therapie
Firstline	schlecht	Temsirolimus
	mittel	Sunitinib
	gut	Zytokine
Secondline		Sorafenib
Thirdline		Therapien im Rahmen von Studien

sind beherrschbar, aber dennoch relevant. Den von Escudier vorgeschlagenen Algorithmus würde ich derzeit auch empfehlen, er ist in der Tabelle dargestellt.

Es bleiben viele Fragen offen: Ist eine Nephrektomie noch notwendig? Sollen Sorafenib und Sunitinib bei Tumorprogression in ihrer Dosis gesteigert werden? Soll die Behandlung trotz Tumorstadium fortgesetzt werden bei sogenanntem Clinical Benefit? In welcher Sequenz sollen die verschiedenen Substanzen verwendet werden oder in welcher Kombination?

Derzeit laufen Studien zur Prüfung des adjuvanten Einsatzes von Sorafenib (SORCE) und Sunitinib (ECOG-E2805). Die Zukunft ist spannend und hoffnungsvoll. ▲

Interessenskonflikte: keine

Dr. Christian Rothermundt
Klinik für Medizinische Onkologie
Universitätsspital
4031 Basel
Tel. 061-265 50 74
E-Mail: rothermundtc@uhbs.ch

Quellen/Referenzen:

1. Fyfe G., et al.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688–696.
2. Medical Research Council and Collaborators: Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 199; 353: 14–17.
3. Yang, A., et al.: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 427–34.
4. Motzer R., et al.: Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
5. Hudes G., et al.: A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC), ASCO 2006.
6. Motzer R., et al.: Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530.
7. Lamuraglia M., et al.: To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: Pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer* 2006; 42(15): 2472–2479.
8. Negrier S., et al.: Recombinant Human Interleukin-2, Recombinant Human Interferon Alfa-2a, or Both in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 338: 1272–1278.