Ausblick: Therapie des Nierenzellkarzinoms von morgen

Lothar Bergmann^a Kurt Miller^b

^a Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt/M.

^b Klinik für Urologie, Charité Berlin

Schlüsselwörter

Nierenzellkarzinom · Zielgerichtete Therapie · Kombinationstherapie · Adjuvante Therapie · Nephrektomie

Zusammenfassung

Zielgerichtete Substanzen haben die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) grundlegend verändert. Sunitinib ist heute ein international empfohlener Referenzstandard in der First-line-Therapie; weitere Substanzen wie Temsirolimus, Everolimus, Bevacizumab (in Kombination mit Interferon-alpha) und Sorafenib gehören zum therapeutischen Armamentarium. Die Behandler verfügen damit über mehr und bessere Behandlungsoptionen, und die Prognose für mRCC-Patienten hat sich dadurch deutlich verbessert. Zahlreiche Forschungsaktivitäten sind nun darauf ausgerichtet, den Nutzen dieser neuen Wirkstoffe zu optimieren bzw. diese auch in früheren Therapiesituationen zu prüfen. Schwerpunkte der weiteren Entwicklung beim RCC sind die Optimierung der derzeitigen Therapieoptionen durch Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien, die Suche nach idealen Kombinationspartnern aus der Gruppe der zielgerichteten Substanzen, aber auch anderer Ansätze: der adjuvante bzw. neoadjuvante Einsatz sowie die optimale Reihenfolge von Targeted Therapies und Nephrektomie. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über derzeit laufende Studien und vermittelt so einen Einblick in die Therapie des RCC von morgen.

Key Words

Renal cell carcinoma · Targeted therapy · Combination therapy · Adjuvant therapy · Nephrectomy

Summary

Outlook: Future Therapy of Renal Cell Carcinoma

Targeted therapies have fundamentally altered the therapy of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Sunitinib today is an internationally recommended reference standard in first-line therapy; other drugs such as Temsirolimus, Everolimus, Bevacizumab (in combination with Interferon-alpha) and Sorafenib are part of the therapeutic arsenal. Practitioners thus have now more and better therapeutic options at hand, leading to a significantly improved prognosis for mRCC patients. Numerous ongoing research activities aim at the improvement of the benefits of the new compounds in the metastatic situation or application earlier in the course of the disease. Key aspects of future development in RCC are the optimization of the current therapy options by developing new targeted therapies, the search for the best combinations and sequences including the role of nephrectomy and the assessment in the adjuvant or neo-adjuvant setting. The following contribution provides an overview of ongoing studies, thus giving insight into the future therapy of RCC.

Aspekte der Therapieoptimierung beim Nierenzellkarzinom

Zur Anwendung der zielgerichteten Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) existiert inzwischen eine umfassende und überzeugende Evidenzbasis. Weitere zielgerichtete Substanzen wie Axitinib und Pazopanib befinden sich in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung und könnten das therapeutische Spektrum in naher Zukunft erweitern. In den USA wurde letztere Substanz inzwischen neu zugelassen. Aus dem Einsatz zielgerichteter Substanzen beim RCC leiten sich zugleich neue Fragestellungen ab, die derzeit in verschiedenen Studien untersucht werden. In Hinblick auf die Therapie mit Sunitinib erscheinen folgende Aspekte besonders interessant:

- Optimierung der derzeitigen Therapieoptionen,
- mögliche Kombinationspartner aus der Gruppe der zielgerichteten Substanzen,
- adjuvanter bzw. neoadjuvanter Einsatz,
- optimale Reihenfolge von Sunitinib und Nephrektomie.

Zweitlinientherapie

Eine wichtige Option zur Verbesserung der Prognose von mRCC-Patienten besteht in der Suche nach der optimalen Abfolge der Medikamente. Hiermit lässt sich ein maximales Therapiekontinuum er-

S-TRAC-Studie

Primärer Endpunkt: krankheitsfreies Überleben (DFS)
 Sekundärer Endpunkt: rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben (OS),
 Sicherheit, patientenbezogener Nutzen, DFS und OS in Abhängigkeit von molekularen Markern

Abb. 1. Die Phase-III-Studie S-TRAC prüft die adjuvante Therapie mit Sunitinib versus Placebo bei Hochrisikopatienten mit RCC nach operativer Entfernung des Tumors.

reichen, das in einer möglichst langen Verzögerung eines Progresses resultieren sollte. Da die Pathogenese des RCC über verschiedene Signalwege vermittelt wird, erscheint dies als vielversprechender Ansatz, um mögliche Resistenzen zu überwinden.

In der Zweitlinientherapie gelten aufgrund des Evidenzlevels Sorafenib nach Zytokinversagen und Everolimus nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Therapie als De-facto-Standards. Zudem wird Sorafenib momentan in zwei Zulassungsstudien als Vergleichsarm für neue Behandlungsregime nach Sunitinib bzw. First-Line-Therapie untersucht: Zum einen wird Temsirolimus versus Sorafenib als Zweitlinientherapie nach Sunitinib (NCT 00474786) [1], zum anderen Axitinib versus Sorafenib nach systemischer Erstlinientherapie bei mRCC (NCT 00678392) [2] geprüft (AXIS-Studie). Zwei Phase-II-Studien weisen auf eine Anti-Tumor-Aktivität von Axitinib nach Tyrosinkinase-Hemmern (TKI) hin und untermauern damit den Nutzen einer kontinuierlichen anti-angiogenetischen Therapie [3, 4]. Daten einer Phase-III-Studie mit Everolimus, in der 71 % der Patienten Sunitinib als First-line-Therapie erhalten hatten, lassen auch diese Sequenz als potenziell interessant erscheinen [5].

Kombinationen verschiedener Therapieansätze

Alternativ zur Abfolge mehrerer zielgerichteter Therapien bietet sich die simultane Hemmung unterschiedlicher Signalwege an. Im Bereich der zielgerichteten Wirkstoffe befinden sich bereits verschiedene Optionen in der klinischen Prüfung. Ziel einer solchen Strategie ist ein höherer klinischer Nutzen der Kombination gegenüber der sequenziellen Monotherapie. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Toxizität ein limitierender Faktor sein kann, der über Dosisreduktionen reguliert werden muss [6, 7].

Sunitinib zeigte in Kombination mit Gemcitabin in einer Phase-I-Studie Anti-Tumor-Aktivität bei guter Verträglichkeit [8]. Eine Phase-II-Studie prüft Sunitinib in Kombination mit dem oralen CYP3A-Inhibitor Enzastaurin bei unbehandelten mRCC-Patienten (NCT 00709995) [9]. In einer Dosisfindungs-Studie werden Effektivität und Sicherheit von Sunitinib in Kombination mit dem mono-

klonalen IGF-1-Rezeptor-Antikörper CP-675,206 evaluiert (NCT 00372853) [10]. Sunitinib ist in Kombination mit Everolimus Gegenstand einer weiteren Studie bei vorbehandelten mRCC-Patienten, die zuvor keine Therapie mit Sunitinib oder einem mTor-Inhibitor erhalten haben (NCT 00422344) [11]. Everolimus wurde in einer Phase-II-Studie in Kombination mit Bevacizumab bei RCC-Patienten untersucht, die zuvor eine Therapie mit Sorafenib und/oder Sunitinib erhalten hatten. Diese Option erwies sich als effektiv und verträglich [12]. In der First-line vergleicht eine laufende Phase-III-Studie die Kombination von Bevacizumab/Temsirolimus mit Bevacizumab/Interferon-alpha (IFN- α) (NCT 00631371) [13], eine weitere Studie prüft Bevacizumab/IFN- α gegenüber der Kombination Bevacizumab plus Everolimus (NCT 00719264) [14].

Als eine weitere potenzielle Therapieoption zeichnet sich eine Kombination aus Strahlentherapie und TKI ab. In einer Pilotstudie wurden 22 Patienten mit rasch progredientem mRCC simultan mit Sunitinib und einer hochdosierten hypofraktionierten Radiotherapie (mediane Gesamtdosis 40 Gy) behandelt. Zielareale der Bestrahlung waren Metastasen in verschiedenen Körperregionen. 11 Patienten zeigten ein objektives Ansprechen (davon 2 CR), bei weiteren 8 Patienten stabilisierte sich die Erkrankung für median 5,6 Monate. Sunitinib scheint in Kombination mit Bestrahlung als positiver Verstärker im Sinne eines «Radiosensitizing» zu wirken [15], was jedoch durch weitere Studien noch bestätigt werden muss.

Adjuvante Therapie

Beim lokal fortgeschrittenen RCC liegt die Rezidivrate zwischen 35 und 65 % [16]. Basierend auf den Effektivitätsdaten aus der metastasierten Situation ist der adjuvante Einsatz zielgerichteter Substanzen derzeit Gegenstand laufender Studien. Sunitinib wird in der S-TRAC-Studie versus Placebo bei Hochrisikopatienten mit RCC geprüft (Abb. 1) (NCT 00375674) [17]. Innerhalb der ASSURE-Studie erfolgt der adjuvante Einsatz von Sunitinib oder Sorafenib versus Placebo (NCT 00326898) [18].

Neoadjuvante Therapie

Der Nutzen neoadjuvanter Therapien mit zielgerichteten Substanzen wird ebenfalls untersucht; hier gibt es erste Hinweise auf die Effektivität von Sunitinib [19, 20]. Zwei geplante Phase-III-Studien vergleichen zum einen Sunitinib versus Nephrektomie, gefolgt von dem TKI (NCT 00930033) [21], zum anderen Nephrektomie, gefolgt von Sunitinib versus Sunitinib gefolgt von Nephrektomie (EORTC protocol 30073) [22].

Therapie bei prognostisch ungünstigen Subgruppen

Notwendig sind weitere prospektive Studien zur Therapie bei speziellen Subgruppen, wie z.B. bei Patienten mit ZNS-Metastasen. Retrospektiv erhobene Daten aus dem Sunitinib-Expanded-Access-Pro-

gramm konnten die Effektivität und Verträglichkeit der Substanz auch für diese Patientengruppen bestätigen [23]. Auch die Wirksamkeit bei nichtklarzelliger Histologie wird gegenwärtig prospektiv untersucht (NCT 00979966) [24]. Auch wenn bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig erscheint, sollte die adäquate Dosierung und Sicherheit bei Patienten mit höhergradigen Leber- und Nierenfunktionsstörungen näher untersucht werden [25, 26].

Disclosure Statement

Both authors are members of the advisory boards for Novartis, Roche, Pfizer, and Wyeth and participate in clinical trials funded by Novartis, Pfizer, and Wyeth.

Literatur

- 1 NCT 00474786 (www.clinicaltrials.gov)
- 2 NCT 00678392 (www.clinicaltrials.gov)
- 3 Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al: Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462–4468.
- 4 Dutcher JP, Wild D, Hudes GR, et al: Sequential axitinib (AG-013736) therapy of patients (pts) with metastatic clear cell renal cell cancer (RCC) refractory to sunitinib and sorafenib, or sorafenib alone. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 5127; poster presentation.
- 5 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–456.
- 6 Rini BI: Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. *J Clin Oncol* 2009; 27:3225–3234.
- 7 Sosman JA, Flaherty KT, Atkins MB, et al: Updated results of phase I trial of sorafenib (S) and bevacizumab (B) in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 5011; poster presentation.
- 8 Michaelson MD, Schwarzberg A, Ryan D, et al: A phase I study of sunitinib in combination with gemcitabine in advanced renal cell carcinoma and other solid tumors. ASCO 2008 Genitourinary Cancers Symposium 2008, abstr 362, poster presentation.
- 9 NCT 00709995 (www.clinicaltrials.gov)
- 10 NCT 00372853 (www.clinicaltrials.gov)
- 11 NCT 00422344 (www.clinicaltrials.gov)
- 12 Whorf RC, Hainsworth JD, Spigel DR, et al: Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 5010; poster presentation.
- 13 NCT 00631371 (www.clinicaltrials.gov)
- 14 NCT 00719264 (www.clinicaltrials.gov)
- 15 Staehler M, Haseke N, Stadler T, et al: Effectivity of simultaneous radiation therapy and multi-kinase inhibition with sunitinib in progressive metastatic renal cell cancer. ASCO 2009 Genitourinary Cancers Symposium, #334.
- 16 Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA: Adjuvant treatment for renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:705–720.
- 17 NCT 00375674 (www.clinicaltrials.gov)
- 18 NCT 00326898 (www.clinicaltrials.gov)
- 19 Patard JJ, Thuret R, Raffi A, et al: Treatment with sunitinib enabled complete resection of massive lymphadenopathy not previously amenable to excision in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:237–239.
- 20 Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al: Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:845–848.
- 21 NCT 00930033 (www.clinicaltrials.gov)
- 22 EORTC protocol 30073 (www.eortc.be)
- 23 Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al: Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757–763.
- 24 NCT 00979966 (www.clinicaltrials.gov)
- 25 Park CY: Successful sunitinib treatment of metastatic renal cell carcinoma in a patient with end stage renal disease on hemodialysis. *Anti-Cancer Drugs* 2009;20:848–849.
- 26 Zastrow S, Froehner M, Platzek I, et al: Treatment of metastatic renal cell cancer with sunitinib during chronic hemodialysis. *Urology* 2009;73:868–870.