Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) – Update 2009

Kurt Miller

Klinik für Urologie, Charité Berlin

Schlüsselwörter

Metastasiertes Nierenzellkarzinom · Erstlinientherapie · Zielgerichtete Therapie · Sunitinib · Bevacizumab · Temsirolimus

Zusammenfassung

In der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms stehen seit Kurzem verschiedene molekulare Therapien zur Verfügung. Sie haben die Zytokin-basierte Therapie weitgehend in den Hintergrund gedrängt. Primäres Behandlungsziel ist in dieser Situation eine Progressionsverzögerung mit Erhöhung der Langzeit-Lebenserwartung bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität. Derzeit stehen drei neue Substanzen zur Verfügung: Sunitinib, Temsirolimus und – in Kombination mit Interferon-alpha – Bevacizumab. Für alle Medikamente liegen ausreichend Daten vor, sodass sich die Therapie weitgehend konsolidiert hat. Von hoher Relevanz für den praktischen Alltag ist die Wahl der besten Therapie, die sich unter anderem nach der klinischen Evidenz, Leitlinien und dem jeweiligen Zulassungsstatus richtet. Eine wichtige Rolle spielt der Prognosescore nach Motzer (MSKCC) mit drei prognostisch wichtigen Risikogruppen, in denen sich auch die neuen Substanzen abbilden. Nach den aktuellen Empfehlungen können Sunitinib und Bevacizumab plus Interferon-alpha bei guter sowie mittlerer Prognose eingesetzt werden, wobei Sunitinib von den meisten Experten als eine Therapie der ersten Wahl gesehen wird. Sie ist die in dieser Indikation am häufigsten eingesetzte Substanz. Die Wirksamkeit von Temsirolimus ist bei Patienten mit schlechter Prognose belegt und hat nur für diese Indikation eine Zulassung. Der mTor-Inhibitor sollte der Standard bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko sein.

Key Words

Metastatic renal cell carcinoma · First-line therapy · Targeted therapy · Sunitinib · Bevacizumab · Temsirolimus

Summary

First-Line Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma – Update 2009

Several molecular therapies have recently become available in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma (mRCC), thus marginalizing cytokine-based therapy. The primary aim of treatment in this situation is to delay progression with an increase in long-term life expectancy along with enhanced quality of life. At present, three new substances are available: Sunitinib, Temsirolimus, and – in combination with Interferon-alpha – Bevacizumab. To date, sufficient data is at hand for all drugs, which has resulted in a consolidation of therapeutic strategy. Selecting the best therapy is highly relevant in everyday practice, depending, among other things, on clinical evidence, guidelines, and the respective approval status. The prognostic score according to Motzer (MSKCC) plays a major role. It covers three prognostically relevant risk groups which are important for the preferential application of the new substances. Current recommendations suggest the application of Sunitinib and Bevacizumab plus Interferon-alpha for good and medium prognoses, with Sunitinib being regarded to be one therapy of first choice. It is the most frequently applied substance for this indication in Germany. The efficacy of Temsirolimus has been documented for patients with poor prognosis and it has been approved for this indication only. Hence, the mTor inhibitor should be the standard for this group of patients.

Molekularbiologie als Basis für Targeted Therapies

Europaweit erkranken jährlich 40 000 Patienten an einem Nierenzellkarzinom (RCC), davon werden 17 250 Fälle in Deutschland diagnostiziert [1, 2]. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen; das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 76 (Männer) bzw. 71 Jahren (Frauen). Mit einem Anteil von 75% ist das klarzellige RCC der häufigste histologische Subtyp. Durch die rasante Entwicklung der Molekularbiologie sind darüber hinaus auch spezifische

genetische Veränderungen bekannt, durch die sich dieser Tumor charakterisieren lässt. Eine zentrale Bedeutung für die Karzinogenese hat das Von-Hippel-Lindau (VHL)-Gen, ein Tumorsuppressor-Gen, das in 60–75% aller klarzelligen Karzinome eine Mutation aufweist. Der dadurch bedingte Funktionsverlust dieses Gens führt zur Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden mit der Folge, dass die Neoangiogenese von Tumorgefäßen stimuliert wird [3]. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden in den letzten Jahren neue Therapieansätze entwickelt, die gezielt in diesen Prozess eingreifen.

Abb. 1. Sunitinib ist ein oraler Multi-Kinase-Inhibitor, der zielgerichtet multiple Rezeptor-Tyrosin-Kinasen hemmt, die an Tumorwachstum, pathologischer Angiogenese und Metastasenbildung beteiligt sind.

Zielgerichtete Substanzen verändern die Therapie beim metastasierten RCC

Die Entwicklung zielgerichteter Substanzen hat in den letzten Jahren zu einer sprunghaften Erweiterung der Therapie des mRCC geführt. In Europa sind derzeit fünf Medikamente aus dieser Substanzklasse zugelassen:

- In der First-line-Therapie Sunitinib, Temsirolimus und Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha (IFN- α);
- in der Second-line-Therapie Sorafenib, Sunitinib und Everolimus.
- In den USA erhielt darüber hinaus kürzlich auch Pazopanib die Zulassung der FDA für die Therapie des fortgeschrittenen RCC.

Evidenzbasis für Sunitinib in der First-line-Therapie

Sunitinib ist ein oraler Multi-Kinase-Inhibitor, der insbesondere auf die vier Tyrosinkinasen vascular endothelial growth factor (VEGFR), platelet derived growth factor (PDGFR), FMS-like tyrosin kinase 3 (FLT3) und den stem cell factor receptor (c-KIT) zielt. Als Folge der Mutation des VHL-Gens sind die Wachstumsfaktoren PDGF und VEGF beim mRCC überexprimiert [4]. Durch den Multi-Targeting-Wirkansatz hemmt Sunitinib die Tumorphosphorylation, die Neoangiogenese sowie die Metastasierung und induziert die Apoptose tumoröser Zellen (Abb. 1).

Die Zulassung von Sunitinib in der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten RCC basiert auf einer multi-zentrischen randomisierten internationalen Phase-III-Studie mit 750 nicht vorbehandelten mRCC-Patienten [3]. Sie erhielten entweder Sunitinib in 6-Wochen-Zyklen im 4/2-Schema (4 Wochen Therapie gefolgt von einer 2-wöchigen Pause) oder die bisherige Standardtherapie IFN- α subkutan.

Signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Ansprechrates

Die Studie erreichte ihr primäres Studienziel mit hoher Signifikanz: Das PFS konnte unter Sunitinib mehr als verdoppelt werden (11,2 vs. 5,1 Monate; HR = 0,527; 95% CI 0,441–0,631; $p < 0,001$) (Abb. 2). Der Vorteil zeigte sich über alle drei Risikogruppen, die am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) definiert wurden: günstige Prognose (14,9 vs. 8,4 Monate), mittlere Prognose (10,7 vs. 3,8 Monate) und ungünstige Prognose (3,9 vs. 1,2 Monate). Unter Sunitinib erreichten die Patienten mit 47% versus 12% zudem eine viermal höhere Ansprechrates ($p < 0,001$) [5]. Zusammen mit einem Anteil von 40% mit stabiler Erkrankung profitierten damit nahezu 9 von 10 Patienten von der Behandlung mit Sunitinib. Bemerkenswert war, dass komplette Remissionen umso häufiger auftraten, je länger Patienten mit Sunitinib therapiert wurden [3, 5].

Gesamtüberleben über 2 Jahre

Ein auf dem ASCO 2008 vorgestelltes Update wies für den Multi-Kinase-Inhibitor ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 26,4 Monaten aus (Abb. 3). Unter dem vorherigen IFN- α -Standard betrug das OS 21,8 Monate ($p = 0,051$) [6].

Vorteil auch bei der Lebensqualität

In der Zulassungsstudie war Sunitinib hinsichtlich der Lebensqualität, die mittels mehrerer validierter Scores prospektiv erhoben wurde, gegenüber IFN- α durchgehend überlegen. Bezogen auf die mit dem FCSI-DRS-Score (Functional Assessment of Cancer therapy – Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms) erfasste nierenkrebspezifische Lebensqualität zeigte Sunitinib zu jedem Zeitpunkt eine bessere Lebensqualität als IFN- α . Im Therapieverlauf kam es zu einer signifikanten Verbesserung gegenüber der gemessenen Lebensqualität bei Behandlungsbeginn mit Sunitinib ($p = 0,003$) [7].

Verdopplung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch Sunitinib im Vergleich zu INF- α

Abb. 2. Unter Sunitinib lag das PFS bei 11,2 Monaten (95% CI 11–13) und ist damit mehr als doppelt so lang wie unter der bisherigen Standardtherapie mit IFN- α mit 5,1 Monaten (95% CI 4–6) [5].

Gesamtüberleben unter Sunitinib beim mRCC

Abb. 3. Aktuelle Daten zur Erstlinien-Therapie von Sunitinib (Sutent®) zeigten ein medianes Gesamtüberleben in der Intention-to-treat-Population unter Sunitinib von 26,4 Monaten [6].

Weitere Substanzen in der First-line-Therapie

Temsirolimus

Temsirolimus ist ein einmal wöchentlich intravenös verabreichter Wirkstoff, der die mTor-Kinase hemmt. In einer dreiarmligen Phase-III-Studie wurde Temsirolimus bei 626 Patienten mit schlechter Prognose in der Erstlinientherapie sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit IFN- α geprüft. Beim primären Studienendpunkt, dem OS, erreichten die Patienten im Median unter Temsirolimus 10,9 Monate versus 7,3 Monate in der IFN- α -Gruppe und 8,4 Monate im Kombinationsarm (HR = 0,73; 95% CI 0,58–0,92; $p = 0,008$). Das mediane PFS betrug unter Temsirolimus 5,5 Monate und 4,7 bzw. 3,1 Monate unter der Kombination bzw. unter IFN- α [8]. Aufgrund dieser Daten wird Temsirolimus für die Erstlinientherapie bei Hochrisikopatienten eingesetzt.

Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an VEGF bindet. In den Phase-III-Studien CALGB 90206 [9] und AVOREN [10] war das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt gegenüber IFN- α jeweils nicht statistisch verlängert: In der CALGB-90206-Studie erreichten die Patienten unter der IFN- α -Bevacizumab-Kombination ein medianes Gesamtüberleben von 18,3 Monaten, unter IFN- α allein betrug es 17,4 Monate ($p = 0,097$) [9]. Die AVOREN-Studie erbrachte für Patienten des Kombinationsarms ein medianes OS von 23,3 Monaten und für die Patienten mit IFN- α -Monotherapie eines von 21,3 Monaten ($p = 0,336$) [10]. In beiden Studien erzielte die Ergänzung der Zytokintherapie um den Angiogenesehemmer ein verbessertes PFS (CALGB 90206 8,4 vs. 4,9 Monate, $p < 0,001$; AVOREN 10,4 vs. 5,5 Monate, $p < 0,001$). Nach der Interpretation von Lara [11], die auf dem ASCO 2009 vor-

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

Therapielinie	Progressionsgruppe (Anteil der Patienten)	Therapie (1. Wahl)	Therapie (alternativ)
1st Line	niedriges Risiko mittleres Risiko (80% - 90%)	Sunitinib	Interferon alpha + Bevacizumab Zytokintherapie (ausgewählte Patienten)
	hohes Risiko (10% - 20%)	Temsirolimus	Sunitinib
2nd Line	Zytokinvortherapie	Sorafenib	Sunitinib
	Anti-VEGF- Vortherapie	Everolimus	Sorafenib

Potenzieller Therapiealgorithmus beim mRCC gemäß Empfehlung der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft 2009

Abb. 4. Konsensus der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) 2009 [13].

gestellt wurde, ist gemäß den Überlebenswahrscheinlichkeiten der Sunitinib- bzw. Bevacizumab/IFN- α -Zulassungsstudien bei den mit Sunitinib behandelten Patienten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 42% zu erwarten; unter der Behandlung mit Bevacizumab/IFN- α in der CALGB-90206- bzw. AVOREN-Studie liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren bei 31% bzw. 34% [11].

Pazopanib

Für den derzeit nur in den USA zugelassenen VEGF-Hemmer Pazopanib wurden Effektivitäts- und Sicherheitsdaten einer placebo-kontrollierten Phase-III-Studie vorgestellt. Das mediane PFS in der Gesamtpopulation betrug unter Pazopanib 9,2 Monate gegenüber 4,2 Monaten unter Placebo ($p < 0,001$). Die objektive Ansprechrage lag unter der Targeted Therapy bei 30% (Placebo 3%) [12]. Eine abschließende Bewertung ist aus Expertensicht insofern nicht möglich, als der Tyrosin-Kinase-Inhibitor gegenüber Placebo in einer gemischten Patientenpopulation geprüft wurde. Die Ergebnisse eines Head-to-Head-Vergleichs mit Sunitinib müssen abgewartet werden [13].

Kriterien für die Therapiewahl: Die wirksamste Substanz zuerst

Grundlage für die Wahl der initialen systemischen Therapie in der First-line-Situation sind auf der aktuellen Datenlage beruhende Leitlinien und der jeweilige Zulassungsstatus. Die Evidenzbasis spiegelt sich auch in den Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften wider [14, 15]. So hat die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft erst kürzlich ein Update des Therapiealgorithmus verabschiedet [13]:

- Entsprechend der Risikostratifizierung nach Motzer (MSKCC-Kriterien) [16] können Sunitinib und Bevacizumab plus IFN- α bei guter sowie mittlerer Prognose eingesetzt werden, wobei Sunitinib aufgrund der Gesamtüberlebensdaten, des Toxizitätsprofils und der bequemen Anwendung von den meisten Experten als eine Therapie der ersten Wahl gesehen und eingesetzt wird.

Diese Einschätzung wurde auch auf dem ASCO 2009 deutlich, als Lara [11] zusammenfasste: «Unter Berücksichtigung von Überlebensdaten, Verträglichkeitsprofil und praktischer Handhabung bleibt Sunitinib die bevorzugte Erstlinientherapie für die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.» Dass nur etwa 60% der Patienten nach der First-line-Therapie eine Folgetherapie erhalten, spricht ebenfalls für den initialen Einsatz der effektivsten Substanz. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Ansprechrage unter Sunitinib im Therapieverlauf zunimmt [3].

Auch internationale Leitlinien der Fachgesellschaften NCCN und EAU weisen Sunitinib als eine Standardtherapie des mRCC aus. Vom NCCN wird Sunitinib zudem als einzige First-line-Therapie ohne Einschränkungen bezüglich Histologie und Risikogruppen empfohlen [14, 15].

- Temsirolimus besitzt bei Patienten mit schlechter Prognose eine nachgewiesene Wirksamkeit und hat nur für diese Indikation eine Zulassung [8]. Es sollte der Standard bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko sein. Bei allen Substanzen müssen weitere, in den Fachinformationen genannte Kontraindikationen beachtet werden [17–19] (Abb. 4).
- Die Interleukin-basierte Therapie ist weiterhin eine, wenn auch nur noch selten genutzte Option, die auf Langzeitergebnissen von Phase-II-Studien basiert. Sie kommt insbesondere bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, niedriger Komorbidität, nicht resektablen Metastasen und guter Prognose in Betracht [20–22].

Disclosure Statement

The author is a member of the advisory boards for Novartis, Roche, Pfizer, and Wyeth and participates in clinical trials funded by Novartis, Pfizer, and Wyeth.

Literatur

- 1 Schöffski P, Dumez H, Clement P, et al: Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol* 2006;17:1185–1196.
- 2 Krebs in Deutschland 2003–2004, Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., ed 6. RKI, Berlin, 2008.
- 3 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–124.
- 4 Favaro JP, George DJ: Targeted therapy in renal cell carcinoma (review). *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14(10):1251–1258.
- 5 Motzer RJ, Michaelson MD, Hutson TE, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma (mRCC): updated efficacy and safety results and further analysis of prognostic factors. *Eur J Cancer* 2007;5(4S):301s, abstr 4509.
- 6 Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al: Overall survival with sunitinib versus IFN- α as first-line treatment of mRCC. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):256s, abstr 5024.
- 7 Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al: Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2008;26:3763–3769.
- 8 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al: Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–2281.
- 9 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al: Bevacizumab plus interferon- α versus interferon- α monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of overall survival for CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):18s, A-LBA5019.
- 10 Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, et al: A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):3.
- 11 Lara PN: ASCO 2009: Highlights of the Day: Genitourinary Cancer. ASCO 2009, oral presentation.
- 12 Sternberg CN, Szczylik C, Lee E, et al: A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):15s, abstr 5021.
- 13 Interdisziplinäres Expertengespräch Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft 2009, www.krebsgesellschaft.de/expertengespraech_rcc_2009.
- 14 Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MG, et al: Guidelines on renal cell carcinoma. Update 2009, www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/online.
- 15 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer v2009.
- 16 Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al: Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289–296.
- 17 Fachinformation Torisel®. November 2007.
- 18 Fachinformation SUTENT® 12,5/25/50 mg Hartkapseln. August 2009.
- 19 Fachinformation Avastin®. Januar 2008.
- 20 McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al: Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133–141.
- 21 Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunothérapie. *N Engl J Med* 1998;338:1272–1278.
- 22 Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al: Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127–3232.