

Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Neue medikamentöse Therapien des metastasierten Nierenzellkarzinoms

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich mit der Präsentation von mehreren grösseren Studien mit neuen Medikamenten wesentliche Veränderungen ergeben. Nachdem im letzten Jahr Daten zu Nivolumab und Cabozantinib sowie auch zur Kombination Lenvatinib und Everolimus für die zweite Therapielinie publiziert wurden, wurden auf dem aktuellen ESMO-Kongress wiederum neue Daten zu Cabozantinib in der Erstlinientherapie und zu Sunitinib in der adjuvanten Situation präsentiert. Diese neuen Daten verändern den Therapiealgorithmus des metastasierten Nierenzellkarzinoms bzw. werden ihn evtl. in Zukunft noch weiter verändern. Aus diesem Grund hat die ESMO die aktuellen Therapieleitlinien des Nierenzellkarzinoms kürzlich aktualisiert.



Dr. med. Axel Mischö
Zürich

Dans le traitement du carcinome rénal métastatique des changements importants ont eu lieu avec la présentation de plusieurs grands essais de nouveaux médicaments. Une fois les données du nivolumab et du cabozantinib et aussi de la combinaison du lenvatinib avec l'évérolimus pour le traitement de deuxième ligne ont été publiées l'année dernière, de nouvelles données sur le cabozantinib dans le traitement de première ligne et sur le sunitinib dans le cadre du traitement adjuvant ont été présentées lors du congrès de l'ESMO. Ces nouvelles données changent l'algorithme du traitement du carcinome rénal métastatique ou vont éventuellement le changer à l'avenir. Pour cette raison, l'ESMO a récemment mis à jour les lignes directrices actuelles du traitement du carcinome rénal.

Das Nierenzellkarzinom (RCC) ist mit ca. 2–3% aller Krebserkrankungen ein eher seltenes Krebsleiden und tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf, bei Männern etwa doppelt so häufig wie bei Frauen. In der Schweiz werden jährlich ungefähr 800–900 Patienten mit Nierenzellkarzinom diagnostiziert und ca. 400–500 sterben daran (1). Histologisch lassen sich verschiedene Subtypen unterscheiden, die häufigsten sind das hellzellige (70–85%), das papilläre (7–15%), das chromophobe und das onkozytäre (je 3–5%) RCC.

Bei einer noch lokalisierten nicht metastasierten Erkrankung kommen die chirurgische Resektion bzw. gegebenenfalls eine invasive radiologische lokale Ablation zum Einsatz. Für die neoadjuvante medikamentöse Therapie gibt es bisher keine gesicherte Evidenz, so dass diese nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden sollte.

In der adjuvanten Situation gibt es nun erstmals eine positive Studie: Die S-TRAC Studie erreichte knapp ihren primären Endpunkt

einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) durch den einjährigen Einsatz von Sunitinib gegenüber Placebo postoperativ bei Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv. Hochrisikopatienten waren nach modifizierten UISS Kriterien definiert als T3 oder T4 Tumoren oder Patienten unabhängig vom T Stadium bei positivem Nodalstatus. Im Licht der vorgängig negativen ASSURE Studie mit ähnlichem Design ist eine abschliessende Bewertung der adjuvanten Situation noch nicht sicher möglich. Demzufolge bleibt auch eine Änderung der klinischen Praxis auch vor dem Hintergrund der nicht unerheblichen Toxizitäten von Sunitinib abzuwarten. Wichtig in diesem Zusammenhang wird auch sein, ob diese PFS Verlängerung sich auch in eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) übersetzen wird (2).

Die Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms erfolgt medikamentös und ist in der Regel palliativ. Da das RCC als chemotherapieresistent gilt, bestand über viele Jahre die einzige systemische Therapie in einer Immuntherapie mit Interferon-alpha (IFN- α) oder Interleukin-2 (IL-2), die nur geringe Ansprechraten von ca. 10–15% bei teilweise schweren bis tödlichen Nebenwirkungen aufwies. Mitte des letzten Jahrzehntes begann dann nach dem zunehmenden Verständnis der Pathomechanismen des RCC die Ära der «targeted therapy», die im Wesentlichen zwei Substanzgruppen zugeordnet werden kann: zum einen die Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zum anderen die mTOR Inhibitoren. Ausserdem kann der gegen den «vascular endothelial growth factor (VEGF)» gerichtete monoklonale Antikörper Bevacizumab in Kombination mit IFN- α eingesetzt werden; diese zugelassene Kombination ist in der Schweiz aber eher selten gebraucht. Nachdem seit 2011 einige TKI-Studien ihre Endpunkte nicht erreichen konnten, stagnierte die weitere Medikamentenentwicklung bis zum letzten Jahr. 2015 wurden zwei grosse Phase 3-Studien und eine Phase 2-Studie publiziert und auf dem ESMO-Kongress 2016 eine Phase 2 Studie präsentiert, die die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms stark verändern werden:

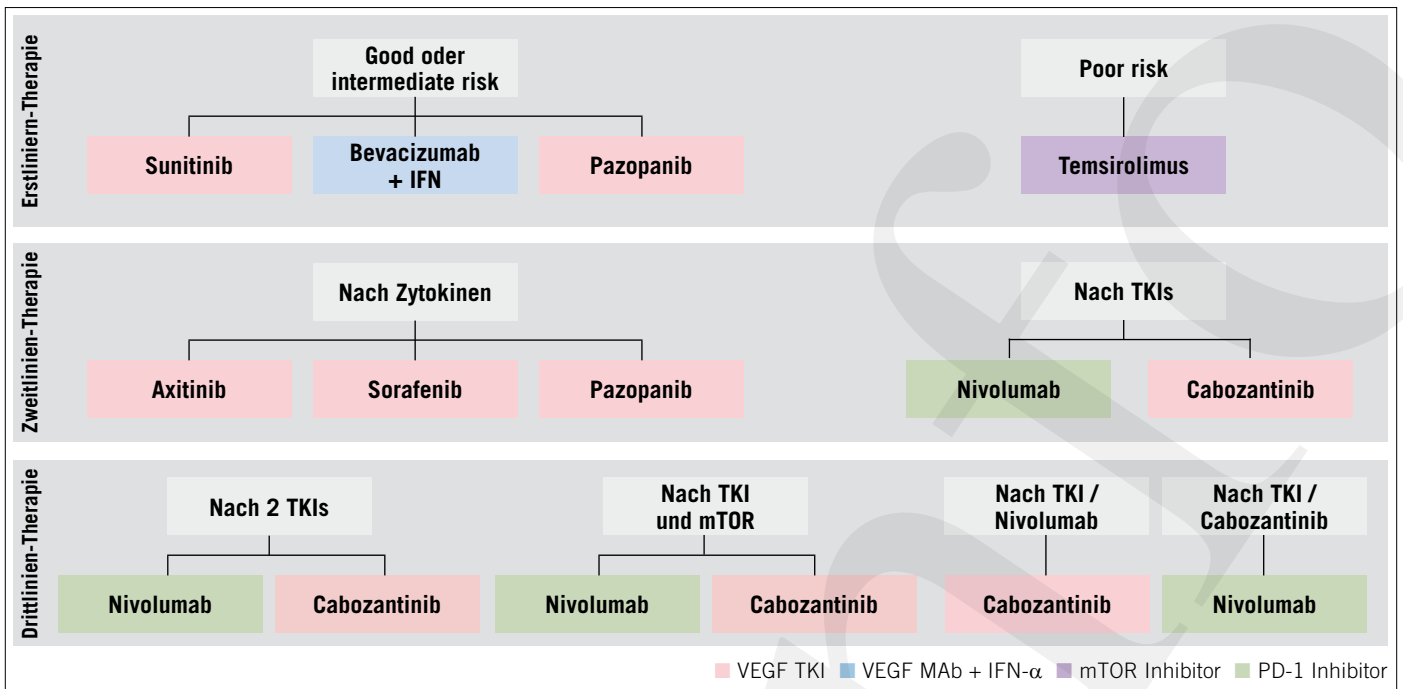


Abb. 1: Therapiealgorithmus der systemischen Behandlung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (nach Escudier et al., Ann Oncol 2016)

Cabozantinib

Ein möglicher Resistenzmechanismus gegen eine VEGF-TKI-Therapie stellt die Hochregulation alternativer proangiogenetischer und proinvasiver Signalwege dar, z.B. die Hochregulation von MET, die assoziiert ist mit einem ungünstigen Verlauf (3, 4). Cabozantinib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor, der vor allem VEGF, MET und AXL inhibiert und damit diesen Resistenzmechanismus potentiell überwinden kann. In der zweiten Linie konnte er in einer Phase 3-Studie das Progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Therapieansprechrate (ORR) gegenüber Everolimus verbessern bei jedoch Grad 3–4 Toxizitäten in mehr als 2/3 der Patienten, die aber durch Dosisreduktionen beherrschbar waren (5). Die Zulassung in dieser Indikation ist in den USA und Europa für die zweite Therapielinie bereits erfolgt.

Aktuell wurden auf dem ESMO-Kongress 2016 die Daten der CABOSUN-Studie präsentiert. In dieser Phase 2 Studie wurde in der ersten Therapielinie Cabozantinib randomisiert verglichen mit Sunitinib in Intermediate und Poor Risk-Patienten. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung des PFS, ein Trend zu einem verlängerten OS sowie eine deutliche Erhöhung der Gesamtansprechrate. Diese Verbesserung gegenüber Sunitinib ist auf jeden Fall ein grosser Fortschritt in der Erstlinientherapie und die Autoren der Studie bewerten Cabozantinib als potentielle neue Erstlinientherapie (6). Da es sich aber um eine Phase 2 Studie handelt und das OS nicht signifikant verlängert werden konnte, bleibt die Bewertung der Zulassungsbehörden sowie eine Empfehlung der Guidelines abzuwarten.

Lenvatinib

Kombinationstherapien beim RCC waren in der Vergangenheit entweder nicht besser als die jeweiligen Monotherapien oder zu toxisch. Möglicherweise könnte aber die Kombination aus dem VEGF-TKI Lenvatinib und dem mTOR-Inhibitor Everolimus eine zukünftige Option sein: Eine multizentrische dreiarmlige Phase 2-Studie verglich in der zweiten Therapielinie die etwas dosisreduzierte Kombination

aus Lenvatinib und Everolimus mit der jeweiligen normaldosierten Monotherapie und zeigte in einer unabhängigen radiologischen Begutachtung eine Verbesserung des PFS für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus verglichen mit der Everolimus-Monotherapie, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen der Lenvatinib Monotherapie verglichen mit Everolimus Monotherapie (im Gegensatz zur initialen Beurteilung der Investigatoren, die auch dort einen signifikanten Unterschied feststellen konnten), bei allerdings auch signifikanter Zunahme der Toxizität (7, 8). Der sekundäre Endpunkt einer Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde ebenfalls erreicht. Der zukünftige Stellenwert von Lenvatinib bzw. der Kombination mit Everolimus wird zurzeit in weiteren Studien herausgearbeitet. Die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus wurde in den USA und Europa für die zweite Therapielinie zugelassen.

Immuntherapie

Es ist schon lange bekannt, dass das Nierenzellkarzinom durch das Immunsystem attackiert und kontrolliert werden kann. Wie oben beschrieben, waren bei dieser Erkrankung Immuntherapeutika wie IFN-α und IL-2 die ersten Medikamente mit klinisch nachweisbarem Effekt. Heutzutage basiert die moderne Immuntherapie auf sogenannten Immuncheckpointinhibitoren. Das Konzept der «Immuncheckpoints» besteht aus ko-inhibitorischen Rezeptoren, die auf der T-Lymphozytenoberfläche exprimiert sind und die Immunantwort dämpfen oder unterdrücken mit dem Ziel, eine potentiell schädliche, überschüssige Immunantwort sowie Autoimmunität zu verhindern. Sie stellen gewissermassen «Bremsen» des Immunsystems dar. Tumoren, wie z.B. das Nierenzellkarzinom können sich dieser Mechanismen bemächtigen, um sich vor einer effektiven Immunantwort zu schützen. Immuncheckpointinhibitoren sind gegen diese Immuncheckpoints gerichtete monoklonale Antikörper, z.B. anti programmed death receptor 1 (anti PD-1) oder anti-PD ligand 1 (anti PD-L1) oder auch anti cytotoxic T-lymphocyte-Antigen-4 (anti-CTLA-4). Vereinfacht dargestellt, wird

dadurch die «Bremse» blockiert, was eine effektivere und anhaltende T-Zell-Aktivierung und damit eine bessere Tumormunität ermöglicht (9). Der monoklonale anti PD-1 Antikörper Nivolumab ist mittlerweile in den USA und Europa zur Therapie des Nierenzellkarzinoms in der zweiten Therapielinie zugelassen worden auf Grund der Daten der Checkmate 025 Studie: Mit Nivolumab therapierte Patienten (70% Zweitlinientherapie) erreichten einen Überlebensvorteil gegenüber den mit Everolimus therapierten Patienten bei verbesserter Lebensqualität und geringeren Nebenwirkungen (10). Da sowohl Patienten mit als auch ohne PD-L1 Expression im Tumorgewebe von der Therapie profitierten, bleibt die Frage nach einem geeigneten prädiktiven Marker für derartige Checkpointinhibitortherapien beim RCC wie auch bei anderen Tumoren weiter offen. Daneben werden in zukünftigen Immuntherapiestudien weitere Therapiekombinationen im Fokus stehen: zum einen Kombinationen von anti PD-1 mit anderen Checkpointinhibitoren wie anti CTLA-4 oder mit anderen die Immunantwort modifizierenden Agenzien, z.B. T-Zell-Agonisten wie 41BB oder Ox40 (11–14). Aufgrund der Abhängigkeit des Nierenzellkarzinoms vom VEGF-Pathway sind ebenfalls Kombinationen mit Tyrosinkinaseinhibitoren oder Bevacizumab in der klinischen Erprobung (15–17). Ein weiterer sehr interessanter Ansatz ist die Kombination aus Radiotherapie und Immuntherapie, mit dem Ziel, einen klinisch signifikanten abkopalalen Effekt zu erzielen (18) genauso wie die Kombinationen von verschiedensten Vakzinierungsmethoden mit Checkpointblockaden (19,20). Abzuwarten bleibt, in wieweit T-Zell-basierte Therapien, z.B. Tumor-infiltrierende Lymphozyten oder auch genetisch veränderte CAR-T-Zellen, in soliden Tumoren und speziell beim Nierenzellkarzinom in der klinischen Routine zur Anwendung kommen werden (21).

Entsprechend den oben beschriebenen Studien wurden kürzlich die Guidelines der ESMO zur Therapie des RCC aktualisiert (22): Empfohlen sind demnach nach wie vor in der Erstlinientherapie Bevacizumab/IFN- α , Pazopanib oder Sunitinib (alphabetische Reihenfolge) bei niedrigem oder intermediärem Risikoprofil gemäss Motzer- oder Heng-Risikostratifikation (23–25). Bei ungünstiger Risikokonstellation ist unverändert eine Therapie mit Temsirolimus angeraten; vielfach wird jedoch in dieser Situation auch ein TKI im klinischen Alltag eingesetzt, was die Guidelines als Option vorsehen. Für die Zweitlinientherapie ergeben sich jedoch nach initialer TKI-Therapie deutliche Veränderungen: Waren bisher nach Versagen der Erstlinien TKI-Therapie Axitinib oder der Klassenwechsel auf den mTOR-Inhibitor Everolimus empfohlen, so besteht jetzt in der zweiten Linie die klare Empfehlung für entweder Nivolumab oder Cabozantinib. Die dritte Therapielinie muss entsprechend den vorgängigen Linien gewählt bzw. angepasst werden. Die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus wird zwar in den ESMO-Guidelines erwähnt. Da es sich aber um eine Phase 2 Studie handelte, wird diesbezüglich keine klare Therapieempfehlung gegeben.

Dr. med. Axel Mischo

Klinik für Onkologie
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
axel.mischo@usz.ch

Interessenkonflikt: Honorare für Advisoryboards von Pfizer, Novartis, BMS, Roche.

Take-Home Message

- ◆ Die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich durch die im letzten Jahr präsentierten Phase 3 Daten sowie aktuelle Studiendaten deutlich verändert
- ◆ Cabozantinib, ein Inhibitor von VEGF, MET und AXL konnte in der zweiten Therapielinie in einer grossen Phase 3-Studie gegenüber Everolimus überzeugen, ebenso wie die Kombination aus dem Tyrosinkinaseinhibitor Lenvatinib und dem mTOR Inhibitor Everolimus in einer Phase 2-Studie
- ◆ Cabozantinib war in einer randomisierten Phase 2 Studie in der Erstlinientherapie bezüglich PFS und Gesamtansprechrate gegenüber Sunitinib überlegen
- ◆ Für die adjuvante Situation konnte in der S-TRAC Studie erstmals eine PFS Verlängerung von Sunitinib gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Eine Änderung der klinischen Praxis bleibt hier noch abzuwarten
- ◆ Ebenfalls in der zweiten Therapielinie konnte der Immuncheckpointinhibitor Nivolumab (anti PD-1) als Monotherapie einen Überlebensvorteil für die Patienten erreichen bei Verbesserung der Lebensqualität und hält in die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zunehmend Einzug
- ◆ Vielfältige immuntherapeutische Ansätze von Checkpointinhibitoren über Vakzinierungen bis zu zellbasierten Immuntherapien und deren Kombinationen untereinander aber auch mit klassischen Tyrosinkinaseinhibitoren oder anti-VEGF-Antikörpern werden zur Zeit weltweit in zahlreichen Studien auch beim Nierenzellkarzinom getestet und machen Hoffnung auf eine weitere Verbesserung der Therapie dieser Erkrankung

Messages à retenir

- ◆ Le traitement médical du carcinome rénal métastatique s'est transformé considérablement par les données d'étude de phase 3 qui ont été présentées l'année passée ainsi que par les données d'autres études actuelles
- ◆ Le Cabozantinib, un inhibiteur du VEGF, MET et AXL qui pouvait convaincre dans le traitement de deuxième ligne dans une grande étude de phase 3 par rapport à l'évérolimus, ainsi que la combinaison de l'inhibiteur de la tyrosinkinase lenvatinib et l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, dans un essai de phase 2
- ◆ Le Cabozantinib était supérieur au sunitinib par rapport au PFS et au taux de réponse global dans une étude randomisée de phase 2 dans le traitement de première ligne
- ◆ Pour la situation adjuvante pour la première fois un prolongement du PFS par le sunitinib versus placebo pouvait être démontré dans l'étude S-TRAC. Il reste à voir s'il y aura un changement dans la pratique clinique
- ◆ Toujours dans la thérapie de deuxième ligne l'inhibiteur de l'immune checkpoint nivolumab (1-PD anti) en monothérapie pouvait atteindre un bénéfice de survie avec une amélioration de la qualité de la vie et ne cesse d'entrer de plus en plus dans le traitement du carcinome à cellules rénales métastatique
- ◆ Diverses approches immunothérapeutiques avec des inhibiteurs du checkpoint par des vaccinations jusqu'à des immunothérapies cellulaires et des combinaisons entre eux, mais aussi avec des inhibiteurs classiques de la tyrosine kinase ou des anticorps anti-VEGF sont actuellement testées dans le monde entier dans de nombreuses études aussi dans le carcinome rénal et font espérer une amélioration dans le traitement de cette maladie

Literatur:

1. nicer – Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration [database on the Internet]
2. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al., Phase III trial of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) as adjuvant treatment for high-risk renal cell carcinoma (RCC) after nephrectomy (S-TRAC). *NEJM* online publication Oct 2016.
3. Gerlinger M, Rowan A J, Horswell S, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New England Journal of Medicine*. 2012 Mar8; 366(10): 883–92.
4. Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013 Feb; 24(2):343–9.
5. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:917–27.
6. Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, et al., CABOzantinib versus SUNitinib (CABO-SUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) of poor and intermediate risk groups: Results from ALLIANCE A031203 trial. *ESMO-Kongress LAB 30*, 2016
7. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1473–1482.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):e4–e5.
9. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39:1–10.
10. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803–1813.
11. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14:561–584.
12. Hammers H, Plimack ER, Infante JR, et al. Expanded cohort results from Check-Mate 016: a Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO* 2015; Abstract #4516
13. Tolcher AW, Sznol M, Hu-Lieskovan S, et al. Phase Ib study of PF-05082566 in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *ASCO* 2016; Abstract #3002.
14. Infante JR, Hansen AR, Pishvaian MJ, et al. A phase Ib dose escalation study of the OX40 agonist MOXR0916 and the PD-L1 inhibitor atezolizumab in patients with advanced solid tumors. *ASCO* 2016; Abstract #101
15. Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab in combination with pazopanib or sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2014; Abstract #5010.
16. Sznol M, McDermott DF, Jones SF, et al. Phase Ib evaluation of MPDL3280a in combination with bevacizumab in patients with metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2015; Abstract #410.
17. Choueiri TK, et al. (2015). Phase Ib dose-finding study of axitinib plus pembrolizumab in treatment-naïve patients with advanced renal cell carcinoma. Abstract presented at: *Kidney Cancer Association International Symposium*, Miami, Florida.
18. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maitly A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate nonredundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015; 520:373–377.
19. Ophir E, Bobisse S, Coukos G, et al. Personalized approaches to active immunotherapy in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865:72–82.
20. Keenan BP, Jaffee EM. Whole cell vaccines – past progress and future strategies. *Semin Oncol* 2012; 39:276–286.
21. June CH, Riddell SR, Schumacher TN. Adoptive cellular therapy: a race to the finish line. *Sci Transl Med* 2015; 7:280s7.
22. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v58–v68, 2016.
23. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530–40.
24. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002 May 1; 20(9):2376–81.
25. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1; 27(34):5794–9.