

Das metastasierte Nierenzellkarzinom

Medikamentöse Behandlungspfade und rationale Sequenztherapie 2017

Hinsichtlich der seit 10 Jahren rasant wachsenden Therapiepalette mit Tyrosinkinasehemmern und Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) bestehen zahlreiche offene Fragen in der klinischen Praxis. In dieser Übersicht werden die aktuellen Behandlungspfade zusammengefasst, diskutiert und eine Empfehlung für eine rationale Sequenztherapie gegeben.

FRANK STENNER UND RICHARD CATHOMAS

SZO 2017; 2: 6–10.



Frank Stenner

Nierenzellkarzinome (renal cell carcinoma, RCC) sind Tumore mit einer vergleichbar geringen Inzidenz (ca. 800 Fälle/Jahr/Schweiz). Bei den klarzelligen RCC, der grössten Subgruppe, handelt es sich um eine gut definierte genetische Störung mit Inaktivierung des VHL-Gens (1).

Herausforderungen in der klinischen Praxis

Die Palette therapeutischer Möglichkeiten ist in den letzten Jahren rasant gewachsen. Vor 2005 bestand noch die Frage, ob überhaupt eine Therapie einen Sinn ergibt, heute dagegen ist die Herausforderung vielmehr, die richtige Auswahl aus einer Fülle von Medikamenten für den individuellen Fall zu treffen. In regelmässigen Abständen erscheinen zwar die entsprechenden Guidelines (der ESMO, siehe Tabelle 1 [2]; und der NCCN [3] u.a.), welche aber rasch veralten, womit die therapeutische Landschaft unübersichtlich bleibt. Zwar wird seit Jahren eine individualisierte Therapie basierend auf prognostischen und prädiktiven Faktoren angestrebt, echten Fortschritt hierbei hat es jedoch wenig gegeben. Für die Tyrosinkinasehemmer (TKI) wurden Surrogatmarker wie therapiebedingte Schilddrüsenunterfunktion

oder arterielle Hypertonie vorgeschlagen, diese haben aber in der täglichen Praxis keinen nachhaltigen Stellenwert (4, 5). Es zeigt sich, dass beispielsweise für Axitinib, wo die Dosisanpassung gemäss Blutdruck am stärksten propagiert wurde, dies nur in einem Bruchteil der Fälle von den behandelnden Ärzten umgesetzt wird (nach eigenen, noch nicht publizierten Daten). Leider hat sich bei den RCC mit der jüngsten Etablierung der Immuntherapie der Biomarker, die PD-L1-Expression, bis anhin nicht als prädiktives Instrument bewährt. Eine hohe PD-L1-Expression beim mRCC ist zwar prognostisch, aber nicht prädiktiv, so zeigen Studiendaten mit dem PD-1-Antikörper bei PD-L1-negativen und PD-L1-positiven Patientenpopulationen keinen Unterschied (6). Beide Gruppen haben profitiert, unabhängig von der gemessenen PD-L1-Expression im Tumor oder den immuninfiltrierenden Immunzellen.

Problemfeld nicht klarzellige RCC

Die deutliche Mehrheit der Patienten mit Nierenzellkarzinom (> 80%) hat ein klarzelliges Nierenzellkarzinom (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC). Somit haben wir die meisten Studiendaten für RCC dieses Subtyps. Auch die Empfehlungen der Fachgesellschaften sind mehrheitlich auf das klarzellige Nierenzellkarzinom ausgerichtet. Begrüssenswert sind daher neuere Ansätze, vor allem mit Immuntherapeutika bei den nicht klarzelligen Nierenzellkarzinomen Fortschritte zu erzielen. Eine Studie mit dem ehrgeizigen Ziel, mehr als 250 Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom zu rekrutieren, wird derzeit in Deutschland durchgeführt. Sollte diese Therapiestudie erfolgreich abgeschlossen werden, würde unser Wissen in diesem Bereich signifikant bereichert.



Richard Cathomas

ABSTRACT

Systemic treatment of metastasized renal cell carcinoma

Therapy of advanced and metastasized renal cell carcinoma (mRCC) is a rapidly evolving field. In this article, we summarize the standards of care and discuss current developments in the landscape of systemic mRCC treatment.

Keywords: metastasized renal cell carcinoma, immuno oncology intervention, tyrosinkinase inhibitors.

Tabelle 1:

Studien zur adjuvanten Therapie beim Nierenzellkarzinom

Studie	Sponsor	Medikament	Teilnehmerzahl	Stopp Datum (Monat)	primärer Endpunkt	sekundärer Endpunkt
ASSURE	ECOG	Sunitinib Sorafenib	1943	9.2010	DFS -	OS -
S-TRAC	Pfizer	Sunitinib	720	11.2015	DFS +	OS -
ATLAS	Pfizer	Axitinib	592	6.2017		
EVEREST	SWOG	Everolimus	1218	10.2021		
PROTECT	Novartis	Pazopanib	1500	4.2016	press release: - negativ	
SORCE	MRC	Sorafenib	1420	12.2012		

* negativ.

Bis dahin zeigen die wenigen Daten, die wir haben, dass Sunitinib für nicht klarzellige Nierenzellkarzinome als Erstlinientherapie am sinnvollsten ist (7). Bei den mindestens überwiegend sarkomatoid differenzierten Nierenzellkarzinomen könnte die Hinzunahme einer Gemcitabin-haltigen Chemotherapie zu einem TKI eine Rationale haben.

Adjuvante Therapie

Grosse Studienanstrengungen wurden mit TKI im adjuvanten Bereich gestartet. *Tabelle 1* gibt einen Überblick über die beiden abgeschlossenen und die vier noch laufenden Studien in diesem Bereich. Gegenwärtig ist die S-TRAC-Studie die einzige prospektive Untersuchung mit einem positiven Ergebnis bezüglich ihres primären Endpunktes, dem krankheitsfreien Überleben (DFS). S-TRAC hatte Hochrisikopatienten mit pT3-pT4- oder nodal positiven Tumoren eingeschlossen. Da das Gesamtüberleben in der aktiven Therapiegruppe dem der Placebogruppe aber nicht überlegen ist und zudem die grössere ASSURE-Studie zuvor keine Überlegenheit für Sunitinib und Sorafenib insgesamt und zurzeit auch nicht für Patienten in dieser Hochrisikosituation zeigen konnte (Haas et al. JAMA Oncology 3/2017), müssen weitere Ergebnisse in diesem Bereich abgewartet werden, bevor ausserhalb von Studien TKI für adjuvante Zwecke beim mRCC empfohlen werden können.

Erstlinientherapie

Die VEGF-zielgerichtete Therapie mit Bevacizumab plus Interferon und die TKI haben die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms eindrucksvoll verbessert (8). Betrug vor Einführung der neuen Medikamente das mediane progressionsfreie Überleben etwa 12 Monate, sind es heute 22 Monate. Als viele Behandler schon dachten, mit dem erfolglosen Zulassungsgesuch von Tivozanib für mRCC sei das Ende der TKI-Entwicklung erreicht worden, wurde im letzten Herbst eine Phase-II-Studie mit dem ambitionierten Vergleich von Cabozantinib versus Sunitinib

am ESMO (2016) vorgestellt (Cabosun-Studie). Tatsächlich gelang es dem VEGF/MET/AXL-Inhibitor Cabozantinib, gegenüber Sunitinib in einer intermediate/poor Patientenpopulation bezüglich verschiedener Endpunkte positiv abzuschneiden (9). Cabozantinib zeigte im Vergleich zu Sunitinib ein signifikant verbessertes medianes PFS (8,2 vs. 5,6 Monate, HR: 0,69; p = 0,012). Die Gesamtansprechrates (ORR) war mit 46% unter Cabozantinib gegenüber 18% unter Sunitinib ebenfalls verbessert. Dies übersetzte sich dann in ein numerisch verlängertes, aber statistisch nicht signifikantes OS von 30 Monaten gegenüber 22 Monaten (HR: 0,8). Die Rate der Nebenwirkungen war mit 71% und 72% in beiden Gruppen vergleichbar hoch. Hier könnte sich mit Cabozantinib ein neuer Standard für die Erstlinientherapie abzeichnen. Für Patienten bedeuten die TKI zwar eine Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil, aber auch mit erheblichen Nebenwirkungen. Die durch TKI-Einnahme verursachten Geschmacks- und Appetitstörungen, die zum Teil schweren Hautveränderungen (palmarplantare Erythrodysesthesie) und die häufige chronische Diarrhö wirken sich unmittelbar negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen aus.

Zweitlinien- und spätere Therapien

Bei Progression oder Rezidiv unter einer VEGF-gerichteten Therapie steht man heute zu Beginn der zweiten Therapielinie vor der Entscheidung, das Wirkprinzip beizubehalten oder es zu ändern. Als weiterer TKI nach TKI-Versagen konnte Cabozantinib in einer Phase-III-Studie im direkten Vergleich mit dem Standardmedikament Everolimus mit einem deutlich besseren PFS und OS überzeugen (10). Bereits zugelassen ist Axitinib, welches sich durch ein gutes Nebenwirkungsprofil auszeichnet und mit dem einige Erfahrung in der Schweiz vorliegt. Nachdem mTOR-Inhibitoren in nunmehr zwei Studien im direkten Vergleich nicht besser oder gar schlechter als die Fortführung der VEGF-Therapie gewesen sind (11, 10), bleiben diese Medikamente nun eher eine

Tabelle 2:

ESMO-Guidelines

(Die Drittliniempfehlungen wurden der besseren Übersicht halber weggelassen.)

Therapielinie	Situation	Empfehlung	Alternative
Erstlinie	«Good/intermediate risk»	Sunitinib (I, A) Bevacizumab + IFN-α (I, A) Pazopanib (I, A)	Sorafenib (II, B) IL-2 hoch dosiert (III, C) Bev + niedrig dosiertes IFN (III, B)
	«Poor risk»	Temsirolimus (II, A)	Sunitinib (II, B) Sorafenib (III, B) Pazopanib (III, B)
Zweitlinie	Nach Zytokinen	Axitinib (II, A) Sorafenib (I, A) Pazopanib (II, A)	Sunitinib (III, A)
	Nach VEGFR-TKI	Nivolumab (I, A) Cabozantinib (I, A)	Axitinib (II, B) Everolimus (II, B) Sorafenib (III, B)
«Non clear cell histology»	Alle Risikogruppen	Sunitinib (II, B)	Temsirolimus (III, B) Sorafenib (III, B) Pazopanib (III, B) Everolimus (III, B)

Ausnahmeindikation, beispielsweise bei einem genomischen Nachweis einer «Tumor-to-mTOR-Addiction».

Interessant bleibt Everolimus allerdings als Kombinationspartner von Lenvatinib. In einer prospektiven Phase-II-Studie mit zirka 50 Patienten pro Arm (Lenvatinib vs. Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) war die Kombinationstherapie die effektivste Therapieform und erreichte bezüglich PFS und OS eindrucksvolle Ergebnisse: Das PFS unter Lenvatinib + Everolimus betrug 14,6 Monate (vs. 5,5 Monate unter Everolimus) (HR: 0,4; p = 0,0005). Für das OS als sekundären Endpunkt ergab sich ein Vorteil von 10 Monaten unter der Kombination verglichen mit der Everolimus-Monotherapie. Aufgrund dieser Daten wurde diese Therapie bereits in die S3-Leitlinien der AWMF/DKG aufgenommen (12) – trotz formal fehlender höchster Evidenz (durch eine Phase-III-Studie). Es bleibt abzuwarten, inwiefern die mit dieser Kombinationstherapie assoziierte erhöhte Toxizität und die (in der Studie berichteten) Dosisreduktionen oder Therapieunterbrüche (in 89% der Fälle in der Studie) im Alltag handhabbar sind.

Immunologische Intervention

Als ein neues therapeutisches Konzept steht seit letztem Jahr mit Nivolumab ein Immuncheckpoint-Inhibitor für die Zweitlinientherapie des mRCC zur Verfügung. Der gegen das T-Zell-Molekül PD-1 gerichtete Antikörper ist die erste immunonkologische (I-O) Intervention, die in einer Zulassungsstudie in der zweiten Therapielinie gute Effektivität (ORR 22%) und einen Überlebensvorteil gegenüber einer zugelassenen Zweitlinientherapieoption (Everolimus) gezeigt hat (OS: 25 vs. 19,6 Monate; HR: 0,73; p = 0,002) (6). Zwar ist das progressionsfreie Überleben insgesamt

Tabelle 3:

Studiendaten zu Zweitlinientherapien

Studie (Medikamente)	ORR (%)	Median PFS (Monate)	Median OS (Monate)
Sorafenib vs. Temsirolimus ¹	8 vs. 8	3,9 vs. 4,3	16,6 vs. 12,3
Everolimus vs. Plazebo ²	1,8 vs. 0	4,6 vs. 1,8	14,8 vs. 14,4
Axitinib vs. Sorafenib ³	19 vs. 9	4,8 vs. 3,4	15,2 vs. 16,5
Nivolumab vs. Everolimus ⁴	22 vs. 5	4,6 vs. 4,4	25,0 vs. 19,6
Cabozantinib vs. Everolimus ⁵	21 vs. 5	7,4 vs. 3,8	21,4 vs. 16,5
Lenvatinib plus Everolimus vs. Everolimus ⁶	43 vs. 6	14,6 vs. 5,5	25,5 vs. 14,5

1-6: Studienquellen beim Erstautor.

nicht besser als unter der mTOR-Inhibition (4,6 gegenüber 4,4 Monate; p = 0,11), doch für die Patienten, die ein Ansprechen zeigen, ergibt sich nach 6 Monaten dann auch beim PFS ein Unterschied. Was aber noch wichtiger erscheint: Die von den Patienten berichtete Lebensqualität war gegenüber der Baseline verbessert und schnitt an allen gemessenen Punkten innerhalb der Studie besser unter der I-O-Therapie ab. Vergleiche hierzu die Übersichten zu den Erst- und Zweitlinientherapien – ESMO-Empfehlungen und neuere Studienresultate – in der *Tabelle 2 und 3*.

Drittlinientherapie

Die Wahl der Therapie in der dritten Linie ist gegenwärtig nicht gut definiert. Die ESMO-Guidelines definieren diverse Szenarien, die aber alle nur eine geringe Evidenzgrundlage haben. Prospektiv getestet in diesem Szenario wurden Dovitinib (FGFR-Inhibitor) und Sorafenib (13). Hierbei war Sorafenib bezüglich OS der überlegene TKI und lässt sich damit auch Kostenträgern gegenüber in dieser Linie vertreten. In der

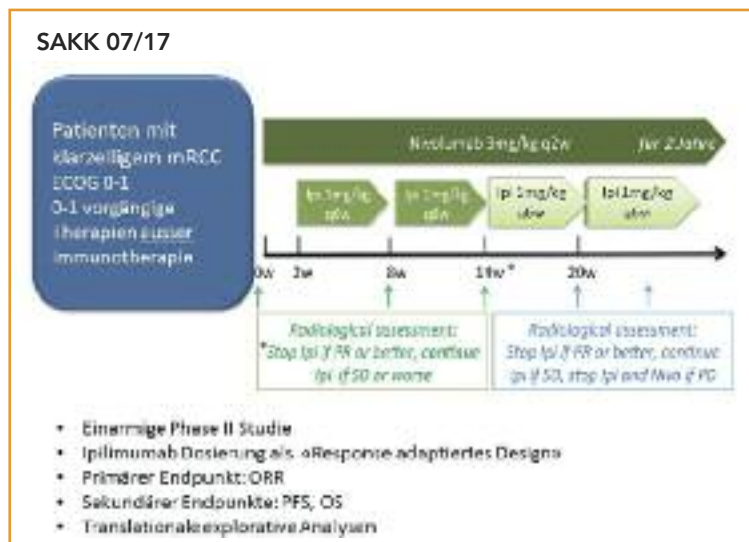


Abbildung: Studiendesign der schweizerischen Checkmate CA209-980-Studie

RECORD-I-Studie waren auch einige Patienten mit zwei Vortherapien eingeschlossen, sodass auch Everolimus eine Option ist.

Die oben genannten Substanzen der Erst- und Zweitlinie können ebenfalls mit schwächerer Evidenz eingesetzt werden, wenn es der Allgemeinzustand zulässt, sollten aber im Einzelfall kritisch gegen «best supportive care» abgewogen werden.

Ausblick

Die Zahl der Patienten, die von der I-O-Intervention profitieren, ist beim mRCC heute insgesamt noch gering (22%), sodass sicherlich Verbesserungbedarf in der Therapiestrategie besteht. Hier könnten Kombinationstherapien der Schlüssel für zukünftige Innovationen werden. Dazu wären folgende laufende Studien zu nennen:

1. **Lenvatinib plus Everolimus:** Hier muss die derzeit laufende Phase-III-Studie ihre Machbarkeit bei einem grösseren Patientenkollektiv noch beweisen.
2. **Atezolizumab und Bevacizumab versus Sunitinib:** Die kürzlich am ASCO-GU gezeigte Phase-II-Studie konnte in der PD-L1-positiven Subgruppe ein deutliches Signal gegenüber der Standardtherapie Sunitinib bei therapienaiven mRCC-Patienten zeigen (bei PD-L1-positiven Patienten betrug bezüglich des PFS unter Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sunitinib die Hazard Ratio 0,64) (14).
3. **Cabozantinib plus Nivolumab** oder **Ipilimumab** (NCT02496208, Phase I) **und Cabozantinib + Crizotinib** (NCT02761057, Phase II).
4. **I-O-Kombinationen:** Ob eine Steigerung der Effektivität der I-O-Therapie möglich ist durch die sequenzielle Gabe von VEGF-gerichteten Thera-

pien, denen unmittelbar I-O folgt (Nivo-Switch Studie, PI: Prof. V. Grünwald), oder gleichzeitig wie bei Bevacizumab plus Atezolizumab (Phase I abgeschlossen), oder die kombinierte Gabe von unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab plus Ipilimumab wie z.B. in der beginnenden Phase-II-Studie der SAKK 07/17), ist ein spannendes Studienfeld.

Fazit

TKI bleiben weiterhin der Standard in der ersten Therapielinie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Dauerhafte Remissionen unter den TKI sind selten, und so müssen Patienten und Behandelnde meist innerhalb des ersten Jahres mit der Tatsache eines Rezidivs umgehen. Eine Fortsetzung der Therapie mit TKI kann dann in speziellen Situationen, beispielsweise einem sehr guten Ansprechen auf den Erstlinien-TKI oder bei Notwendigkeit einer raschen Tumorreduktion, noch einen Sinn haben. Die mTOR-Inhibitoren haben ihren Platz im Behandlungsalgorithmus praktisch verloren.

Für die Mehrzahl der Fälle ist in der zweiten Linie die immunonkologische Therapie das Mittel der Wahl. Diese kann, wie prospektive Untersuchungen gezeigt haben, mit einem guten Erhalt der Lebensqualität eingesetzt werden, solange die spezifischen Nebenwirkungen beachtet und rechtzeitig therapiert werden. Trotz erster Erfolge der immunonkologischen Therapie bleibt zu vermerken, dass nur ein Teil der Patienten mit Nierenzellkarzinom langfristig profitiert und daher neue Strategien zur Verbesserung der Effektivität dieser Therapieform entwickelt werden müssen. In diesem Zusammenhang sei auf die SAKK 07/17-Studie verwiesen, die eine Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab sowohl in erster als auch zweiter Linie für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in der Schweiz verfügbar machen wird (Abbildung). ▲

Prof. Dr. med. Frank Stenner Liewen

(korrespondierender Autor)
 Zentrum für Hämato-Onkologie
 Universitätsspital Basel
 4031 Basel
 E-Mail: frank.stenner@usb.ch

PD Dr. med. Richard Cathomas

Medizinische Onkologie und Hämatologie
 Kantonsspital Graubünden
 7000 Chur

Literatur beim korrespondierenden Verfasser.

Interessenkonflikte: keine.