

Aktuelle Aspekte der Second-line- und Sequenztherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Jürgen E. Gschwend

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität, München, Klinikum rechts der Isar, München

Schlüsselwörter

Metastasiertes Nierenzellkarzinom · Zweitlinientherapie · Sequenztherapie · Sunitinib · Sorafenib · Everolimus

Zusammenfassung

Behandlungsziel in der metastasierten Situation ist eine maximale Verzögerung der Progression bei bestmöglicher Erhaltung der Lebensqualität. Da inzwischen verschiedene Targeted Therapies mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung stehen, gibt es zahlreiche Überlegungen für eine Sequenztherapie. Insgesamt ist die Datenlage zur Folgetherapie nach den neuen Substanzen noch unbefriedigend, unterschiedliche Ansätze werden in laufenden klinischen Studien geprüft. Auf Basis aktueller Daten, der Leitlinien und des von nationalen und internationalen Fachgesellschaften gestützten Therapiealgorithmus empfiehlt die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft folgendes Vorgehen: Nach Versagen einer vorangegangenen zytokinbasierten Therapie ist die Wirksamkeit von alternativen Zytokinen sehr gering. Daher sind in dieser Situation Sorafenib oder Sunitinib Therapie der Wahl. Nach Versagen der Erstlinientherapie ist eine Behandlung mit anderen zielgerichteten Substanzen sinnvoll, da in prospektiven und retrospektiven Studien ein Ansprechen gezeigt wurde. Everolimus stellt derzeit die Therapie der ersten Wahl nach Versagen einer VEGF-gerichteten Therapie dar. Alternativ können auf der Basis von Phase-II-Studien andere Tyrosinkinase-Hemmer eingesetzt werden.

Maximales Outcome durch optimale Zweitlinientherapie sichern

Die umfassende und überzeugende Datenlage zu den Targeted Therapies beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) bestätigt den zielgerichteten Therapieansatz bei dieser Tumorentität. Ein wichtiges Ziel besteht nun darin, die Wirksamkeit durch Verbesserung von Second-line-Therapien zu steigern. Aufgrund der zum Teil sehr unterschiedlichen Wirkmechanismen stellt sich die Frage nach der optimalen Abfolge der Medikamente, um ein maximales Therapiekontinuum und damit ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) zu erreichen. Mögliche Sequenzen sind Gegenstand mehrerer laufender Studien sowie aktueller Diskussionen.

Key Words

Metastatic renal cell carcinoma · Second-line therapy · Sequence therapy · Sunitinib · Sorafenib · Everolimus

Summary

Current Aspects of Second-Line and Sequence Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma

The treatment objective in the metastatic situation is to delay progression while maintaining the best possible quality of life. Since several targeted therapies with different modes of action already exist, sequence therapy is increasingly being considered. Current data regarding sequential treatment is still insufficient and several approaches are being tested in ongoing clinical studies. Based on current data, guidelines, and the therapeutic algorithms supported by national and international professional associations, the German Cancer Society's interdisciplinary task force on renal cell carcinoma (RCC) recommends the following approach: since the efficacy of cytokines is very limited after a previous cytokine-based therapy has failed, Sorafenib or Sunitinib are the treatment of choice. Treatment with other targeted substances is recommended after first-line therapy has failed as a number of retrospective studies have documented relevant activity. Everolimus currently is the treatment of first choice when VEGF-directed therapy has failed. Based on the results of phase II studies, other tyrosine kinase inhibitors can alternatively be applied.

Daten aus randomisierten Studien liegen sowohl zur Therapie nach Zytokinversagen als auch – in gewissem Umfang – nach dem Einsatz von Targeted Therapies vor.

Datenlage in der Second-line-Therapie – was ist gesichert?

Sorafenib

Eine häufig in der Zweitlinie eingesetzte Substanz ist Sorafenib. Das progressionsfreie Überleben (PFS) verbesserte sich in einer Phase-III-Studie unter Sorafenib im Vergleich mit Placebo nach Zytokinvorbehandlung von 2,8 auf 5,5 Monate ($p < 0,01$). Die abschließende

Auswertung des OS ergab ohne Berücksichtigung des Crossovers mit 15,2 versus 17,8 Monaten einen nicht signifikanten Vorteil für Sorafenib ($p = 0,146$). In einer zensierten Auswertung wurde die Signifikanz erreicht ($p < 0,0287$). Eine partielle Remission erlebten 10% der mit Sorafenib behandelten Patienten gegenüber 2% im Placebo-Arm ($p < 0,001$). Eine Krankheitsstabilisierung (SD) wurde mit Sorafenib bei 74% der Patienten erreicht, im Placebo-Arm waren es 53% [1]. Der Multi-Kinase-Inhibitor hat sich ebenso als Folgetherapie nach Sunitinib als wirksam erwiesen [2–4].

Sunitinib

Wie die Daten von Phase-II-Studien zeigen, ist auch Sunitinib in der Zweitlinientherapie nach Zytokinversagen effektiv und allgemein gut verträglich. Eine gepoolte Analyse der beiden Studien belegt für den Multi-Kinase-Inhibitor eine objektive Ansprechrate nach RECIST von 45% und ein PFS von 8,4 Monaten. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 11,9 Monate, das mediane OS 19,9 Monate. Nach 30 Monaten lebten noch 40% der Patienten. Es war zudem eine Komplettremission zu verzeichnen. 32% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung (SD ≥ 3 Monate) [5, 6].

Everolimus

Der mTor-Inhibitor Everolimus kann ebenfalls nach VEGF-/PDGF-Vortherapie eingesetzt werden. Grundlage hierfür sind die Daten einer placebokontrollierten Phase-III-Studie, in der Everolimus bei mRCC-Patienten nach Progress unter einer Anti-VEGF-Therapie geprüft wurde. Die Teilnehmer hatten zuvor Sunitinib (46%), Sorafenib (28%) oder beide Substanzen (26%) erhalten. Everolimus verlängerte das mediane PFS signifikant von 1,9 auf 4,0 Monate ($p < 0,001$). Nach 6 Monaten waren 26% der Patienten im Everolimus-Arm progressionsfrei, gegenüber 2% unter Placebo. Die Verträglichkeit der Therapie war insgesamt akzeptabel [7].

Pazopanib

Pazopanib war nach vorangegangener Therapie mit Interferon wirksamer als Placebo. Dieser Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI) ist in Europa derzeit jedoch noch nicht zugelassen.

Welche Sequenzen sind aufgrund der Datenlage sinnvoll?

Auf Basis der aktuell verfügbaren Daten, der Leitlinien und des von nationalen und internationalen Fachgesellschaften gestützten Therapiealgorithmus [8–10] hat sich die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft aktuell auf folgende Empfehlungen geeinigt [8]:

Therapie nach Zytokinversagen

Da die Wirksamkeit von Zytokinen nach Versagen einer vorherigen zytokinbasierten Therapie sehr gering ist, sind in dieser Situation Sorafenib oder Sunitinib Therapie der Wahl. Beide Substanzen haben eine entsprechende Zulassung [11, 12].

Therapie nach Vorbehandlung mit zielgerichteten Substanzen

Everolimus stellt derzeit die Therapie der ersten Wahl nach Versagen einer VEGF-gerichteten Therapie dar [7]. Nach Versagen einer Erstlinientherapie mit einer gegen VEGF-/TKI-gerichteten Therapie kann aber auch eine Behandlung mit anderen zielgerichteten Substanzen sinnvoll sein, da in prospektiven und retrospektiven Studien ein Ansprechen gezeigt wurde [2, 3]. Zwischen den einzelnen TKI kommt es offensichtlich nicht zu Kreuzresistenzen. Everolimus stellt derzeit die Therapie der ersten Wahl nach Versagen einer VEGF-gerichteten Therapie dar. In der Phase-III-Studie konnte eine Wirksamkeit sowohl bei Vorbehandlung mit einem TKI als auch mit zwei TKI gezeigt werden. Alternativ zu Everolimus können daher auf der Basis von Phase-II-Studien andere TKI eingesetzt werden.

Wahl der effektivsten Erstliniensubstanz in Hinblick auf eine Sequenztherapie

Aus Studien und dem klinischen Alltag ist bekannt, dass nur etwa 60% der mRCC-Patienten eine Second-line-Therapie erhalten. Dieser Umstand spricht in hohem Maße dafür, mit der effektivsten Substanz in der First-line-Therapie zu beginnen. Eine Reduktion der Tumormass kann bei Patienten den Allgemeinzustand positiv beeinflussen und eine hohe Ansprechrate mit dem OS korrelieren [13]. Der Einsatz von Sunitinib als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit gutem und intermediärem Risiko ist auch in Hinblick auf die nachgewiesene Wirksamkeit von Folgetherapien wie Everolimus und Sorafenib sinnvoll [2–4, 14]. Andererseits kann in der Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem und intermediärem Risiko zulassungskonform auch Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha eingesetzt werden. Die Entscheidung für die jeweilig beste Erstlinientherapie muss unter Abwägung der vorhandenen Studiendaten, dem Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen und den individuellen, patientenbezogenen Faktoren getroffen werden.

Disclosure Statement

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

Literatur

- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–134.
- Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, et al: Antitumour effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179:81–86.
- Rini B, Hutson TE, Elson P: A prospective trial of Sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab ASCO GU 2008; #346.
- Shepherd DR, Rini I, Garcia JA, et al: A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 5123.
- Rosenberg JE, Michaelson MD, Redman BG, et al: Sunitinib therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: updated results of two phase II trials and prognostic factor analysis for survival. ASCO 2007, poster 5095.
- George DJ, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al: Sunitinib in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Eur J Cancer* 2007;43:304s, abstr 4517.
- Motzer JR, 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.
- Interdisziplinäres Expertengespräch Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft 2009. www.krebsgesellschaft.de/expertengespraech_rcc_2009.
- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MG, et al: Guidelines on renal cell carcinoma. Update 2009. www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/online.
- National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer v2010.
- Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Oktober 2007.
- Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. August 2009.
- Golshayan AR, George S, Heng DY, et al: Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor – targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:235–241.
- Tannir N, Wong Y, Kollmannsberger C, et al: Phase II trial of ABT-869 in advanced renal cell cancer (RCC) after sunitinib failure: efficacy and safety results. *J Clin Oncol* 2009;27:15s(suppl), abstr 5036