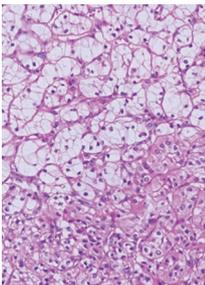


Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Targeted Therapieregime mit Angiogenese- und mTOR-Inhibitoren



Nierenzellkarzinom mit Klarzell-Histologie im oberen Bildteil.

Die bis vor Kurzem standardmäßige Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK) mit Interferon alfa ($\text{IFN-}\alpha$) wies in einer Cochrane-Analyse von 2005 bescheidene Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Hormon- und Chemotherapien auf [1]. Doch objektive Ansprechraten von 10 % bis 15 % und eine mittlere Überlebenszeit von 12 Monaten mit Immuntherapien erscheinen höchst unbefriedigend. Mit der Einführung zielgerichteter „targeted“ Therapien gegen Angiogenesefaktoren (auch in Kombination mit IFN) und mammalian target of rapamycin (mTOR)-Reaktionswege konnten die Ansprechraten wie auch die progressionsfreie Überlebenszeit deutlich gesteigert und die Gesamtüberlebenszeit (z. T. signifikant) verlängert werden. Angiogenese- und mTOR-Inhibitoren liefern heute das effektivste therapeutische Armamentarium zur Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten NZK [2-6].

Die Inzidenz von Nierenzellkrebs hat in den letzten Jahrzehnten ständig zugenommen. Männer sind um den Faktor 1,6 häufiger betroffen als Frauen. Bei etwa jedem dritten Patienten wird die Krankheit erst im metastasierten Zustand diagnostiziert. Histologisch lassen sich klarzellige, papilläre, chromophobe, onkozytische und die sehr seltenen Sammelrohrkarzinome unterscheiden. Mit Angaben bis zu 85 % sind Klarzell-NZK der häufigste Subtyp.

Angiogenese und Immunogenität

Die Bildung neuer Blutgefäße, die aus den existierenden Adern aussprossen, ist für das Wachstum eines Primärtumors essenziell. Ferner begünstigt erhöhte

Gefäßpermeabilität die Ausbreitung von Metastasen. Der Mehrheit aller sporadischen NZK liegt eine Mutation bzw. Methylierung des von Hippel-Lindau (*VHL*)-Tumorsuppressor-Gens zugrunde. Hierdurch kommt es zu einer Fehlregulierung der Angiogenese, bei der die Akkumulation des Hypoxie-induzierbaren Faktors alpha ($\text{HIF-}\alpha$) eine Rolle spielt (**Abb. 1**). Dieser Transkriptionsfaktor steuert die Expression verschiedener pro-angiogenetischer Gene, wie die des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des platelet-derived growth factor (PDGF).

Angiogenese wird auch über den mTOR-Signalweg induziert. Dabei kommt es ebenfalls über Interaktionen mit $\text{HIF-}\alpha$ zu einer erhöhten Expressionsrate von VEGF und PDGF [7] (**Abb. 1**).

Beim sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinom kommt es bei Verlust des funktionellen VHL-Proteins zu verstärkter Tumorangiogenese

Nierenzellkarzinome gelten als immunsensitive Tumoren. Ihre Immunogenität erweist sich in der Resistenz gegen Bestrahlung und Chemotherapien sowie in Fällen spontaner Regression. Die Behandlung des mNZK mit Zytokinen wie insbesondere IFN- α oder Interleukin-2 war und ist eine Therapieoption, die heute aber weitgehend durch innovative Substanzen in den Hintergrund gedrängt wird. Doch auch targeted Therapien, die gegen das VEGF-System gerichtet sind, beinhalten eine immunologische Rationale. Die Sekretion von VEGF durch Tumorzellen wird für einen Funktionsverlust der dendritischen Zellen verantwortlich gemacht. Diese Antigen-präsentierenden Zellen sind für eine wirkungsvolle Anti-Tumorimmunität von entscheidender Bedeutung. Zudem hemmt VEGF die Entwicklung der T-Lymphozyten und trägt auch auf diese Weise zur Tumor-induzierten Immunsuppression bei.

Der mTOR-Reaktionsweg spielt eine Rolle bei der Interferon-Produktion in plasmazytoiden dendritischen Zellen [8]. Andererseits bestehen noch etliche Unklarheiten über mTOR-Effekte im Reifungsprozess der dendritischen Zellen. Dennoch wird davon ausgegangen, dass über den mTOR-Signalweg die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine reguliert, und die Reifung der dendritischen Zellen in Richtung eines Th1-induzierenden Typs gelenkt wird [4].

Anti-Angiogenese

Anti-Angiogenese spielt nach Entdeckung der Bedeutung von VHL in der Pathogenese des NZK heute eine wichtige Rolle im Rahmen einer Reihe von Krebstherapien. Hierbei können anti-angiogene Substanzen einerseits als neutralisierende Antikörper gegen den VEGF gerichtet sein und andererseits als kleine Moleküle die zytoplasmatische Tyrosinkinase-Aktivität der drei VEGF-Rezeptoren (VEGFR 1-3) inhibieren (**Abb. 1**).

Bevacizumab (Avastin®) ...

... ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den VEGF bindet und damit dessen Interaktion mit VEGF-Rezeptoren verhindert. Die Substanz kann bis zu einer Dosierung von 10 mg/kg alle zwei Wochen dosiert werden.

Bevacizumab plus Interferon alfa (AVOREN)

Die Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit Interferon α 2a (IFN- α) als First-line-Therapie des fortgeschrittenen NZK erfolgte aufgrund der Ergebnisse einer doppelblinden Phase-III-Studie (AVOREN), bei der die Patienten randomisiert entweder IFN- α /Bevacizumab (n=322) oder IFN- α /Placebo (n=327) erhalten hatten. Die Patienten im IFN- α /Bevacizumab-Arm profitierten gegenüber den Patienten im IFN- α /

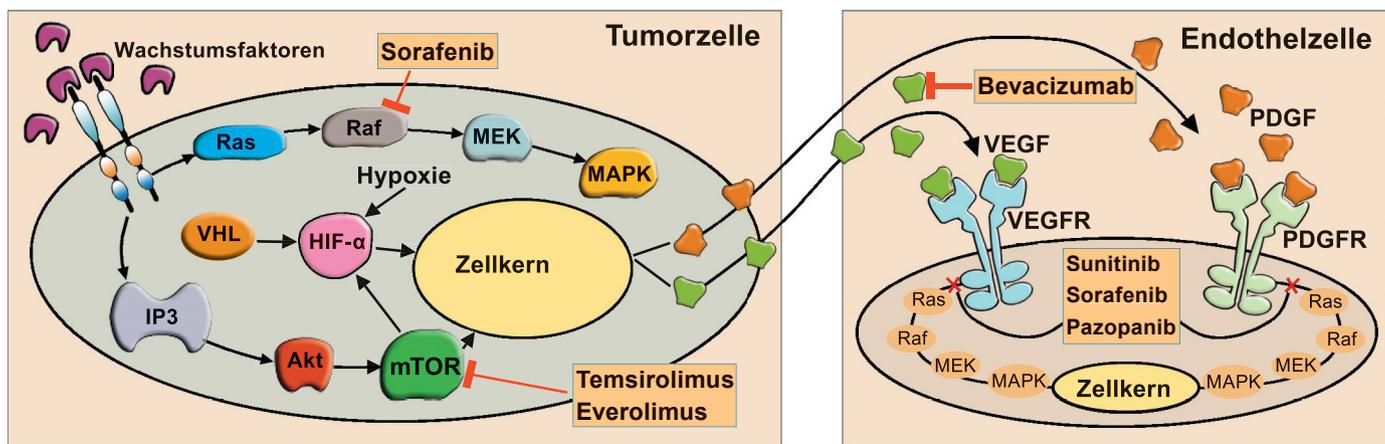


Abb. 1: Schematische Darstellung pathogenetischer Mechanismen beim klarzelligen Nierenzellkarzinom mit Angriffsziele für targeted Therapien: Bei Verlust der Von-Hippel-Lindau (VHL)-Proteinfunktion kommt es infolge herabgesetzter Degradierung des Transkriptionsfaktors Hypoxie-induzierbarer Faktor alpha (HIF- α) zu vermehrter Expression der für die Tumorangiogenese essenziellen Wachstumsfaktoren vesicular endothelial growth factor (VEGF) und platelet-derived growth factor (PDGF). Die Aktivierung von mammalian target of rapamycin (mTOR) über die IP3/Akt-Kaskade stabilisiert HIF- α und führt ebenfalls zu vermehrter Bildung von

VEGF und PDGF. Die Angiogenese im Tumor wird insbesondere über die Aktivierung der VEGF-Rezeptoren (VEGFR) induziert. Bevacizumab neutralisiert VEGF und Sunitinib, Sorafenib sowie Pazopanib inhibieren die Tyrosinkinase-Aktivität der VEGFR und PDGFR. Die Hemmung von mTOR mit Temezirolimus oder Everolimus bewirkt Antitumor- und Anti-Angiogenese-Effekte. Über die Inhibition von Raf erzielt Sorafenib eine anti-proliferative Wirkung.

Placebo-Arm von einer höheren Ansprechrate (31 % versus 12 %, $p < 0,0001$) und einem nahezu doppelt so langen progressionsfreien Überleben (10,4 Monate versus 5,5 Monate, $p < 0,0001$) [9].

Zusätzlich lieferte die Zulassungsstudie Daten, wonach die Kombination IFN- α /Bevacizumab nicht nur beim Klarzell-NZK sondern auch bei den schwer therapierbaren Mischtypen signifikant wirksam ist. Diese Patienten überlebten mit 5,7 Monaten nahezu doppelt so lange progressionsfrei wie die Patienten im IFN-/Placebo-Arm mit 2,9 Monaten. Ferner erwiesen sich die zu Studienbeginn bestimmten Spiegel an VEGF im Serum hinsichtlich des Behandlungsergebnisses mit IFN- α /Bevacizumab als nicht aussagekräftig.

Die endgültigen Ergebnisse der AVOREN-Studie lassen zwar den Trend zu längerem Gesamtüberleben in der IFN- α /Bevacizumab-Gruppe gegenüber

ende eine Rolle spielen könnten. Solche Behandlungen waren im IFN- α /Placebo-Arm mit 63 % häufiger angewandt worden als mit 55 % im IFN- α /Bevacizumab-Arm [10].

Die abschließenden Ergebnisse für das Gesamtüberleben in einer parallel gelaufenen amerikanisch/kanadischen Phase-III-Studie mit Bevacizumab plus IFN- α bei Patienten mit mNZK verfehlten die im voraus definierten Kriterien für statistische Signifikanz gegenüber der IFN- α -Monotherapie ganz knapp (siehe Kurzreferat S. 120). Interessanterweise wurde aber bei Patienten, die unter der Kombinationstherapie einen Hypertonus entwickelten, gegenüber den Patienten unter IFN- α -Monotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens registriert [11].

Interferon alfa aktiviert dendritische Zellen [12]. Diesbezüglich wird ein synergistischer antitumoraler Effekt mit Bevacizumab vermutet. Hierin könnte auch die Begründung dafür zu suchen sein, dass in der AVOREN-Studie bei der Analyse einer Subgruppe von Patienten, bei denen die IFN- α -Dosis von dreimal neun MIU auf dreimal sechs oder drei MIU reduziert worden war, keinerlei Verringerung des progressionsfreien Überlebens in Kauf genommen werden musste (**Abb. 2**). Von der Reduktion der IFN- α -Dosis profitierten die Patienten durch signifikant weniger Grad 3/4-Toxizitäten [13].

Mit der Kombination Bevacizumab/IFN- α wird gegenüber Placebo/IFN- α ein nahezu verdoppeltes progressionsfreies Überleben erreicht

der IFN- α /Placebo-Gruppe erkennen, sie verfehlen jedoch die statistische Relevanz. Als eine der möglichen Erklärungen hierfür führen die Untersucher an, dass anti-neoplastische Zweitlinientherapien nach Studien-

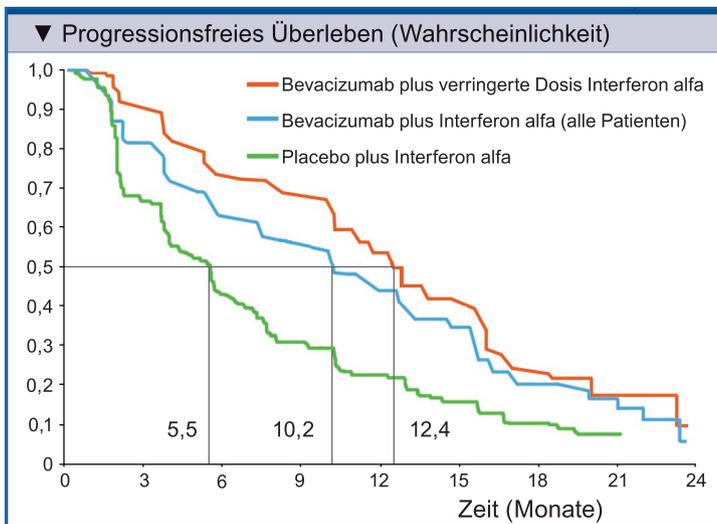


Abb. 2: Subgruppenanalyse der AVOREN-Studie von Patienten mit reduzierter Interferon alfa-Dosierung (nach Melchiar, et al. 2008 [13]).

Sorafenib (Nexavar®) ...

... ist ein oraler Multikinase-Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1 bis 3, des PDGF-Rezeptors- β , des Flt-3 und c-KIT. Darüber hinaus ist Sorafenib der einzige verfügbare Inhibitor von Serin/Threonin-Kinasen aus dem Raf-Proteinkomplex, der im mitogen-activated protein kinase (MAPK)-Signalweg in Tumoren eine Schlüsselstellung einnimmt. Somit wird sowohl die Angiogenese gehemmt als auch die Proliferation von Tumoren [14]. Die Zulassung von Sorafenib durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA für Patienten mit fortgeschrittenem NZK nach Versagen einer Zytokintherapie oder bei Nichteignung für eine solche Therapie erfolgte bereits Mitte 2006.

Sorafenib bei mNZK nach Zytokinen versus Placebo (TARGET)

In einer Phase-III-Studie wurden 903 Patienten mit vorausgegangener Immuntherapie randomisiert einem Sorafenib-Arm (400 mg zweimal täglich) oder einem Placebo-Arm zugeordnet. Im Vergleich zu Placebo verbesserte Sorafenib das mediane progressionsfreie Überleben signifikant (5,5 vs. 2,8 Monate, $p < 0,001$). In der Cross-over zensierten Subgruppenanalyse errechnete sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo (17,8 vs. 14,3 Monate). Häufigste

Die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren des VEGF-Rezeptors können aufgrund fehlender Kreuzresistenzen sequenziell gegeben werden

Grad 3/4 Toxizitäten beinhalteten Hand-Fuß-Hautreaktion (6 %), Fatigue (5 %), Dyspnoe (4 %) und Hypertonie (4 %). Neutropenien wurden nicht beobachtet. Bezüglich der Lebensqualität und des Toxizitätsprofils spielte das Alter der Patienten keine Rolle [15, 16].

Mit einer Sorafenib Dosis-Eskalation bei ausgewählten mNZK-Patienten von standardmäßig 400 mg bid auf 600 bis 800 mg bid erhöhte sich die Ansprechrate auf 52 %. Hierbei traten in acht von 22 Fällen Komplettremissionen auf. Die erhöhte antitumorale Aktivität zeigte sich auch in einer verlängerten Zeit bis zur Progression von drei Monaten bei 33 % der Patienten [17]. Die Dosis-Eskalation mit Sorafenib wird gegenwärtig in einer „Open-label“-Studie geprüft.

In TARGET waren noch ausschließlich Klarzell-NZK behandelt worden. Seither hat sich Sorafenib auch bei NZK mit Nicht-Klarzell-Histologie als wirksam erwiesen. Hohe Ansprechraten wurden bei chromophoben und papillären Varianten beobachtet [zitiert in 18].

Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NZK beträgt ca. 10 % bis 20 %. Retrospektive Analysen in einer Subpopulation der Zulassungsstudie von Sorafenib ergaben in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe eine signifikant geringere Inzidenz von Hirnmetastasen [19].

Sunitinib (Sutent®) ...

... ist ein oraler Multikinase-Inhibitor der drei VEGFR (1-3), der PDGFR α und β wie auch von cKIT. Die Substanz ist uneingeschränkt zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NZK zugelassen. Sunitinib zeichnet sich insbesondere durch positive Effekte auf Bildung, Reifung und Funktion der dendritischen Zellen aus [referiert in 4].

Sunitinib versus IFN- α bei nicht vorbehandeltem mNZK

In internationalen Therapierichtlinien wird Sunitinib neben Bevacizumab + IFN- α und Pazopanib für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NZK, deren prognostiziertes Risiko als gering oder mittel einzustufen ist, mit dem Evidenz-Level 1 empfohlen. Grundlage hierfür sind die Ergebnisse einer Phase-III-Studie, in der Sunitinib gegenüber IFN- α als First-line-Therapie bei metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom verglichen wurde. Insgesamt wurden 750 nicht vorbehandelte Patienten entweder mit 50 mg Sunitinib oral (einmal täglich für

vier Wochen mit nachfolgender zweiwöchigen Einnahmepause) oder mit IFN 9 MU s.c. dreimal wöchentlich behandelt. Das mediane Gesamtüberleben war im Sunitinib-Arm mit 26,4 Monaten gegenüber 21,8 Monaten im IFN-Arm länger ($p=0,051$). Als objektive Ansprechraten wurden 47 % für Sunitinib und 12 % für IFN registriert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug entsprechend elf Monate bzw. fünf Monate [20].

Unter der Behandlung mit Sunitinib normalisierte sich bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NZK die gestörte Entwicklung der myeloischen Reihe, bei der die Bildung unverhältnismäßig vieler potenziell immunsuppressiver neutrophiler Lymphozyten und eine beeinträchtigte Differenzierung immunstimulatorischer dendritischer Zellen zum „immune escape“ beitragen. Darüber hinaus zeigte sich der prädiktive Wert vermehrter myeloischer dendritischer Zellen im peripheren Blut für ein verlängertes progressionsfreies Überleben [21].

Pazopanib (Votrient®) ...

ist wie Sorafenib und Sunitinib ein Multikinase-Inhibitor der VEGF 1, 2 und 3, der PDGF-Rezeptoren α und β wie auch von cKIT. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat die Zulassung für Pazopanib zur Behandlung des fortgeschrittenen NZK erteilt. Der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor ist angezeigt für die First-line-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NZK und für Patienten, die zuvor eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten. Die Zulassung wurde unter der Auflage erteilt, weitere Daten aus der laufenden Vergleichsstudie von Pazopanib mit Sunitinib zu liefern.

Pazopanib bei mNZK als Monotherapie

Aktuell wurden die Ergebnisse von zwei Studien publiziert: Bei fortgeschrittenem NZK ohne und mit Zytokin- oder Bevacizumab enthaltender Vortherapie betrug das Gesamtansprechen 35 % mit einem medianen Anhalten über 68 Wochen. Das mediane progressionsfreie Überleben belief sich auf 52 Wochen. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Fatigue und Haardepigmentierung [22].

In einer Phase-III-Studie wurden 435 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder mNZK ohne und mit Zytokin-Vorbehandlung im Verhältnis 2:1 auf einen Pazopanib- und einen Placebo-Arm randomisiert. Die

objektiven Ansprechraten betragen 30 % versus 3 % und das mediane progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv 9,2 versus 4,2 Monate. In der therapienainen Population waren die Ergebnisse entsprechend 11,1 bzw. 2,8 Monate und in der mit Zytokin vorbehandelten Population 7,4 bzw. 4,2 Monate [23].

mTOR-Inhibition

Die Serin/Threonin-Kinase mTOR ist ein hauptsächliches Ziel der so genannten IP3/Akt-Kaskade. Durch Hemmung von mTOR werden Antitumor- und Antiangiogenese-Effekte erzielt.

Patienten mit Nierenzellkarzinom erhalten targeted Therapien zumeist in einer Behandlungssequenz

Temsirolimus (Torisel®) ...

... ist ein wasserlöslicher Ester von Rapamycin, der seine antitumoröse Aktivität in einer Reihe von Krebs-Modellen unter Beweis gestellt hat. In präklinischen Untersuchungen wurde eine Hemmung der VEGF-Produktion in Tumorzellen nachgewie-

sen. Zugleich waren die Proliferation von Endothelzellen und deren Morphogenese gestört. Temsirolimus ist zur Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkrebs und schlechter Prognose zugelassen.

Temsirolimus versus IFN-α oder die Kombination aus beiden bei mNZK mit hohem Risiko (ARCC-Studie)

Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit zuvor nicht behandeltem mNZK und schlechter Prognose nach Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Einteilung war unter einer Therapie mit Temsirolimus signifikant länger (10,9 Monate) als unter einer Therapie mit IFN-α (7,3 Monate). Die zusätzliche Gabe von Temsirolimus zu IFN-α verbesserte das Gesamtüberleben nicht. Als häufigste Nebenwirkungen (Grad 3/4) der Behandlung mit Temsirolimus traten Anämie (20 %), Asthenie (11 %) Hyperglykämie (11 %) und Dyspnoe (9 %) auf [24].

Bemerkenswert ist, dass in der ARCC-Studie die Kombination von Temsirolimus und IFN-α kein besseres Ergebnis erzielt hat als die INF-α-Monotherapie. Bei Hemmung von mTOR und gleichzeitiger Induktion einer entzündlichen Immunreaktion durch IFN-α könnte es zu einer Th2-Verschiebung der humoralen Immunantwort kommen. Möglicherweise liegt hierin auch die Ursache für die vermehrt beob-

Tabelle 1: Therapiealgorithmus bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Therapie	Risiko oder Vorbehandlung	Empfohlene Therapie Evidenzlevel 1	Alternative Therapie Evidenzlevel 2
Erstlinien-Behandlung	Geringes oder mittleres Risiko	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN-α	HD IL-2 Sorafenib Temsirolimus
	Hohes Risiko	Temsirolimus	
Zweitlinien-Behandlung	Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib Sorafenib Temsirolimus Bevacizumab + IFN-α IL-2
	Refraktär gegen VEGF- TK-Inhibitoren	Everolimus	
	Refraktär gegen mTOR-Inhibitoren	Keine Daten verfügbar	

Metzer-Therapiealgorithmus nach Ryan CW. Systemic Therapies in Advanced Renal Cell Cancer: Current Status. Präsentiert in: Evolving Standards of Care in Advanced Renal Cell Carcinoma (Education Session), ASCO Annual Meeting Chicago, IL, USA, 4.-8. Juni 2010.

Kombinationen von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder von Tyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren sollten gegenwärtig Studien vorbehalten sein

achteten schweren Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie.

Everolimus (Afinitor®) ...

... ist ein oral verfügbarer mTOR-Inhibitor. Durch die Hemmung von mTOR werden zugleich Tumorzellwachstum- und -proliferation, der Tumorzellmetabolismus, wie auch die Angiogenese gehemmt. Everolimus ist für Patienten mit mNZK zugelassen, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF/VEGFR gerichteten Therapie zur Krankheitsprogression kommt.

Everolimus versus Placebo bei vorbehandeltem mNZK (RECORD-1-Studie)

In der Phase-III-Zulassungsstudie waren Patienten mit mNZK nach Vorbehandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib sowie auch nach vorausgegangener Therapie mit Zytokinen oder Bevacizumab eingeschlossen. Die insgesamt 416 Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Einnahme von täglich 10 mg Everolimus oder eines entsprechenden Placebo zugewiesen. Nach Eintreten von 191 Progressionsereignissen wurde die Prüfung nach der zweiten Interimsanalyse abgebrochen. Von den Ereignissen traten 101 (37 %) im Everolimus-Arm und 90 (65 %) im Placebo-Arm auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug median 4,9 Monate bzw. 1,9 Monate. Von den Patienten aus dem Placebo-Arm wechselten 81 % nach einer Krankheitsprogression in den Everolimus-Arm. Zumeist leicht bis mäßig schwere Nebenwirkungen traten signifikant häufiger unter Everolimus- gegenüber Placebo-Einnahme auf: Stomatitis 40 % versus 8 %, Hautauschlag 25 % versus 4 % und Fatigue 20 % versus 16 %. Von 22 Pneumonitis-Fällen im Everolimus-Arm waren drei vom Grad 3 [25].

Sequenztherapien

Nach Versagen einer Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem/metastasiertem NZK folgt in zahlreichen Fällen eine Zweitlinientherapie. Hierzu liegen Ergebnisse einschlägiger Studien wie Sorafenib nach Versagen einer Immuntherapie [17] oder Everolimus nach Vorbehandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib [25] vor. Doch dabei handelt es sich nicht um Sequenztherapien im eigentlichen Sinne. Hierzu sind prospektiv geplante Studien notwendig, bei denen die Therapiesequenz im vornherein festgelegt worden ist. Diesbezügliche Ergebnisse liegen gegenwärtig

Tabelle 2: Vorläufige Daten zu möglichen Kombinationstherapien

Bevacizumab + Sorafenib	Ja, Dosisreduktion
Bevacizumab + Sunitinib	Nein
Bevacizumab + Temsirolimus	?
Bevacizumab + Everolimus	Ja
Sorafenib + Sunitinib	?
Sorafenib + Temsirolimus	Ja, Dosisreduktion
Sorafenib + Everolimus	Ja, Dosisreduktion
Sunitinib + Temsirolimus	Nein
Sunitinib + Everolimus	?
Temsirolimus + Everolimus	?

nach Kirchner H, et al. 2010 [2]

noch nicht vor. Allerdings gibt es eine Reihe laufender Prüfungen, von denen in der SWITCH-Studie der Phase III in Deutschland die Sequenztherapien mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib gegen Sunitinib gefolgt von Sorafenib verglichen werden. In diesem Fall folgt jeweils ein Tyrosinkinase-Inhibitor auf einen Tyrosinkinase-Inhibitor. Anstoß hierfür gaben eine Reihe von Daten, die keine Kreuzresistenz zwischen beiden Substanzen erkennen lassen. Diese Ergebnisse lassen gegenwärtig einen Trend zu längerem progressionsfreiem Überleben für die Sequenz Sorafenib gefolgt von Sunitinib erkennen, jedoch ist auch die umgekehrte Reihenfolge wirksam.

In der internationalen RECORD-III-Studie wird die Effektivität der Kombinationstherapie Everolimus gefolgt von Sunitinib gegen die umgekehrte Therapiereihenfolge verglichen. Ferner sollen die möglichen Zweischritt-Sequenztherapien zwischen Bevacizumab, Temsirolimus und Sunitinib geprüft werden.

Bei der Auswahl der jeweils am geeignetsten erscheinenden Therapie muss in erster Linie berücksichtigt werden, welche Behandlung welchem Patienten je nach Krankheitsstadium und Performance-Status zumutbar ist. Das Nebenwirkungsspektrum jeder Substanz kann hierbei Orientierungshilfe leisten.

Bis dato fehlen prädiktive Biomarker, mit denen in der Klinik das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorausgesagt werden könnte. Daher wird allgemein ein Vorgehen anhand des MSKCC-Risikoprofils der Patienten empfohlen (**Tabelle 1**).

Auch wenn die Frage der günstigsten Sequenztherapien weitgehend geklärt sein sollte, bleibt die Herausforderung, die richtige Therapie mit dem rich-

Zukünftig sollte verstärktes Gewicht auf die Identifizierung prospektiv prädiktiver Prognosefaktoren gelegt werden

tigen Patienten zusammenzubringen. Dieses Problem lässt sich letztendlich nur mithilfe geeigneter prädiktiver Marker lösen.

Kombinationstherapien

Von Kombinationstherapien – gleich ob die kombinierten Substanzen verschiedene Stufen entlang desselben Signalweges blockieren (vertikale Inhibition), oder ob sie getrennte Signalwege (horizontale Inhibition) zum Ziel haben – wird ein effizienteres Therapieansprechen erwartet. Als grundsätzliches Problem der Kombination von Wirksubstanzen stellt sich aber die meist nicht vorhersehbare Erhöhung der Toxizität. Exemplarisch hierfür ist eine Studie mit Bevacizumab und Sunitinib: Bei einer Dosierung von 10 mg/kg i.v. Bevacizumab alle zwei Wochen und zusätzlich 50 mg Sunitinib oral nach dem Dosierungsschema der Zulassungsstudie von Sunitinib als First-line-Monotherapie bei fortgeschrittenem NZK (einmal täglich für vier Wochen mit anschließender zweiwöchiger Einnahmepause) traten gehäuft Hypertonie sowie vaskuläre und hämatologische Toxizitäten vom Grad 3/4 auf. Die objektive Ansprechrates betrug zwar 52 %, doch 48 % der Patienten beendeten die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen vorzeitig. Die Autoren planen keine weitere Prüfung der Kombination in dieser Dosierung [26].

Auch die Kombinationen von Sunitinib und Temezirolimus erwiesen sich bereits im Phase-I-Stadium als nicht tolerierbar toxisch. Weitere mögliche Kombinationen zeigten in kleinen Serien zum Teil vielversprechende Effektivität bei akzeptabler Tolerierbarkeit, oder es liegen für sie noch keine Daten vor (Tabelle 2; zitiert in [2, 3]).

In einer Phase-II-Studie erwies sich die

Kombination Bevacizumab plus Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem Klarzell-NZK als First-line-Therapie als auch nach Vorbehandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib als aktiv. Es kam zu keiner kumulativen Toxizität (siehe Kurzreferat S. 120) [27].

Erwähnenswert ist eine Phase-III-Studie, in der Bevacizumab plus INF- α gegen Bevacizumab plus Temezirolimus verglichen wird. Die Erwartungen sind hoch gesteckt: Jeder Arm soll mit 400 NZK-Patienten besetzt werden, und es wird auf eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 10,2 Monaten mit Bevacizumab plus INF- α (AVOREN-Studie) auf ca. 13,5 Monate im Bevacizumab/Temezirolimus-Arm gehofft. Einen Dämpfer erhielten diese Bemühungen durch die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (TORAVA) mit drei Armen (Bevacizumab/INF- α , Sunitinib, Bevacizumab/Temezirolimus), die auf dem diesjährigen ASCO präsentiert wurden: Danach war das Toxizitätsprofil der Kombination Bevacizumab/Temezirolimus ungünstiger als erwartet, und die Effektivitätsparameter ließen keine synergistische/additive Aktivität der Kombination erkennen [28].

Fazit

In nur wenigen Jahren hat sich die Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten NZK grundlegend gewandelt. Heute stehen vier Angiogenese- und zwei mTOR-Inhibitoren für targeted Therapien zur Verfügung, die jeweils ihre Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Zytokinen unter Beweis gestellt haben. In den seltensten Fällen werden mit targeted dauerhafte Komplettremissionen beobachtet. Daher ist bei Patienten mit fort-

geschrittenem NZK vielfach abzusehen, dass sie nach einer systemischen Erstlinien-therapie mit großer Wahrscheinlichkeit eine oder mehrere weitere Therapien benötigen.

In der weiteren Entwicklung sollte verstärktes Gewicht auf die Identifizierung prospektiv prädiktiver Prognosefaktoren gelegt werden. Ein besonderer Glücksfall wäre es, diejenigen Tumormerkmale zu identifizieren, die Patienten unter Zytokin-Therapie gelegentlich die Heilung der Krankheit oder längere Perioden des krankheitsfreien Überlebens bescherten.

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler, Mülheim
Prof. Dr. Dr. D. Rohde, Duisburg

Literatur:

- [1] Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. 2005. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 25:CD001425.
- [2] Kirchner H, Strumberg D, Bahl A, Overkamp F, 2010. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 10:585-596.
- [3] Calabrò F, Sternberg CN, 2010. Novel targeted therapy for advanced renal carcinoma: trials in progress. *Curr Opin Urol* 20:382-387.
- [4] Laschos KA, Papazisis KT, Kontovinis LF, et al. 2010. Targeted treatment for metastatic renal cell carcinoma and immune regulation. *J BUON* 15:235-240.
- [5] Merseburger AS, Waalkes S, Kuczyk MA, 2009. Aktuelles zur Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Urologe* 48:983-989.
- [6] Ringhoffer M, Rinnab L, Küfer R, Greiner J, 2009. Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Von der Vielzahl der Möglichkeiten zur therapeutischen Strategie. *Urologe* 48:1308-1317.
- [7] Robb VA, Karbowiczek M, Klein-Szanto AJ, Henske EP 2007. Activation of the mTOR signaling pathway in renal clear cell carcinoma. *J Urol* 177:346-352.
- [8] Cao W, Manicassamy S, Tang H, et al. 2008. Toll-like receptor mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI(3)K-mTOR-p70S6K pathway. *Nat Immunol* 9:1157-1164.
- [9] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. 2007. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111.
- [10] Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. 2010. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa 2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 28:2144-2150.
- [11] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. 2010. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28:2137-2143.
- [12] Tamir A, Jordan WJ, Ritter M, et al. 2005. Interferon- α 2a is sufficient for promoting dendritic cell immunogenicity. *Clin Exp Immunol* 142:471-480.

[13] Melchiar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. 2008. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 19:1470-1476.

[14] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. 2004. Bay 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64:7099-7109.

[15] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. 2007. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125-134.

[16] Guevremont C, Jeldres C, Perrotte, Karakiewicz PI, 2009. Sorafenib in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 16(Suppl. 1):S27-S32.

[17] Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. 2007. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (Suppl.): 5023.*

[18] Amato RJ, Harris PD, Dalton M, et al. 2007. A phase II trial of intra-patient dose-escalated

sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cancer (MRCC). *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (Suppl.): 5026.*

[19] Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, et al. 2010. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 21:1027-1031.

[20] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. 2009. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584-3590.

[21] Van Cruijssen H, van der Veldt AA, Vroiling L, et al. 2008. Sunitinib-induced myeloid lineage redistribution in renal cell cancer patients: CD1c⁺ dendritic cell frequency predicts progression-free survival. *Clin Cancer Res* 14:5884-5892.

[22] Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, et al. 2010. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:475-480.

[23] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. 2010. Pazopanib in locally advanced or metastatic

renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:1061-1068.

[24] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. 2007. Temsirolimus interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271-2281.

[25] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. 2008. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372:449-456.

[26] Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. 2009. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:1432-1439.

[27] Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, et al. 2010. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:2131-2136.

[28] Escudier BJ, Negrier S, Gravis G, et al. 2010. Can the combination of temsirolimus and bevacizumab improve the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)? Results of the randomized TORAVA phase II trial. *J Clin Oncol* 28:7s, (suppl; abstr 4516).

Das Portal mit medizinisch-wissenschaftlichen und praxisorientierten Informationen aus den Bereichen: Andro-Endokrinologie, Uro-Onkologie, Prostataerkrankungen, Inkontinenz, Sexualstörungen, Infertilität, Ernährung, Fitness u.a.

- Newsletter
- Androtorial
- Meldungen/Pharmaforum
- Kurzreferate
- Zeitschrift

Kontakt:
 pro anima medizin medien
 Amselstr. 18, 45478 Mülheim/Ruhr, Tel.: (0208) 30 56-166,
 Fax: (0208) 30 56 167, E-Mail: info@andrologien.info

