

Was tun bei Progression nach der Erstlinie?



Dr. med. Viktor Grünwald

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str.1

30625 Hannover

Phone: +49-511-532-4077

FAX: +49-511-532-8077

Email: Gruenwald.Viktor@MH-Hannover.de

Die Ära der molekularen Therapie hat die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (NCC) radikal verändert. Mittlerweile stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptors (VEGFR) Sunitinib [1], Pazopanib [2] und Sorafenib [3] haben sich in der Erstlinie bzw. Behandlung nach Versagen einer Zytokintherapie etabliert. Für Patienten mit hohem Risiko steht die Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor (mTORi) Temsirolimus [4] in der Erstlinie zur Verfügung, und unter den Kombinationstherapien konnte sich alleinig Bevacizumab/Interferon α in der Erstlinientherapie etablieren [5].

Trotz der hohen objektivierbaren Ansprechrate (ORR) der molekularen Therapien mit bis zu 47% [6] bleibt das Therapieziel der Behandlung die Palliation. Der Progress des Tumors stellt sich meist unter laufender Therapie ein und Bedarf dann entweder zusätzlicher lokal ablativer Maßnahmen oder aber der Umstellung der Systemtherapie (Tab. 1). In dieser Situation wurde Everolimus nach Versagen von mindestens einem VEGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) getestet und konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie einen Vorteil hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die Therapie aufzeigen (4,9 vs. 1,9 Mo.) [1].

Die Wirksamkeit von Everolimus war sowohl nach dem Einsatz von 1 oder 2 VEGFR-TKI gegeben und unterstreicht damit die klinische Rolle eines Wechsels des Wirkmechanismus in der Sequenzbehandlung des NCC [7]. Der Zeitpunkt des Therapiewechsels wird gegenwärtig jedoch kontrovers diskutiert.

Subgruppenanalysen der finalen Ergebnisse zeigen, dass die Vortherapie mit nur einem VEGFR-TKI oder einer Behandlung mit Sunitinib mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind [1]. Da lediglich 26% der Patienten 2 VEGFR-TKI erhalten haben, reflektieren die Ergebnisse vor allem einen Selektionseffekt bei der

Auswahl der Primärtherapie und können aktuell nicht zur rationalen Patientenauswahl für die Zweitlinie dienen. Erste prospektive Ergebnisse in diesem Szenario erwarten wir aus der RECORD-3 Studie, die den Einsatz von Everolimus oder Sunitinib in der Erstlinie mit vorgesehenem Wechsel der Therapieregime im Falle des Therapieversagens untersucht.

Alternativ zum Einsatz von Everolimus wird die protrahierte Inhibition des VEGFR diskutiert. Der Stellenwert des sequenziellen Einsatzes von VEGFR-TKI wurde bisher in verschiedenen Patientenkollektiven innerhalb von Phase II Studien evaluiert (Tab. 2). Aufgrund der prinzipiellen Wirksamkeit dieses Konzeptes untersuchen aktuelle Phase III Studien nun den Stellenwert der protrahierten VEGFR-Inhibition in der Zweitlinientherapie des NCC.

Nach Versagen eines mTORi stehen keine Daten zum effektiven Einsatz weiterer Therapien zur Verfügung, so dass weitere Studienkonzepte die Entwicklung von Drittlinienkonzepten verfolgen, die nach Versagen eines VEGFR-TKI und mTORi den Einsatz neuer Substanzen, wie z.B. Dovitinib, untersuchen.

Neben der klinischen Entwicklung anhand der verschiedenen Therapielinien können wir die Patienten auch anhand ihres unterschiedlichen biologischen Verhaltens auf die Therapie mit VEGFR-TKI einteilen. Da unter der Dauertherapie alle Patienten Resistenzen gegenüber der Therapie mit VEGFR-TKI entwickeln, unterscheiden wir 2 Resistenzmechanismen: die intrinsische und die erworbene Resistenz. Die Mehrzahl der Patienten kann initial ein Ansprechen auf die Therapie aufweisen und entwickelt bei der erworbenen Resistenz eine Progression im Verlauf (Abb. 1).

In 7-20% der Patienten liegen andere biologische Voraussetzungen vor, hier kommt es zu einem primären Therapieversagen der VEGFR-Inhibition

(Tab. 3). Die klinische Relevanz dieser Patientengruppen ist gegenwärtig unzureichend beschrieben, da bisherige Studienkonzepte die zugrundeliegenden Resistenzmechanismen weder berücksichtigt noch ausweisen.

Welche Therapieoption stellt nun die bestmögliche Behandlung in der Zweitlinie des NCC dar? Bisher liegen lediglich für Everolimus Daten aus einer kontrollierten Studie vor, die die Effektivität durch den Wechsel des Wirkmechanismus auf den mTORi unterstreichen. Alternativ gilt der sequentielle Einsatz eines VEGFR-TKI zur protrahierten Inhibition des VEGFR als effektiv, ist aber gegenwärtig nur an einem heterogenen Patientengut in verschiedenen Phase II Studien belegt. Diese Ergebnisse bedürfen noch der Bestätigung in kontrollierten Studien.

Zusammenfassend finden sich aktuell keine suffizienten klinischen Parameter, die die Auswahl einer individualisierten Folgetherapie (mTORi vs. VEGFR-TKI) erlaubt. Gerade vor dem Hintergrund der Vielzahl von verfügbaren Präparaten ist die prospektive Evaluation von Biomarkern für die Sensitivität für VEGFR-TKI oder aber mTORi unerlässlich für die Auswahl der zur Verfügung stehenden Medikamente.

Tab. 1:

Zugelassene Medikamente für die Zweitlinientherapie des refraktären NCC.

Vortherapie	Folgetherapie
Zytokine	Sorafenib, Pazopanib oder Sunitinib
VEGFR-TKI	Everolimus
mTORi	experimentell

Tab. 2:

Klinische Aktivität verschiedener Substanzen nach Versagen von Inhibitoren des VEGF/R.

Substanz	Phase der klinischen Testung	ORR (%)	PFS (Mo.)	Refraktärität für
Sunitinib [8]	II	23	7,1	Bevacizumab
Axitinib [9]	II	23	7,4	Sorafenib
Sorafenib [10]	II	3	3,8	Bevacizumab oder Sunitinib
Everolimus [1]	III	2	4,9	VEGFR-TKI

ORR: objektivierbare Remissionsrate. PFS: Progressionsfreies Überleben.

Tab. 3:

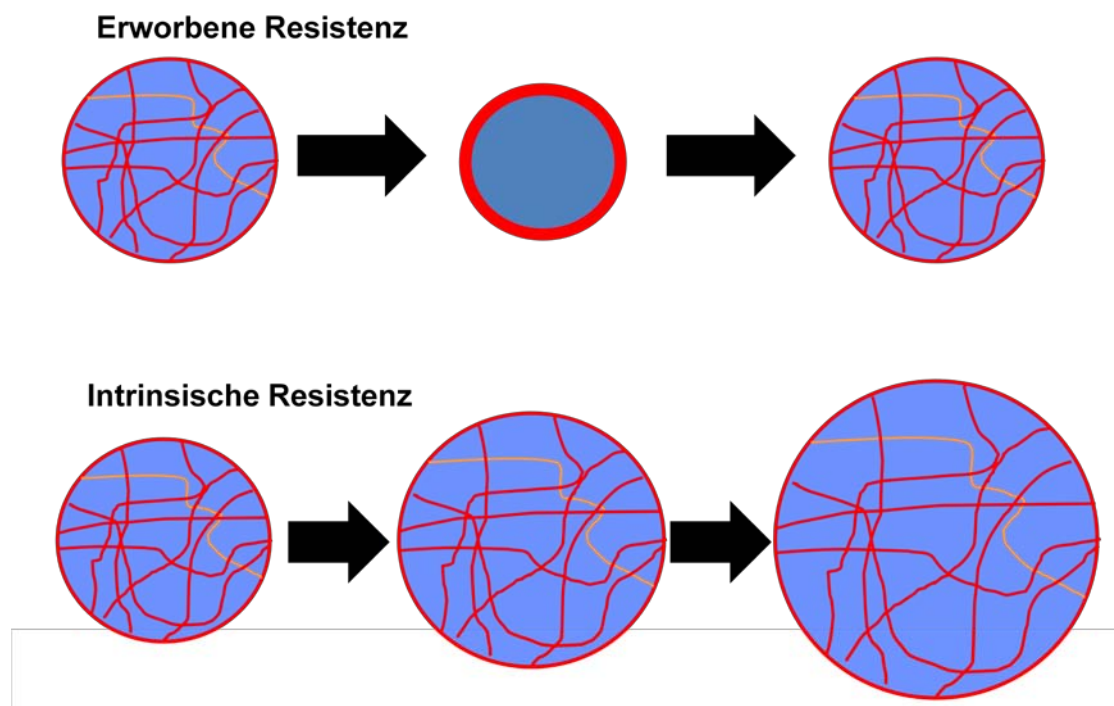
Die Therapie mit Inhibitoren von VEGF/R ist selten mit einem primären Therapieversagen assoziiert.

Substanz	N	Therapielinie	PD (%)	NE (%)
Sunitinib [11]	375	1 st line	7	6
Bev-IFN [5]	306	1 st line	20	ND
Pazopanib [12]	290	1 st line/Zytokinversagen	18	14
Sorafenib [3]	451	Zytokinversagen	12	4

PD: Progression. NE: nicht evaluabel. Bev-IFN: Bevacizumab-Interferon α

Abb. 1:

Der Einsatz von VEGFR-TKI ist mit unterschiedlichen Resistenzmechanismen assoziiert. Tumore mit erworbener Resistenz zeigen ein transientes Ansprechen auf VEGFR-TKI. Die Remission ist typischerweise mit einer zentralen Abnahme der Perfusion der Tumore gekennzeichnet, bevor es erneut zu einem Tumorwachstum kommt. Intrinsische Resistenz findet sich bei Tumoren die ein fortschreitendes Wachstum aufweisen.



Referenzen

- 1 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-4265.
- 2 Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
- 3 Escudier BJ, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, Group TS: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.
- 4 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
- 5 Escudier BJ, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase iii trial. *Lancet* 2008
- 6 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590.
- 7 Motzer R, Escudier BJ, Oudard S, Hutson T, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson J, Figlin R, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg W, Kay A, Lebwahl D, Ravaud A, Group ftR-S: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase iii trial. *Lancet* 2008
- 8 Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, Bukowski RM, Sosman JA, Stadler WM, Hutson TE, Margolin K, Harmon CS, DePrimo SE, Kim ST, Chen I, George DJ: Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3743-3748.
- 9 Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP: Phase ii study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462-4468.
- 10 Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, Aieta M, Gonnella A, Rescigno P, Perdonà S, Giannarini G, Pignata S, Longo N, Palmieri G, Imbimbo C, De Laurentiis M, Mirone V, Ficorella C, De Placido S: Phase ii study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4469-4474.
- 11 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM,

Figlin RA: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.

- 12 C. N. Sternberg CS, E. Lee, P. V. Salaman, J. Mardiak, I. D. Davis, L. Pandite, M. Chen, L. McCann, R. Hawkins: A randomized, double-blind phase iii study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (rcc). *J Clin Oncol* 2009;27:Abstr. 5021.