

FORTBILDUNG

Nierenzellkarzinom

Aktuelle Therapieoptionen

Das Nierenzellkarzinom ist eine relativ seltene Erkrankung. Die chirurgische Resektion mittels partieller oder radikaler Nephrektomie stellt die einzige kurative Therapieoption dar. In der metastasierten Situation haben sich verschiedene Tyrosinkinase Inhibitoren bewährt, die auch in der adjuvanten Situation untersucht wurden. Dieser Artikel soll eine Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten in der adjuvanten und metastasierten Situation des Nierenzellkarzinoms geben und einen Ausblick auf mögliche zukünftige Therapien bieten.

+ Le cancer des cellules rénales est une maladie relativement rare. La résection chirurgicale au moyen de néphrectomie partielle ou radicale représente la seule option thérapeutique curative. Dans la situation métastatique, de divers inhibiteurs de la tyrosine kinase se sont prouvés, qui ont également été étudiés dans la situation adjuvante. Cet article fournit un aperçu des options de traitement dans la situation adjuvante et métastatique du carcinome des cellules rénales et donne une vue d'ensemble des éventuelles thérapies futures.

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms liegt in der Schweiz bei ca. 900 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei Männer etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Somit ist das Nierenzellkarzinom bei Männern das siebt häufigste und bei Frauen das zehnt häufigste Malignom (1). Die Erkrankung tritt vorwiegend in der fünften bis siebten Lebensdekade auf (2).

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Substanzen für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI), Inhibitoren des mammalian target of rapamycin (mTOR) oder gegen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-gerichtete Antikörper. Aber auch Immuntherapien werden getestet und zeigen vielversprechende Resultate. Neu liegen Studienergebnisse zur adjuvanten Therapie beim Nierenzellkarzinom vor.



Dr. med. Stefanie Aepli
St. Gallen



Dr. med Christian Rothermundt
St. Gallen

Adjuvante Therapie

Über 80% der Patienten mit neudiagnostiziertem Nierenzellkarzinom präsentieren sich in einem nicht-metastasierten Stadium (3). Die chirurgische Resektion mittels partieller oder radikaler Nephrektomie stellt hierbei die einzige kurative Therapieoption dar. Von den zunächst kurativ behandelten Patienten erleiden 20–40% ein Rezidiv (4).

In den letzten Jahren wurden verschiedene TKI, welche sich in der metastasierten Situation etabliert haben, in der adjuvanten Situation geprüft. Die ASSURE-Studie verglich eine einjährige postoperative Therapie mit Sunitinib (SUN) versus Sorafenib (SOR) versus Placebo (5). Leider konnte kein Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) für die Anwendung eines TKI gezeigt werden (DFS für Sunitinib 5.8 Jahre [hazard ratio (HR): 1.02; p=0.80], DFS für SOR 6.1 Jahre [HR: 0.97; p=0.71], DFS für Placebo 6.6 Jahre). Knapp die Hälfte der Patienten unter SUN und SOR mussten die Therapie wegen therapie-assoziierten Nebenwirkungen abbrechen.

Überraschenderweise konnte die S-TRAC-Studie fast zeitgleich einen Vorteil bezüglich DFS von mehr als 1 Jahr für SUN vs. Placebo zeigen (6.8 Jahre unter SUN [95% CI: 5.8 – nicht erreicht], 5.6 Jahre unter Placebo [95% CI: 3.8–6.6], HR: 0.76; $p=0.03$) (6).

Die Einschlusskriterien der beiden Studien unterscheiden sich in wichtigen Grundzügen, was die unterschiedlichen Resultate möglicherweise miterklären könnte. In der S-TRAC Studie waren nur Hochrisikopatienten (nach UISS Staging System) mit hellzelligem Nierenkarzinom teilnahmeberechtigt. In ASSURE wurden Patienten aller Risikoklassen und histologischen Subtypen eingeschlossen, was die untersuchte Population deutlich heterogener macht.

Am ASCO Annual Meeting 2017 wurde nun das Abstract zur adjuvanten Therapie mit Pazopanib (PAZ) versus Placebo nach Nephrektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom präsentiert (definitive Daten ausstehend, Motzer et al., NCT01235962). Auch hier konnte die Anwendung eines TKI keinen Vorteil im DFS zeigen (DFS nach 3 Jahren unter PAZ 67% [95% CI: 62–71%] versus Placebo 64% [95% CI: 60–68%]). Die hohen Toxizitätsraten waren auch in dieser Studie ein relevantes Thema und führten zu einem Amendment der Studie mit Dosisreduktion.

Warum das Prinzip der Hemmung des VEGF-Pathways in der metastasierten Situationen funktioniert und in der adjuvanten Situation nicht, ist unklar. Im Tierversuch konnte an Mäusen, je nach Dauer und Dosis der Therapie mit SUN, sogar eine Akzeleration des Tumorwachstums nachgewiesen werden (7). Einige Aspekte der TKI-Therapie bleiben somit derzeit offen.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist die adjuvante Therapie mit einem TKI bei Patienten mit lokalem Nierenzellkarzinom nach kurativer (Teil-) Nephrektomie nicht zu empfehlen. Zwar führt SUN zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, ist jedoch mit relevanten Nebenwirkungen verbunden. Derzeit überzeugt das Kosten-Nutzen Verhältnis – und dies auch im finanziellen Sinn – nicht. Die Daten für das Gesamtüberleben der S-TRAC Studie liegen bislang nicht vor, welche ggf. zu einer Neubewertung führen könnten.

Metastasierte Situation

Zytoreduktive Nephrektomie

Die Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie (CN) im Zeitalter der TKI ist unklar. Sie hat sich als Therapiestandard für Patienten in gutem Allgemeinzustand etabliert, nachdem ein Überlebensvorteil von 6 Monaten durch die Sequenz der Nephrektomie und einer Therapie mit Interferon alpha (IFN- α) gegenüber der alleinigen Therapie mit IFN- α beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) gezeigt wurde (8,9). Ob dieser Vorteil auch mit einer TKI-Therapie beobachtet werden kann, ist Thema laufender Studien (z.B. CARMENA-Studie, Sunitinib mit und ohne Nephrektomie, NCT00930033). Powles et al (10) untersuchten in einer Phase II Studie die Sicherheit und Effektivität einer präoperativen Therapie mit PAZ während 12–14 Wochen vor geplanter Nephrektomie. Der primäre Endpunkt des klinischen Benefits (definiert als fehlende klinische oder radiologische Progredienz) wurde erreicht. Interessant ist die Untergruppe der Hochrisiko Patienten nach Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Risk Score. Diese haben, unabhängig davon, ob eine CN durchgeführt wurde, eine schlechte Prognose (OS 5.7 Monate (Mo) [95% CI: 2.6–10.8]). Diesen Patienten könnte die Nephrektomie und die einhergehende Morbidi-

tät möglicherweise erspart werden. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die CN Teil des Therapiestandards bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko. Am ESMO 2017 werden Daten der EORTC 30073 SURTIME Studie (Immediate versus deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous mRCC receiving sunitinib) als Late Breaking Abstract präsentiert.

Erstlinientherapie

Cabozantinib (CAB) ist ein potenter oraler Hemmer verschiedener Tyrosinkinasen wie VEGFR, MET, RET und AXL. In der CABOSUN-Studie wurde CAB in der Erstlinie bei Patienten mit schlechtem oder intermediärem Risiko mit Sunitinib (SUN) verglichen (11). Es konnte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS: 8.2 Monate [95% CI: 6.2–8.8 Mo] unter CAB vs. 5.6 Monate [95% CI: 3.4–8.1 Mo] unter SUN) und eine deutlich höhere Ansprechrates (ORR: 46% [95% CI: 34–57%] unter CAB vs. 18% [95% CI: 10–28%] unter SUN) gezeigt werden. Die Nebenwirkungsprofile waren vergleichbar. Anzumerken ist, dass aufgrund der Publikation von Hudes et al (12), bislang die Erstlinientherapie mit Temsirolimus (TEM) als Standard für Patienten mit schlechter Prognose erachtet werden konnte (13). In der Zulassungsstudie von SUN wurden hauptsächlich Patienten mit gutem und intermediärem Risiko (94%) und nach vorgängiger Nephrektomie (90%) untersucht (14). In CABOSUN lag die Rate der nephrektomierten Patienten bei nur 73%. Die Wahl von SUN als Vergleich zu CAB in CABOSUN führt somit zu einigen Fragen: sollte CAB an Stelle von TEM bei Patienten mit schlechter Prognose zum Einsatz kommen? Wie behandelt man Patienten mit intermediärem Risiko: CAB oder SUN oder gar PAZ? Für CAB wird in der Schweiz die Zulassung für die Zweitlinientherapie vorbereitet, über eine Zulassung in der ersten Linie liegen auch seitens der Firma keine Informationen vor.

Es wurden verschiedene weitere Studien publiziert, in denen die Verträglichkeit und auch die Dauer des Ansprechens der bereits etablierten TKI durch eine Änderung des Therapieschemas verbessert werden sollte. Eine kleine Phase II Studie konnte zeigen, dass periodische Unterbrüche von SUN bei nachgewiesenem initialen Tumorsprechen mit keiner Beeinträchtigung der Wirksamkeit einhergehen. Behandlungspausen bis zum Nachweis einer Krankheitsprogredienz und zur Wiederaufnahme von SUN betragen im Mittel 8.3 Wochen (4.7–192.1 Wochen), wobei Patienten im Schnitt 3 (1–11) Therapiepausen einlegen konnten. Insgesamt wurden somit 216 6-Wochen Zyklen SUN eingespart, was einem Median von 9 Zyklen pro Patient entspricht (15). Eine weitere Studie untersuchte die alternierende Gabe des TKI PAZ und des mTOR Inhibitors Everolimus (EVE) mit dem Ziel die Resistenzentwicklung zu verzögern und gleichzeitig die Verträglichkeit der einzelnen Medikamente durch Unterbrüche zu verbessern (16). Leider konnte die Studie keine der beschriebenen Endpunkte erreichen.

Zweitlinientherapie

Auch beim metastasierten Nierenzellkarzinom haben Studien mit Checkpoint-Inhibitoren vielversprechende Resultate hervorgebracht. Die CheckMate 025-Studie (17), eine multizentrische, randomisierte, open-label, Phase-III-Studie, verglich Nivolumab (NIV) mit EVE bei 821 Patienten mit vorangegangener anti-angiogener Therapie. Dabei führte der Antikörper zu einem medianen OS von 25 Monaten (95% CI: 21.8 – noch nicht erreicht) vs. 19.6 Monate (95% CI: 17.6–23.1) mit EVE. Die ORR war unter NIV

deutlich höher (25% vs. 5%; $p < 0,001$). Dies bei einer sehr guten Verträglichkeit des Antikörpers (SAE Grad 3-4 unter NIV 19% vs. EVE 37%).

Ein Benefit unter NIV wurde unabhängig von der PD-1 Expression beobachtet, wobei Patienten mit einer PD-1 Expression von $>1\%$ insgesamt eine schlechtere Prognose zeigten. Die Höhe der PD-1 Expression scheint beim mRCC kein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf NIV zu sein. NIV hat sich als Mittel der Wahl in der Zweitlinientherapie etabliert (18).

In der METEOR-Studie wurde CAB mit EVE bei Patienten nach Erstlinientherapie mit VEGFR-Inhibitoren verglichen (19). Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte waren OS und ORR. Das PFS lag unter CAB bei 7.4 Monaten (95% CI: 5.6–9.1) versus 3.8 Monaten unter EVE (95% CI: 3.7–5.4). Das OS konnte signifikant verbessert werden (CAB 21.4 Monate [95% CI: 18.7 Mo – «nicht erreicht»] versus EVE 16.5 Monate [95% CI: 14.7–18.8 Mo], HR 0.66, $p = 0.00026$). Die ORR war unter CAB signifikant höher als unter EVE (17% vs. 3%, $p < 0,001$). Der Zeitpunkt einer Therapie mit CAB wird durch die Zulassung entscheidend beeinflusst werden.

Ausblick

- Am ASCO Annual Meeting 2017 präsentierte Toni Choueiri die ersten Resultate der JAVELIN Renal 100 Studie (NCT02493751), einer Phase Ib, open-label, Dosisfindungs-Studie, wobei die Erstlinientherapie mit Avelumab (humaner Anti-PD-L1 IgG) in Kombination mit Axitinib (VEGFR-TKI) beim mRCC untersucht wird. Die Studie zeigt vielversprechende, anti-tumorale Aktivität und unterstützt JAVELIN Renal 101 (NCT02684006), eine Phase III Studie, welche Avelumab + Axitinib versus Sunitinib bei unbehandelten Patienten mit mRCC untersucht (aktuell am Rekrutieren, keine Studienzentren in der Schweiz).
- Beim ESMO Congress 2017 wurden die Daten der CheckMate 214 Studie präsentiert: Die Kombination von NIV und Ipili-

mumab (IPI) wies gegenüber der Standardtherapie mit SUN einen Überlebensvorteil bei bislang unbehandelten Patienten auf. Eine Zulassung dieser Medikamentenkombination wird zu einer Umwälzung bei der Therapiesequenz führen (20).

- In der SAKK 07/17 single-Arm, Phase II Studie wird NIV (240 mg q2w) in Kombination mit IPI (1mg/kg KG q6w) in der ersten Therapielinie geprüft. Im Unterschied zu den bereits publizierten Daten zur Kombination NIV/IPI wird nach einer kurzen Vorphase mit nur NIV eine tiefe IPI Dosis gewählt und nur alle 6 Wochen appliziert. Bei Patienten mit partieller oder kompletter Remission wird IPI wieder gestoppt. Primärer Endpunkt wird das ORR sein, sekundäre Endpunkte sind u.a. PFS, Dauer des Ansprechens und OS. Die Studie wird im Q3 2017 an verschiedenen Zentren in der Schweiz eröffnet.
- Lenvatinib wird in Kombination mit EVE vs. in Kombination mit Pembrolizumab vs. SUN in einer randomisierten Phase 3 Studie verglichen (NCT02811861).
- Der Proteasomen Inhibitor Ixazomib wird in Kombination mit Nelfinavir in einer Phase-I Studie im Rahmen der SAKK auch bei Nierenzellkarzinomen geprüft.

Dr. med. Stefanie Aepli

Dr. med Christian Rothermundt

Kantonsspital St. Gallen

Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

Rosenbergstrasse 95, 9007 St. Gallen

Christian.Rothermundt@kssg.ch

Interessenskonflikt: C.R. deklariert Beratungsaufträge von Novartis, Pfizer, Astellas Pharma, Bristol-Myers-Squibb, Eisai und Forschungsbeiträge von Astellas Pharma, S.A. hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Der Einsatz eines TKI zur adjuvanten Therapie nach kurativer Nephrektomie bei Patienten mit lokalem Nierenzellkarzinom ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht zu empfehlen
- ◆ Die Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie bei Patienten mit mRCC ist unklar. Im Moment ist sie Teil des Therapiestandards bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko Score
- ◆ Die Erstlinientherapie bei mRCC richtet sich nach dem Risiko Score und beinhaltet die Behandlung mit einem TKI. mTOR-Inhibitoren und VEGF-Antikörper treten in den Hintergrund
- ◆ Als Zweitlinientherapie ist eine Immuntherapie mit Nivolumab das Mittel der Wahl
- ◆ Die Rolle und der Stellenwert von Cabozantinib wird durch die Zulassung entscheidend beeinflusst werden. Die Zulassung in der zweiten Linie ist in Planung

Messages à retenir

- ◆ L'utilisation d'un TKI pour la thérapie adjuvante après une néphrectomie curative chez les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales locale n'est pas recommandée en raison de la situation actuelle des données
- ◆ Le rôle de la néphrectomie cytoréductive chez les patients atteints de mRCC n'est pas clair. A l'heure actuelle, cela fait partie de la thérapie standard pour les patients présentant un score de risque favorable ou intermédiaire
- ◆ La thérapie de première intention avec mRCC est basée sur le score de risque et comprend le traitement avec un TKI. Les inhibiteurs de mTOR et les anticorps anti-VEGF deviennent moins importants
- ◆ En tant que traitement de deuxième ligne, l'immunothérapie avec le nivolumab est le meilleur choix
- ◆ Le rôle et l'importance du cabozantinib seront influencés de manière décisive par l'admission. L'approbation de la deuxième ligne est prévue

Literatur:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. nicer – Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration. 2013.
3. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. posted to the SEER web site, April 2017. ed. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014 based on November 2016 SEER data submission.
4. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
5. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008-16.
6. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246-54.
7. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer cell* 2009;15:232-9.
8. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
9. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Puijck L, Sylvester R, Group EOfRaTo-CEG. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
10. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, et al. Safety and Efficacy of Pazopanib Therapy Prior to Planned Nephrectomy in Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1303-9.
11. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7.
12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
13. Rothermundt C, Bailey A, Cerbone L, et al. Algorithms in the First-Line Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma--Analysis Using Diagnostic Nodes. *Oncologist* 2015;20:1028-35.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2007;356:115-24.
15. Ornstein MC, Wood LS, Elson P, et al. A Phase II Study of Intermittent Sunitinib in Previously Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:1764-9.
16. Cirkel GA, Hamberg P, Sleijfer S, et al. Alternating Treatment With Pazopanib and Everolimus vs Continuous Pazopanib to Delay Disease Progression in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Cancer: The ROPETAR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:501-8.
17. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
18. Rothermundt C, von Rappard J, Eisen T, et al. Second-line treatment for metastatic clear cell renal cell cancer: experts' consensus algorithms. *World J Urol* 2017;35:641-8.
19. 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.
20. Escudier B, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) vsunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. ESMO 2017 Abstrakt LBA5.