

Inhibition der mTOR Signalkaskade

Neue therapeutische Strategie überwindet Resistenzen

Die mTOR Signalkaskade mit ihrer zentralen, einzigartigen Rolle bei Tumorzellen, die eine Resistenz oder einen Escape Mechanismus gegen bestimmte Therapien entwickelt haben, ist von grosser Bedeutung: Ein neuer Therapieansatz für Patientinnen und Patienten, die aufgrund der Resistenz einen Progress ihrer Erkrankung erleiden, zur Unterdrückung der Angiogenese und Proliferation bei verschiedenen Krebsarten und somit ein erneutes Ansprechen des Tumors auf die Therapie.

Bedeutung der mTOR Signalkaskade bei resistenten Tumorzellen

mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) ist ein Protein, das als Bindungspartner des immunosuppressiv wirkenden Rapamycins fungiert. Es unterstützt die einzelne Zelle in deren Proliferation, Differenzierung und Vermehrung und sichert somit ihr Überleben. mTOR wird über den EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) aktiviert und kontrolliert dabei die Translation von Proteinen und Transkriptionsfaktoren. Über diese Signalkaskade werden die Proliferation, das Zellwachstum und die Angiogenese von Zellen stimuliert und die Apoptose unterdrückt (3, 4) (Abb. 1)

In malignen Tumoren wird mTOR oft überaktiviert. Dadurch kommt es zur vermehrten Proteinsynthese. Unkontrolliertes Wachstum, abnormer Metabolismus sowie vermehrte Tumor-Angiogenese werden ermöglicht und das Überleben der malignen Zellen gesichert (5). Mutationen, die mTOR aktivieren, gehören zu den häufigsten genetischen Läsionen bei Krebs (6-8). Die mTOR-Aktivierung spielt somit eine wichtige Rolle bei der Krebsentstehung und der Tumor-Progression.

Da mTOR bei einer Reihe von Krebsarten überaktiviert ist, kann davon ausgegangen werden, dass mTOR-Inhibitoren eine breite therapeutische Anwendung bei vielen Tumorarten aufweisen. In der Tat hat sich die Behandlung durch mTOR-Inhibition bei verschiedenen Krebsarten, insbesondere beim Nierenzellkarzinom, neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs (pNET) und beim Mammakarzinom als erfolgreiche therapeutische Strategie erwiesen.

Die Inhibition von mTOR stellt zudem einen wichtigen Lösungsansatz bei Resistenz und Escape-Mechanismen und zur Unterdrückung von Angiogenese und Proliferation von Tumorzellen dar und bietet aus diesem Grund einen rationellen Ansatz in der Tumorthherapie.

Everolimus ist ein mTOR Inhibitor, der sowohl eine direkte Wirkung auf die Tumorzellen als auch eine indirekte Wirkung durch Inhibition der Angiogenese hat. Everolimus entfaltet seine Wirkung an verschiedenen Stellen des Systems. Einerseits verringert die mTOR-Blockade die Produktion von HIF-1 α -Protein (Hypoxie-induzierbarer Faktor), einem Aktivator der Angiogenese, andererseits wer-

den auch Downstream-Effekte gehemmt, z.B. die Produktion des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ein zweiter essenzieller Mechanismus besteht in der Blockade der Proliferation jener Zellen, von denen die Angiogenese ausgeht. Everolimus wird einmal täglich oral verabreicht, wobei die Studien eine gute allgemeine Verträglichkeit belegen.

mTOR-Inhibition als Behandlung beim Nierenzellkarzinom

Die ersten mit Everolimus durchgeführten Studien erfolgten bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC). Bei diesem Karzinom ist die Angiogenese durch den Verlust des Tumorsuppressorgens (VHL-Gen), der zu einer erhöhten Produktion des Transkriptionsfaktors HIF-1 α führt, verstärkt. HIF-1 α bewirkt die Produktion angiogenetischer Wachstumsfaktoren wie VEGF und unterstützt den Metabolismus in der Krebszelle. HIF-1 α besitzt bei mRCC einen besonders hohen Stellenwert. Dies war die Rationale zur Durchführung von Studien mit Everolimus bei diesem Karzinom.

Das Nierenzellkarzinom ist eine Krankheit, die häufig eine schlechte Prognose hat. Chemotherapie und Zytokin-Therapie sind weitgehend wirkungslos. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 10%. Der mTOR Inhibitor Everolimus bewirkt eine Überwindung der TKI Resistenz und eine Resensibilisierung auf TKI und weist weniger kumulative Toxizität auf. Die klinischen Ergebnisse zur Wirksamkeit (progressionsfreies Überleben) mit Everolimus sind überzeugend und das Sicherheitsprofil ist gut. Die RECORD-1 Studie (9) zeigt, dass Everolimus das Risiko einer Krankheitsprogression um 67% reduziert. An RECORD-1 nahmen Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom teil, deren Tumorerkrankung unter VEGF-Therapie eine Progression gezeigt hatte. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Everolimus

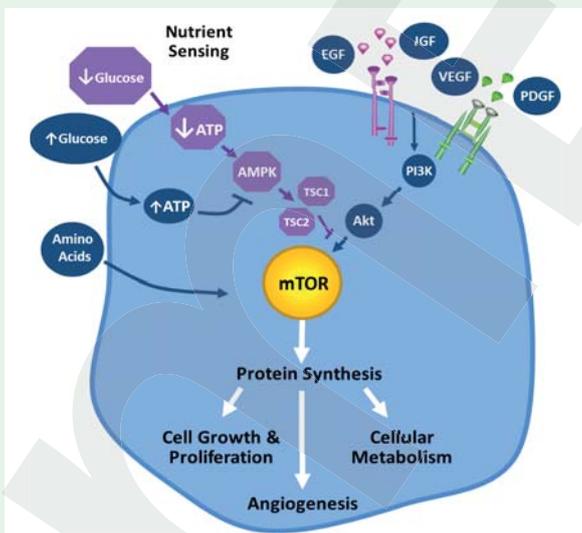


Abb. 1: mTOR-Signalkaskade in normaler Zelle

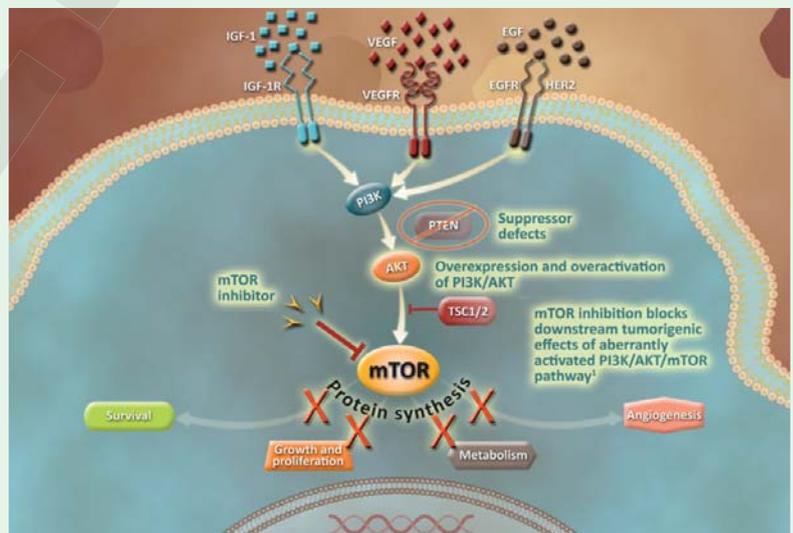


Abb. 2: mTOR Signalkaskade in Tumorzelle

Abbildungen: Novartis Pharma Schweiz AG

10mg/d (n=277) oder Placebo (n=139) zusätzlich zu symptomatischen Massnahmen. Als primärer Endpunkt galt das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäss unabhängigem zentralem Review. Unter den Patienten, die eine vorgängige Therapie mit einem einzigen VEGFR-TKI erhielten, betrug das mediane PFS 5,4 Monate mit Everolimus und 1,9 Monate mit Placebo, d.h. eine Risikoreduktion um 68% (HR, 0,32, 95% Konfidenzintervall [CI], 0,24-0,43, p <.001). Unter den Patienten, die eine vorgängige Therapie mit 2 VEGFR-TKI erhielten, betrug das mediane PFS 4,0 Monate mit Everolimus und 1,8 Monate mit Placebo (HR, 0,32, 95% CI, 0,19-0,54, p <.001). Das Sicherheitsprofil für Everolimus war in beiden Gruppen gleich. In der Interimsanalyse einer prospektiven, nicht interventionellen Beobachtungsstudie mit ca 400 Patienten erzielte Everolimus nach Versagen der ersten gegen VEGF gerichteten Therapie sogar eine mediane Zeit bis zur Progression von 7.0 Monaten (10). Nach der Therapie mit Everolimus kann dann wieder erfolgreich ein TKI eingesetzt werden (11).

Diese Ergebnisse unterstützen die Verwendung von Everolimus als Standard der Behandlung bei Patienten, bei denen die erste VEGFR-TKI-Therapie versagt (12). Aufgrund der positiven Resultate der Phase III RECORD-1 Studie empfehlen klinische Richtlinien in USA und in Europa die Verwendung von Everolimus bei Patienten mit VEGFR-TKI refraktärem mRCC

mTOR Inhibition bei Pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

Everolimus hat auch in der Therapie fortgeschrittener pankreatischer neuroendokriner Tumoren (pNET) einen Platz. In der Schweiz ist es zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen, progredienten gut oder mässig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs zugelassen. Die Wirksamkeit von Everolimus wurde in der randomisierten, pla-

cebokontrollierten Phase III-Studie RADIANT-2 (13) an Patienten mit fortgeschrittenen low grade oder intermediate grade neuroendokrinen Tumoren durch Vergleich von Everolimus 10 mg/d mit Placebo beide in Verbindung mit 30 mg Octreotide LAR untersucht. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war in der Everolimusgruppe um 5.1 Monate länger als in der Placebogruppe (16.4 vs 11.3 Monate), wobei die Signifikanz knapp verfehlt wurde.

In RADIANT-3, einer randomisierten doppelblinden Phase III-Studie (14), wurden 410 Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) pNET vom Grad 1 oder 2 mit Everolimus (10 mg/d) oder Placebo randomisiert behandelt. Die progressionsfreie Überlebenszeit war unter Everolimus mehr als doppelt so lang wie unter Placebo (11.0 vs 4.6 Monate, HR 0.35, p<0.0001) bzw das Risiko für Progression oder Tod wurde durch die mTOR Inhibition um 65% reduziert. Nach 18 Monaten waren 34.2% der Patienten unter Everolimus noch immer progressionsfrei gegenüber 9% in der Placebogruppe. Dieser Nutzen war unabhängig von Alter, Geschlecht, geografischer Region, Tumorgrad, Performancestatus und vorheriger Behandlung mit Somatostatin-Analoga oder Chemotherapie. Medikament-bezogene Nebenwirkungen waren meist Grad 1 oder 2. An Grad-3/4-Nebenwirkungen traten lediglich eine Anämie (6% vs. 0%) und eine Hyperglykämie (5% vs. 2%) unter Everolimus häufiger auf als unter Placebo. Gemäss den Autoren der ENETS-Konsensus Leitlinie (15) stellt Everolimus bei pNET-Patienten eine Therapieoption nach Versagen einer Chemotherapie dar, kommt aber auch als Erstlinientherapie in Betracht. In der RADIANT-3 Studie hatten 40% der Patienten keine vorgängige Therapie und ihre Ergebnisse waren vergleichbar gut mit denjenigen der vorbehandelten (14).

In der geplanten RADIANT-4-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase III Studie soll Everolimus plus best

supportive care mit Placebo plus best supportive care bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren gastrointestinaler Herkunft oder der Lunge in Bezug auf Wirksamkeit untersucht werden. Primäres Outcome ist das progressionsfreie Überleben. Sekundäre outcomes sind Gesamtüberleben und Sicherheit gegenüber Placebo.

mTOR Inhibition bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom

Trotz des kontinuierlichen Fortschritts bei der Brustkrebstherapie in den letzten beiden Jahrzehnten, hat sich die Situation von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs nicht wesentlich verbessert. Die klinische Wirksamkeit vorhandener Therapieoptionen ist begrenzt. Nach Auftreten von Fernmetastasen liegt das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen bei nur noch 18 bis 36 Monaten nach Diagnosestellung (16). Eine mediane Überlebenaussicht von 2 bis 3 Jahren stellt keine befriedigende Therapiesituation dar. Die endokrine Therapie bildet die Grundlage für die Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Brustkrebses (17).

Allerdings sprechen etwa 50% der Patientinnen nicht oder nur schlecht auf diese initiale endokrine Therapie an und auch Patientinnen, die anfangs noch auf die Behandlung reagieren, entwickeln in der Regel früher oder später eine Therapieresistenz (18, 19). Die Resistenzentwicklung gegen die endokrine Therapie stellt das zentrale klinische Problem bei der Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Brustkrebses dar.

Da bei endokriner Resistenz der endokrine Signalweg und der mTOR-Signalweg beteiligt sind, erscheint eine kombinierte Behandlungsstrategie sinnvoll. Everolimus (Afinitor®) ist für das Mammakarzinom in der Schweiz nicht zugelassen.

Literatur:

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1451-67
2. Gradishar WJ. Tamoxifen – what next? *Oncologist*. 2004;9:378-84
3. Jacinto E., Hall MN. Tor signalling in bugs, brain and brawn. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4:117-26.
4. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell*. 2000;103:253-62
5. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*. 2006;441:424-430
6. Benjamin D et al. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:868-80.
7. Wulschlegler S, et al. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006;124:471-484
8. Humar R, et al. Hypoxia enhances vascular cell proliferation and angiogenesis in vitro via rapamycin (mTOR) dependent signaling. *FASEB J*. 2002;16:771-780. Erratum in: *FASEB J*. 2006; 20:1573
9. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65
10. Staehler M et al *J Clin Oncol* 2012;30: suppl 5;abstract 361
11. Grunwald V et al *Br J Cancer* 2011;doi10.1038/bic.2011. Published online October 27;2011
12. Calvo et al. What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI? *Cancer Treatment Reviews* 2012 in press
13. Pawel M et al. Everolimus plus octreotide long acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012
14. Yao JC et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523
15. Pawel M et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176)
16. Enju A et al. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist* 2005;10:665-685
17. Schiff R et al. Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signalling and estrogen receptor coregulators modulate response. *Clin Cancer Res* 2003;9 (1 Pt 2):447S-454S
18. Harichand-Herd S, et al. Endocrine treatment of postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;2:187-198
19. Normanno N, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;4:721-747

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Redaktion: Thomas Becker
 Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Bern
 © Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach