

FORTBILDUNG

Überblick und Ausblick

Das Nierenzellkarzinom

Nierenzellkarzinome (renal cell carcinoma, RCC) sind selten und gehören in die Gruppe der seltenen Erkrankungen («orphan diseases»). Die Inzidenz der RCC beträgt ca. 800 Fälle/Jahr in der Schweiz. Weltweit steigt die Inzidenz, am ehesten bedingt durch verbesserte Detektionsmöglichkeiten und die Diagnose zahlreicher kleiner Nierentumoren als Zufallsbefunde bei radiologischen Abklärungen. Das mediane Alter der Betroffenen beträgt 64 Jahre, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen (1).

+ Les carcinomes à cellules rénales (renal cell carcinoma, RCC) sont rares et appartiennent au groupe des maladies rares («maladies orphelines»). L'incidence du RCC est d'environ 800 cas/an en Suisse. Au niveau mondial, l'incidence augmente, probablement en raison de l'amélioration des capacités de détection et du diagnostic de nombreuses petites tumeurs rénales comme diagnostic aléatoire dans les examens radiologiques. L'âge médian des personnes touchées est de 64 ans, et les hommes sont touchés deux fois plus souvent que les femmes. (1)

Therapie und Management der RCC sind aufgrund morphologisch und genetisch heterogener Subgruppen innerhalb der RCC anspruchsvoll. Auch heute sind die teils höchst unterschiedlichen individuellen Verläufe innerhalb der Entität nicht vorhersagbar. In den letzten Jahren wurden von den verschiedenen Fachgesellschaften Guidelines zur Therapie herausgegeben. Diese veralten jedoch leider rasch und decken nur einen Bruchteil der klinischen Situationen ab. Eine individualisierte Therapie basierend auf prognostischen und prädiktiven Faktoren wäre ein erstrebenswertes Ziel, doch trotz intensiver Forschungsanstrengungen haben die Behandelnden bisher nur ein bescheidenes Instrumentarium



PD Dr. med. Frank Stenner
Basel



Dr. med. Dr. phil. nat.
Sacha Rothschild
Basel

zur Steuerung ihrer Therapie an der Hand. In diesem Überblick geht es darum, die heutigen Therapiekonzepte des RCC darzustellen und einen Ausblick auf die weitere Entwicklung zu geben.

Bei der Mehrheit der Patienten mit RCC (85%) findet sich ein klarzelliges Nierenzellkarzinom (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC), sodass die meisten Studien diese Entität bevorzugt untersuchen. Die erwähnten Guidelines der Fachgesellschaften geben daher auch beim klarzelligen Nierenzellkarzinom die klarsten Empfehlungen.

Umgekehrt hat dieser Studienbias Fortschritte bei den papillären (10–15% der Fälle) oder den chromophoben (<5%) RCC in der Vergangenheit behindert, und unser therapeutisches Wissen ist in diesem Bereich leider ungenügend.

Die hereditären Formen des RCC, am häufigsten ist die autosomal-dominant vererbte Von-Hippel-Landau-Erkrankung (VHL), betreffen vor allem jüngere Menschen.

Die Behandlungsstrategie der VHL-Erkrankung mit genetischer Veränderung des VHL-Gens wurde in der Augustausgabe 2013 dieser Zeitschrift bereits sehr übersichtlich dargestellt (2). Bei

den anderen erblich bedingten Nierenzellkarzinomen (hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom (HPRCC), die Tuberosöse Sklerose, das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, die konstitutionelle Chromosom-3-Translokation, die hereditäre Leiomyomatose) hat es zwar neue Erkenntnisse bezüglich der Pathogenese gegeben, eine therapeutische Konsequenz, z.B. der klinische Einsatz von MET-Inhibitoren für das HPRCC, ist daraus noch nicht erwachsen.

Die Einführung neuer Therapieoptionen (Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und mTOR-Inhibitoren) hat die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) eindrucksvoll verbessert. Betrug vor Einführung der neuen Medikamente das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) etwa 12 Monate, sind es heute 22 Monate (3). Es ist aber nicht die medikamentöse Therapie allein, die diesen Fortschritt trägt. Es sind auch die supportiven Therapien, das verbesserte Therapiemanagement und die wachsende Kompetenz der behandelnden Ärzte. Diesem Kompetenzgewinn liegen Interdisziplinarität, die Etablierung von Tumorboards und eine zunehmende Spezialisierung innerhalb der Onkologie und letztlich neue Netzwerkstrukturen zugrunde. Die Einzelbeiträge all dieser Errungenschaften sind schwer voneinander trennbar, kommen aber den Patienten unbestreitbar zugute.

Die Vor-TKI-Ära

Die Zeit bis zur Zulassung der TKI gegen VEGF-R (vascular endothelial growth factor receptor) lässt sich als Vor-TKI-Ära am besten wie folgt beschreiben. Bei einigen wenigen Patienten konnten im metastasierten Stadium Tumorregressionen, teilweise sogar Heilungen auftreten. Dies geschah sporadisch oder infolge äusserst toxischer Therapien, wie beispielsweise hochdosiertem Interleukin 2 (IL-2). Einige jüngere Patienten mit metastasiertem RCC wurden allogent transplantiert, was bei einem selektionierten Patientengut zu 20% langdauernden Remissionen führte (4). Für die Mehrheit der Patienten lag das mittlere Überleben jedoch deutlich unter einem Jahr (7,4 Monate gemäss einer Metaanalyse von Coppin et al. (5)). Welche Erkenntnisse können wir aus dieser Zeit mitnehmen? Das Immunsystem spielt beim RCC eine Schlüsselrolle, da selbst eine ungezielte Immuntherapie ursächlich wirksam ist (IFN- α führt zu verlängertem Überleben (6)). Ein vollständiger Austausch, sozusagen ein „reset“ des Immunsystems, durch eine allogene Transplantation konnte zu einer Tumorabstossung führen. Innerhalb der Betroffenen liessen sich bereits damals Patienten identifizieren, die einen grösseren Benefit haben würden. Dies waren die nach den sogenannten Motzer-Kriterien „good“ und zum Teil „intermediate prognosis patients“ (Tab. 1A). Diese Erkenntnis ist in die TKI-Ära übertragbar. Der für TKI-behandelte Patienten neu etablierte Heng Score (Tab. 1A) unterscheidet sich nur unwesentlich in seinen Parametern vom klassischen MSKCC Score. Die Prognose und das Ansprechen auf die Therapie der drei Risikogruppen sind eng verknüpft (Tab. 1B).

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs)

RCC sind aufgrund eines pseudohypoxischen Zustandes hyper-vaskularisierte Tumoren. Die TKI wirken dem VEGFR und damit der Neoangiogenese entgegen und sind sowohl als tumor- als auch stromagerichtete Therapien zu verstehen.

2006 wurden mit Sorafenib und kurz darauf Sunitinib die ersten VEGFR-Inhibitoren für die Therapie des mRCC in Europa zugelassen. Die entsprechenden Phase-III-Studien hatten ein verbessertes PFS gegenüber einer herkömmlichen Interferon-Therapie gezeigt

TAB. 1A Risikogruppen vor TKI und nach TKI Einführung	
Motzer-Kriterien	Heng-Kriterien
Karnofsky-Index < 80%	Karnofsky-Index < 80%
Hb < geschlechtsspezifischer Normalwert	Hb < geschlechtsspezifischer Normalwert
Calcium korrigiert > 10 mg/dl (> 2.5 mmol/l)	Calcium korrigiert > 10 mg/dl (> 2.5 mmol/l)
Zeit von Diagnose bis Therapie < 12 Monate	Zeit von Diagnose bis Therapie < 12 Monate
LDH > 1.5 des oberen Normwertes	Neutrophile Granulozyten > Normwert
	Thrombozyten > Normwert

TAB. 1B Prognose-Kriterien für die 3 Risikogruppen			
Anzahl Risikofaktoren	Prognose	Medianes OS (Motzer-Kriterien)	Medianes OS (Heng-Kriterien)
0	Günstig	29,6 Monate	37 Monate
1-2	Intermediär	13,8 Monate	28,5 Monate
3-5	Ungünstig	4,9 Monate	9,4 Monate

(6,7). Für die Patienten bedeuten die TKI eine neue Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil, aber auch neuen Nebenwirkungen. Die durch TKI-Einnahme verursachten Geschmacks- und Appetitstörungen, die teils schweren Hautveränderungen (palmar-plantare Erythrodysesthesie) und die häufige chronische Diarrhö wirken sich unmittelbar negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Komplette Remissionen blieben selten, und im Rahmen der chronischen Therapie summieren sich teilweise die Nebenwirkungen bis zur Unerträglichkeit. Als weiterer Vertreter einer anti-angiogenetischen Therapie kam mit Bevacizumab eine weitere Substanz zur Zulassung, die das Konzept Tumorversorgungsstörung bestätigte. In den folgenden Jahren konzentrierte sich die pharmakologische Entwicklung auf die Verbesserung der Spezifität, also wurden effizientere TKI mit höherer Zielaffinität und geringerer „off-target-Aktivität“ entwickelt. Dies führte zur Zulassung von Pazopanib in der 1. und Axitinib in der 2. Therapielinie. Die Patienten profitierten hierdurch auch hinsichtlich der Lebensqualität, wie Vergleichsstudien (8) zeigten. Das PFS stagnierte, allerdings im Bereich unterhalb eines Jahres. Mit der Einführung von mTOR-Inhibitoren, die einen Benefit für poor-risk-Patienten in erster Linie (9) und für alle übrigen Patienten in späteren Therapielinien (10) brachten, erweiterte sich 2007 das Behandlungsspektrum beim mRCC. Mittlerweile lässt sich aber eine gewisse Stagnation beobachten. Die Entwicklungen der TKI waren in Richtung höhere Bindungsaffinität zum Rezeptor (VEGFR1-3) und verbesserte Zielselektivität gegangen. So weisen die TKI der 2. Generation eine deutlich höhere Rezeptorblockierungspotenz auf als ihre Vorgänger, doch trotz diesem Fortschritt ist weder Tivozanib noch Axitinib der Sprung in die Erstlinientherapie geglückt, da beide gegenüber ihrem Vergleichspartner, dem eher breiter wirkenden TKI Sorafenib, keinen

signifikanten Unterschied bezüglich des PFS beziehungsweise des Gesamtüberlebens zeigen konnten (11, 12)

Weiterentwicklung der TKI

Einen Fortschritt in der medikamentösen Therapie des mRCC hatten FGF-R(Fibroblast Growth Factor-Receptors)-Blocker versprochen. Präklinisch war eine Resistenzentwicklung gegenüber der VEGF-Blockade mit einer Hochregulation dieser Rezeptoren und eine Aktivierung dieses „pathways“ gesehen worden (13). Hierzu wurden 2013 Daten zu Nintedanib einem dreifachen Angiokinaseinhibitor gegen VEGFR,PDGF-R und FGF-R, der keine signifikante Cardiotoxizität aufweist (14), und dem FGF-Rezeptor-Inhibitor Dovitinib (15) vorgestellt. Leider hat sich die Blockade des FGF-Pathway nicht in einen klinischen Benefit für Patienten mit mRCC umsetzen lassen. Beide Studien konnten ihre erwarteten Endpunkte nicht erreichen; somit stellt die FGF-Inhibition zum jetzigen Zeitpunkt kein etabliertes Prinzip bei der Behandlung des mRCC dar.

Sequenzierung der Therapie

Diverse Guidelines geben klare Empfehlungen für die 1. und 2. Behandlungslinie an (NCCN, ESMO, onkopedia.de etc). Ab der 3. Linie und für alle Patienten mit nicht-klarzelligen mRCC finden sich nur noch Optionen, aber keine klaren Richtlinien. Weitere neue TKI sind nach dem Scheitern der Zulassung für Tivozanib nicht zu erwarten. Momentan konzentriert sich die Frage hauptsächlich auf die Sequenzierung der bisherigen Therapien. Die aktuell vorgestellte SWITCH-1-Studie findet keinen Unterschied hinsichtlich dem progressions-freien und dem Gesamtüberleben, egal ob Sunitinib gefolgt von Sorafenib oder die umgekehrte Sequenz eingesetzt wird (16). Die RECORD-3-Studie zeigt, dass die mTOR-Inhibition (Everolimus) bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko gegenüber der TKI-Behandlung (Sunitinib) in der 1. Linie unterlegen ist (17). Letztlich ist eine ideale Sequenz nicht definiert, und ein patientenorientiertes individualisiertes Vorgehen bleibt weiterhin der rationalste Weg.

Einsatz von Bisphosphonaten und Denosumab

Das Risiko, ein skeletales Ereignis (pathologic fracture, spinal cord compression, surgery to bone and radiotherapy) zu erleiden, ist ca. 30% für Patienten mit Nierenzellkarzinom (18). Um dieses zu reduzieren, bietet sich der Einsatz von sogenannten BMA (bone modifying agents) an. Prospektiv wurde beim mRCC Zoledronat getestet (19), und retrospektive Analysen deuten einen Benefit für Zoledronat und Denosumab an. Die Überlegenheit von Denosumab gegenüber Zoledronat für metastasierte solide Tumoren ist zwar in einer grossen Metaanalyse dokumentiert (20), für das Nierenzellkarzinom ist aber zu berücksichtigen, dass nur 70 Patienten in dieser Analyse eingeschlossen waren. Beide BMAs sind valide Optionen für Patienten mit ossär metastasierter Erkrankung.

Immuntherapien

Girentuximab (Rencarex®, ein monoklonaler Antikörper gegen gp120 CA-IX): Nach den Erfolgen diverser direkt gegen Tumorzellen gerichteter Antikörper bei soliden Tumoren fehlt eine entsprechende Therapieoption beim Nierenzellkarzinom. Ergebnisse einer adjuvanten Studie mit Girentuximab, einem gegen das Oberflächenantigen Carboandhydrase-IX (CA-IX) gerichteten Antikörper, sind hierzu bemerkenswert. Zwar war die Studie bezüglich

ihrer Endpunkte DFS und OS insgesamt negativ, Subgruppenanalysen zeigen aber, dass bei entsprechender Vorauswahl der Patienten im Sinne einer Anreicherung von Patienten, die ein sehr hohes Expressionsniveau des Zielantigens aufwiesen (17%), der Antikörper durchaus wirksam ist. Bei einem hohen histopathologischen Expressionscore konnte die Gabe von Girentuximab signifikant das 5-Jahre-krankheitsfreie Überleben (DFS at 5 years) von 55% auf 71% (HR 0.6, p=001) verlängern (21). Für die Zukunft bedeutet das, dass der Antikörper seinen Platz in der Therapie des ccRCC finden könnte, da diese Tumoren in 70% der Fälle eine erhöhte CAIX-Expression aufweisen. Bei den non-clear cell RCC trifft dies nur für einen sehr geringen Prozentsatz (etwa 3%) zu, sodass Girentuximab dort wohl keine Rolle spielen wird. Für ein ideales Ansprechen in der metastasierten Situation wird es mehr als den „nackten“ Antikörper bedürfen – eine Phase-II-Studie mit Lutetium gekoppeltem Girentuximab rekrutiert gegenwärtig in den Niederlanden (NCT02002312).

Take-Home Message

- ◆ Die TKI- und mTOR-Inhibitoren haben bedeutende Vorteile bezüglich dem progressionsfreiem und dem Gesamtüberleben für unsere Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom gebracht
- ◆ Aktuell stagniert die Entwicklung auf diesem Sektor, wenig dauerhaften Remissionen steht eine hohe Resistenzentwicklung gegenüber
- ◆ Weiterer Fortschritt erfordert neue Wege im Therapiemanagement des mRCC
- ◆ Die Renaissance der Immuntherapie könnte den ersehnten Fortschritt bringen, aber auch hier wird die Definition von biologisch determinierten Patientenpopulationen prognostisch und prädiktiv entscheidend sein, um das Bestmögliche bei optimiertem Nebenwirkungsprofil zu erreichen
- ◆ Auch die ideale Einbindung aller supportiven Therapiemöglichkeiten, wie Metastasektomie, Radiofrequenzablation, Bestrahlung, knochen-schützende Medikamente etc., sollte Gegenstand klinischer Forschung bleiben, um die Therapie weiter zu optimieren und auch um Übertherapien zu vermeiden

Message à retenir

- ◆ Les inhibiteurs de la tyrosinkinase et de mTOR ont apporté des avantages majeurs en termes de la survie sans progression ainsi que globale de nos patients atteints d'un carcinome rénal métastatique
- ◆ Actuellement, il y a une stagnation du développement dans ce secteur, des rémissions pas très durables font face à un développement de haute résistance. Cela nécessite de nouvelles approches en matière de gestion de la thérapie de l'adénocarcinome rénal métastatique
- ◆ De nouveaux progrès nécessitent de nouvelles voies en matière de gestion de la thérapie de l'adénocarcinome rénal métastatique
- ◆ La renaissance de l'immunothérapie pourrait apporter le progrès souhaité, mais même ici, la définition des populations de patients biologiquement déterminés sera essentielle pour le pronostic et la prédiction afin d'obtenir le meilleur possible avec un profil d'effet secondaire optimisé
- ◆ L'intégration parfaite de toutes les thérapies de soutien, telles que la métastasectomie, l'ablation par radiofréquence, le rayonnement, des médicaments protecteurs de la santé des os, etc doit être soumise à la recherche clinique reste pour optimiser le traitement et aussi pour éviter le surtraitement

PD1-1/PD-L1

Antikörper, gerichtet gegen das immunmodulatorische T-Zell-Molekül PD-1 oder den von Tumoren oft überexprimierten Liganden PD-L1, haben vor allem beim nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom (NSCLC) grosses Potenzial bewiesen und sind dort bereits in die klinische Prüfung in Phase-III-Studien eingetreten. Die frühen Verträglichkeitsstudien (22,23) hatten auch Patienten mit RCC eingeschlossen, da beim RCC PD-L1 in ca. 20% überexprimiert ist (24). Interessanterweise war die Wirkung des Antikörpers nicht dosisabhängig, sodass sich schliessen lässt, dass ein Ansprechen eher einem „alles-oder-nichts“-Prinzip folgt. Entsprechend dieser Hypothese waren Dauer und Qualität des Therapieansprechens eng mit der PD-L1-Expression auf den Tumoren verknüpft. Bailey und Kollegen präsentierten am ASCO 2013 eine Untersuchung, in der sie zeigen konnten, dass die Patienten, die nach PD1/PD-L1 eine VEGFR/TKI-Therapie erhielten, ein differentielles Ansprechen aufwiesen (25). Eine hohe PD-L1- und PD-L3-Expression war mit schlechterem Ansprechen auf den TKI verbunden, eine niedrige oder fehlende PD-L1/L3-Expression versprach einen grösseren Benefit für die nachfolgende TKI-Therapie (24). Wenn sich diese gegensinnige Prädiktion in weiteren Untersuchungen bestätigen sollte, würde sie eine individuelle Selektion

von Patienten bezüglich TKI oder Immuntherapie in 1. Linie erlauben und rationale Planungen zukünftiger Studien ermöglichen. Bislang liegen uns nur Phase-I-Daten zu diesen neuen antikörperbasierten Therapien vor. Da der Hauptfokus der anti-PD1/PD-L1 entwickelnden pharmazeutischen Unternehmen auf dem NSCLC liegt, sind die bisherigen Studienbemühungen beim Nierenzellkarzinom leider noch spärlich. Gegenwärtig rekrutiert eine dreiarmlige Phase-II-Studie (NCT01984242). Diese Studie untersucht anti-PD-L1 (MPDL3280A) allein und in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sunitinib in Standarddosierung. Die Studien mit primärem Endpunkt PFS und sekundärem Endpunkt OS sollte interessante richtungsweisende Erkenntnisse bezüglich VEGF-Inhibition, Immuntherapie und Kombination liefern.

PD Dr. med. Frank Stenner

Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild

Universitätsspital Basel, Medizinische Onkologie

Petersgraben 4, 4031 Basel

frank.stenner@usb.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. 3. National Cancer Institute, SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/kidrp.html>
2. Schmid S, Hundsberger T, Gillessen S, info@onkologie Nr. 4/2013
3. M Gore at ESMO Symposium on Immuno-Oncology 15 November 2013 and (5,6)
4. Bregni M, Bernardi M, Servida P. et al. Long-term follow-up of metastatic renal cancer patients undergoing reduced-intensity allografting. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(4):237-42
5. Coppin et al *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD006017. doi: 10.1002/14651858.
6. Escudier B et al. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34. (TARGET)
7. Motzer RJ et al. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
8. Hudes et al. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81
9. Motzer RJ et al. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):722-31.
10. Motzer RJ et al. *Lancet.* 2008 Aug 9;372(9637):449-56 (RECORD-1)
11. Hutson TE et al. ASCO-GU 2013 (AGILE)
12. Motzer RJ et al. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4513) (TIVO-1)
13. Lieu C et al. *Clin Cancer Res.* 2011 Oct 1;17(19):6130-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0659
14. Eisen T et al. *Invest New Drugs.* 2013 Oct; 31 (5):1283-93. doi: 10.1007/s10637-013-9962-7.
15. Motzer RJ, et al. ESMO 2013, abstract 34 LBA
16. Michel MM, et al. ASCO GU 2014, abstract 393
17. Motzer RJ, et al. ASCO 2013; abstract 4505
18. Santini D et al. *PloS one* vOL 8, 2013-12-30 PMID: 24386138
19. Tunn UW et al. *Can J Urol.* 2012 Jun;19(3):6261-7.
20. Lipton A *European Journal of Cancer* Volume 48, Issue 16 2012 3082 - 3092
21. Beldegrun A et al ASCO 2013 *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4507)
22. Topalian SL et al. *N Engl J Med* 2012; 366:2443-2454 June 28, 2012
23. Brahmer JR et al. *N Engl J Med* 2012; 366:2455-2465 June 28, 2012
24. Thompson RH et al. *Cancer Res* 2006; 66:3381-5
25. Bailey AS et al. ASCO 2013 *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4521)