

Zielgerichtete, personalisierte antitumorale Therapie

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: neue Therapieoptionen

Verschiedene Therapieansätze versuchen seit langem das metastasierte Nierenzellkarzinom durch Steigerung der antitumoralen Aktivität des Immunsystems zu therapieren. Mit Cabozantinib sowie Nivolumab stehen nun zwei neue Optionen der zielgerichteten, personalisierten antitumoralen Therapien zur Verfügung.

+

Depuis longtemps diverses thérapies tentent de traiter le carcinome rénal métastatique en augmentant l'activité antitumorale du système immunitaire. Avec cabozantinib et nivolumab deux nouvelles options pour la thérapie antitumorale personnalisée ciblée sont maintenant disponibles.

Seit den 1980er Jahren gibt es Therapieansätze zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms, welche die antitumorale Aktivität des Immunsystems steigern, so z.B. Interleukin-2 und Interferon-alpha. Obgleich durch diese Therapien bei einigen wenigen Patienten ein langanhaltender Therapieerfolg verzeichnet wurde, konnte bei der breiten Mehrheit der Behandelten keine Verbesserung des Langzeitüberlebens nachgewiesen werden (1, 2).

Die Entwicklung molekularer oder zielgerichteter Therapien hat das Feld für eine personalisierte antitumorale Behandlung vor ca. 10 Jahren eröffnet. So konnten durch die Entwicklung von Tyrosinkinaseinhibitoren, insbesondere durch Blockierung des vascular endothelial growth factors (VEGF) (3), des VEGF-Rezeptors (VEGFR) und des mammalian target of rapamycin (mTOR)-Signalwegs (4), grosse Fortschritte in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms erzielt werden (5–7). Auch wenn die wirksamste Therapiesequenz unbekannt ist, erhalten die meisten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom initial einen VEGF-Rezeptor-Inhibitor. Bei Progredienz bestand bisher die Möglichkeit der Therapierotation auf einen anderen VEGF-Rezeptor-Inhibitor oder auf einen mTOR-Inhibitor (8). Mit Cabozantinib (9), einem Multikinaseinhibitor sowie Nivolumab, einem anti-PD-1-Antikörper (10), stehen zwei neue Substanzen als Therapieoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom zur Verfügung (11).

Cabozantinib

Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das diverse Rezeptortyrosin-kinasen (RTK) wie VEGFR, MET, RET und AXL hemmt. Diese RTK sind an Angiogenese, Tumorwachstum, pathologischem Knochenumbau sowie der Metastasenentwicklung beteiligt.

Bei diversen Tumorerkrankungen wurde die Wirksamkeit für Cabozantinib bereits belegt. So etwa in einer randomisierten Phase-II-Studie (discontinuation trial) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (12), welche ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 23,9 Wochen (95% confidence interval (CI), 10,7–62,4 Wochen) für Cabozantinib vs. 5,9 Wochen (95% CI, 5,4–6,6 Wochen) in der Placebo Gruppe (hazard ratio (HR), 0,12; $P < 0,001$) zeigten.



Dr. med.
Hermann Reichegger
St. Gallen



Dr. med.
Christian Rothermundt
St. Gallen

Am European Cancer Congress 09/2015 wurden erste Daten der METEOR-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, open-label, Phase-III-Studie präsentiert, welche Cabozantinib mit Everolimus bei mit VEGFR-Inhibitoren vorbehandelten Patienten mit metastasiertem hellzelligem Nierenzellkarzinom verglichen hat.

Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrate (ORR). 658 Patienten wurden 1:1 randomisiert mit einem minimalen Follow-up von 11 Monaten. Für die ersten 375 randomisierten Patienten wurde das PFS analysiert und lag unter Cabozantinib bei 7,4 Monaten (95% CI, 5,6–9,1) vs. 3,8 Monaten unter Everolimus (95% CI, 3,7–5,4). Die Progressions- oder Todesrate war im Cabozantinib-Arm 42% niedriger als im Everolimus-Arm (HR für Progress oder Tod, 0,58; 95% CI 0,45–0,75; $P < 0,001$). Die ORR der ersten 375 randomisierten Patienten war unter Cabozantinib signifikant höher als unter Everolimus (21% vs. 5%, $P < 0,001$).

In der geplanten Interimsanalyse zeigte sich auch im OS ein Vorteil für Cabozantinib vs. Everolimus (HR für Todesereignis, 0,67; unbereinigtes 95% CI, 0,51–0,89; $P < 0,005$), diese erfüllte zum Zeitpunkt der Präsentation und Publikation noch nicht die Kriterien für statistische Signifikanz.

Trotz der vielversprechenden Daten bzgl. PFS und ORR in der Interimsanalyse der METEOR-Studie muss die hohe Toxizitätsrate unter Cabozantinib als wahrscheinlich Therapie limitierender Faktor erwähnt werden. Bei 68% der Patienten kam es zu Grad 3–4- Nebenwirkungen (AE) vs. 58% unter Everolimus. Die häufigsten Grad 3–4-AEs unter Cabozantinib waren Hypertonie (15%), Diarrhoe (11%) und Fatigue (10%), während es unter Everolimus am häufigsten zu Anämie (16%), Fatigue (7%) und Hyperglykämie (5%) kam (13).

Immuntherapie

Das Verständnis des Tumormikromilieus stellt einen neuen Meilenstein in der Tumorthherapie dar (14). Alle Zellen unseres Körpers

werden durch sogenannte Immuncheckpoints reguliert, welche Signale zum Zellwachstum, zur Zellteilung oder auch zur Apoptose geben. Diese Immuncheckpoints sind Moleküle, die sich auf der Oberfläche von Immunzellen befinden und deren Funktion steuern. Schlüsselmoleküle sind dabei programmed death 1 (PD-1) und das cytotoxic T lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4). PD-1 ist ein immuninhibitorischer Rezeptor, welcher auf diversen Immunzellen exprimiert wird, insbesondere aber auf zytotoxischen T-Zellen. Er interagiert mit zwei Liganden, programmed death ligand 1 (PD-L1) und PD-L2. PD-L2 wird v.a. auf dendritischen Zellen und Makrophagen exprimiert, PD-L1 dagegen v.a. auf Tumorzellen aber auch auf Immunzellen. Durch Interaktion von PD-1 mit dessen Ligand PD-L1 wird die Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen und die Zytokinproduktion inhibiert. Dieser immuninhibitorische Mechanismus spielt eine wichtige Rolle in der Limitierung autoimmuner Prozesse, den Tumorzellen gelingt es allerdings dadurch, sich vor Attacken durch die zytotoxischen T-Zellen zu schützen.

Durch die gezielte Blockierung dieser Moleküle (PD-1 oder PD-L1) durch die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren soll deren inhibierende Wirkung auf die T-Zellen antagonisiert und eine starke Immunantwort auf den Tumor ausgelöst werden (15).

Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb) und blockiert die Interaktion zwischen PD-1, welcher auf der aktivierten T-Zelle exprimiert wird und PD-L1 und PD-L2, welche auf Immunzellen und Tumorzellen exprimiert werden. Durch die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 bzw. PD-L2 wird die zelluläre Immunantwort gehemmt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Überexpression von PD-L1 durch deren immunsuppressive Wirkung mit einer schlechteren Prognose beim metastasierten Nierenzellkarzinom einhergeht (16).

In einer Phase-II-Dosisfindungsstudie, in welche mit VEGFR-Inhibitoren vorbehandelte Patienten mit metastasiertem hellzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurden, zeigte sich in den sekundären Endpunkten eine ORR in 20–22% und ein OS zwischen 18,2 und 25,5 Monaten (17).

Am European Cancer Congress 09/2015 wurden erste Resultate (Interimsanalyse) der CheckMate 025-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, open-label, Phase-III-Studie präsentiert, welche Nivolumab mit Everolimus bei mit VEGFR-Inhibitoren (+/- Chemo- oder Zytokintherapie) vorbehandelten Patienten mit metastasiertem hellzelligem Nierenzellkarzinom verglichen hat. Der primäre Endpunkt war das OS, sekundäre Endpunkte waren ORR, PFS, die Assoziation zwischen OS und Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen sowie die Inzidenz von AEs. Es wurden 821 Patienten 1:1 randomisiert, von denen 803 behandelt wurden. Die minimale Follow-up Periode betrug 14 Monate.

Das mediane OS betrug 25,0 Monate (95% CI, 21,8- noch nicht abschätzbar) in der Nivolumab Gruppe vs. 19,6 Monate (95% CI, 17,6–23,1) unter Everolimus mit einer HR für ein Todesereignis unter Therapie mit Nivolumab vs. Everolimus von 0,73 (98,5% CI, 0,57–0,93, P=0,002). Auch die ORR war im Nivolumab-Arm höher als im Everolimus-Arm (25% vs. 5%; odds ratio 5,98; 95% CI, 3,68–9,72; P<0,001). Das mediane PFS war in den beiden Therapien vergleichbar mit 4,6 Monaten unter Nivolumab (95% CI, 3,7–5,4) und 4,4 Monaten unter Everolimus (95% CI, 3,7–5,5) (HR, 0,88; 95% CI, 0,75–1,03; P=0,11).

Bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ betrug das mediane OS 21,8 Monate (95% CI, 16,5–28,1) in der Nivolumab Gruppe vs. 18,8 Monate (95% CI, 11,9–19,9) in der Everolimus Gruppe (HR, 0,77; 95% CI, 0,53–1,17). Bei Patienten mit PD-L1-Expression < 1% war das mediane OS 27,4 Monate (95% CI, 21,4- noch nicht abschätzbar) in der Nivolumab Kohorte vs. 21,2 Monate (95% CI, 17,7–26,2) unter Everolimus (HR, 0,77; 95% CI, 0,60–0,97).

Unter Nivolumab kam es bei 19% zu Grad 3–4 AEs, unter Everolimus bei 37%. Das häufigste Grad 3–4 AE unter Nivolumab war Fatigue (2%), unter Everolimus Anämie (8%) (18).

Ausblick

Sowohl Nivolumab als auch Cabozantinib werden künftig das Therapiespektrum beim vorbehandelten metastasierten Nierenzellkarzinom erweitern. Nivolumab wird aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bzgl. OS gegenüber Everolimus und des relativ geringen Nebenwirkungspotentials eine gute Therapieoption nach Progredienz unter VEGF-Inhibitor darstellen, während Cabozantinib bei vergleichbarem OS und hohem Nebenwirkungspotential wohl frühestens in der Drittlinientherapie nach Nivolumab eingesetzt werden wird (19).

Dr. med. Hermann Reichegger

Dr. med. Christian Rothermundt

Klinik für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
christian.rothermundt@kssg.ch

Interessenkonflikt: Dr. med. Christian Rothermundt: Consulting or Advisory Role und Empfänger von Honorarzahungen von Novartis, Pfizer und Astellas Pharma. Dr. med. Hermann Reichegger hat keine Interessenskonflikte deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Multityrosinkinaseinhibitoren scheinen verglichen mit einem mTOR-Inhibitor einen Vorteil bzgl. progressionsfreiem und Gesamtüberleben zu erbringen
- ◆ Limitierender Faktor für die Therapie mit Cabozantinib wird dessen hohes Nebenwirkungspotential sein
- ◆ Checkpointinhibitoren zeigen deutliche Vorteile im Gesamt- und progressionsfreien Überleben verglichen mit einem mTOR-Inhibitor bei geringerem Nebenwirkungspotential
- ◆ Prognostische und prädiktive Biomarker für den gezielten Einsatz der neuen Medikamente sind bisher nicht bekannt. Die Erforschung solcher Marker würde eine personalisierte Therapieentscheidung ermöglichen

Messages à retenir

- ◆ Les inhibiteurs des multityrosinases semblent avoir un avantage par rapport à un inhibiteur de mTOR en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale
- ◆ Le facteur limitant pour le traitement avec cabozantinib sera son potentiel élevé d'effets secondaires
- ◆ Les inhibiteurs de checkpoint montrent des avantages significatifs dans la survie sans progression et la survie globale par rapport à un inhibiteur de mTOR avec un potentiel inférieur pour des effets secondaires
- ◆ Des biomarqueurs pronostiques et prédictifs pour l'utilisation ciblée des nouveaux médicaments ne sont pas encore connus. L'exploration de ces marqueurs permettrait des décisions de traitement personnalisées

Literatur:

1. Yang JC et al. Randomized study of high-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127-32
2. McDermott DF et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-41
3. Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11
4. Hudes N et al. Temsirolimus, Interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;365:2271-81
5. Motzer RJ et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24
6. Abraham RT, Gibbons JJ. The mammalian target of rapamycin signalling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:3109-14
7. Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56
8. Fischer S et al. Sequence of treatment in locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol* 2015;4(3):310-25
9. Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1510016]
10. Page DB et al. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med* 2014;65:185-202
11. Quinn DI et al. Renal-Cell Cancer-Targeting an Immune Checkpoint or Multiple Kinases. *N Engl J Med* 2015 Sep 25. [Epub ahead of print]
12. Smith DC et al. Cabozantinib in Patients With Advanced Prostate Cancer: Results of a Phase II Randomized Discontinuation Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(4):412-9
13. Choueiri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015. DOI: 10/1056/NEJMoa1510016
14. Vesely MD et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011;29:235-71
15. Soria J-C et al. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2256-62
16. Thompson RH et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow up. *Cancer Res* 2006;66:3381-5
17. Motzer RJ et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1430-7
18. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1510665
19. Quinn IQ, Lara PN. Renal-Cell Cancer- Targeting an Immune Checkpoint or Multiple Kinases. *N Engl J Med* 2015. DOI: 10.1056/NEJMe1511252