

## mTOR-Hemmung: Zukunftsweisende Strategie der Tumorkontrolle

# Gute Ergebnisse beim Nierenzellkarzinom

**ZÜRICH – Noch vor fünf Jahren war die Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom ebenso einfach wie frustant, erinnerte sich Dr. Christian Rothermundt, Oberarzt Onkologie/Hämatologie Kantonsspital St. Gallen, am Novartis OncoTalk: Für die Therapie stand nur die Immuntherapie zur Verfügung – mit einer Ansprechrate von etwa 10 %. Durch die Tyrosinkinase-Hemmer und künftig auch mTOR-Inhibitoren wie Everolimus müsste sich die Prognose verbessern lassen.**



Dr. Christian Rothermundt

### Das RCC: Zahlen und Hintergründe

Mit weltweit 200 000 Neuerkrankungen zählt das Nierenzellkarzinom zu den eher seltenen Karzinomen.

- An den Krebserkrankungen in der Schweiz hat es einen Anteil von 2,6%, mit 690 Neuerkrankungen und 320 Todesfällen pro Jahr.
- Allerdings repräsentiert es 85 % aller Tumoren der Niere.

• Bei einem Viertel der Betroffenen ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschritten und einer kurativen Therapie nicht mehr zugänglich.

### Das VHL-Gen im Fokus

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) lässt sich ein Defekt im von Hippel-Lindau (VHL)-Gen nachweisen, gleichbedeutend mit ras-

schem, aggressivem Wachstum und früher Metastasierung.

Dieses defekte VHL-Tumorsuppressor-Gen bezeichnete Dr. Rothermundt als wichtigen Mitspieler bei der Entstehung des RCC. Das mutierte, dysregulierte Gen sorgt für eine permanente Aktivierung und Akkumulation des Hypoxie-induzierbaren Faktors HIF, dessen physiologische Aufgabe es ist, gesunde Zellen vor Sauerstoffmangel-bedingten Schäden zu schützen. Tumorzellen können von diesem Schutzmechanismus profitieren: Sauerstoff-unabhängige Wege der Energiegewinnung werden zugänglich, und die Gefässneubildung wird angeregt. Daraus resultiert ein verstärktes Tumorwachstum.

### mTOR-Hemmung als zentrales Target

Bei der Entwicklung zahlreicher Tumore, wie Nierenzellkarzinome und auch neuroendokrine Tumore (NET), ist mTOR (mammalian target of rapamycin) von zentraler Bedeutung, erklärte Dr. Rothermundt. Durch die Überaktivierung von mTOR kommt es zum Versagen verschiedener Kon-

trollmechanismen, gleichbedeutend mit:

- Überexpression von Wachstumsfaktoren und verstärkter Proliferation,
- Überexpression oder Mutation von Wachstumsfaktor-Rezeptoren,
- Verlust von Tumorsuppressor-Genen.

Die Abbildung (links) veranschaulicht das Zusammenspiel von mutiertem VHL-Gen, Hypoxie, HIF und Überaktivierung der mTOR-Signaltransduktion in Tumorzellen. mTOR-Inhibitoren wie Everolimus (RAD001, Afinitor®)\* drosseln oder unterbinden die Energieversorgung, den Metabolismus und die Gefässneubildung in Krebszellen.

### mTOR-Hemmer Everolimus beim RCC

Die unbefriedigenden Therapieergebnisse bei Patienten mit Nierenzellkarzinom konnten in den letzten Jahren durch Tyrosinkinase-Hemmer (TK-I) verbessert werden. Wenn die Erkrankung unter TK-I fortschreitet, bietet sich die Blockierung des mTOR-Signalwegs mit RAD001 Target an. Dr. Rothermundt konnte bereits Erfahrungen mit dem Einsatz von RAD001 sammeln, da sich das Kantonsspital St. Gallen am „Expanded Access Programm“ beteiligte, das Novartis nach der Vorstellung der Resultate der RECORD-1 Studie mit RAD001 initiierte. Bei RAD001, dem einzigen oralen mTOR-Inhibitor, handelt es sich um einen neuen Therapieansatz für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC):

- direkte und indirekte antiangiogene Wirkung
- antitumorale Wirkung durch Hemmung von Zellwachstum und Zellteilung
- Wirksamkeit nach Versagen einer Therapie mit TK-I

### Konzeption der RECORD-1 Studie

An der RECORD-1 Studie (Renal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily)<sup>1</sup>, einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (Phase-III), waren 416 Patienten mit mRCC beteiligt. Bei diesen Patienten war die Erkrankung unter einer Therapie mit TK-I weiter fortgeschritten. Als primären Endpunkt hatte man das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt, als sekundäre Zielvariablen dienten Gesamtüberleben, Sicherheit/Verträglichkeit, objektives Tumoransprechen, krankheitsbasierte Symptome und Lebensqualität.

Aufgrund der 2:1-Randomisierung bestand die Therapie bei 272 Patienten aus RAD001 + Best Supportive Care (BSC) und bei 138 aus Place-

### The WIDE Program

Aufgrund des zentralen Angriffspunktes von RAD001 – mit komplexem Antitumor-Effekt – wurde ein umfassendes Studienprogramm gestartet (The WIDE Program). In diesem Rahmen wurden bereits Patienten mit RCC und NET erfolgreich mit RAD001 behandelt (siehe unten). Weitere Studien mit Patienten mit Brustkrebs, Non Hodgkin-Lymphomen, Magenkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen und Tuberöser Sklerose sind angelaufen.

bo + BSC. Bei einer Progression des Tumorleidens war ein Cross-over der Patienten aus dem Placebo-Kollektiv vorgesehen. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interimsanalyse nach 6 Monaten wurde die Studie entblindet, und 81 % der Patienten des Placebo-Kollektivs wechselten in die Verumgruppe.

### Resultate der RECORD-1 Studie

Dr. Rothermundt fasste die Studienergebnisse folgendermassen zusammen:

- RAD001 konnte bei Patienten mit mRCC das progressionsfreie Überleben vs. Placebo mehr als verdoppeln (von 1,87 auf 4,90 Monate).
- Bei 25 % der Patienten wurde auch nach 10 Monaten Behandlung kein Tumorwachstum festgestellt.
- RAD001 zeigt als erste Substanz eine klinische Evidenz für den Einsatz im 2<sup>nd</sup>-Line-Setting bei RCC-Patienten, die unter einer Behandlung mit TK-I eine Tumordprogression erlitten.
- Die Zulassung durch die FDA erfolgte im März 2009.
- Eine positive Empfehlung der CHMP für die EU-Zulassung liegt seit Mai 2009 vor.

Als schwerwiegendste Nebenwirkungen erwähnte der Referent die Pneumonitis: entscheidend sei, dass diese erkannt und RAD001 abgesetzt werde. Nach einer Therapie mit Cortison könne man die Therapie mit RAD001 fortführen, so seine Erfahrung. Die weiteren, vor allem konstitutionellen Nebenwirkungen wie Stomatitis, Diarrhoe oder Übelkeit seien in der Regel beherrschbar.

### Neuer Therapie-Algorithmus

Auf die positiven RECORD-1 Resultate haben mehrere Fachgesellschaften (EAU, EORTC-GU, NCCN) bereits vor der Zulassung von RAD001 mit einer Anpassung der Therapie-Richtlinien reagiert.

\* Afinitor® ist in der Schweiz noch nicht zugelassen, aber zur Zulassung eingereicht

<sup>1</sup> Motzer RJ et al., Lancet 2008; 372: 449–456

<sup>2</sup> Yao et al., Ann Oncol 2008; 16: viii167; Abstract 508

#### Hypoxia und mTOR beim Nierenzellkarzinom

**Normale Zelle:**

- mTOR kontrolliert die Synthese von hypoxischen Stressproteinen (durch HIF und VHL).<sup>1,2</sup>

**Tumorzelle:**

- Mutationen im mTOR-Signalweg fördern Angiogenese und Tumorwachstum.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Maxwell et al., Nature 1999; 399: 271–275  
<sup>2</sup> Raval et al., Mol Cell Biol 2005; 25: 5675–5686  
<sup>3</sup> Shuin et al., Cancer Res 21994; 54: 2852–2855

## Weitere Indikation untersucht

# Hoffnung auch bei neuroendokrinen Tumoren?

**ZÜRICH – Über die ersten Resultate mit RAD001 bei Chemotherapie-refraktären pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (NET) berichtete Professor Dr. Emanuel Christ, Stv. Chefarzt, Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital Bern, am Novartis OncoTalk.**

An der internationalen Phase-II Studie RADIANT-1<sup>2</sup> (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors) waren 160 Patienten mit fortgeschrittenen, Chemotherapie-refraktären pankreatischen NET beteiligt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach der Vortherapie mit Octreotid (Sandostatatin LAR®):

115 Patienten wurden einmal täglich mit oralem RAD001 als Monotherapie behandelt, und bei 45 Patienten wurde die bestehende Therapie mit Octreotid LAR® (eine Depotinjektion pro Monat) durch

die tägliche Gabe von RAD001 ergänzt. Die Therapie erfolgte bis zur Krankheitsprogression (nach RECIST). Als primärer Endpunkt war die Gesamt-Response-Rate, das ist die partielle plus die komplette Antwortrate, definiert.

### Resultate der RADIANT-1 Studie

Prof. Christ fasste die Resultate tabellarisch zusammen (siehe Tabelle).

Bewertung des Ansprechens in der RADIANT-1 Studie <sup>2</sup>		
	RAD001 n=115 n (%)	RAD001 + Octreotid LAR® n=45 n (%)
Gesamt-Response-Rate	9 (7,8 %)	2 (4,4 %)
Krankheitsstabilisierung	79 (68,7 %)	35 (77,8 %)
Klinischer Benefit	88 (76,5 %)	37 (82,2 %)
Progression	16 (13,9 %)	1 (2,2 %)
Unbekannte Response	11 (9,6 %)	7 (15,6 %)
Mediane Ansprechdauer	10,6 Mo.	NA

Mit dieser Studie wurde bei einer weiteren Indikation (The WIDE Program) das Potential des mTOR-Inhibitors RAD001 untersucht, mit Resultaten, die hoffen lassen. Immerhin 82 % dieser Patienten mit fortgeschrittenen und Chemotherapie-refraktären pankreatischen NET hatten einen klinischen Benefit, d.h. Stabilisierung, aber nicht Heilung, von der Kombinationstherapie, unter der Monotherapie mit RAD001 waren es 77 %.

**Gekürzte Fachinformation Sandostatatin® LAR®:** Z: Octreotidum ut Octreotidum acetatis (Depot-Injektionsform mit verzögerter Wirkungsdauer). I: Akromegalie: mit Sandostatatin® s.c. adäquat kontrollierte Patienten; bei ungeeigneter oder nicht wirksamer chirurgischer Behandlung oder Radiotherapie; zur Überbrückung, bis Radiotherapie voll wirkt. Symptombehandlung bei funktionellen Tumoren des gastroenteropankreatischen (GEP) endokrinen Systems (mit Sandostatatin® s.c. adäquat kontrollierte Patienten); Karzinoid mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms; VIPome; Glukagonome; Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom; Insulinome (zu präoperativer Vermeidung von Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie); GRFome. D: Nur als tiefe intraglutale Injektion. Akromegalie: Initial 20 mg vierwöchentlich während 3 Monaten; dann Dosisanpassung in Abhängigkeit von GH, IGF-1, klin. Symptome: 10, 20 oder 30 mg vierwöchentlich. Bei konstanter Dosis GH-IGF-1-Messung alle 6 Monate. GEP-Tumore: Initial 20 mg vierwöchentlich. Dosisanpassung nach 3 Monaten möglich. Alterspatienten, Leber- und Niereninsuffizienz: keine Dosisanpassung. Kinder: keine Erfahrung. Einzelheiten s. Kompendium®. KI: Überempfindlichkeit auf Octreotid oder einen Hilfsstoff. VM: Überwachung bezüglich Tumorexpanansion und Schilddrüsenfkt.; Kontrazeption; Bradykardie; Gallensteinbildung; Überwachung von Glukosetoleranz, antidiabetischer Therapie und Vitamin B12-Spiegel; Hypoglykämie (Insulinome). IA: Ciclosporin; Cimetidin; Bromocriptin. CYP3A4-Substrate (Chinidin, Terfenadin). Einzelheiten s. Kompendium®. UW: Sehr häufig: Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Verstopfung, Blähung, Cholelithiasis, lokalisierter Schmerz an der Injektionsstelle. Häufig: Hypothyreose, Funktionsstörung der Schilddrüse (z.B. vermindertes TSH, Gesamt-T4 und freies T4), Hypoglykämie, eingeschränkte Glukosetoleranz, Anorexie, Schwindel, Dyspnoe, Dyspepsie, Erbrechen, Abdominalblähung, Steatorrhoe, Stuhlabbänge, Verfärbung der Fäces, Cholezystitis, Gallengriess, Hyperbilirubinämie, Juckreiz, Hautausschlag, Haarausfall, erhöhte Transaminasenspiegel. Gelegentlich: Dehydratation, Tachykardie. Postmarketing: Anaphylaxie, Allergie/Überempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria, akute Pankreatitis, akute Hepatitis ohne Cholestase, cholestatische Hepatitis, Cholestase, (cholestatischer) Ikterus, Arrhythmien, erhöhter alkalische Phosphatase- und Gammaglutamyltransferase-Spiegel. Einzelheiten, selten und sehr selten: s. Kompendium®. P: Jede Packung enthält: 1 Stechapulle mit Mikrosphären zu 10\*, 20\* bzw. 30\* mg Octreotid, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel, 2 Nadeln (1,1 x 40 mm). Verkaufskategorie: A.\* kasenzulässig Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium® der Schweiz. Novartis Pharma Schweiz AG, Monbijoustrasse 118, Postfach, 3001 Bern, Tel.031/377 51 11

### IMPRESSUM

Idee und Konzeption:  
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
Postfach, 4002 Basel  
Information: Novartis Pharma Schweiz AG  
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke  
Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik,  
Dr. pharm. Chantal Schlatter  
Layout: Michael Köb  
Produktion: Patrik Brunner  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
schriftlicher Genehmigung des Verlages