

## Second-line-Behandlung bei Nierenzellkarzinom

# Angiogenese und Tumorwachstum gleichzeitig blockiert, Lebenserwartung verlängert

**NEW ORLEANS – Eine wirkungsvolle Zweitbehandlung zur Therapie des Nierenzellkarzinoms wird dringend benötigt. Vor allem in der zielgerichteten Unterbindung von Zellsignalen wird die Zukunft gesehen. Einige Inhibitoren von Wachstumsfaktoren liessen bereits eine gewisse Wirksamkeit erkennen. Nun zeigte der Tyrosinkinase-Inhibitor SU 11248\*, der Wachstumsfaktoren über mehrfache Ansätze blockiert, eine eindruckliche Verlängerung des progressionsfreien Intervalls. Dr. Robert J. Motzer vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, stellte am Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) eine Phase-II-Studie vor, die Anlass zu berechtigter Hoffnung gibt.**

Die bisherigen Standardtherapien, Interleukin und Interferon, können den Krankheitsverlauf um weniger als 10% verlängern (Tabelle). Für den Tyrosinkinase-Inhibitor SU11248 spricht, dass er nicht nur ein Zellsignal ausser Gefecht setzt, sondern deren gleich mehrere. Hierzu zählt der vaskuläre Endothelwachstumsfaktor (VEGF), der Plättchen-Wachstumsfaktor (PDGFR) sowie die Wachstumsfaktor-Rezeptoren KIT und FLT3.

Die Lektion, die man aus der Behandlung der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) gelernt hatte, besagten, dass man einen

therapeutischen Effekt erreichen kann, wenn es gelingt, genetische Abweichungen, die sich in veränderten Zellsignalen manifestieren, auf einer sehr tiefen Ebene auszuschalten.

Durch die Studie konnte Dr. Motzers Arbeitsgruppe belegen, dass die Blockade der von SU11248 ausgeschalteten Signale tatsächlich ein geeignetes Ziel für die Therapie des Nierenzellkarzinoms ist. Gebremst werden Angiogenese und Tumorwachstum gleichzeitig – und das mit einer oralen, ambulant durchführbaren Behandlung.

## Vergleich von SU11248 mit anderen second-line Behandlungen bei Nierenzellkarzinom<sup>4</sup>

Substanz	Anzahl Patienten	Ansprechrate (Teil-Ansprechen)	progressionsfreies Intervall (Monate)
SU11248	63	33 %	8,3
Interleukin-2 <sup>1</sup>	65	5 %	k.A.
Interferon alfa <sup>1</sup>	48	2 %	k.A.
Bevacizumab (hochdosiert) <sup>2</sup>	39	10 %	4,8
Plazebo <sup>2</sup>	40	0 %	2,5
Verschiedene Substanzen in Phase II <sup>3</sup>	137	3 %	2,9

k.A.: keine Angabe

Die einarmige Phase-2-Studie nahm 63 Patienten auf. Sie waren im Schnitt 60 Jahre alt und litten an metastasierendem Nierenzellkarzinom, bei dem die Standardbehandlung versagt hatte. 92% waren einer Nephrektomie unterzogen worden. Alle Teilnehmer erhielten 50 mg/Tag SU11248 oral über vier Wochen mit anschliessender zweiwöchiger Pause und dann erneutem Zyklus. Die durchschnittliche Behandlungsdauer (= Beobachtungsdauer) erstreckte sich über 6 Monate (5–12 Monate).

33% der Patienten liessen ein teilweises Ansprechen erkennen.

Nach 6 Monaten war noch bei 22% der Patienten unter Behandlung eine stabile Krankheit dokumentierbar. Die mediane Zeit bis zur Progression belief sich bei den Respondern auf 8,3 Monate (Grafik) – gegenüber einer zu erwartenden Zeit ohne Behandlung von 2–4 Monaten.

Die Verträglichkeit war vergleichsweise gut. Die am häufigsten geklagte Nebenwirkung war ausgeprägte Müdigkeit.

Die ermutigenden Ergebnisse sollen nun durch eine randomisierte Phase-III-Studie verifiziert werden, die Behandlungseffekte

unter SU11248 mit Interferon vergleichen wird.

<sup>1</sup> Escudier B, Chevreau C, Lasset C, et al: Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? Groupe Francais d'Immunotherapie. Clin Oncol. 1999 17: 2039–43.

<sup>2</sup> Yang, JC, Haworth, L, Sherry R. et al.: A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Anti-body, for Metastatic Renal Cancer. New Engl J Med 349: 427–434

<sup>3</sup> Motzer R et al: SU011248, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor, Shows Antitumor Activity in Second-line Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. Abstract 4500, ASCO Meeting 2004, New Orleans

\* Die Substanz SU11248 ist noch nicht zugelassen und wird in der Schweiz noch nicht vermarktet.

## Gastrointestinaler Stromatumor

## Behandlungserfolge bei Versagen der „second-line“-Therapie möglich

**NEW ORLEANS – Gastrointestinale Stromatumoren, metastasiert oder chirurgisch nicht behandelbar, zählen zu den besonders aggressiven Malignomen. Der Aggressivität liegen aus dem Ruder geratene Zellsignale zugrunde. Imatinib brachte hier Erfolge, die unter Onkologen als sensationell eingestuft wurden. Getrübt wurde dieser Erfolg dadurch, dass sich mit der Behandlungsdauer Resistenzen entwickeln können. SU11248 konnte den Patienten selbst nach Imatinib-Versagen noch Perspektiven eröffnen. Die Substanz ermöglicht den Forschern, das Verständnis der Malignitätsprozesse zu vertiefen.**

Dr. George D. Demetri, Professor der Harvard Medical School in Boston und Arzt am Dana-Farber Cancer Institute, stellte am 40. ASCO-Meeting Phase-II-Daten einer noch laufenden Studie vor, die eine objektive Tumorantwort unter SU11248 erkennen lässt, wenn eine zunehmende Resistenz gegen Imatinib vorliegt. Das ist eine wichtige Erkenntnis, weil in dieser

Situation bislang keine nennenswerte wirksame Therapie zur Verfügung steht. Möglicherweise lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse sogar auf andere Tumoren ausdehnen, die gegenüber Imatinib resistent werden, vermutete Professor Demetri. Die vielversprechende zielorientierte Therapie stünde dann auch einer breiteren Patientengruppe offen.

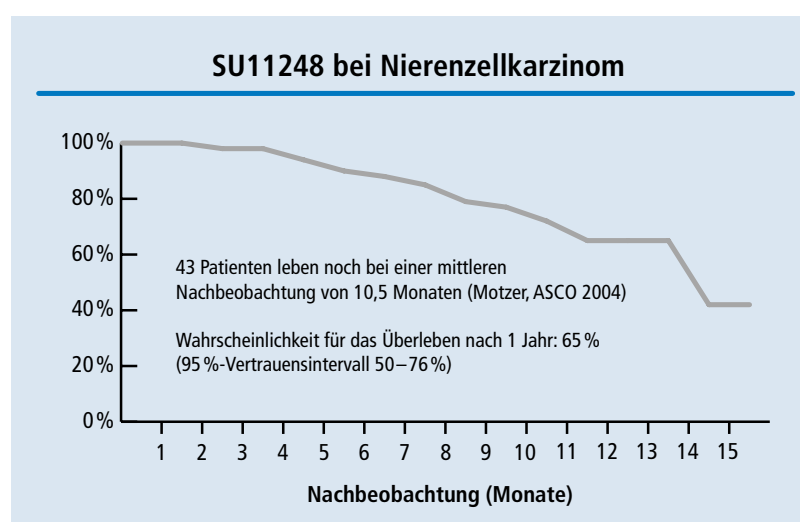
Professor Demetri's Arbeitsgruppe nahm bislang 98 Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor in die Phase-I- und Phase-II-Studie auf. Voraussetzung war eine zunehmende Imatinib-Resis-

tenz. Mithilfe von Tumorbiopsien wurden die genetischen Mutationen beurteilt, die vor allem die KIT und den Plättchen-Wachstumsfaktor betrafen. Tumorremissionsraten liegen bislang von 48 Patienten vor. Das Behandlungsregime glich dem der Nierenzellkarzinomstudie (50 mg SU11248 oral/Tag für vier Wochen, dann zwei Wochen Pause, anschliessend erneuter Zyklus). Der Multikinase-Inhibitor erbrachte eine objektivierbare Remission oder einen mindestens

sechsmoatigen Krankheitsstillstand bei 26 von 48 (54%) Patienten, die notabene vorausgehend eine Krankheitsprogression unter Imatinib gezeigt hatten. 6 von 48, also jeder 8. Patient, hatte eine objektivierbare Teilremission. Der Erfolg war in verschiedenen Genmutationen herbeizuführen.

Aufgrund dieser Daten wird eine Phase-III-Studie durchgeführt. Experten am ASCO erachteten die Daten aber nicht nur für die Behandlung dieser Patienten als wichtig. Vertieft wird darüber hinaus das Verständnis über die bei Tumoren abweichenden Signaltransduktionswege, was wesentlich ist für die Entwicklung weiterer sehr zielgerichteter Therapien.

**Quelle:** Demetri GD, et al: SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). ASCO, New Orleans 2004, Abstract 3001



**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Pfizer AG  
Redaktion: Dr. Med. Ulrike Novotny, Winfried Powollik  
Layout: Vivien Heinz, Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.