

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

Medikamentöse Therapie des metastasierenden

Nierenzellkarzinoms

Schmidinger M, Vogl U

Tumorboard 2012; 1 (2), 6-9

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal Tumorboard

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

M. Schmidinger¹, U. Vogl²

■ Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist bei Diagnosestellung bereits in 60 % der Fälle metastasiert und der Großteil der Patienten ist zumeist symptomfrei. Tumormarker oder andere bildgebende Screening-Methoden sind zur Früherkennung nicht etabliert.

Bei radiologischem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom sollte zur histologischen Diagnosesicherung eine operative Sanierung mittels Tumornephrektomie oder Teilresektion stattfinden, da Biopsien bei kleinen Tumoren zumeist nicht zielführend sind, oder manche Karzinome auch aus Anteilen von gutartigen Onkozytomen bestehen können [1]. Auch in der Ära der zielgerichteten Therapien ist in der metastasierten Situation eine Operation des Primums mittels Tumornephrektomie der Goldstandard [2].

Im Rahmen des Basis-Stagings sollte eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens durchgeführt werden, bei klinischem Verdacht auch eine Knochenszintigraphie oder bei sehr ausgedehnter Erkrankung auch eine CT des Schädels. Nur etwa 2–10 % aller Patienten entwickeln symptomatische Hirnmetastasen und das oft sehr spät im Verlauf ihrer Erkrankung [3].

Die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) hat sich in den letzten 6 Jahren erheblich verändert. Mittlerweile wurden sechs neue, zielgerichtete Therapien zugelassen, die alle entweder direkt oder indirekt Neo-Angiogenese inhibieren. Alle neuen Substanzen haben in der Erstlinien- oder Zweitlinientherapie einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Benefit im Sinne von objektiven Remissionsraten (ORR), progressionsfreiem Überleben (PFS) und/oder Gesamtüberleben (OS) gegenüber dem früheren Standard Interferon-alpha (IFN) oder Placebo gezeigt.

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Erstlinie

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC. In der Erstlinientherapie für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko haben zwei Strategien eine Überlegenheit gegenüber Interferon-alpha gezeigt: Sunitinib [4] und Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha [5]. Pazopanib wird ebenfalls für die Erstlinientherapie empfohlen; hier gibt es jedoch keine Ver-

gleichsdaten zu IFN, da das Medikament gegen Placebo getestet wurde [6]. Auch gibt es hier keine publizierten PFS-Daten über die häufigste Subgruppe, Patienten mit intermediärem Risiko. Für Patienten mit ungünstigem Risiko ist Temsirolimus als Therapie der Wahl anzusehen; diese Substanz hat gegenüber IFN nicht nur einen PFS-, sondern auch OS-Benefit gezeigt [7].

Um den maximalen Benefit aus diesen Therapien herauszuholen, gibt es einiges zu beachten: So sollte zum Beispiel bei Sunitinib darauf geachtet werden, die Dosis beizubehalten, da es eine eindeutige Assoziation zwischen Dosis und Wirkung gibt. Dosisreduktionen, die die Gefahr einer verminderten Wirkung bergen, können durch effizientes prophylaktisches Nebenwirkungsmanagement deutlich reduziert werden. Eine randomisierte Phase-II-Vergleichsstudie für 50 mg 4/2 versus 37,5 mg kontinuierlich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied für beide Arme, jedoch waren die Nettozahlen im 50 mg/4/2-Arm besser [8]. Bei der Bevacizumab + IFN-Therapie sollte bedacht werden, dass die IFN-Dosis nicht zwangsläufig so hoch (9 MIU dreimal wöchentlich) sein muss, wie in der Zulassungsstudie untersucht [5]. In einer nachfolgenden Phase-II-Studie mit niedrig dosiertem IFN (3 MIU) konnte im Vergleich zur Population der Zulassungsstudie sogar ein besseres PFS erreicht werden. Zudem war die Kombination aus niedrig-dosiertem IFN mit Bevacizumab deutlich weniger toxisch [9].

Wer für seinen Patienten eine Temsirolimus-Therapie plant, muss nochmals überprüfen, ob der Patient ein den Memorial Sloan Kettering Cancer Center- (MSKCC-) Kriterien [10] entsprechendes ungünstiges Risiko hat. Die Definition für ungünstiges Risiko der Temsirolimus-Studie unterscheidet sich von der MSKCC-Klassifikation; Patienten mit MSKCC-intermediärem Risiko waren auch in der Temsirolimus-Studie vertreten, hatten aber im Vergleich zu IFN-alpha keinen Benefit von Temsirolimus.

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Zweitlinie

In der Zweitlinie gibt es in Abhängigkeit von der Vortherapie ebenfalls verschiedene Therapieoptionen. Sollten sich noch Patienten finden, die in der Erstlinie mit IFN-alpha behandelt wurden, wären Sorafenib aufgrund der Ergebnisse der Target-Studie [12] oder Pazopanib eine Option. Die Pazopanib-Zulassungsstudie [6] hatte nicht nur Therapie-naive, sondern auch Patienten nach Zytokin-Therapie inkludiert, weswegen es hierzu auch Daten über die Überlegenheit im Vergleich zu Placebo gibt. Zu Sunitinib nach Zytokinen gibt es nur zwei Phase-II-Studien, diese jedoch mit sehr guten Ergebnissen in Bezug auf PFS und ORR [14]. Tabelle 2 zeigt Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen.

Aus der ¹Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien, und ²1. Medizinische Abteilung, Onkologie, St. Josef Krankenhaus Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Ursula Vogl, 1. Med. Abteilung (Onkologie), St.-Josef-Krankenhaus, A-1130 Wien, Auhofstraße 189, E-mail: ursula.vogl@sjk-wien.at

Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC

In der Erstlinie getestete Therapie	Besser als IFN?	ORR %	PFS Monate	OS Monate
Sunitinib [4]	ja	47 vs 12	11 vs 5	26,4
Bevacizumab + IFN [5]	ja	31 vs 12	10,2 vs 5,4	23,3
Bevacizumab + IFN [11]	ja	26 vs 13	8,5 vs 5,2	18,3
Sorafenib [12]	nein	5,2 vs 8,4	5,7 vs 5,6	n.r.
Pazopanib [6]	?	32 vs 4	11,1 (vs 2,8)	22,9
Temsirolimus [7]	ja	8,6 vs 4,8	3,8 vs 1,9	10,9

Tabelle 2: Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen

Therapie	n	ORR %	PFS Monate	HR
Sorafenib [13]	451	10	5,5 vs 2,8	0,44
Pazopanib [6]	135	29	7,4 vs 4,2	0,54
Sunitinib [14]	106	34	8,3	–

Der Großteil der Patienten wird heute jedoch in der Erstlinie mit einer der neuen, zielgerichteten Therapien behandelt und demnach für die Zweitlinie kein passender Kandidat für diese zwei Optionen sein. Die derzeit einzige zugelassene Substanz in der Zweitlinie nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Everolimus [15]. Diese Therapie hat in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie einen signifikanten Benefit gezeigt (PFS: 4,9 versus 1,9 Monate; Hazard Ratio: 0,33). Wenngleich diese Therapie derzeit als Standard gilt, muss bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in dieser Studie eigentlich in einer Drittliniensituation war: 65 % der Patienten hatten zuvor Zytokine, manche auch zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren zuvor: Insgesamt waren 75 % der Patienten in der Zulassungsstudie in einer Drittlinien-Situation; diese Tatsache könnte den möglichen Benefit der Therapie ein bißchen verschleiern, da es sich doch um ein biologisch späteres Krankheitsstadium handelt.

Mittlerweile wurde eine weitere Option in der Zweitlinie untersucht. Der sehr potente Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie gegen Sorafenib bei reinen Zweitlinien-Patienten untersucht [16]. Wenngleich alle Patienten höchstens eine Vortherapie hatten, ist auch hier die Interpretation der Daten ein bißchen schwierig, da viele Patienten keine Sunitinib-Therapie, sondern z. B. Zytokine, Bevacizumab + IFN oder Temsirolimus in der Erstlinie erhalten hatten. Daher sollte eigentlich jede Subgruppe getrennt beurteilt werden. Axitinib steht vor der Zulassung und ist sicher eine enorme Bereicherung des therapeutischen Armamentariums; es stellt sich aber die Frage, ob diese Therapie wirklich in der Zweitlinie bestens eingesetzt ist: Eine so

hochwirksame Therapie könnte unter Umständen in der Erstlinie noch größere Benefits liefern. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehandlung [16]. Wenn man nur jene Patienten vergleicht, die in der Everolimus-Studie Sunitinib als einzige antineoplastische Vor-Therapie hatten, ergibt sich für beide Substanzen folgendes PFS: 4,6 Monate mit Everolimus, 4,8 Monate mit Axitinib, der Unterschied beträgt also nur 0,2 Monate. Da Axitinib wie bereits erwähnt eine der potentesten VEGFR-TKIs ist, werden die Ergebnisse zur Wirkung in der Erstlinie mit großer Spannung erwartet.

■ Werden derzeit laufende Studien den Therapiealgorithmus erheblich verändern?

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung einiger derzeit laufender Studien.

Neue Substanzen

Mit großen Erwartungen werden die endgültigen Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie mit dem neuen Tyrosinkinase-Inhibitor Tivozanib erwartet. Diese Substanz zeichnet sich ähnlich wie Axitinib durch enorm hohe Affinität zur Tyrosinkinase des Vascular endothelial growth factor-Rezeptor (VEGF-R) aus. Im Jänner 2012 wurde per Pressemitteilung bekannt, dass der primäre Studienendpunkt erreicht wurde. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zuvor keine VEGFR-TKI-Therapie hatten. Das PFS im Tivozanib-Arm lag bei 12,7 Monaten, jenes im Sorafenib-Arm bei 9,1 Monaten, wie beim ASCO 2012 berichtet wurde. Wichtig werden auch die Daten der AGILE-Studie sein, wo Axitinib gegen Sorafenib als Erstlinie- oder bei Sunitinib +/- Zytokin-vorbehandelten Patienten untersucht wird.

Vergleich existierender Substanzen

Studien wie die COMPARZ- oder PISCES-Studie untersuchen Pazopanib versus Sunitinib in der Erstlinie. Das Ziel der

Tabelle 3: Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehandlung

Resistent auf	n	PFS Axitinib	PFS Sorafenib	HR	p
Alle	741	6,7	4,7	0,665	< 0,0001
Sunitinib	389	4,8	3,4	0,741	0,011
Zytokine	251	12,1	6,5	0,464	<,0,0001
Temsirolimus	24	10,1	5,3	0,511	0,142
Bevacizumab + IFN-α	59	4,2	4,7	1,147	0,6

Tabelle 4: Auflistung einiger derzeit laufender Studien.

Studie	Phase	n	Substanzen
COMPARZ (NCT00720941)	3	927	Pazopanib vs Sunitinib
PISCES (NCT01064310)	3	169	Pazopanib vs Sunitinib
TIVO-1 (NCT01030783)	3	517	Tivozanib vs Sorafenib
AGILE (NCT00920816)	3	447	Axitinib vs Sorafenib
NCT00835978	2	200	Axitinib with or without dose titration
NCT01024920	2	99	BIBF-1120 vs Sunitinib
INTORACT (NCT00631371)	3b360	791	Temsirolimus + Vevacizumab vs Bevacizumab + IFN
BeST (NCT00378703)	2	360	Bevacizumab vs Bevacizumab + Temsirolimus vs Bevacizumab + Sorafenib vs Sorafenib + Temsirolimus
RECORD-2 (NCT00719264)	2	364	Everolimus + Bevacizumab vs Bevacizumab + IFN

Tabelle 5: Therapiealgorithmus mRCC

	Setting	Phase III
Therapie-naïv	Good or intermediate MSKCC risk status	Sunitinib, Bevacizumab + IFN- α , Pazopanib
	Poor MSKCC risk status	Temsirolimus, Sunitinib
Vorbehandelt	Mit Zytokinen	Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib
	Mit VEGFR-TKI	Everolimus (Axitinib)

COMPARZ-Studie ist es zu zeigen, dass Pazopanib in Bezug auf das PFS Sunitinib nicht unterlegen ist. PISCES untersucht die Patientenpräferenz.

Kombinationsstudien

Aus heutiger Sicht sind Kombinationen bislang wenig gelungen, da primär die Toxizität im Vordergrund stand. Bedenkt man auch, welche hochwirksamen neuen Therapien bald verfügbar sein werden (Axitinib, Tivozanib), stellt sich die Frage, ob Kombinationen sowohl aus toxischer als auch ökonomischer Sicht viel Zukunft haben werden.

■ Aktueller Therapie-Algorithmus und offene Fragen

Der vorläufige Therapiealgorithmus ist in Tabelle 5 dargestellt. Das Potential der neuen Therapien geht jedoch weit über die Erst- und Zweitlinientherapie hinaus. Längst haben RCC-Spezialisten erkannt, dass Resistenzen auf eine Therapie temporär sind und dass durch mehrfachen, klug überdachten Einsatz der existierenden Therapien das Überleben über die Zweitlinie hinaus noch erheblich verlängert werden kann. Auch der Einsatz bereits etablierter onkologischer Therapien sollte hierbei nicht zu kurz kommen; es ist bislang unbekannt, in welchem Ausmass diese das Ergebnis aktueller Therapie-strategien noch verbessern können. Allen voran ist an Zoledronsäure zu denken. Diese Therapie hat ihr Potential in RCC-Subgruppenanalysen großer randomisierter Studien längst bewiesen; abgesehen von den Benefits in Bezug auf

existierende Knochenmetastasen hat Zoledronsäure vermutlich auch erhebliches Potential auf extraossäre Metastasen.

Offen ist die Frage, ob in der Ära moderner RCC-Therapien der Primärtumor im Metastasenstadium noch entfernt werden muss. Bislang ist dies ungeklärt; eine Studie beschäftigt sich mit exakt dieser Fragestellung (CARMENA), die Ergebnisse sind jedoch noch ausständig. Es sollte jedoch bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in den Phase-III-Studien keinen Primärtumor mehr hatte, die Ergebnisse der Medikamentenwirkung sind daher nicht einfach auf nicht nephrektomierte Patienten umzulegen. Ausserdem zeigen größere retrospektive Analysen, dass auch in der Ära moderner Therapien das Entfernen des Primärtumors ein unabhängiger Überlebensfaktor ist.

■ Relevanz für die Praxis

- Erkenntnisse über die Bedeutung des Vascular Endothelial Growth Factor-Signalweges beim RCC haben die Therapiestrategien in den letzten 6 Jahren vollkommen verändert.
- 6 neue Therapien sind etabliert und zugelassen, weitere stehen vor der Zulassung oder werden derzeit untersucht.
- Der richtige Einsatz neuer Therapien kann die in den Phase-III-Studien demonstrierten Vorteile noch weiter verbessern und Toxizitäten reduzieren.



Literatur

1. Abel EJ et al. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int* 2012; epub ahead of print.
2. Choueiri TK et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011; 185: 60–6.
3. Remon J et al. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 249–51.
4. Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
5. Escudier B et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–50.
6. Sternberg C et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–8.
7. Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.
8. Motzer RJ et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1371–7.
9. Melichar B et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–6.
10. Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454–63.
11. Rini BI, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 28: 2137–43.
12. Escudier B et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280–9.
13. Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
14. Motzer RJ. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
15. 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.
16. Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)