

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Medikamentöse Therapie des
metastasierten Nierenzellkarzinoms**

Schmidinger M, Vogl U

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (4)

(Ausgabe für Österreich), 4-8

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 3-6

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms*

M. Schmidinger¹, U. Vogl²

Kurzfassung: *Einleitung:* Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Nierenzellkarzinoms befinden sich 60 % der Patienten in einem metastasierten Stadium. Screening-Verfahren zur Früherkennung existieren nicht. In den vergangenen 6 Jahren nach jahrzehntelanger Interferon-alpha-Therapie wurde diese Ära mit der Zulassung von neuen, zielgerichteten Therapien revolutioniert. Damit wurden das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben dieser Erkrankung erheblich verbessert. Die palliative Nephrektomie stellt jedoch auch in dieser Ära der neuen Therapien den Goldstandard dar.

Ergebnisse: In den ersten Studien wurden Patienten nach Versagen von Interferon-alpha eingeschlossen. In diesem Setting gibt es positive Daten zu Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib. Später, nach der Zulassung der ersten Tyrosinkinaseinhibitoren, wurden die Studien als richtige Erstliniestudien ohne Interferon-alpha-Vorbehandlung konzipiert.

Die optimale Therapieabfolge sollte nach dem Risikoprofil stratifiziert werden, nämlich vorrangig nach dem so genannten „Memorial Sloan Kettering Cancer Center“- (MSKCC-) Risikoscore. Abhängig davon, welcher der 3 Risikogruppen („good“, „intermediate“ oder „poor“) der Patient angehört, empfehlen die Guidelines unterschiedliche Substanzen. In der Erstlinie für „Good“- oder „Intermediate-risk“-Patienten sind Sunitinib, Bevacizumab + Interferon-alpha und Pazopanib eine Standardoption. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrem Nebenwirkungsprofil. Daher sollten bei der Wahl der Erstlinie neben dem Risikoscore immer auch die Begleiterkrankungen mit einbezo-

gen werden. Für so genannte „Poor-risk“-Patienten gibt es Daten zu Temsirolimus und Sunitinib. In der Zweitlinie sind Everolimus und Axitinib zur Behandlung zugelassen.

Zusammenfassung: Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde durch die Zulassung von einigen neuen, zielgerichteten Substanzen in den letzten Jahren bereichert. Die optimale Therapieabfolge zur Verbesserung des Gesamtüberlebens muss noch in laufenden Studien untersucht werden. Neben der optimalen Abfolge ist aber auch das Management von Nebenwirkungen von Bedeutung, denn nur so können Patienten möglichst lange von der Wirksamkeit jeder einzelnen Substanz profitieren.

Schlüsselwörter: metastasiertes Nierenzellkarzinom, Tyrosinkinaseinhibitoren, zielgerichtete Therapien, Nephrektomie

Abstract: Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Introduction:* Renal cell cancer presents in 60 % of patients with metastases at time of diagnosis. Screening measures or early predictors don't exist. In the last 6 years the era of interferon therapy has been revolutionized by the release of several new drugs – so-called “targeted agents”. Overall survival and progression-free survival have been tremendously improved. However, surgery, primarily palliative nephrectomy, stays gold standard even in the era of targeted agents.

Results: The first studies were implemented for patients after failure of interferon-alpha. In this setting, data for sorafenib, sunitinib, and pa-

zopanib are available. Over the years after initiation of first-line tyrosine kinase inhibitors, studies were designed for real first-line patients without prior exposure to interferon-alpha.

Which drug to use in each line should depend on the risk status using primarily the Memorial Sloan Kettering Cancer Center risk score (MSKCC). Depending on 3 risk groups (favourable, intermediate, and poor risk), guidelines support the use of different drugs. In the first-line setting for good or intermediate MSKCC risk, sunitinib, bevacizumab + interferon-alpha, and pazopanib are standard options. They only differ in their side effect profile. Therefore, one should take patients' co-morbidities into account when choosing their first-line drug. For real poor risk patients, data are available for temsirolimus and sunitinib, as well. In second-line treatment, everolimus and axitinib are approved drugs.

Conclusion: Systemic treatment options for metastatic renal cell cancer have been augmented by the approval of several different drugs in the last years. The perfect therapy algorithm to further improve overall survival has to be answered by ongoing studies. One major goal of treating metastatic renal cell cancer should be an adequate side effect management to keep patients on these potential drugs. **J Urol Urogynäkol 2013; 20 (4): 4–8.**

Key words: metastatic renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, targeted agents, nephrectomy

■ 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 zur Früherkennung sind 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 Hirnmetastasen und das oft sehr spät im Verlauf ihrer Erkrankung [3].

Die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) hat sich in den vergangenen 6 Jahren erheblich verändert. Mittlerweile wurden 7 neue, zielgerichtete Therapien zugelassen, die alle entweder direkt oder indirekt Neo-Angiogenese inhibieren. Alle neuen Substanzen haben in der Erst- 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.

*Aktualisierter Nachdruck aus Tumorboard 2012; 1 (2): 6–9.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, und der ²Onkologie, 1. Medizinische Abteilung, St.-Josef-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: OÄ 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 [6]	Ja	26 vs. 13	8,5 vs. 5,2	18,3
Sorafenib [7]	Nein	5,2 vs. 8,4	5,7 vs. 5,6	n.r.
Pazopanib [8]	?	32 vs. 4	11,1 (vs. 2,8)	22,9
Pazopanib vs. Sunitinib [9]	?	31 vs. 25	8,4 vs. 9,5	28,4 vs. 29,3
Temsirolimus [10]	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 [17]	451	10	5,5 vs. 2,8	0,44
Pazopanib [8]	135	29	7,4 vs. 4,2	0,54
Sunitinib [16]	106	34	8,3	–

■ 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 2 Strategien eine Überlegenheit gegenüber Interferon-alpha gezeigt: Sunitinib [4] und Bevacizumab [5, 11, 12] in Kombination mit Interferon-alpha. Pazopanib wird ebenfalls für die Erstlinientherapie empfohlen. In einer randomisierten Phase-III-Studie erwies sich Pazopanib dem Therapiestandard Sunitinib als nicht unterlegen [9]. In der Lebensqualitätsanalyse hat sich Pazopanib als die von den Patienten bevorzugte Substanz herausgestellt. Alles in allem hat die Studie einige Kritikpunkte hervorgerufen, unter anderem der Zeitpunkt der Erhebung der Lebensqualitätsdaten am Tag 28 (Ende der Sunitinib-Einnahme) und die hohe Anzahl an Dosisreduktionen im Sunitinib-Arm. Für Patienten mit ungünstigem Risiko ist Temsirolimus als Therapie der Wahl anzusehen; diese Substanz hat gegenüber IFN nicht nur einen PFS-, sondern auch einen OS-Benefit gezeigt [10].

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 zeigte keinen statistisch signifikanten

Unterschied für beide Arme, jedoch waren die Nettozahlen im 50-mg/4/2-Arm besser [13]. Bei der Bevacizumab+IFN-Therapie sollte bedacht werden, dass die IFN-Dosis nicht zwangsläufig so hoch (9 MIU 3× 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 [14].

Wer für seinen Patienten eine Temsirolimus-Therapie plant, muss nochmals überprüfen, ob der Patient ein den „Memorial Sloan Kettering Cancer Center“- (MSKCC-) Kriterien [15] 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-α 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-α behandelt wurden, wären Sorafenib – aufgrund der Ergebnisse der Target-Studie [7] – oder Pazopanib eine Option. Die Pazopanib-Zulassungsstudie [8] 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 2 Phase-II-Studien, diese jedoch mit sehr guten Ergebnissen in Bezug auf PFS und ORR [16]. Tabelle 2 zeigt Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen.

Der Großteil der Patienten wird heute jedoch in der Erstlinie mit einer der neuen, zielgerichteten Therapien behandelt

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 [20]

Studie	Phase	n	Substanzen
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 + Bevacizumab 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-naiv	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

und demnach für die Zweitlinie kein passender Kandidat für diese 2 Optionen sein. Eine derzeit zugelassene Substanz in der Zweitlinie nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Everolimus [18]. Diese Therapie hat in einer randomisierten, placebokontrollierten 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 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren. Insgesamt waren 75 % der Patienten in der Zulassungsstudie in einer Drittliniensituation; 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 [19]. 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 wurde ebenfalls rezent zugelassen 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 [19]. Im klinischen Alltag sollte beim Einsatz von Axitinib das Prinzip „treat to hypertension“ berücksichtigt werden. Patienten, die unter der Anfangsdosis von 5 mg 2x täglich keine Hypertonie entwickeln, können bei entsprechender Toleranz bis 10 mg 2x täglich gesteigert werden. Hier besteht eine klare Korrelation zwischen der Entwicklung einer Hypertonie und dem Ansprechen auf die Therapie. Wenn man nur jene Pa-

tienten 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 einer 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 laufenden 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. Jedoch konnte kein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden, im Gegenteil: Die Patienten im Tivozanib-Arm hatten ein schlechteres Überleben. Aus diesem Grund wurde die Substanz von der FDA nicht zugelassen. Wichtig werden auch die Daten der AGILE-Studie sein, wo Axitinib gegen Sorafenib als Erstlinie oder bei Sunitinib- ± Zytokin-vorbehandelten Patienten untersucht wird.

Kombinationsstudien

Aus heutiger Sicht sind Kombinationen bislang wenig gelungen, da primär Toxizität im Vordergrund stand. Bedenkt man auch, welche hochwirksamen neuen Therapien bald verfügbar

sein werden (Axitinib, Tivozanib), stellt sich die Frage, ob Kombination sowohl aus toxischer als auch ökonomischer Sicht viel Zukunft haben wird.

■ Aktueller Therapiealgorithmus und offene Fragen

Der vorläufige Therapiealgorithmus ist in Tabelle 5 dargestellt. Das Potenzial 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 Therapiestrategien noch verbessern können. Allen voran ist an Zoledronsäure zu denken. Diese Therapie hat ihr Potenzial in RCC-Subgruppenanalysen großer randomisierter Studien längst bewiesen; abgesehen von den Benefits in Bezug auf existierende Knochenmetastasen hat Zoledronsäure vermutlich auch erhebliches Potenzial 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). Dort zeigte sich auch in der Ära der „targeted agents“ bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand ein Überlebensvorteil. 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 nichtnephrektomierte 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 vergangenen 6 Jahren vollkommen verändert.
- Sieben 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.

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin hat folgende Interessenkonflikte: Vortragshonorare: Pfizer, Janssen; Medical Advisor: Pfizer; Kongressunterstützungen: Roche, Pfizer, Janssen, Sanofi, Bayer, Sandoz. ▶

Literatur:

1. Abel EJ, Carrasco A, Culp SH, et al. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int* 2012; 110: 1742–6.

2. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, 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, Lianes P, Martínez S. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 249–57.

4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.

5. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, 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. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5422–8.

7. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, 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.

8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, 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.

9. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J, et al. Randomized, open label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of the COMPARZ trial. *ESMO* 2012; Abstract LBA8_PR (Oral presentation).

10. Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.

11. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al.; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–11.

12. <http://clinicaltrials.gov>

13. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, 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.

14. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in pa-

tients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–6.

15. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454–63.

16. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.

17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.

18. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everoli-

mus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56.

19. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–9.

20. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, 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* 2010; 28: 2137–43.

OÄ Dr. Ursula Maria Vogl

Studium der Humanmedizin, Fachärztin für Innere Medizin. Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Wien, Innere Medizin I, Abteilung für Hämatologie und Onkologie. Wissenschaftliche Expertise im Bereich Urogenitaltumoren (Arbeitsgruppenleiterin a.o. Univ. Prof. Dr. Manuela Schmidinger). Seit 2012 OÄ im St.-Josef-Krankenhaus Wien mit Additivfachausbildung Hämatologie/Onkologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

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](#)