

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Kongressbericht: Sequenztherapie
beim metastasierten
Nierenzellkarzinom**

Leitner H

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (3)

(Ausgabe für Österreich), 16-18

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. 02Z031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Kongressbericht: Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

H. Leitner

Moderne Therapeutika wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) oder mTOR-Inhibitoren haben zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) geführt. Im Falle einer Resistenzentwicklung auf eine Erstlinientherapie steht gemäß internationalen Guidelines eine Reihe von Optionen zur weiteren Behandlung zur Verfügung.

„Insbesondere bei Patienten mit intermediärer und guter Prognose hat sich das mittlere Überleben merklich erhöht“, berichtet **Priv.-Doz. Dr. Martin Marszalek**, Abt. f. Urologie u. Andrologie, Donauespital Wien. Im Laufe der Therapie kann der Tumor jedoch Resistenzen gegen die Medikation entwickeln, sodass ein Therapiewechsel erforderlich wird. „Das Problem ist allerdings, dass sich die beste Therapieform für einen individuellen Patienten nicht prognostizieren lässt“, bedauert Marszalek. Demgemäß sind laut internationalen Guidelines zahlreiche Optionen der Sequenztherapie möglich [1–3]. So werden für die Erstlinientherapie des klarzelligen mRCC Substanzen wie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab plus Interferon empfohlen. Für die Zweitlinientherapie steht eine breite Palette an Substanzen zur Verfügung. Darüber hinausgehend gibt es kaum evidenzbasierte Empfehlungen.

■ Kasuistik 1: Patient mit intermediärer Prognose

Der Patient, 60 Jahre alt, weist ein mRCC mit einem Tumorthrombus in der Vena cava inferior und der Pulmonalarterie sowie Metastasen in der Lunge und Nebenniere auf. Bei dem Patienten wurden aufgrund der akuten Bedrohung eine Cavatomie, eine Sternotomie mit Exstirpation des Tumorthrombus aus der Pulmonalarterie sowie eine Tumornephrektomie vorgenommen. Für die zytoreduktive Nephrektomie beim mRCC sprechen Daten, wonach das mediane Überleben durch diesen Eingriff im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit TKI signifikant verlängert werden kann (19,8 vs. 9,4 Monate; $p < 0,01$) [4].

Im Anschluss an die Tumorchirurgie wurde eine systemische Therapie mit Pazopanib begonnen, die vom Patienten gut getragen wurde. Unter dieser Behandlung blieb der Patient für zirka ein Jahr rezidivfrei, dann kam es jedoch zu einem Fortschreiten der pulmonalen Metastasen und zur Entwicklung von Knochenmetastasen. Knochen sind mit einer Häufigkeit von rund 30 % die nach der Lunge häufigste Lokalisation von Metastasen beim mRCC [5].

„Das Fortschreiten der Lungenmetastasen und das Auftreten neuer Metastasen-Lokalisationen hat uns dazu bewogen, die Behandlung umzustellen“, berichtet Marszalek. Die Knochenmetastasen wurden lokal bestrahlt und systemisch mit

Denosumab behandelt. Als Zweitlinientherapie nach Pazopanib wurde Everolimus eingesetzt. Die Entscheidung für Everolimus wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils gefällt. „Da der Patient in seiner Freizeit manuell sehr aktiv war, er reparierte Uhren, haben wir uns aufgrund der Angst vor einem Hand-Fuß-Syndrom für Everolimus entschieden“, so Marszalek.

Ein Monat später wurde eine Metastase im Gehirn diagnostiziert, die mittels stereotaktisch geführter Bestrahlung behandelt wurde, die Therapie mit Everolimus wurde fortgesetzt. Nach rund 6 Monaten entwickelte der Patient eine Pankreatitis. Da dies die Folge sowohl von Denosumab als auch von Everolimus sein kann, wurden beide Therapien abgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt war keine Progression der Erkrankung detektierbar. Da der Patient in der Erstlinie sehr gut auf Pazopanib angesprochen hatte, wurde ein erneuter Therapieversuch mit einem TKI vorgenommen.

Etwa ein halbes Jahr später war ein Fortschreiten der pulmonalen Metastasierung zu beobachten und es trat ein Rezidiv der Hirnmetastase auf, das wiederum mittels Gammaknife bestrahlt wurde. Da das vorangegangene Absetzen von Everolimus aufgrund von Nebenwirkungen und nicht wegen mangelnder Wirksamkeit erfolgt war, wurde erneut auf Everolimus umgestellt. Dieses Regime war für 3 Monate wirksam, bis wiederum ein pulmonaler und zerebraler Progress zu beobachten war. Nach neuerlicher Behandlung mit einem TKI erlitt der Patient nach 4 Monaten eine gastrointestinale Blutung. Nach einer Teilresektion des Magens konnte der Patient nach Hause entlassen werden, wo er allerdings nach 2 Monaten verstarb.

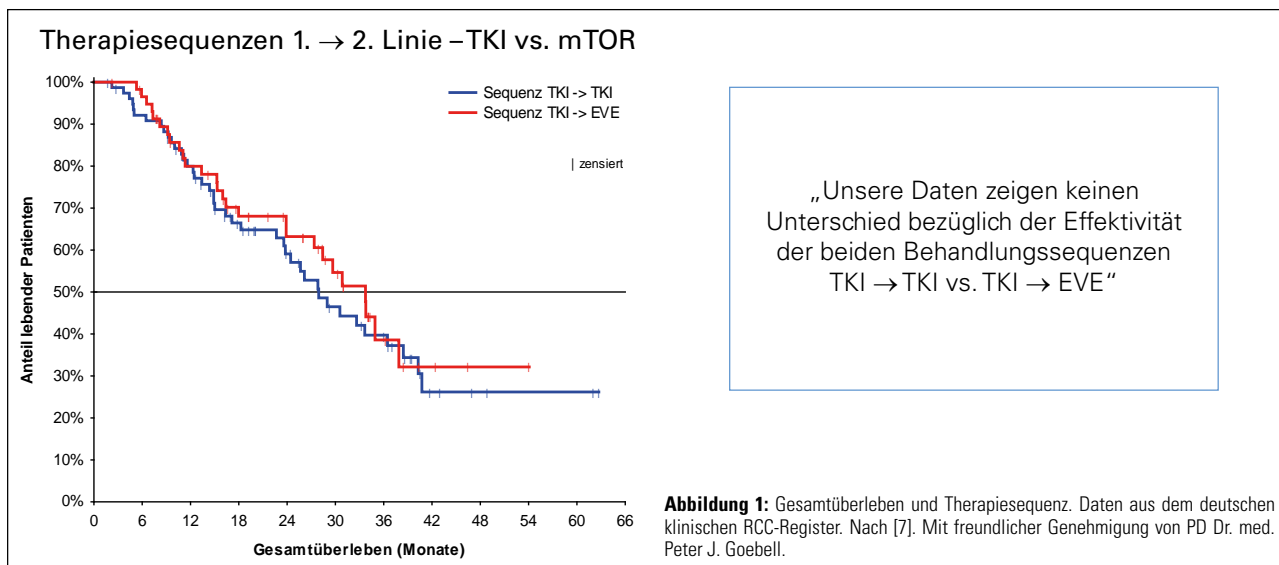
Fazit

„Zu Beginn der Therapie befand sich der Patient in einer intermediären Prognosegruppe, für die ich eine mediane Überlebensdauer von ca. 27 Monaten erwarten würde. Dieser Patient überlebte 42 Monate, was für die Effektivität des Therapieschemas spricht“, fasst Marszalek zusammen.

■ Aktuelle Evidenz zur Sequenztherapie

Sowohl die ESMO (European Society for Medical Oncology) als auch die EAU (European Association of Urology) haben Guidelines zur Behandlung des RCC publiziert [2, 3]. In den ESMO-Guidelines werden in der Erstlinie Sunitinib, Bevacizumab, Pazopanib bei geringem oder mittlerem Risiko und Temsirolimus bei hohem Risiko als Standard empfohlen. In der Zweitlinie nach VEGFi sollten primär Axitinib oder Everolimus zum Einsatz kommen.

Diese Empfehlungen basieren auf einigen wenigen Studien. „Andere klinische Daten, die nicht der Strenge und dem Formalismus zur Erstellung der Guidelines entsprechen, sind,



obwohl sie wahr und richtig sind, nicht enthalten“, bedauert **Priv.-Doz. Dr. Peter Goebell**, Klinik für Urologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg.

In den EAU-Guidelines wird im Gegensatz zu den ESMO-Guidelines mit Ausnahme von Interferon und Bevacizumab in der Erstlinie kein Unterschied zwischen den Risikogruppen mehr gemacht. Goebell: „Das heißt, ein TKI ist bei einem Hochrisikopatienten durchaus auch in der Erstlinie einsetzbar.“ Diese Änderung der Empfehlung basiert laut Goebell nicht auf neuer Evidenz, sondern ist eine Übersetzung der Erfahrungen im Praxisalltag. Goebell plädiert daher verstärkt dafür, Daten aus Registern in die Erstellung von Guidelines einfließen zu lassen.

Welche Sequenz – TKI gefolgt von einem TKI oder TKI gefolgt von einem mTOR-Inhibitor – Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens hat, ist bislang nicht geklärt. In einem systematischen Review kommen die Autoren zu dem Schluss, dass mTOR-Inhibitoren in der Zweitlinie im Vergleich zu einem weiteren TKI mit verlängertem Gesamtüberleben assoziiert sind [6]. Im Deutschen RCC-Register sind dagegen keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben zwischen TKI/TKI- und TKI/Everolimus-Sequenz zu beobachten (Abb. 1) [7]. „Dieses Ergebnis belegt sehr deutlich, dass es im Grunde genommen keine Rolle spielt, welche Sequenz der Patient erhält. Hauptsache ist, der Patient bekommt eine zweite Option“, so Goebell. Die Therapieoptionen unterscheiden sich aber in ihrem Verträglichkeitsprofil. Ob bei einer TKI/TKI-Sequenz die Reihenfolge der Substanzen eine Rolle spielt, soll u. a. die noch laufende SWITCH-II-Studie klären, in der die Sequenzen Sorafenib/Pazopanib und Pazopanib/Sorafenib verglichen werden [8].

■ Langzeitansprechen auf zielgerichtete Therapie

Bei Patienten mit besonders gutem Therapieansprechen stehen neben der Effektivität die Lebensqualität und damit auch die Dauer der Behandlung im Fokus der therapeutischen Überlegungen. **Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer**,

Klin. Abt. f. Onkologie der Univ.-Klinik f. Innere Med. Graz, stellt in diesem Zusammenhang die Kasuistik eines Patienten vor, der rund 10 Jahre nach Nierenteilresektion aufgrund eines klarzelligen RCC im Jahr 2010 solitäre Metastasen in der Bauchdecke, der Lunge sowie der Leber in Abständen von 3 Monaten bis zu einem halben Jahr entwickelte. „Hier stellte sich die Frage, ob nicht eine medikamentöse Therapie begonnen werden sollte, waren doch innerhalb von weniger als einem Jahr drei solitäre Herde zu entfernen“, berichtet Bauernhofer.

Trotzdem fiel die Entscheidung zugunsten einer Observanz aus. Nach 3 Monaten zeigten sich keine Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen. Ein weiteres halbes Jahr später wurden allerdings Herde in den Lungen, der Leber und der Bauchwand diagnostiziert. Wegen der multiplen Voroperationen und der kurzen Dauer bis zum Wiederauftreten der Metastasen wurde eine medikamentöse Antitumorthérapie mit Pazopanib 800 mg/d eingeleitet. „Da der Patient keinerlei Beschwerden hatte, haben wir das Medikament mit den potenziell wenigsten Nebenwirkungen gewählt“, begründet Bauernhofer die Therapieentscheidung. Nach nur einem Monat zeigten sich bereits Zeichen des Ansprechens in der Weichteilmastase und nach 12 Monaten war der Patient in kompletter Remission.

An Nebenwirkungen traten bei dem Patienten intermittierende Geschmackstörungen und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Fatigue auf. Die Dosisreduktion nach 9 Monaten auf Pazopanib 600 mg/d führte dazu, dass gastrointestinale Nebenwirkungen aufhörten, Fatigue und Geschmackstörungen traten jedoch weiterhin auf. Nach 12 Monaten war eine komplette Remission erreicht. Bauernhofer macht darauf aufmerksam, dass eine z. T. bei anderen TKIs in kleineren Studien untersuchte intermittierende Gabe eventuell Spitzenspiegel und/oder das Erreichen eines „steady state“ vermindern bzw. verhindern und damit die Effektivität reduzieren könnte.

Daten haben auch gezeigt, dass bei Patienten, bei denen aufgrund einer kompletten Remission die Therapie abgesetzt wird, bei einem erneuten Rezidiv ein Therapieeustart mit derselben Substanz in einem hohen Prozentsatz erfolgreich ist.

„Eine Therapiepause ist bei kompletter Remission, einem Therapieresponse von zumindest 12 Monaten, langsamer Progression vor Therapiestart bei informierten Patienten mit hoher Compliance eine Option“, schließt Bauernhofer.

Quelle:

„Der Schlüssel zum Erfolg beim RCC: optimierte Sequenz-Therapie“. Symposium im Rahmen der 41. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung, am 12. 6. 2015 in Linz. Mit freundlicher Unterstützung von Novartis.

Literatur:

1. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3.2015. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13: 151–9.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell

carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 3): iii49–56.

3. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015; 67: 913–24.

4. 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.

5. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. Eur Urol 2014; 65: 577–84.

6. Heng DY, Signorovitch J, Swallow E, et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world observational studies. PLoS One 2014; 9: e114264.

7. Goebell PJ, Müller L, Lück A, et al. V40 Effectiveness of sequential treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Outcome data from the clinical RCC Registry. Onkologie 2013; 36 (Suppl 7): 8, 10.

8. Phase III sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (SWITCH-II). <http://www.clinicaltrials.gov>; NCT01613846.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

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](#)