

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Das Wichtigste aus 2016:

Nierenzellkarzinom

Hutterer GC

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2016; 23 (4)

(Ausgabe für Österreich), 6-7

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2016; 23 (3-4)

(Ausgabe für Schweiz), 14-15

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

Das Wichtigste aus 2016: Nierenzellkarzinom

G. C. Hutterer

■ Zusammenfassung

In diesem Abstract werden drei fundamentale Arbeiten zur genannten Tumorentität aus dem Publikationsjahr 2016 präsentiert. In allen drei Fällen handelt es sich um Studien zur systemischen medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Zwei davon wurden bei der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (ASCO Annual Meeting, 06/2016) in Chicago, IL, vorgestellt. Es handelt sich hierbei zum einen um die von Toni K. Choueiri (Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA) präsentierte finale Analyse der Gesamtüberlebensdaten (OS) von METEOR (A Study of Cabozantinib [XL184] vs. Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma) der randomisierten Phase-III-Studie NCT01865747 [1], publiziert 07/2016 in *Lancet Oncology* [2]; zum anderen um die von David F. McDermott (Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA) gebrachten Langzeit-OS-Resultate von Nivolumab, einem monoklonalen, vollhumanen IgG4-PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor, aus Phase-I- und -II-Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom [3, 4]. Die dritte hier vorgestellte Studie repräsentiert eine retrospektive Überlebensanalyse bzgl. des Stellenwertes der zytoreduktiven Nephrektomie (CN) in einem Kollektiv metastasierter Nierenzellkarzinompatienten der US-amerikanischen National Cancer Data Base, welche mit „targeted agents“ therapiert wurden [5].

■ Einleitung und Ergebnisse

1. Finale Analyse der METEOR-Studie

Cabozantinib, ein oraler Multikinase-Inhibitor (von u. a. MET, VEGFR1-3, KIT, AXL) zeigte im Vergleich mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als primären Studienendpunkt (median 7,4 vs. 3,8 Mo.; „hazard

ratio“ [HR] = 0,58; 95%-CI: 0,45–0,75; $p < 0,001$) als auch eine bessere „objective response rate“ (ORR; 21 % vs. 5 %; $p < 0,001$) in einem Kollektiv systemisch vortherapierter Patienten (≥ 1 Anti-VEGFR-Tyrosinkinase-[TKI] Inhibitor-Therapie) mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit histologisch verifizierter klarzelliger Komponente. Eine damalige Interimsanalyse des sekundären Endpunktes (OS) mit einem minimalen Follow-up von 6 Mo. zeigte einen prognostisch günstigen Trend von Cabozantinib vs. Everolimus (HR = 0,67; 95%-CI: 0,51–0,89; $p = 0,005$) [6].

Von 08/2013–11/2014 wurden 658 Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 , stratifiziert nach MSKCC- (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) Risikogruppe (favorable/intermediate/poor) sowie der Anzahl vorangehender Anti-VEGFR-TKI-Therapien (1 od. ≥ 2) im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib (p.o. 60 mg/d) od. Everolimus (p.o. 10 mg/d) randomisiert. Das Studiendesign wurde ausgelegt, um eine HR von 0,75 für das OS zu detektieren (80 % power, 2-seitiges $\alpha = 0,04$). Zum Stichtag 31.12.2015 (minimales Follow-up 13 Mo.) wurden 320 Todesfälle registriert (140 im Cabozantinib-, 180 im Everolimus-Studienarm). 74 (22 %) Patienten verblieben unter Therapie im Cabozantinib-Arm vs. 25 (8 %) im Everolimus-Arm.

Der sekundäre Studienendpunkt (statistisch signifikante OS-Verbesserung im Cabozantinib-Studienarm) wurde erreicht. Das mediane OS betrug 21,4 Mo. für Cabozantinib vs. 16,5 Mo. für Everolimus, entsprechend einer 33%igen Risikoreduktion der Todesrate (HR = 0,67; 95%-CI: 0,53–0,83; $p = 0,0003$). Der beobachtete OS-Benefit (Cabozantinib) zeigte sich in sämtlichen untersuchten Subgruppen (inkl. MSKCC-Risikogruppe, Anzahl und Art vorangehender Anti-VEGFR-TKI-Therapien, vorangehende Anti-„programmed-cell death-protein-1“- [PD-1]/PD-L1-Therapie, Lokalisation und Ausdehnung von Tumormetastasen sowie MET-Expres-

sionslevel) konsistent. Somit repräsentiert Cabozantinib zum gegebenen Zeitpunkt die einzige, das PFS, OS sowie auch die ORR in einer Phase-III-Studie signifikant verbessernde Substanz bei systemisch medikamentös vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom.

Ob die Resultate von METEOR im klinischen Alltag zu einem unmittelbaren Paradigmenwechsel in der Therapie führen werden, bleibt nicht zuletzt angesichts vielfach notwendiger Dosisreduktionen bei 206 (62 %) Patienten im Cabozantinib-Arm sowie ausgeprägter Grad-3/4-Toxizitäten bei 235 (71 %) Patienten in diesem Studienarm abzuwarten.

2. Langzeit-OS-Resultate von Nivolumab

Grundlage für die FDA-Zulassung von Nivolumab als monoklonaler, vollhumaner IgG4-PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor war CheckMate 025, eine randomisierte Phase-III-Studie, welche in einem Kollektiv von mit ≤ 3 systemischen Therapielinien (Antiangiogenese, Zytokine, zytotoxische Chemotherapie) vorbehandelten Patienten und einem minimalen Follow-up von 14 Mo. ein statistisch signifikant längeres medianes OS für Nivolumab vs. Everolimus (25,0 vs. 19,6 Mo.; $p = 0,002$) demonstrieren konnte [7].

Patienten mit einem „Eastern Cooperative Oncology Group“- (ECOG) Performance-Status von ≤ 2 und 1–5 vorangehenden systemischen Therapielinien erhielten Nivolumab (i.v. 1 od. 10 mg/kg) jede 2. Wo. in einer Open-label-Phase-I-Studie (NCT00730639) [3]. Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 und 1–3 vorangehenden systemischen Therapielinien erhielten Nivolumab (i.v. 0,3, 2 od. 10 mg/kg) jede 3. Wo. in einer randomisierten Phase-II-Studie (NCT01354431) [4].

In beiden Studien wurde das OS mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. 34 Patienten wurden in der Phase-I-Studie [3] behandelt: Nach einem mini-

malen Follow-up von 50,5 Mo. betrug die ORR 29 % bei einer medianen Response-Dauer von 12,9 Mo.; das 3- und 5-Jahres-OS betrug 41 % und 34 %. 167 Patienten wurden in der Phase-II-Studie [4] behandelt: Nach einem minimalen Follow-up von 38 Mo. betrug die ORR 21% bei einer medianen Response-Dauer von 22 Mo.; das 3-Jahres-OS betrug 35 %. 5 (Phase I) bzw. 3 (Phase II) Jahre nach Studienbeginn lebte noch $\sim \frac{1}{3}$ aller mit Nivolumab therapierten Patienten, womit die Autoren das bis dato längste Follow-up von mit Anti-PD-1/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom präsentieren konnten.

3. Überlebensvorteil bei CN

Der Stellenwert der CN im metastasierten Setting wird seit Verfügbarkeit systemischer medikamentöser „targeted therapies“ wiederholt diskutiert [8, 9]. Die Autoren dieser dritten Studie analysierten die Datenbank der US-National Cancer Data Base, um die Durchführungs-raten der CN sowie einen Überlebensvorteil Betroffener im Vergleich zu metastasierten Nicht-CN-Nierenzellkarzinompatienten, welche zwischen 2006 und 2013 mit „targeted therapies“ behandelt wurden, zu evaluieren [5]. Von 15.390 mit „targeted agents“ therapierten Patienten unterzogen sich 5374 (35 %) im genannten Zeitraum einer CN. Mittels multivariater logistischer Regression wurde gezeigt, dass jüngere (< 50 a), privat versicherte, an einem universitären Zentrum behandelte Pa-

tienten mit niedrigerem Tumorstadium und cN-0 mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit zytoreduktiv nephrektomiert wurden als gegenteilige Patienten.

Das mediane OS (CN) vs. Non-CN betrug 17,1 Mo. (95%-CI: 16,3–18,0) vs. 7,7 Mo. (95%-CI: 7,4–7,9; $p < 0,001$). Das 1-, 2- und 3-Jahres-OS betrug 62,7 % (95%-CI: 61,3–64,1 %), 39,1 % (95%-CI: 37,7–40,6 %) und 27,7 % (95%-CI: 26,3–29,1 %) vs. 34,7 % (95%-CI: 33,7–35,8 %), 17,1 % (95%-CI: 16,2–17,9 %) und 9,8 % (95%-CI: 9,1–10,5 %) für CN- und Non-CN-Patienten (log-rank $p < 0,001$). Der beobachtete Überlebensvorteil der CN vs. Non-CN betrug +0,7 und +3,6 Mo. bei Patienten, welche ≤ 6 und ≤ 24 Mo. überlebten. Im untersuchten Kollektiv unterliefen 3/10 Patienten, welche mit „targeted agents“ behandelt wurden, eine CN. Die Autoren konkludieren in dieser „propensity score“-gemachten Analyse einen möglichen OS-Benefit in Kombination mit „targeted therapies“.

Trotz der Limitationen einer retrospektiven Datenerhebung (i. e. L. Selection-Bias) liefert diese Arbeit gute Annäherungswerte, bis erste randomisierte Phase-III-Daten, wie etwa CARMENA (NCT00930033) [10], vorliegen werden, zumal diese Studie aufgrund der Vielzahl mittlerweile zur Verfügung stehenden systemischen Therapieoptionen, einer relativ kleinen Kohortengröße sowie einer 10-jährigen Rekrutierungsphase möglicherweise zu schwach ge-

powert sein wird, um einen echten Gesamtüberlebensvorteil zu detektieren.

Literatur:

1. Choueiri TK, Powles T, Escudier BJ, et al. Overall survival (OS) in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (Cabo) versus everolimus (Eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 4506).
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 917–27.
3. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2013–20.
4. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430–7.
5. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of metastatic renal cancer patients treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3267–75.
6. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1814–23.
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803–13.
8. Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer* 2014; 134: 2245–52.
9. Tsao CK, Small AC, Kates M, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: A SEER analysis. *World J Urol* 2013; 31: 1535–9.
10. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA) [NCT00930033]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00930033>

Korrespondenzadresse:

Assoz. Prof. Priv.-Doz.

Dr. med. univ. Georg C. Hutterer

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Graz (MUG)

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 5/6

E-Mail: georg.hutterer@medunigraz.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](#)