

Nierenzellkarzinom

Übersicht über die moderne Pharmakotherapie

Das Nierenzellkarzinom macht etwa 85% aller malignen Tumore der Niere aus. Die Inzidenz in der Schweiz liegt bei 792 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei Männer fast doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Die Erkrankung tritt vorwiegend im Alter zwischen 50–70 Jahren auf.



Dr. med. et Dr. phil. nat.
Sacha Rothschild
Basel



Le carcinome rénal cellulaire représente environ 85% de toutes les tumeurs malignes du rein. L'incidence en Suisse est de 792 cas par an, les hommes sont atteints presque deux fois plus souvent que les femmes. La maladie apparaît principalement entre 50 et 70 ans.

Die wichtigsten Risikofaktoren umfassen Nikotin, Übergewicht, chronische Niereninsuffizienz sowie Exposition gegenüber halogenierten Kohlewasserstoffen und Röntgenstrahlen. Daneben gibt es einige bekannte genetische Prädispositionen. Durch die zunehmende Zahl an radiologischen Untersuchungen werden Nierenzellkarzinome heutzutage häufig als asymptomatische Zufallsbefunde diagnostiziert.

Fünf unterschiedliche histologische Untergruppen des Nierenzellkarzinoms sind von klinischer Bedeutung: klarzelliges Nierenzellkarzinom (80-90%), papilläres Nierenzellkarzinom (10-15%), chromophobes (3-5%) und onkozytäres Nierenzellkarzinom (2-4%) sowie die vom Sammelrohr ausgehenden Tumoren (1%) (1-3). Alle Untergruppen können zusätzlich eine sarkomatoide Differenzierung aufweisen.

Allgemeines zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

Bei frühen Tumorstadien stellt die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapieoption dar. Neoadjuvante oder adjuvante Therapiekonzepte werden in verschiedenen Studien untersucht, stellen zur Zeit jedoch keinen Standard dar.

Für fortgeschrittene und metastasierte Tumoren haben sich verschiedene therapierelevante Scores etabliert (Tab. 1 und 2). Der sogenannte Motzer-Score wurde bei Interferon-behandelten Patienten etabliert (4, 5). Eine von Heng et al. überarbeitete Version beinhaltet zusätzlich Werte von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten (6).

Beim metastasierten Nierenzellkarzinom handelt es sich um eine palliative Situation. Die Nephrektomie gilt bei akzeptablem Allgemeinzustand nach wie vor als Standard, auch wenn deren Rolle bisher nicht in randomisierten Studien untersucht worden ist. Diese Studien laufen zur Zeit.

Das Nierenzellkarzinom gilt generell als Chemotherapie-resistenter Tumor. Etablierte Standardtherapie war bis vor kurzem die Immuntherapie mit Interferon-alpha (IFN- α) oder mit Interleukin-2 (IL-2), wobei die Wirksamkeit mit Ansprechraten von 10-20% eher gering war (7-9). Die neuen Medikamente können im Wesentlichen zwei Substanzgruppen zugeordnet werden: zum einen gibt es Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI: Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib, Tivozanib), zum anderen die Inhibitoren des mammalian target of rapamycin (mTOR) (Everolimus, Temsirolimus). Daneben kommt der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorezeptor (VEGF, vascular endothelial growth factor) gerichtete Antikörper Bevacizumab zusammen mit IFN- α zur Anwendung. Für das Verständnis der klinischen Studien mit den neuen Substanzen ist es wichtig zu wissen, dass in den meisten Untersuchungen Patienten mit nicht klarzelliger Histologie ausgeschlossen wurden.

Sunitinib (Sutent)

Sunitinib ist ein oraler Multi-TKI mit Wirkung gegen VEGFR, PDGF-Rezeptoren, c-KIT und Flt-3. In der Zulassungsstudie zeigte Sunitinib gegenüber IFN- α eine signifikant bessere Ansprechrate und eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS,

progression-free survival). Das Gesamtüberleben wurde um knapp 5 Monate verlängert, was statistisch nicht signifikant war (12). Häufige schwere Nebenwirkungen waren Hypertonie (12%), Fatigue (11%), Diarrhoe (11%), Hand-Fuss-Syndrom (HFS) (9%) und Asthenie (7%). Bei längerfristig mit Sunitinib behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

Bevacizumab (Avastin) in Kombination mit IFN-α

Bevacizumab ist ein antiangiogenetisch wirksamer monoklonaler Antikörper, der gegen VEGF gerichtet ist. Die AVOREN-Studie zeigte für die Kombination Bevacizumab plus IFN-α Remissionsraten von 25-30% und eine signifikante Verlängerung des PFS gegenüber einer IFN-α Monotherapie (13, 14). Fatigue (12-35%), Asthenie (10-17%), Proteinurie (7-13%) und Hypertonie (3-13%) waren die häufigsten schweren Nebenwirkungen. Seltener kritische Komplikationen sind thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

Pazopanib (Votrient)

Pazopanib ist ein weiterer, oraler TKI (gegen VEGF- und PDGF-Rezeptoren sowie gegen c-kit). Die Zulassungsstudie untersuchte Pazopanib bei Therapie-naiven wie auch mit Zytokinen vorbehandelten Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (15). Pazopanib zeigte eine Gesamtansprechrate von über 30% und verlängerte das PFS um das Doppelte. Durch einen „cross-over“ Effekt zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben. Pazopanib zeigte eine gute Verträglichkeit. Es zeigten sich Veränderungen der Leberfunktionsparameter (ALAT, Bilirubin) sowie nach längerfristiger Einnahme endokrine, hämatologische und kardiale Nebenwirkungen. Die 2012 präsentierte PISCES-Studie nutzte ein neues Design, welches die Patientenpräferenz in den Mittelpunkt stellt (10). 169 Patienten wurden doppel-blind randomisiert und erhielten jeweils über 10 Wochen Pazopanib oder Sunitinib und nach einer zweiwöchigen Pause die jeweils andere Substanz für 10 Wochen. 70% der Patienten bevorzugten Pazopanib, während 22% Sunitinib bevorzugten. Gründe für die Bevorzugung von Pazopanib waren vor allem bessere Lebensqualität, weniger Fatigue, weniger Geschmacksveränderungen, weniger Übelkeit und Erbrechen. Auch 61% der Ärzte bevorzugten Pazopanib. Die Wirksamkeit der beiden Substanzen wurde in der randomisierten Phase III-Studie COMPARZ gegeneinander verglichen (11). Pazopanib war der Therapie mit Sunitinib weder im PFS noch im Gesamtüberleben unterlegen. Die Ansprechrate und Lebensqualität waren unter Pazopanib signifikant besser.

Temsirolimus (Torisel)

Temsirolimus ist ein intravenöser Hemmer von mTOR. Er wurde in einer randomisierten Studie bei Patienten (80% klarzellige Histologie) mit ungünstiger Prognose (≥ 3 Risikofaktoren der Motzer-Kri-

TAB. 1 Variablen des Risikoscores nach Motzer (4) und Heng (6)	
Motzer-Kriterien	Heng-Kriterien
Karnofsky Index < 80%	Karnofsky Index < 80%
Hb < geschlechtsspezifischer Normalwert	Hb < geschlechtsspezifischer Normalwert
Calcium korrigiert > 10 mg/dl (> 2.5 mmol/l)	Calcium korrigiert > 10 mg/dl (> 2.5 mmol/l)
Zeit von Diagnose bis Therapie < 12 Monate	Zeit von Diagnose bis Therapie < 12 Monate
LDH > 1.5 des oberen Normwertes	Neutrophile Granulozyten > Normwert
	Thrombozyten > Normwert
Die in den Risikoscores nach Motzer(4) und Heng(6) enthaltenen Variablen. Für den Score zählt jedes Kriterium einen Punkt.	

TAB. 2 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Score			
Anzahl Risikofaktoren	Prognose	Medianes OS (Motzer-Kriterien)	Medianes OS (Heng-Kriterien)
0	Günstig	29.6 Monate	37 Monate
1-2	Intermediär	13.8 Monate	28.5 Monate
3-5	Ungünstig	4.9 Monate	9.4 Monate
Gilt für klarzelliges, papilläres und chromophobes Nierenzellkarzinom. In einer Modifikation dieses Scores wurde zusätzlich das Kriterium „Metastasen in zwei oder mehr Organen“ einbezogen.(16) Aus der Analyse von Daten von mit zielgerichteten Therapien behandelten Patienten kam der Heng-Score zustande. Abkürzung: OS = overall survival (Gesamtüberleben).			

terien) gegen eine Monotherapie mit IFN-α verglichen und konnte sowohl das PFS als auch das Gesamtüberleben verlängern (16). Die häufigsten Nebenwirkungen von Temsirolimus waren Anämie, Asthenie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Dyspnoe. Die Pneumonitis stellt eine sehr seltene aber ernsthafte Nebenwirkung dar.

Tivozanib (Aveo)

Tivozanib ist ein potenter und selektiver Hemmer aller drei VEGF-Rezeptoren. Die TIVO-1 Studie verglich Tivozanib gegen Sorafenib und zeigte eine Überlegenheit von Tivozanib hinsichtlich PFS, objektiver Ansprechrate und Verträglichkeit (17). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Myelosuppression. Bluthochdruck, Dysphonie und Rückenschmerzen. Tivozanib ist in der Schweiz noch nicht zugelassen.

Zweitlinientherapie

Die Wahl der Zweitlinientherapie richtet sich vorwiegend nach der Vorbehandlung. Mit Zytokinen vorbehandelte Patienten können in der folgenden Therapielinie entweder mit Pazopanib oder Sorafenib (in alphabetischer Reihenfolge) behandelt werden. Patienten nach Vorbehandlung mit einem TKI, können einen weiteren TKI oder Everolimus erhalten. Der Einsatz eines zweiten TKIs ist möglicherweise von Vorteil, wie neuere Daten vermuten lassen (18-20). Die Frage der Therapie-Sequenzierung wird in zahlreichen laufenden klinischen Studien untersucht. Für die weitere Therapie nach Progredienz unter einem mTOR-Inhibitor respektive nach Vortherapie mit zwei verschiedenen Substanzen werden zur Zeit neue Substanzen, wie z.B. Dovitinib untersucht. Die Möglichkeit einer

Kombination von verschiedenen Medikamenten ist zur Zeit nicht Standard, wird aber in verschiedenen Studien untersucht. Ein wichtiger Faktor dabei ist, dass bisherige Kombinationen teilweise unerwartete Toxizität zeigten (21, 22).

Sorafenib (Nexavar)

Sorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor gegen VEGF-Rezeptoren, PDGFRB, Flt-3 und c-kit. Die TARGET-Studie verglich Sorafenib gegen Plazebo bei immuntherapeutisch vorbehandelten Patienten (23). Sorafenib zeigte eine Verbesserung von Ansprechrate und PFS. Das Gesamtüberleben war aufgrund von „cross-over“ Effekten nicht unterschiedlich. Eine zusätzliche Analyse schloss Patienten, die später Sorafenib erhalten haben, aus. Dabei wurde das Gesamtüberleben signifikant verlängert (24). Häufige und schwere Nebenwirkung waren ein Hand-Fuss-Syndrom. Die INTORSECT-Studie randomisierte mit Sunitinib vorbehandelte Patienten zwischen Sorafenib und Temsirolimus (20). Somit untersuchte die Studie auch die Sequenz TKI-TKI gegenüber TKI-mTOR Inhibitor. Die Studie zeigte keinen Unterschied im PFS und im Gesamtüberleben.

Everolimus (Afinitor)

Everolimus ist ein mTOR-Inhibitor, der oral eingenommen wird. Die RECORD-1 Studie schloss Patienten, die nach Sorafenib und/oder Sunitinib progredient waren ein und randomisierte sie zwischen Everolimus und Plazebo (25). Die mediane Dauer bis zur Tumorprogression konnte mit Everolimus signifikant verlängert werden. Die Überlebenszeit war nicht signifikant unterschiedlich, was wiederum auf das „cross-over“ Phänomen zurückzuführen ist. Everolimus zeigte insbesondere die folgenden Nebenwirkungen:

Stomatitis (40%), Exantheme (25%), Müdigkeit (20%), Asthenie (18%), Diarrhö (17%), Anorexie (16%) und Übelkeit (15%).

Axitinib (Inlyta)

Axitinib ist ein oraler, gegen VEGF gerichteter TKI. Die AXIS-Studie randomisierte mit Sunitinib, Zytokinen, Temsirolimus oder Bevacizumab vorbehandelte Patienten zwischen Axitinib und Sorafenib (26). Bei Patienten, die in der Erstlinientherapie Sunitinib oder Zytokine erhalten haben, zeigte Axitinib eine signifikante Verlängerung des PFS. Unter Axitinib kam es häufiger zu arterieller Hypertonie und Hypothyreose, wohingegen Sorafenib häufiger ein Hand-Fuss-Syndrom, Alopezie und Exantheme verursachte.

Dr. med. et Dr. phil. nat. Sacha Rothschild

Universitätsspital Basel
 Medizinische Onkologie
 Petersgraben 4
 4031 Basel
 sacha.rothschild@usb.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Therapie der Wahl bei frühen und lokalisierten Tumoren ist die chirurgische Resektion
- ◆ Bei fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinomen wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Substanzen untersucht und eingeführt, was zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt hat
- ◆ In der Erstlinientherapie können Bevacizumab/IFN-α, Pazopanib oder Sunitinib eingesetzt werden, wobei sich Pazopanib wahrscheinlich als die präferierte Option für viele Patienten durchsetzen wird
- ◆ Für die Wahl der Zweitlinientherapie spielt in erster Linie die Vortherapie eine Rolle, wobei die Sequenzierung der neuen Substanzen noch nicht genügend untersucht ist
- ◆ Die Therapiesequenz sowie die Etablierung von prädiktiven Biomarkern sind die wichtigsten Herausforderungen, die in zukünftigen klinischen Studien untersucht werden müssen

Message à retenir

- ◆ La résection chirurgicale est le traitement de choix pour les tumeurs précoces et localisées
- ◆ Dans le carcinome rénal cellulaire métastatique et avancé, ces dernières années, de nombreuses nouvelles substances ont été étudiées et mises en œuvre, ce qui a conduit à une amélioration significative du pronostic
- ◆ Dans la thérapie de première ligne le bévacizumab/IFN-α, pazopanib ou sunitinib peut être utilisé dont le pazopanib va probablement s'imposer comme l'option préférée pour de nombreux patients
- ◆ Pour le choix du traitement de deuxième ligne, le pré-traitement en premier lieu joue un rôle, dans lequel le séquençage des nouvelles substances n'a pas encore été suffisamment étudié
- ◆ La séquence de traitement et l'établissement de biomarqueurs prédictifs sont les principaux défis qui doivent être étudiés dans de futurs essais cliniques

Literatur:

1. Presti JC, Jr., Rao PH, Chen Q, Reuter VE, Li FP, Fair WR, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res.* 1991 Mar 1;51(5):1544-52.
2. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997 Sep 1;80(5):987-9.
3. Storkel S, van den Berg E. Morphological classification of renal cancer. *World J Urol.* 1995;13(3):153-8.
4. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2530-40.
5. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol.* 2002 May 1;20(9):2376-81.
6. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Linehan WM, Bates SE, Yang YC. Cancer of the kidney. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, editors. *Cancer, Principle and Practice of oncology 7th edition.* Philadelphia: JB Lippincott; 2005. p. 1139.
8. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):688-96.
9. Baaten G, Voogd AC, Wagstaff J. A systematic review of the relation between interleukin-2 schedule and outcome in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer.* 2004 May;40(8):1127-44.
10. Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl; abstr CRA4502).
11. Motzer R, Hutson TE, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, 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. *Ann Oncol.* 2012;23(supplement 9):LBA8_PR.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
13. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
14. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
15. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
17. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko IN, Lesovoy V, Lipatov ON, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl; abstr 4501).
18. Vickers MM, Choueiri TK, Rogers M, Percy A, Finch D, Zama I, et al. Clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients after failure of initial vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Urology.* 2010 Aug;76(2):430-4.
19. Heng DY, Mackenzie MJ, Vaishampayan UN, Bjarnason GA, Knox JJ, Tan MH, et al. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. *Ann Oncol.* 2011 Jun;23(6):1549-55.
20. Hutson T, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman K, et al. Temsirolimus vs. Sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial. *Ann Oncol.* 2012;23(supplement 9):LBA22_PR.
21. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, Hassoun H, Flombaum CD, Velasco S, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 20;27(9):1432-9.
22. Negrier S, Gravis G, Perol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):673-80.
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.
24. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
25. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
26. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.