

Medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms

Systemtherapie im metastasierten Stadium von zentraler Bedeutung

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste Nierentumor unter den malignen Nierentumoren. Bei den lokalisierten Stadien ist der Therapieansatz kurativ und die Operation ist die Therapie der Wahl. Im metastasierten Stadium steht die medikamentöse Systemtherapie im Zentrum der Behandlung – im Folgenden dazu ein Überblick.

GINA TREICHLER, ANJA LORCH

SZO 2021; 1: 6-9.



Anja Lorch



Gina Treichler

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren soliden Tumoren des erwachsenen Menschen. In der Schweiz erkranken durchschnittlich um die 1000 Personen jährlich an einem Nierenzellkarzinom, die Anzahl Sterbefälle pro Jahr liegt bei etwa 300 (1, 2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 70. Lebensjahr, Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Über 80% der malignen Nierentumore sind Nierenzellkarzinome, seltener finden sich unter anderem Urothelkarzinome, Lymphome und Sarkome. Während früher Makrohämaturie, Flankenschmerzen und ein palpierbarer abdominaler Tumor als klassische Symptomtrias zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufiger vorhanden waren, ist dies heute nur noch bei < 10% der Patienten der Fall. Die Mehrzahl der Erkrankungen wird asymptomatisch als Zufallsbefund im Rahmen einer abdominalen Bildgebung diagnostiziert.

Heterogene Krankheitsgruppe

Die Nierenzellkarzinome stellen eine heterogene Krankheitsgruppe dar. Histologisch findet sich in etwa drei Viertel der Fälle ein klarzelliges Nierenkarzinom. Das papilläre Nierenzellkarzinom Typ 1 oder 2 wird in 15% der Fälle und das chromophobe Nierenzellkarzinom in 5% diagnostiziert. Weitere Subtypen, wie beispielsweise das medulläre Nierenzellkarzinom, sind deutlich seltener. Bei allen histologischen Subgrup-

pen kann eine sarkomatoide Differenzierung auftreten, eine solche sollte in der pathologischen Beurteilung angegeben werden.

Aus prognostischen sowie therapeutischen Gesichtspunkten ist die Unterteilung in lokalisierte und metastasierte Nierenzellkarzinome wichtig. Der Fokus dieses Artikels liegt auf der Therapie der metastasierten Stadien.

Risikostratifikation im metastasierten Stadium

Zur standardisierten Beurteilung der Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurden Risikoscores entwickelt. Der MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-Score wurde für Patienten entwickelt, die in der Vergangenheit Interferon erhielten, und wurde durch den IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium)-Score ersetzt, der in aktuellen Studien angewendet wird. Im Vergleich zum MSKCC-Score werden darin zwei zusätzliche Risikofaktoren (absolute Neutrophilen- und absolute Thrombozytenzahl) zur Einteilung in die 3 Prognoseklassen günstig, intermediär und ungünstig berücksichtigt (Tabellen 1 und 2). Die mittels IMDC-Score ermittelte Risikogruppe ist relevant für die Auswahl der Systemtherapie.

Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Der Therapieansatz in den metastasierten Stadien ist in der Regel palliativ, die medikamentöse Systemtherapie steht dabei im Zentrum der Behandlung. In den letzten Jahren wurden viele Studien zur Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), zu Immuntherapien (IO) und zuletzt auch zu Kombinationen aus beiden Substanzklassen sowohl für die Erstlinien- als auch für die Folgelinientherapie veröffentlicht, die die Therapieempfehlungen nachhaltig verändert haben bezie-

ABSTRACT

Drug therapy of renal cell carcinoma: Central importance in the metastatic stage

Renal cell carcinoma is the most common renal tumor among renal malignancies. In the localized stages, the therapeutic approach is curative and surgery is the treatment of choice. In the metastatic stage, systemic drug therapy is the focus of treatment – the following is an overview.

Keywords: renal cell carcinoma, metastatic, targeted therapy, immunotherapy

hungsweise fortlaufend verändern. Vor der Einleitung einer Systemtherapie sollte immer die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehens evaluiert werden. Diese sogenannte Watchful-Waiting-Strategie umfasst engmaschige klinische und radiologische Kontrollen. Geeignete Kandidaten dafür sind insbesondere asymptomatische Patienten mit geringer Tumormasse und nur langsam progredientem Tumorwachstum.

Operative Therapie

In der Ära der Zytokintherapie mit Interferon alpha wurde bei Patienten in gutem Allgemeinzustand vor Einleitung einer Systemtherapie mehrheitlich eine zytoreduktive Tumornephrektomie durchgeführt (3). Im Zeitalter der TKI konnten die beiden randomisierten Studien CARMENA (4) und SURTIME (5) hingegen keinen Vorteil mehr für die primäre Tumornephrektomie im Vergleich zur Systemtherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenkarzinom zeigen.

Die zytoreduktive Nephrektomie stellt somit keinen Therapiestandard mehr dar, kann aber bei selektierten Patienten weiterhin ein sinnvolles Vorgehen sein. Bei Vorliegen einer Oligometastasierung kann die Resektion der Metastasen bei einigen Patienten auch Bestandteil eines individualisierten Therapiekonzepts sein.

Die chirurgische Entfernung von Metastasen ist zudem bei einzelnen Patienten für das Erreichen einer palliativen Symptomkontrolle sinnvoll. So kann beispielsweise die chirurgische Dekomprimierung einer intraspinalen Metastase eine drohende Querschnittssymptomatik vermeiden.

Medikamentöse Erstlinientherapie

Die Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms ist aufgrund der Zulassung von neuen Substanzen in den letzten Jahren stark im Wandel. Aktuell sind verschiedene Kombinations- und Monotherapien verfügbar, die Wahl des Therapieschemas erfolgt oft abhängig von der IMDC-Risikogruppe. Es ist wichtig, zu erwähnen, dass sich die Therapieempfehlungen primär auf das klarzellige Nierenzellkarzinom beziehen. In die grossen Studien wurden hauptsächlich Patienten mit diesem häufigen Subtyp eingeschlossen, nicht immer jedoch Patienten mit nicht klarzelligen Nierenkarzinomen.

Nachdem jahrelang eine Erstlinientherapie mit Zytokinen Standard war, wurden diese von TKI mit Angiogenese-hemmender Aktivität abgelöst. Die Medikamente Sunitinib (Sutent®), Pazopanib (Votrient®), Sorafenib (Nexavar®) sind in dieser Indikation in der Schweiz und in Europa zugelassen, der TKI Tivozanib (Fotivda®) hingegen nur in Europa. Sunitinib und Pazopanib zeigten in den Zulassungsstudien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) im Vergleich zur vorhergehenden Standardtherapie mit Interferon

Tabelle 1

IMDC-Risikoscore

Als Risikofaktoren gelten:

- Karnofsky Performance Status (KPS) < 80%
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren Normwertes (geschlechtsspezifisch)
- Kalzium (Albumin-korrigiert) > 2,5 mmol/l
- absolute Neutrophilenzahl > oberer Normwert
- absolute Thrombozytenzahl > oberer Normwert

Tabelle 2

IMDC-Risikogruppen und korrespondierendes medianes Gesamtüberleben (OS)

Anzahl Risikofaktoren	Risikokategorie	medianes OS (Monate)
0	günstig	43,2
1–2	intermediär	22,5
3–6	ungünstig	7,8

alpha oder Plazebo, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (6, 7). Das in der Schweiz nicht zugelassene Tivozanib verbesserte das PFS sowie die Ansprechrate im Vergleich zu Sorafenib, das OS wurde ebenfalls nicht signifikant verbessert (8).

Neue, prospektive Daten aus Phase-III-Studien haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass die Immuntherapie zunehmend auch im Rahmen der Erstlinientherapie an Bedeutung gewann und heute fester Bestandteil der Therapie ist. Anstelle der bisher eingesetzten Monotherapie mit TKI ist aktuell der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren erste Wahl in allen Risikogruppen und unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus. Die CheckMate-214-Studie konnte zeigen, dass die Kombinationstherapie mit dem Anti-PD-1-Rezeptor-Antikörper Nivolumab (Opdivo®) und dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko zu einer signifikanten Verlängerung des OS, des PFS sowie der Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR) führt (9). Eine Verbesserung des OS und PFS konnte ebenso für die Kombination des Anti-PD-1-Antikörpers Pembrolizumab (Keytruda®) mit dem TKI Axitinib (Inlyta®) in der Studie KEYNOTE-426 belegt werden, anders als in der CheckMate-214-Studie hier für alle Risikogruppen (10). Auch die in Europa nicht zugelassene Kombination des Anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab (Bavencio®) mit dem TKI Axitinib führte in der Studie JAVELIN Renal 101 zu einer Verlängerung des PFS (11). Alle drei Kombinationen wurden gegen den TKI Sunitinib in einer Dosierung von 50 mg im Intervall 4 Wochen/2 Wochen Pause verglichen (Tabelle 3). Auf dem letztjährigen ESMO-Kongress wurden zudem Daten aus der Phase-III-Studie CheckMate 9ER zur Kombination des TKI Cabo-

Tabelle 3

Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie

Studie	Untersuchte Kombination	Kontrolle	Primäre Endpunkte	Positiv für IMDC-Risikogruppe
CheckMate 214 (9)	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib	PFS + OS	Intermediär und ungünstig
KEYNOTE-426 (10)	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib	PFS + OS	alle
JAVELIN Renal 101 (11)	Avelumab + Axitinib	Sunitinib	PFS	alle
CheckMate 9ER (12)	Nivolumab + Cabozantinib	Sunitinib	PFS + OS	alle
CLEAR-Studie (14)	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Lenvatinib + Everolimus	Sunitinib	PFS	alle

zantinib (Cabometyx[®]) mit dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab gezeigt. Auch hier wurde mit Sunitinib verglichen, und auch in dieser Studie konnten für alle Risikogruppen signifikante Vorteile im OS und PFS zugunsten der Kombination gezeigt werden (12). Die Kombination hat ganz aktuell Einzug in die Empfehlungen der ESMO zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom gefunden (13). Im Februar wurden auf dem diesjährigen ASCO-GU-Kongress Daten der CLEAR-Studie präsentiert und zwischenzeitlich auch als Manuskript veröffentlicht (14). In dieser dreiarmligen Phase-III-Studie wurde die Kombination des TKI Lenvatinib mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab versus Lenvatinib plus den mTOR-Inhibitor Everolimus sowie versus den TKI Sunitinib mono verglichen. Es konnte ein signifikanter Vorteil sowohl im PFS als auch ein Vorteil im OS für die Kombination TKI/IO gegenüber beiden Vergleichsarmen für alle Risikogruppen gesehen werden.

Medikamentöse Zweitlinientherapie sowie Folgetherapien

Wichtig für die Wahl der medikamentösen Zweitlinientherapie sind, neben der vorhergegangenen Therapie, auch der Allgemeinzustand und mögliche Komorbiditäten des Patienten. Sofern in der ersten Therapielinie ein TKI eingesetzt wurde, bestehen

mehrere evidenzbasierte Möglichkeiten für die Zweitlinientherapie. Der Einsatz des Anti-PD-1-Rezeptor-Antikörpers Nivolumab führte in der Studie CheckMate 025 zu einer Verlängerung des OS verglichen mit dem mTOR(mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitor und dem damaligen Standard in der Zweitlinie Everolimus (Afinitor[®]) und war die erste zugelassene Checkpoint-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen (15). Auch der TKI Cabozantinib konnte in der Phase-III-Studie METEOR im Vergleich mit Everolimus eine Verbesserung des OS, des PFS sowie der Ansprechrate erreichen (16). Als weitere Option kann Lenvatinib (Lenvima[®]), ein TKI mit Anti-EGFR-Aktivität, mit Everolimus kombiniert werden. Diese Kombination zeigte ebenfalls einen OS- und einen PFS-Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Everolimus, allerdings nur in einer Phase-II-Studie (17). Da die Immuntherapie erst seit Kurzem als Standard in der Erstlinientherapie gilt, stehen Daten bezüglich der sinnvollen Sequenz in der Folgelinie zum jetzigen Zeitpunkt noch aus. Jedoch sollten noch nicht eingesetzte Substanzen mit belegter Wirksamkeit bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und gutem Allgemeinzustand nach Möglichkeit in der Zweitlinie und den Folgelinien eingesetzt werden, sie zeigen auch dort Wirksamkeit. Nach einer Vorbehandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren allein sollten hier demnach TKI eingesetzt werden. Für weitere Folgetherapien können die Substanzen zum Einsatz kommen, die in den vorgängigen Therapielinien noch nicht verabreicht wurden. Es gibt derzeit keine Empfehlung bezüglich der optimalen Medikamentensequenz.

Medikamentöse Therapie der nicht klarzelligen, metastasierten Nierenzellkarzinome

Für die medikamentöse Therapie von Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen, die keine klarzellige Histologie aufweisen, gibt es wenig Evidenz. Dies liegt daran, dass die grossen, randomisierten Phase-III-Studien primär Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen eingeschlossen haben. Daten für weitere histologische Subgruppen stammen häufig aus retrospektiven Studien oder aus Sub-

Tabelle 4

Aktuell in der Schweiz zugelassene Kombinationen der Erstlinie

Studie (Phase III)	CheckMate 214 Nivo + Ipi vs. Sunitinib Intermediäres/Hochrisiko (23)	KEYNOTE-426 Pembro + Axi vs. Sunitinib Alle Risikogruppen (24)
n	1096	861
ORR (%)	42 vs. 29 p < 0,0001	60 vs. 40 p < 0,0001
CR (%)	11 vs. 1	9 vs. 3
PFS (Monate)	9,7 vs. 9,7 p = 0,0027	15,4 vs. 11,1 p < 0,0001
Medianes OS (Monate)	NR vs. 26,6 p < 0,0001	NR vs. 35,7 p < 0,0001

Tabelle 5

Zweitlinientherapien

Studie	n	ORR (%)	PFS (Monate)	Gesamt-OS (Monate)
Cabozantinib vs. Everolimus METEOR (Phase III) (15)	658	21 vs. 5	7,4 vs. 3,8 p < 0,001	21,4 vs. 16,5 p = 0,003
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Phase II) (16)	153	43 vs. 6	14,6 vs. 5,5 p = 0,003	25,5 vs. 15,54 p = 0,02
Nivolumab vs. Everolimus CheckMate 025 (Phase III) (14)	821	25 vs. 5	4,6 vs. 4,4 p = 0,11	25 vs. 19,6 p = 0,002

gruppenanalysen grösserer Studien. Es gibt Evidenz für die Wirksamkeit verschiedener TKI und mTOR-Inhibitoren in dieser Patientengruppe (18, 19). Die besten Daten existieren für Sunitinib, so dass diese Substanz derzeit das Medikament der Wahl in der Erstlinie darstellt. Aktuell wurden auf dem ASCO-GU-Kongress Daten einer Phase-II-Studie (SWOG 1500) für papilläre Nierenzellkarzinome präsentiert, die eine Überlegenheit des TKI Cabozantinib gegenüber dem Kontrollarm Sunitinib zeigten (20). Cabozantinib stellt eine neue Therapieoption bei den papillären Nierenzellkarzinomen in der Erstlinie dar.

Wann immer möglich, sollen Patienten mit nicht klarzelligen Nierenzellkarzinomen im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

Therapie bei sarkomatoider Differenzierung

Eine sarkomatoide Differenzierung kann bei allen histologischen Subtypen auftreten, und sie geht häufig mit einem aggressiveren Tumorverlauf sowie einer schlechten Prognose einher. Das Therapieansprechen ist in der Regel beim Einsatz von TKI eingeschränkt. Seit Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren in die Therapie konnte zunehmend gezeigt werden, dass diese bei Tumoren mit sarkomatoider Differenzierung deutlich besser wirken als TKI – und dies unabhängig von der Risikogruppe. In den entsprechenden Subgruppenanalysen der Studien CheckMate 214 (Nivolumab/Ipilimumab) sowie KEY-NOTE-426 (Pembrolizumab/Axitinib) zeigte sich im Vergleich zur Therapie mit Sunitinib eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate (ORR). Es konnten zudem bei einem kleinen Teil der Patienten Komplettremissionen nachgewiesen werden (9, 10). Auch für die Kombination des Anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab (Avastin®) mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab (Tecentriq®) zeigte sich im Vergleich zu Sunitinib in der Phase-III-Studie IMmotion 151 eine Verlängerung der ORR bei dieser Patientenpopulation (21, 22). Zusammenfassend wird somit empfohlen, Patienten mit sarkomatoid differenzierten Nierenzellkarzinomen mittels einer Immuntherapie zu behandeln. ■

Merkmale

- Klarzellige Nierenzellkarzinome sind die häufigste histologische Subgruppe.
- Eine Tumornephrektomie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom sollte nur noch bei selektionierten Patienten erfolgen.
- Wichtig für Prognose und Therapiewahl ist die Einteilung in Risikogruppen mittels IMDC-Score.
- Die Immuntherapie, entweder als Kombination zweier Substanzen für die intermediäre und hohe Risikogruppe oder mit einem TKI kombiniert für alle Risikogruppen, ist heute die Standardtherapie in der Erstlinie.
- Nach der Erstlinientherapie sind unter anderem der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der TKI Cabozantinib und die Kombination aus TKI und mTOR-Inhibitor Lenvatinib und Everolimus zugelassen.
- Patienten mit nicht klarzelligen Nierenzellkarzinomen sollten nach Möglichkeit in Studien eingeschlossen werden.
- Patienten mit sarkomatoider Differenzierung sollten in der Erstlinie immer mit einer Immuntherapie behandelt werden.

Prof. Dr. med. Anja Lorch
Leitende Ärztin
Departmentleitung urologische Onkologie
E-Mail: anja.lorch@usz.ch

Gina Treichler
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie USZ

Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Krebsregister Schweiz, www.nicer.org
2. Chow WH et al.: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-257.
3. Flanigan RC et al.: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004;171(3):1071-1076.
4. Méjean A et al.: Sunitinib alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(5):417-427.
5. Bex A et al.: Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(2):164-170.
6. Motzer RJ et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-124.
7. Sternberg CN et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061-1068.
8. Motzer RJ et al.: Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(30):3791-3799.

Vollständige Literaturliste in der Onlineversion des Beitrags unter www.rosenfluh.ch/onkologie_2021_01