

Systemtherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms Je nach Situation und Patientenprofil auch aktive Überwachung möglich

In den letzten Jahren hat sich die Palette an therapeutischen Optionen für die Systemtherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms deutlich erweitert. Prof. Dr. med. Viktor Grünwald vom Universitätsklinikum in Essen/D zeigte auf, welche Optionen aktuell in der ersten Linie empfohlen werden und in welchen Fällen auch eine aktive Überwachung möglich ist.

«Der Bereich der palliativen Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahren konstant verändert», sagte Prof. Dr. med. Viktor Grünwald, Universitätsklinikum, Essen/D, zu Beginn seines Referats. Gleich geblieben sei jedoch die Risikoklassifizierung nach IMDC(International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium)-Score anhand der folgenden sechs Parameter: Zeit bis zur medizinischen Behandlung, Hyperkalzämie, Anämie, Performance Status, Thrombozytophilie und Neutrophilie. «Die Auswahl einer Systemtherapie basiert auf der Zuordnung eines Patienten zu einer der drei

Risikogruppen», so der Redner. Zunehmend an Bedeutung würden auch Faktoren wie die Lokalisation der Metastasen gewinnen. «Gerade Patienten mit glandulärer Metastasenbildung, also Metastasen in Pankreas, Schilddrüse, Speicheldrüsen oder Nebennieren, stellen eine Gruppe mit einer besonders günstigen Prognose dar», meinte er weiter.

Checkpoint-Inhibitor-basierte Erstlinientherapie

Wie Grünwald erläuterte, stehen als Standardoptionen in der ersten Linie aktuell die Immuntherapie(IO)-Kombination Nivolumab-Ipilimumab sowie die beiden

IO-Tyrosinkinase-Hemmer(TKI)-Kombinationen Pembrolizumab-Axitinib und Avelumab-Axitinib zur Verfügung. Während die S3-Leitlinien vom August 2020 den Einsatz der Kombinationen Pembrolizumab-Axitinib (starke Empfehlung) und Avelumab-Axitinib (schwache Empfehlung) unabhängig vom IMDC-Risikoprofil vorsehen, kann bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko auch Nivolumab-Ipilimumab (starke Empfehlung) eingesetzt werden (siehe *Tabelle*) (1). Der Redner wies zudem darauf hin, dass am diesjährigen ESMO positive Resultate zu einer neuen Erstlinienoption – der Kombination Nivolumab-Cabozantinib – präsentiert wurden, dass dafür aber noch keine Zulassung vorliege (2).

«Man muss sich bewusst sein, dass sich die verschiedenen Kombination in ihrem Toxizitätsspektrum unterscheiden», führte er aus. «So fehlen bei der alleinigen Immuntherapiekombination die klassischen

Tabelle

Empfehlungen der S3-Leitlinie zur palliativen Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinom

Therapielinie	IMDC-Risikoprofil	Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie durchführbar	Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie <i>nicht</i> durchführbar
Erstlinie	Niedrig	<i>Starke Empfehlung:</i> Pembrolizumab + Axitinib	<i>Starke Empfehlung:</i> Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib Tivozanib
		<i>Schwache Empfehlung:</i> Avelumab + Axitinib	
	Intermediär	<i>Starke Empfehlung:</i> Pembrolizumab + Axitinib Nivolumab + Ipilimumab <i>Schwache Empfehlung:</i> Avelumab + Axitinib	<i>Schwache Empfehlung:</i> Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Tivozanib <i>Option:</i> Bevacizumab + IFN
Ungünstig	Ungünstig	<i>Starke Empfehlung:</i> Pembrolizumab + Axitinib Nivolumab + Ipilimumab <i>Schwache Empfehlung:</i> Avelumab + Axitinib	<i>Schwache Empfehlung:</i> Cabozantinib Sunitinib <i>Option:</i> Temsilolimus Pazopanib

adaptiert nach (1)

TKI-Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hand-Fuss-Syndrom oder Hypertonie fast gänzlich. Bei der Kombination Immuntherapie-Tyrosinkinase-Hemmer addieren sich zu den Tyrosinkinase-Hemmer-Nebenwirkungen typischerweise noch immunvermittelte Nebenwirkungen.» Alles in allem gesehen seien aber beide Arten einer Kombinationstherapie gut durchführbar.

Aktive Überwachung für ausgewählte Patienten

Wie Grünwald weiter ausführte, werde vermehrt darüber diskutiert, ob bei ausgewählten Patienten eine Kombinationstherapie tatsächlich von Anfang an notwendig sei oder ob allenfalls eine andere Vorgehensweise, wie eine aktive Überwachung oder eine TKI-Monotherapie, möglich wäre. Solche Überlegungen hätten insbesondere vor dem Hintergrund der Coronaviruspandemie an Bedeutung gewonnen. «In den Studien CheckMate-214 zu Nivolumab plus Ipilimumab sowie JAVELIN Renal 101 und KEYNOTE-426 zu Avelumab-Axatinib und Pembrolizumab-Axatinib konnte für Patienten mit einem günstigen IMDC-Risikoprofil kein klarer Überlebensvorteil durch den Einsatz einer Immuntherapie-haltigen Kombination gezeigt werden. Auch wenn die zum Teil nur

kurze Nachbeobachtungszeit die Interpretation der Daten limitiert, zeigt sich bei diesen Patienten aktuell kein Nachteil in der medianen Lebenserwartung durch den Einsatz einer alleinigen Tyrosinkinase-Hemmer-Therapie», erklärte er. Grünwald wies in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N) im April 2020 Empfehlungen zur Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Pandemiesituation herausgegeben hat (3). «Wir kamen dabei zum Schluss, dass Patienten mit einem günstigen IMDC-Risikoprofil, aber auch solche mit einer speziellen Metastasenlokalisation, wie zum Beispiel glandulären Metastasen, primär mit einer aktiven Überwachung versorgt werden können und sich so der Einstieg in eine Systemtherapie verzögern lässt», so Grünwald.

In Vorbereitung: Studie zum PET-basierten Therapieabbruch

Im letzten Teil seines Referats griff Grünwald kurz das Thema der prognostischen Bedeutung der Remissionstiefe auf. Sowohl bei den IO-TKI-Kombinationen als auch bei der IO-IO-Kombination beeinflusst die erreichte Remissionstiefe die Prognose. Vergleichbares sei auch von

anderen Tumorentitäten bekannt, so zum Beispiel für das mittels FDG-PET erfasste Ansprechen eines Melanoms auf die Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab (4). «Dies hat uns dazu bewogen, eine Studie vorzubereiten, die DISCO-Studie, in welcher der PET-basierte Therapieabbruch bei Melanom- und Nierenzellkarzinom-Patienten untersucht werden wird. Das ist aktuell aber noch Zukunftsmusik», schloss er. ■

Therese Schwender

Referenzen:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 2.0, 2020, AWMF Registernummer: 043/017OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>. Zugriff am 13.12.2020.
2. Choueiri T et al.: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial. ESMO 2020, Abstract 696O.
3. Grünwald V et al.: Aktuelle Empfehlungen der IAG-N zur Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms (NCC) im Kontext der SARS-CoV-2-Pandemie, April 2020. <https://www.aio-portal.de/index.php/stellungnahmen-473.html>. Zugriff am 13.12.2020.
4. Iravani A et al.: FDG-PET metabolic tumor volume in advanced melanoma treated with ipilimumab and nivolumab (ipi/nivo). J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):10041.