Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom – aktuelle Behandlungsoptionen

Sacha I. Rothschild, Frank Stenner
Universitätsspital Basel, Medizinische Onkologie, Basel

Quintessenz

- Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste maligne Nierentumor. Durch die zunehmende Zahl an radiologischen Untersuchungen wird das Nierenzellkarzinom heute häufig als Zufallsbefund in frühen Stadien entdeckt.
- Therapie der Wahl bei frühen und lokalisierten Tumoren ist die chirurgische Resektion. Bei fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinomen kam es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Fortschritt durch die Einführung zahlreicher neuer Substanzen.
- Bis vor wenigen Jahren waren die Immuntherapie mit Interferon-alpha und Interleukin-2 Standardtherapien. Mittlerweile stehen zielgerichtete Medikamente zur Verfügung, die das Überleben der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom verbessern können.
- Diese neuen Substanzen können in unterschiedlicher Sequenz eingesetzt werden, so dass heutzutage auch Patienten mit einem Progress nach einer Erstlinientherapie noch weitere Therapieoptionen haben.
- Wichtige Fragen, die zukünftig in klinischen Studien untersucht werden müssen, sind die nach Therapiesequenz, Dauer der Therapie und möglichen Kombinationen von verschiedenen Substanzen.

Frank Stenner

Sacha I. Rothschild

Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) ist der häufigste maligne Nierentumor und für ca. 85% aller Malignome in diesem Organ verantwortlich. Die Inzidenz in der Schweiz liegt bei 792 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei Männer fast doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Das Nierenzellkarzinom ist in der Schweiz für rund 2% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich [1]. Die Erkrankung tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf (50–70 Jahre). Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen Nikotin, Übergewicht, chronische Niereninsuffizienz sowie Exposition gegenüber halogenierten Kohlewasserstoffen sowie Röntgenstrahlen.
Das von-Hippel-Lindau- sowie das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom und die tuberöse Sklerose stellen die wichtigsten genetischen Prädispositionen für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms dar. Das von-Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Entstehung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms, bei rund 70% aller Tumoren findet sich eine Inaktivierung des VHL-Gens durch Mutation oder Hypermethylierung. Dies wiederum führt zu einem Anstieg von Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und PDGF (platelet-derived growth factor), die für die Angiogenese und Proliferation verantwortlich sind.
Die klassische Trias – Schmerzen, palpabler Flankentumor und Makrohämaturie – wird zunehmend seltener und tritt nur bei 10–20% der Patienten auf. Häufiger wird ein asymptomatischer Nierentumor als Zufallsbefund anlässlich einer Routineuntersuchung festgestellt. Diese Tumoren sind häufig in einem früheren Stadium [2]. Nur bei einigen Patienten macht sich die Erkrankung erst durch bereits vorhandene Metastasen bemerkbar.
Klinisch von Bedeutung sind die folgenden histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms: klarzelliges Nierenzellkarzinom (80–90%), papilläres Nierenzellkarzinom (10–15%), chromophobes (3–5%) und onkozytäres Nierenzellkarzinom (2–4%) sowie die vom Sammelrohr ausgehenden Tumoren (1%) [3–5]. Alle Untergruppen können zusätzlich eine sarkomatoide Differenzierung aufweisen.
Zur Stadieneinteilung dient das TNM-System, eine andere häufig genutzte Einteilung ist diejenige nach Robson (Tab. 1).

Grundlagen der Therapie

Basierend auf prognostischen Modellen sind verschiedene Risikofaktoren zu etablierten und therapierelevanten Scores zusammengefasst worden. Der sogennante Motzer-Score (Tab. 2 und 3) wurde bei Interferon-behandelten Patienten etabliert [6, 7]. Eine überarbeitete Version beinhaltet zusätzlich Werte von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten [8].
Bei lokalisierter und nicht metastasierter Krankheitssituation bietet die Tumorresektion die einzige kurative Therapiemöglichkeit. Sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante Therapie sind derzeit nicht Standard und sollten nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Die bisherigen Daten zeigten keinen Vorteil hinsichtlich des Rezidivrisikos oder des Gesamtüberlebens [9–11].
Die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist in der Regel palliativ. Bei akzeptablem Allgemeinzustand gilt die Resektion des Primärtumors, in der Regel in Form einer Nephrektomie, nach wie vor als Goldstandard, obwohl nicht in randomisierten Studien untersucht. Die aktuell laufenden Studien CARMENA (NCT 00930033) und EORTC30073 (NCT01099423) untersuchen die Rolle der Nephrektomie im Zeitalter der zielgerichteten Therapie.

Potentielle Interessenkonflikte:
FS: Honorare von Pfizer, Jansen-Cillag, Glaxo-Smith-Kline, Bayer und Roche für Advisory Boards und Vorträge.SIR: Honorare von Pfizer, Janssen Cillag, Glaxo-Smith-Kline, Merck-Serono und Roche für Advisory Boards. Konsulentenvertrag mit Roche und Eli Lilly.

Tabelle 1
Klassifikation des Nierenzellkarzinoms. Neben dem international gebräuchlichen TNM-System existiert auch die in den USA gebräuchlichere Einteilung nach Robson.

TNM	Robson	Ausmass der Erkrankung
T1	I	Tumor auf Niere beschränkt (<2,5 cm)
T2		Tumor auf Niere beschränkt (>2,5 cm)
T3a	II	Tumor dehnt sich auf perirenales Fett oder Nebenniere aus
T3b, T3c	IIIA	Tumor dehnt sich auf Nierenvene (T3b) oder V. cava (T3c) aus
N1–3	IIIB	Tumor dehnt sich auf regionale Lymphknoten aus
T3b N1–3	IIIC	Tumor dehnt sich auf lokale Gefässe und Lymphknoten aus
T4 M0-1	IVA	Ausdehnung auf benachbarte Organe (ausser ipsilaterale Nebenniere)
M1 N1–3	IVB	Fernmetastasen

Tabelle 2
Die in den Risikoscores nach Motzer [6] und Heng [8] enthaltenen Variablen. Für den Score zählt jedes Kriterium einen Punkt.

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 Normwerts	Neutrophile Granulozyten > Normwert
	Thrombozyten > Normwert

Tabelle 3
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Score. Gilt für klarzelliges, papilläres und chromophobes Nierenzellkarzinom. In einer Modifikation dieses Scores wurde zusätzlich das Kriterium «Metastasen in zwei oder mehr Organen» einbezogen [23]. Aus der Analyse von Daten von Patienten, die mit zielgerichteten Therapien behandelt wurden, kam der Heng-Score zustande.

Anzahl Risikofaktoren	Prognose	Medianes OS (Motzer-Kriterien)	Medianes OS (Heng-Kriterien)
0	Günstig	29,6 Monate	37 Monate
1 oder 2	Intermediär	13,8 Monate	28,5 Monate
3 bis 5	Ungünstig	4,9 Monate	9,4 Monate

OS = overall survival (Gesamtüberleben).

Konventionelle Chemotherapien haben nur eine äusserst geringe Wirksamkeit, so dass Nierenzellkarzinome als Chemotherapie-resistent gelten. Bis vor kurzem waren die Immuntherapie mit Interferon-alpha (IFN-α) oder auch mit Interleukin-2 (IL-2) Standardtherapie, wobei auch hier die Wirksamkeit mit Ansprechraten von 10–20% eher gering war [12–14]. Im Folgenden möchten wir die Neuerungen beim metastasierten Nierenzellkarzinom besprechen, da in den letzten Jahren grosse Fortschritte durch die Zulassung neuer Medikamente eingetreten sind. Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Algorithmus der Primärtherapie beim Nierenzellkarzinom.

Die neuen Medikamente können im Wesentlichen zwei Substanzgruppen zugeordnet werden: Zum einen gibt es Tyrosinkinsase-Inhibitoren (TKI: Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib, Axitinib), zum anderen die Inhibitoren des *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (Everolimus, Temsirolimus). Daneben kommt der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab zusammen mit IFN-α zur Anwendung. Tabelle 4 bietet einen Überblick über alle in der Schweiz zugelassenen Substanzen. Bei der Interpretation der Resultate ist es wichtig zu wissen, dass in den meisten klinischen Studien Patienten mit nicht klarzelliger Histologie ausgeschlossen wurden, so dass es für die Behandlung dieser Patienten wenig Evidenz gibt.

Erstlinientherapie von metastasierten Nierenzellkarzinomen

Die bisher publizierten Studien haben die neuen zielgerichteten Substanzen entweder gegenüber Plazebo oder IFN-α getestet. Erst mit der in diesem Jahr präsentierten TIVO-1-Studie liegen Resultate für den direkten Vergleich zwischen zwei TKI vor.

Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib hemmt diverse Tyrosinkinasen (VEGFR, PDGF-Rezeptoren, c-KIT, Flt-3) und wird oral eingenommen. In der Zulassungsstudie wurde Sunitinib bei unbehandelten Patienten mit klarzelliger Histologie gegenüber IFN-α verglichen [15]. Sutent war hinsichtlich progressionsfreier Überlebenszeit (PFS, progression-free survival) und Ansprechrate signifikant überlegen. Das Gesamtüberleben wurde um knapp fünf Monate verlängert, was statistisch nicht signifikant war [16]. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, 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. Bei mit Sutent behandelten Patienten ist es wichtig, regelmässig den Blutdruck zu messen und gegebenenfalls eine antihypertensive Therapie einzuleiten. Ebenfalls sollte regelmässig eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone erfolgen. Zur Prophylaxe eines HFS ist die Patientenschulung wichtig, so sollten Druckstellen an den Füssen vermieden werden. Die Behandlung von Hyperkeratosen kann mit harnstoffhaltigen Salben oder Emulsionen erfolgen [17].

Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit IFN-α

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen VEGF gerichtet ist und somit eine antiangiogenetische Wirkung hat. In der AVOREN-Studie konnten in Kombination mit IFN-α Remissionsraten von 25–30% und eine signifikante Verlängerung des PFS gegenüber einer Monotherapie mit IFN-α erreicht werden [18, 19]. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Fatigue (12–35%), Asthenie (10–17%), Proteinurie (7–13%)

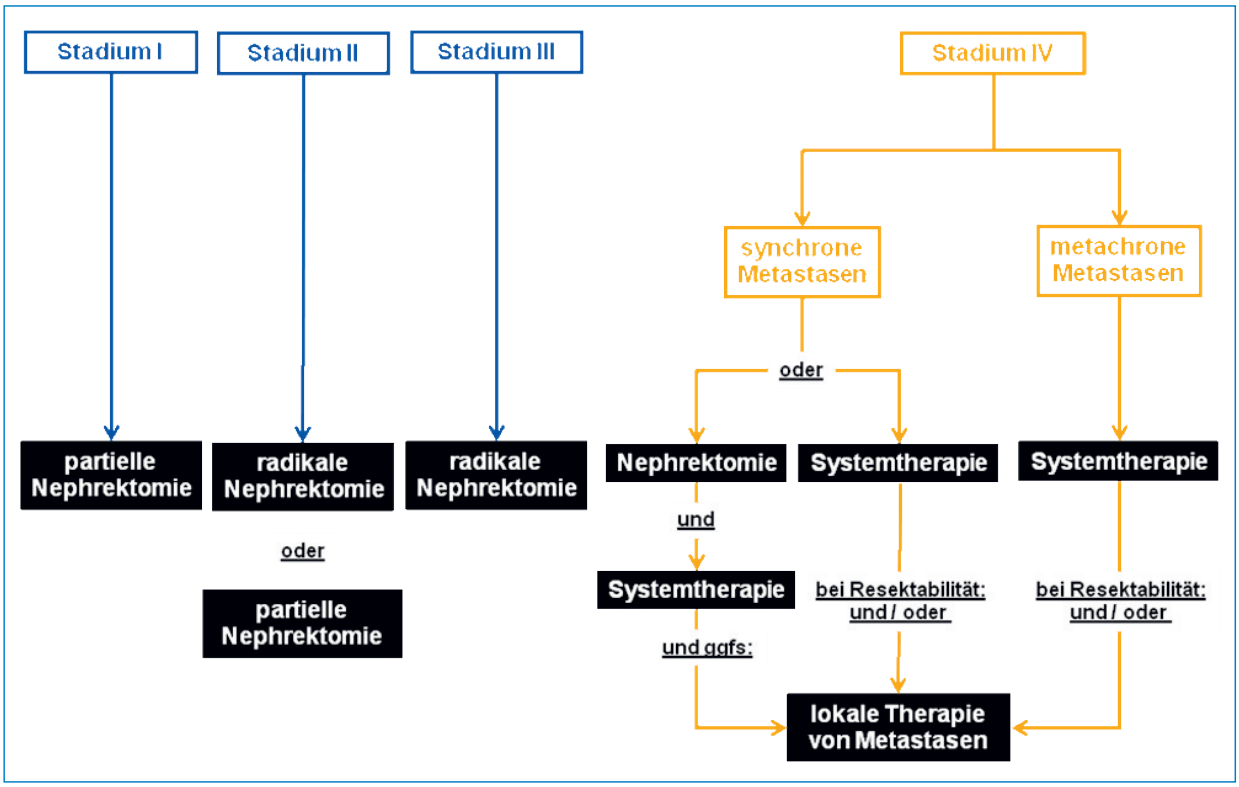

Abbildung 1
Algorithmus für die Primärtherapie des Nierenzellkarzinoms. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der DGHO.

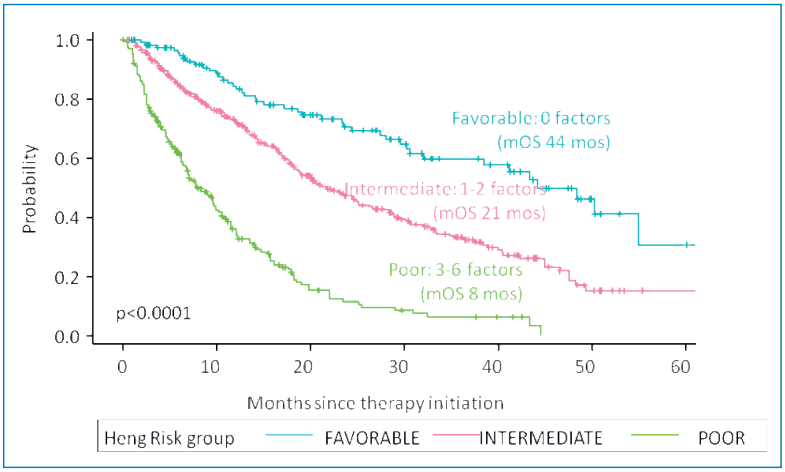

Abbildung 2
Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom im Zeitalter der zielgerichteten Therapien gemäss Heng-Score [37]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Daniel Heng.

und Hypertonie (3–13%). Seltenere kritische Komplikationen sind thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt. Bei Patienten mit einer Anamnese von Thromboembolien und solchen unter antikoagulatorischer Therapie sollte eine Therapie mit Avastin nur unter Vorsicht durchgeführt werden.

Pazopanib (Votrient®)
Pazopanib ist ein weiterer, oraler TKI, der hauptsächlich gegen die VEGF- und PDGF-Rezeptoren sowie gegen c-kit aktiv ist. In die Zulassungsstudie wurden Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vorbehandlung mit Zytokinen aufgenommen [20]. Die Gesamtansprechrate lag bei 30%. Das PFS konnte mehr als verdoppelt werden. Das Gesamtüberleben war nicht unterschiedlich, was auf die hohe Zahl an Patienten (54%) zurückzuführen ist, die in einer späteren Therapielinie noch Pazopanib erhielten («cross-over»-Effekt). Unter Pazopanib kam es zu keinen höhergradigen Toxizitäten. Die Leberfunktion (ALAT, Bilirubin) sollte regelmässig überwacht werden. Wie unter Sunitinib kann es unter längerdauernder Therapie zu endokrinen, hämatologischen und kardialen Nebenwirkungen kommen.
Die randomisierte, doppelblinde PISCES-Studie untersuchte die Präferenz von Patienten für die Erstlinientherapie [21]. Es wurden 169 Patienten eingeschlossen, diese erhielten jeweils über zehn Wochen Pazopanib oder Sunitinib und nach einer zweiwöchigen Pause die jeweils andere Substanz für zehn Wochen. Danach wurden die noch verblindeten Patienten befragt, ob sie die erste oder zweite Therapie bevorzugten oder keine Präferenz hatten und warum sie sich so entschieden. 70% der Patienten bevorzugten Pazopanib, während 22% Sunitinib bevorzugten und 8% keine Präferenz angaben. 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, während 22% Sunitinib den Vorzug gaben und 17% keine Präferenz hatten. Auf die Wirksamkeit von Pazopanib und Sunitinib erlauben diese Ergebnisse jedoch keine Rückschlüsse. Für diese Frage wurde die randomisierte Phase-III-Studie

COMPARZ durchgeführt, in der 1100 Patienten ohne vorherige Therapie zwischen Sunitinib und Pazopanib randomisiert wurden [22]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Pazopanib gegenüber Sunitinib bezüglich PFS und Gesamtüberleben nicht unterlegen ist. Gesamtansprechrate und Lebensqualität waren in der Vergleichsstudie unter Pazopanib signifikant besser.

Temsirolimus (Torisel®)

Temsirolimus ist ein mTOR-Inhibitor, der intravenös verabreicht wird. Bei 626 Patienten (80% klarzellige Histologie) mit ungünstiger Prognose (≥3 Risikofaktoren der Motzer-Kriterien) konnte Temsirolimus in einer randomisierten Phase-III-Studie sowohl das PFS als auch das Gesamtüberleben gegenüber einer Monotherapie mit IFN-α verlängern [23]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Substanz zählen Anämie, Asthenie, Hyperglykämie und Dyspnoe. Die Pneumonitis stellt eine sehr seltene, aber ernsthafte Nebenwirkung dar. Unter der Therapie mit Temsirolimus sollte der Glukose- und Lipidstoffwechsel regelmässig laborchemisch überprüft werden.

Als Kombinationspartner mit anti-VGF-Therapien eignet sich Temsirolimus nach neusten Erkenntnissen nicht. Die TORAVA-Studie zeigte, dass die Kombination von Bevacizumab und Temsirolimus nicht wirksamer, aber toxischer ist als die beiden zugelassenen Erstlinientherapien Bevacizumab + IFN-α bzw. Sunitinib [24]. Die INTORACT-Studie verglich die Kombination von Temsirolimus + Bevacizumab gegenüber IFN-α + Bevacizumab in der Erstlinientherapie [25]. 791 Patienten mit überwiegend klarzelliger Histologie wurden randomisiert. Weder das mediane PFS noch das Gesamtüberleben war unterschiedlich.

Tivozanib (Aveo®)

Tivozanib ist ein potenter, selektiver Hemmer von VEGFR 1, 2 und 3. In der TIVO-1-Studie wurde Tivozanib gegen Sorafenib in der Erstlinientherapie verglichen [26]. Tivozanib war bezüglich PFS, objektiver Ansprechrate und Verträglichkeit überlegen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Myelosuppression, Bluthochdruck Dysphonie und Rückenschmerzen. Tivozanib ist noch nicht zugelassen.

Tabelle 4
Zulassungsstatus der zielgerichteten Therapien beim Nierenzellkarzinom in der Schweiz. Stand September 2012 gemäss Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit (BAG).

Medikament	Zulassungsstatus
Axitinib (Inlyta®)	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie
Bevacizumab (Avastin®)	Erstlinientherapie bei nephrektomierten Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Interferon alfa-2a
Everolimus (Afinitor®)	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Versagen einer Behandlung mit Sunitinib oder Sorafenib
Pazopanib (Votrient®)	Fortgeschrittenenes und/oder metastasierendes Nierenzellkarzinom
Sorafenib (Nexavar®)	Metastasierendes, inoperables Nierenzellkarzinom
Sunitinib (Sutent®)	Fortgeschrittenenes und/oder metastasierendes Nierenzellkarzinom
Temsirolimus (Torisel®)	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten, die mindestens drei von sechs prognostisch ungünstigen Risikofaktoren aufweisen

Zusammenfassung zur Erstlinientherapie

Aufgrund der geschilderten Daten gibt es für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms verschiedene Möglichkeiten. Als Entscheidungsgrundlage können der histologische Subtyp und die Risikostratifizierung gemäss den Motzer- bzw. Heng-Kriterien dienen (Tab. 2). Bei klarzelliger Histologie und niedrigem oder intermediärem Risiko ist eine Erstlinientherapie mit Bevacizumab/IFN-α, Pazopanib oder Sunitinib (in alphabetischer Reihenfolge) möglich. Aufgrund der aktuell vorgestellten Daten zur Patientenpräferenz (PISCES-Studie) [21] und bei nun gezeigter Gleichwertigkeit der beiden TKI (COMPARZ-Studie) [22] dürfte sich Pazopanib als die präferierte Option gegenüber Sunitinib in der Erstlinientherapie durchsetzen. Für die Behandlung von Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bietet sich die Therapie mit Temsirolimus an.

Zweitlinientherapie von metastasierten Nierenzellkarzinomen

Sorafenib (Nexavar®)

Sorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der unter anderem gegen VEGF-Rezeptoren, PDGFRB, Flt-3 und c-Kit gerichtet ist. In der Signalübertragung blockt es auch Serin-Threonin-Kinasen der Raf-Familie in der MAPK-Signalkaskade. In der TARGET-Studie wurde Sorafenib bei Patienten untersucht, die bereits mit IFN-α oder IL-2 vorbehandelt waren [27]. Sorafenib konnte das PFS und die Ansprechrate gegenüber Plazebo signifikant verbessern. Das Gesamtüberleben war in der gesamten Studienpopulation aufgrund von Cross-over-Effekten nicht unterschiedlich. In einer Analyse, in der Patienten, die später Sorafenib erhielten, ausgeschlossen wurden, konnte das Gesamtüberleben von 14,3 auf 17,8 Monate signifikant verlängert werden [28]. In der Erstlinientherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Remissionsrate und im PFS im Vergleich zu IFN-α [29]. Eine schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftrat, war ein Hand-Fuss-Syndrom (Grad 3/4).

Die kürzlich am ESMO-Kongress präsentierte INTORSECT-Studie verglich bei 512 mit Sunitinib vorbehandelten Patienten eine Zweitlinientherapie mit Sorafenib gegenüber Temsirolimus [30]. Somit war die Studie auch darauf angelegt, die Frage zu klären, ob nach einem TKI wieder ein TKI (Sorafenib) oder ein mTOR-Inhibitor (Temsirolimus) zur Anwendung kommen soll. Weder im PFS noch im Gesamtüberleben zeigte sich ein Unterschied.

Everolimus (Afinitor®)

Everolimus ist ein oraler mTOR-Inhibitor. In der RECORD-1-Studie wurden 410 Patienten, bei denen eine Tumorprogression nach einer Vorbehandlung mit Sora-

Tabelle 5
Optionen für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Adaptiert nach den Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) [36].

Histologie	Risikogruppe	Standard	Option
Klarzellig, Erstlinie	Günstig/ intermediär Ungünstig	Sunitinib; Bev + IFN; Pazopanib Temsirolimus	Zytokine Sunitinib
Klarzellig, Zweitlinie	Nach Zytokinen Nach TKI	Sorafenib; Pazopanib Everolimus; Axitinib	Sunitinib
Nicht klarzellig			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib Bevacizumab IFN, IL2

fenib und/oder Sunitinib eingetreten war, im Verhältnis 2:1 zwischen Everolimus und Placebo randomisiert [31]. Zwei Drittel der Patienten waren auch mit Zytokinen vorbehandelt. Die Studie wurde aufgrund der positiven Resultate frühzeitig abgebrochen. Die mediane Dauer bis zur Tumorprogression konnte mit Everolimus signifikant verlängert werden. Da allen Plazebopatienten, bei denen es zu einer Tumorprogression kam, Everolimus angeboten wurde, erlaubt diese Studie keine Aussage darüber, ob die gesamte Überlebenszeit durch Everolimus verlängert werden kann. Everolimus führte zu deutlich mehr unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zu Plazebo: Stomatitis (40 vs. 8%), Exantheme (25 vs. 4%), Müdigkeit (20 vs. 16%), Asthenie (18 vs. 8%), Diarrhoe (17 vs. 3%), Anorexie (16 vs. 6%) und Übelkeit (15 vs. 8%). Höhergradige (Grad 3/4) Nebenwirkungen traten insgesamt nur bei 3% der Patienten auf. Einer Stomatitis kann durch Aufklärung der Patienten und mit guter Mundhygiene vorgebeugt werden. Eine manifeste Stomatitis kann mit desinfizierenden Mundspüllösungen behandelt werden.

Axitinib (Inlyta®)

Axitinib ist ein TKI, der hauptsächlich die VEGF-Signalkaskade hemmt. In die AXIS-Studie wurden 723 Patienten eingeschlossen, die in der ersten Linie mit Sunitinib, Zytokinen, Temsirolimus oder Bevacizumab vorbehandelt waren [32]. Die Patienten wurden zwischen Axitinib und Sorafenib randomisiert. Axitinib konnte das PFS signifikant verlängern, wobei der Vorteil auf Patienten beschränkt war, die entweder mit Sunitinib oder mit Zytokinen vorbehandelt waren. Im Vergleich zu Sorafenib hatte Axitinib eine höhere Rate an arterieller Hypertonie und Hypothyreose und eine geringere Rate an Ausschlägen, Alopezie und Hand-Fuss-Syndrom. Eine regelmässige Blutdruckkontrolle und konsequente antihypertensive Therapie ist unter der Therapie mit Axitinib wichtig.

Zusammenfassung zur Zweitlinientherapie

Die Wahl der Zweitlinientherapie richtet sich hauptsächlich nach der Vortherapie, da gewisse Medikamente nur in einer definierten Sequenz untersucht worden sind. Patienten, die mit Zytokinen vorbehandelt wurden, können entweder mit Pazopanib oder Sorafenib (in alphabetischer Reihenfolge) behandelt werden. Diejenigen, die in der ersten Linie einen TKI erhalten haben, können einen anderen TKI oder Everolimus erhalten (Tab. 5). Neuere Daten lassen vermuten, dass der Wechsel auf einen zweiten TKI möglicherweise von Vorteil ist [30, 33, 34].

Die Frage der Sequenzierung der verschiedenen Therapien wird in zahlreichen, zurzeit laufenden klinischen Studien untersucht. So untersucht zum Beispiel die RECORD-3-Studie den Einsatz von Everolimus oder Sunitinib in der Erstlinie mit vorgesehenem Wechsel des Therapieregimes im Fall von Therapieversagen. Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors stehen keine Daten zum effektiven Einsatz weiterer Therapien zur Verfügung, so dass weitere Studienkonzepte die Entwicklung von Drittlinienkonzepten verfolgen, die nach Versagen eines TKI und mTOR-Inhibitors den Einsatz neuer Substanzen, wie zum Beispiel Dovitinib, untersuchen (GOLD-Studie, NCT01223027). Gerade vor dem Hintergrund der Vielzahl von verfügbaren Präparaten ist die prospektive Evaluation von Biomarkern für die Sensitivität für TKI oder mTOR-Inhibitoren unerlässlich für die Auswahl der zur Verfügung stehenden Medikamente.

Neben der sequenziellen Therapie sind in den letzten Jahren Kombinationen der verschiedenen Medikamente versucht worden. Die Kombination von verschiedenen antiangiogenetisch wirksamen Substanzen führte zu teilweise unerwarteter Toxizität [24, 35]. Die Daten der Kombination von Bevacizumab mit Everolimus (RECORD-2; NCT00719264) sind ausstehend.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Frank Stenner
Universitätsspital Basel
Medizinische Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
stennerf[at]uhbs.ch

Empfohlene Literatur

– Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol. 2010;58(3):398–406.
– 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; 27(34):5794–9.
– 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;27(9):1432–9.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.