



Susanne Krege

Klinik für Urologie, Kinderurologie und urologische Onkologie, Ev. Kliniken Essen Mitte, HuysSENS Stiftung, Essen, Deutschland

Warum haben Tyrosinkinaseinhibitoren in der adjuvanten Situation versagt bzw. können Checkpoint-Inhibitoren eher Sinn machen?

Einführung

Nierenzellkarzinome werden heute überwiegend in einem frühen Stadium entdeckt und können kurativ operiert werden. Das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben beträgt für das Stadium I >90 %. Nichtsdestotrotz treten Spätrezidive in Form von lokalen Rezidiven und sogar Metastasen auf. In einer Studie mit 1500 radikal nephrektomierten Patienten und einem Follow-up von 10 Jahren wurde eine Lokalrezidivrate von 5 % und das Auftreten von Metastasen in 15 % berichtet [1]. Bei primär bestehendem hohem Risikoprofil liegt die Rückfallquote bei 35–40 %, bei primärem Lymphknotenbefall gar bei 80 % [2]. Vor diesem Hintergrund erscheint gerade bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko eine adjuvante Behandlung logisch.

In 2018 erschienen 2 systematische Reviews, in die 12 randomisierte Studien mit fast 6000 Patienten bzw. 19 Studien mit über 10.000 Patienten eingingen [3, 4]. Betrachtet wurden die älteren Immun-, Vakzine- und zielgerichtete Therapien. Insgesamt ergab sich weder für das krankheitsspezifische noch für das Gesamtüberleben ein Vorteil. Die Toxizität stieg dagegen gegenüber dem Placeboarm deutlich an. Auf die Studien mit zielgerichteten Therapien soll näher eingegangen werden.

Studien zur adjuvanten Therapie mit VEGF/R-Inhibitoren

Bezüglich der adjuvanten Therapie mit VEGF/R-Inhibitoren („vascular endothelial growth factor/receptor“) wurden inzwischen 3 randomisierte Phase-III-Studien abgeschlossen. Bei der ASSURE-Studie („Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma“) handelte es sich um eine dreiarmlige Studie, in der Sunitinib vs. Sorafenib vs. Placebo randomisiert wurden. In der S-TRAC-Studie („Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Carcinoma“) wurde nur Sunitinib vs. Placebo verglichen und in der ProtecT-Studie („Prostate Testing for Cancer and Treatmen“) entsprechend Pazopanib vs. Placebo. Die Therapiedauer betrug in allen 3 Studien 1 Jahr.

In die ASSURE-Studie konnten Patienten mit pT1b G3-4, pN0, M0 oder pT2-4 G1-4, pN0, M0 und pT1-4 G1-4, pN+, M0-Tumoren eingebracht werden. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben nur für klarzellige Tumoren (es gab ca. 20 % nicht-klarzellige Tumoren in der Studienpopulation), das Gesamtüberleben und die Toxizität. In der doppelblinden Studie wurden 1943 Patienten randomisiert. Die Tyrosinkinaseinhibitoren wurden in den Standarddosierungen (Sunitinib 50 mg tgl., 4 + 2 Schema; So-

rafenib 2-mal 400 mg tgl.) verabreicht, wobei die Dosierungen aufgrund der Toxizität im Weiteren reduziert werden mussten. Sunitinib konnte sogar bis auf 25 mg reduziert werden, Sorafenib bis auf 400 mg. Bei einem medianen Follow-up von 5,8 Jahren ergab sich weder für den primären Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben (Sunitinib im Median 5,8 Jahre, Sorafenib 6,1 Jahre, Placebo 6,6 Jahre) noch für das 5 Jahres-Gesamtüberleben (Sunitinib 77,9 %, Sorafenib 80,5 %, Placebo 80,3 %) ein signifikanter Unterschied. Dies war ebenso der Fall in allen Subgruppenanalysen, sowohl für Sunitinib vs. Placebo wie für Sorafenib vs. Placebo.

Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Bluthochdruck (17 % Sunitinib, 16 % Sorafenib), Hand-Fuß-Syndrom (15 % Sunitinib, 33 % Sorafenib), Ausschlag (2 % Sunitinib, 15 % Sorafenib) und Fatigue (18 % Sunitinib, 7 % Sorafenib). Fünf Patienten verstarben unter Therapie. Ein Patient unter Sorafenib verstarb an einer infektiösen Kolitis, von 4 Patienten unter Sunitinib erlitt einer neurologische Symptomatik, einer Magenperforation, einer Lungenembolie und einer verstarb an einem Progress der Erkrankung [5].

Auch die S-TRAC-Studie war eine doppelblinde Studie. Es wurden 615 Patienten randomisiert. Hier wurden allerdings nur Patienten mit pT3/4 G1-4, pN0, M0 und pT1-4 G1-4, pN+,

M0-Tumoren aufgenommen. Das mediane Follow-up betrug 5,4 Jahre. Das krankheitsfreie Überleben als primärer Endpunkt zeigte mit median 6,8 Jahren für den Sunitinib-Arm vs. 5,6 Jahre für den Placeboarm einen signifikanten Vorteil für Sunitinib (Hazard Ratio [HR] 0,76; Konfidenzintervall [KI] 0,59–0,98; $p=0,03$). Das Rezidivrisiko konnte somit unter Sunitinib um 24 % gesenkt werden. Nach 3 und 5 Jahren betrug der Anteil krankheitsfreier Patienten 64,9 und 59,3 % im Sunitinib-Arm sowie 59,5 und 51,3 % im Placeboarm. Das mediane Überleben war in beiden Armen noch nicht erreicht. Die HR für den Vergleich der beiden Arme betrug 1,01 (95 %-KI 0,72–1,44; $p=0,94$). Grad-3/4-Nebenwirkungen waren mit 48,4 und 12,1 % unter Sunitinib häufiger als unter Placebo mit 15,8 und 3,6 %.

Die häufigsten Nebenwirkungen im Sunitinib-Arm waren Hand-Fuß-Syndrom (16 %), Neutropenie (8,5 %), Hypertonus (7,8 %). Dementsprechend traten unter Sunitinib auch mehr Dosisreduktionen (34,3 vs. 2 %) und -unterbrechungen (46,4 vs. 13,2 %) bzw. Therapieabbrüche (28,1 vs. 5,6 %) als im Placeboarm auf. Nebenwirkungsbedingte Todesfälle wurden nicht verzeichnet [6]. Im Weiteren erfolgte eine Subgruppenanalyse zum krankheitsfreien Überleben. Hier zeigte sich für alle Subgruppen (Differenzierung nach Geschlecht, Alter, Gewicht, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), Verhältnis Neutrophile zu Lymphozyten, Stadium und Fuhrmann-Grad) ein signifikanter Vorteil für Sunitinib. Das mediane Überleben war weiterhin in beiden Armen nicht erreicht (HR 0,92; 95 %-KI 0,66–1,28; $p=0,6$; [7]).

Aufgrund der Diskordanz der Studienergebnisse zur adjuvanten Sunitinib-Therapie in der ASSURE- und S-TRAC-Studie erfolgte auch für die ASSURE-Studie noch einmal eine Subgruppenanalyse, in der nur die pT3/4- und/oder klarzelligen pN+-Tumoren berücksichtigt wurden. Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben mit 47,7 % für Sunitinib, 49,9 % für Sorafenib und 50 % für Placebo ergab ebenso keinen signifikanten Unterschied wie das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 75,2 % für Sunitinib, 80,2 % für Sorafenib

und 76,5 % für Placebo. Dies zeigte sich auch, wenn man die Subgruppenanalyse nur für die Patienten, die Sunitinib bzw. Sorafenib in reduzierter Dosis erhielten, durchführte [8]. Somit blieben die Ergebnisse der ASSURE- und S-TRAC-Studie bestehen, auch wenn nur vergleichbare Patientenkollektive verglichen wurden.

Die ProtecT-Studie randomisierte 1538 Patienten mit pT2 G3-4 pN0, M0 oder pT3/4 G1-4, pN0, M0 und pT1-4 G1-4, pN+, M0-Befunden. Auch hier musste die Standarddosierung für Pazopanib wegen der Toxizität von 800 auf 600 mg reduziert werden. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben für die mit 600 mg behandelten Patienten ($n=1135$). Sekundäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben für die mit 800 mg Pazopanib behandelten Patienten sowie die Toxizität. Die Auswertung des primären Endpunktes ergab eine 14 %ige Senkung des Rezidivrisikos unter Pazopanib, was nicht signifikant war (HR 0,862; 95 %-KI 0,699–1,063; $p=0,165$). Für die Auswertung mit 800 mg Pazopanib bestand hingegen eine 31 %ige Senkung des Rezidivrisikos (HR 0,693; 95 %-KI 0,510–0,943; $p=0,02$). Für die Gesamtgruppe ergab sich eine Senkung des Rezidivrisikos um 20 % (HR 0,802; 95 %-KI 0,675–0,954; $p=0,01$). Die Auswertung des Gesamtüberlebens ergab in keiner der drei Gruppen einen signifikanten Unterschied. Die wichtigsten Grad-3/4-Toxizitäten unter Pazopanib waren 25 % Hypertension und 16 % Erhöhung der Leberwerte, wobei sich das Toxizitätsprofil für 800 oder 600 mg nicht unterschied [9].

In einer Metaanalyse von Kourie et al. [10] wurden nochmals die Daten für Sunitinib und Pazopanib ($n=3447$) aus den großen Phase-III-Studien gegenübergestellt. Der Effekt auf das krankheitsfreie Überleben ergab für Sunitinib und Pazopanib insgesamt eine HR von 0,85 (95 %-KI 0,72–1,01; $p=0,06$). Für Sunitinib alleine ergab sich eine HR von 0,90 (95 %-KI 0,67–1,19; $p=0,45$), für Pazopanib eine HR von 0,80 (95 %-KI 0,65–0,98; $p=0,03$). Der Unterschied für beide Substanzen war nicht signifikant ($p=0,51$).

Selektionskriterien für eine adjuvante Therapie

Zusammenfassend wurde den VEGF/R-Inhibitoren kein Erfolg in der adjuvanten Situation zugesprochen. In erster Linie ist die Frage zu stellen, ob die richtigen Patienten für die Studien ausgesucht wurden. Die wichtigsten tumorspezifischen Faktoren sind in diesem Zusammenhang das Tumorstadium und der Differenzierungsgrad. Aber auch patientenbezogene Faktoren wie der Performancestatus spielen eine Rolle.

Aktuell werden zur Risikoklassifikation verschiedene Nomogramme herangezogen. So gibt es den SSIGN-Score („stage, size, grade and necrosis“), der Tumorstadium, Grading, Tumorgöße und Nekrose berücksichtigt, nur für Patienten mit klarzelligen Tumoren validiert ist und deren krankheitsspezifisches Überleben vorhersagen soll [11]. Der Leibovich-Score beinhaltet Tumorstadium, Grading, Tumorgöße, Nekrose und regionalen Lymphknotenstatus und wurde entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von Metastasen nach Nephrektomie vorherzusagen [12]. Der UISS-Score („University of California Los Angeles Integrated Staging System“) schließlich umfasst das Tumorstadium, den Fuhrmann-Grad sowie den ECOG-Status und soll Patienten hinsichtlich ihres Überlebens in Risikogruppen stratifizieren [13].

In den Studien wurden unterschiedliche Nomogramme zur Risikoklassifikation genutzt. Insbesondere in Bezug auf die einbezogenen Tumorstadien bestanden Unterschiede (■ **Tab. 1**).

Fast ein Drittel der Patienten in der ASSURE-Studie hatten pT1/2-Highgrade-Tumoren, was sich im Vergleich mit der S-TRAC in einem im Median um 1 Jahr längeres krankheitsfreies Überleben in der ASSURE-Studie widerspiegelte. Und auch in der ProtecT-Studie waren Patienten mit weniger aggressiven Tumoren (pT2 G3-4, pN0, M0) zugelassen als in der S-TRAC-Studie. Zudem hatten 20 % der Patienten in der ASSURE-Studie kein klarzelliges Nierenzellkarzinom, während Patienten in der S-TRAC- und ProtecT-Studie nahezu alle ein solches hatten. Von den

Hier steht eine Anzeige.



Nicht-Klärzellen weiß man, dass deren Entwicklung nicht an einen gestörten VHL/HIF-1 α -Pathway („von Hippel-Lindau/hypoxia-inducible factor“) gebunden ist, so dass schon vor diesem Hintergrund die Wirkung von VEGF/R-Inhibitoren bei den Nicht-Klärzellen fraglich ist [14].

Generell ist auch die Abhängigkeit des Überlebens von Mikrometastasen von der Angiogenese in Frage zu stellen [15, 16]. Vor diesem Hintergrund könnte vermutet werden, dass die Unwirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit einem VEGF/R-Inhibitor eher ein Gruppeneffekt ist und nicht von der gewählten Substanz abhängt. Es bleibt abzuwarten, was die noch nicht beendeten adjuvanten Studien mit Sorafenib für 1 Jahr + 2 Jahre Placebo vs. Sorafenib für 3 Jahre vs. Placebo für 3 Jahre (SORCE), Axitinib vs. Placebo über 3 Jahre (ATLAS) und Everolimus vs. Placebo über 1 Jahr (EVEREST) zeigen werden. Aber auch in diesen Studien variieren die berücksichtigten Tumorstadien und Histologien.

Hoffnung setzt man nun in die Checkpoint-Inhibitoren. Deren Wirkung hängt aber von der Präsentation von Tumoran-tigenen ab, deren Anteil in der adjuvanten Situation allerdings auch gering ist. Als Vorteil gegenüber den VEGF/R-Inhibitoren ist aber sicherlich das geringere Toxizitätsprofil zu nennen.

Studien zur adjuvanten Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren beim metastasierten Nierenzellkarzinom brachte einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, wobei auf diese Medikamentengruppe auch nur etwa ein Drittel der Patienten ansprechen, diese aber dann ein langes Ansprechen zeigen. Dies mag mit dem höheren Anteil an Komplettremissionen zusammenhängen. Zudem zeichnen sich die Substanzen zumindest in der Monotherapie durch ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil aus (▣ Tab. 2). Beachtet werden müssen allerdings die immunvermittelten Toxizitäten.

Urologe 2020 · 59:149–154 <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01142-8>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Krege

Warum haben Tyrosinkinaseinhibitoren in der adjuvanten Situation versagt bzw. können Checkpoint-Inhibitoren eher Sinn machen?

Zusammenfassung

Bei einem nicht unbeträchtlichen Rezidivrisiko, insbesondere bei Patienten mit hohem Risikoprofil nach organerhaltender Nierentumoroperation oder Nephrektomie, erscheint eine adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom sinnvoll. Nach Fehlschlägen von Versuchen mit den älteren Immuntherapeutika oder Vakzinetherapien setzte man Hoffnung in die zielgerichteten VEGF/R-Inhibitoren („vascular endothelial growth factor/receptor“). Aber auch diese brachten bisher enttäuschende Ergebnisse. In

diesem Zusammenhang sind die Instrumente zur Patientenauswahl zu diskutieren. Ob bei vergleichbaren Auswahlkriterien aktuell laufende Studien mit Checkpoint-Inhibitoren bessere Ergebnisse zeigen werden, bleibt abzuwarten.

Schlüsselwörter

Nierenzellkarzinom · Rezidiv · Adjuvante Therapie · Nephrektomie · „Vascular endothelial growth factor“

Why have tyrosine kinase inhibitors failed in the adjuvant situation and do checkpoint inhibitors make more sense?

Abstract

In view of a considerable risk of recurrence especially in patients with a high-risk profile after organ-sparing surgery or nephrectomy, adjuvant treatment seems to make sense in renal cell carcinoma. After the failed attempts using older immunotherapeutics or vaccination therapies, new hope was put in the panel of targeted VEGF/R inhibitors. But the results from these studies published so far are also disappointing. In this context the instruments for selecting the best

suitable patients for adjuvant trials have to be discussed. It remains to be seen whether using the same selection criteria as in ongoing trials with checkpoint inhibitors will show better results.

Keywords

Renal cell carcinoma · Recurrence · Adjuvant therapy · Nephrectomy · Vascular endothelial growth factor

In der IMmotion 150-Studie, eine Phase-II-Studie mit 305 Patienten, hatte sich der PD-L1-Inhibitor („programmed cell death ligand 1“) Atezolizumab mit oder ohne Bevacizumab vs. Placebo in der Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom bewährt. Die Monotherapie mit Atezolizumab ergab eine Gesamtansprechrate von 25 % mit 11 % kompletten und 14 % partiellen Remissionen. Grad-3/4-Nebenwirkungen traten in 17 % auf, wobei sie in 3 % zum Abbruch der Therapie führten [17].

Die IMmotion-010-Studie untersucht nun den Einsatz von Atezolizumab in der adjuvanten Situation. Aufgenommen werden können Patienten ($n = 664$) mit hohem Rezidivrisiko eines klarzelligen oder sarkomatoiden Nierenzellkarzi-

noms (pT2 G4, pT3a G3-4, pT3b/c G1-4, pT4 G1-4, pN0, M0 oder pTx G1-4, pN+, M0). Eine Lymphadenektomie wird gefordert. Atezolizumab (1200 mg i.v.) wird alle 3 Wochen verabreicht über insgesamt 1 Jahr. Es erfolgt eine doppelblinde Randomisation gegen Placebo. Stratifiziert wird nach Stadium und PD-L1-Status. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben. In einem Begleitprogramm soll die Assoziation zwischen Rezidiv und möglichen Biomarkern hinsichtlich Prognose und Prädiktion untersucht werden. Studienbeginn war 03/2017.

Die Kombination des PD-1-Inhibitors Nivolumab und des CTLA-4-Inhibitors („cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4“) Ipilimumab war bereits

Tab. 1 Nomogramme zur Risikoklassifikation

ASSURE-Studie	S-TRAC-Studie	Protect-Studie
pT1b G3-4, pN0, M0	pT3/4 G1-4, pN0, M0	pT2 G3-4, pN0, M0
pT2-4 G1-4, pN0, M0	pT1-4 G1-4, pN+, M0	pT3/4 G1-4, pN0, M0
pT1-4 G1-4, pN+, M0	–	pT1-4 G1-4, pN+, M0

ASSURE „Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma“, S-TRAC „Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Carcinoma“, Protect „Prostate Testing for Cancer and Treatment“

Tab. 2 Häufigste Nebenwirkungen von Atezolizumab (IMmotion 150), Nivolumab/Ipilimumab (CheckMate 214) und Pembrolizumab (KEYNOTE 427)

Atezolizumab	Nivolumab/Ipilimumab		Pembrolizumab		
	Alle Grade/ Grad 3–5 (%)	Alle Grade/ Grad 3–5 (%)	Alle Grade/ Grad 3–5 (%)	Alle Grade (%)	
Fatigue	48/1	Fatigue	37/4	Fatigue	29
Fieber	24/1	Juckreiz	28/<1	Juckreiz	28
Hautausschlag	20/1	Diarrhö	27/4	Diarrhö	23
Übelkeit	19/–	Übelkeit	20/2	Arthralgie	14
Diarrhö	18/–	Hypothyreo- idismus	16/<1	Hypothy- reoidis- mus	13
Kopfschmerzen	15/–	Appetitlosigkeit	14/1		
Obstipation	14/–				
Appetitlosigkeit	10/–				

IMmotion 150 Atezolizumab Mono in der Erstlinie beim metastasierten Nierenzellkarzinom
CheckMate 214 Nivolumab/Ipilimumab in der Erstlinie beim metastasierten Nierenzellkarzinom
KEYNOTE 427 Pembrolizumab Mono in der Erstlinie beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom

in der Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit intermediärem und hohem Risikoprofil erfolgreich. Bei der CheckMate 214 handelte sich um eine Phase-III-Studie mit 1096 Patienten, davon 847 mit intermediärem und hohem Risikoprofil. Randomisiert wurde gegen Sunitinib. Die primären Endpunkte bezogen sich nur auf Patienten mit intermediärem und hohem Risikoprofil. Die Gesamtansprechrate von 42% (9% CR [„complete response“], 32% PR [„partial response“]) war signifikant höher im Vergleich mit der von Sunitinib mit 27% ORR („overall response rate“, 1% CR, 25% PR). Gleichfalls signifikant besser waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben mit 11,6 Monaten und einem noch nicht erreichten medianen Gesamtüberleben für die Kombination Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich mit 8,4 und 26 Monaten für Sunitinib. Grad-3/4-Nebenwirkungen traten unter der Immunkombination in 46% und unter Sunitinib in 63% auf. Am häufigsten waren Fatigue und Diarrhö mit jeweils 4% unter

Nivolumab/Ipilimumab und Hypertension mit 16%, Fatigue und Hand-Fuß-Syndrom mit jeweils 9% sowie Diarrhö mit 5% unter Sunitinib. Dennoch war die Abbruchrate unter der Immuntherapie mit 22% gegenüber 12% unter Sunitinib deutlich höher. Immunvermittelte Grad-3/4-Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von 3–5% waren Hepatitis, Diarrhö, Kolitis, Hautrötungen, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis. 60% der Patienten brauchten eine systemische Kortikoidtherapie. Therapiebedingte Todesfälle traten unter Sunitinib in 4 Fällen (3-mal kardial bedingt, einmal Multiorganversagen) und unter der Immunkombination in 7 Fällen (3-mal pulmonal bedingt, 2-mal gastrointestinal bedingt, einmal hepatisch bedingt und einmal ungeklärt) auf [18].

In die adjuvante Studie (CheckMate 914) können Patienten ($n = 800$) mit überwiegend klarzelligem Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie oder organerhaltender Nierentumorresektion mit pT2aG3-4N0M0, pT2b-4G1-4, pN0, M0 und pT1-4 G1-4, pN+, M0 eingeschlos-

sen werden. Nivolumab (240 mg i.v.) wird 12-mal im Abstand von 2 Wochen verabreicht, Ipilimumab (1 mg/kg i.v.) 4-mal im Abstand von 6 Wochen. Randomisiert wird gegen Placebo. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben. Die Studie hat Mitte 2017 begonnen.

In einer dritten adjuvanten Studie (KEYNOTE 564) wird Pembrolizumab, ebenfalls ein PD-1-Inhibitor („programmed-death 1“), getestet. In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie sollen 950 Patienten mit Zustand nach Nephrektomie oder organerhaltender Resektion eines hellzelligen Nierenzellkarzinoms aufgenommen werden, deren Histologie ein pT2G4- oder sarkomatoides Nierenzellkarzinom, ein pT3/4 G1-4, pN0, M0- oder pT1-4 G1-4 pN+-Befund ergab. Pembrolizumab wird in der üblichen Dosierung von 200 mg i.v. alle 3 Wochen über 1 Jahr appliziert. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben. Die Studie startete ebenfalls im Sommer 2017. Auch Pembrolizumab (KEYNOTE 427) hatte in der Erstlinie beim metastasierten Nierenzellkarzinom positive Ergebnisse erbracht. Das Gesamtansprechen betrug 38,2% mit 2,7% kompletten und 35,5% partiellen Remissionen und bei intermediärem/hohem Risikoprofil 42% Gesamtansprechen mit 2,9% kompletten Remissionen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,7 Monate, das Gesamtüberleben war noch nicht erreicht. Grad-3/4-Nebenwirkungen traten in 22,7% der Fälle auf. Die häufigsten Nebenwirkungen mit einer Inzidenz >10% waren Juckreiz (27,3%), Fatigue (24,5%), Diarrhö (19,1%), Hautrötungen (15,5%), Arthralgie (12,7%) und Hypothyreoidismus (10%). Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen (alle Grade) waren Hypothyreoidismus (10,9%), Hyperthyreoidismus (4,5%), Pneumonitis (4,5%), Kolitis (2,7%), Hepatitis (1,8%), schwere Hautreaktionen (1,8%) und Myositis (1,8%). Es gab einen durch eine Pneumonitis bedingten therapieassoziierten Todesfall [19].

Molekulargenetisch basierte Ansätze für die Patienten-selektion

Neue Ansätze, um Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko zu ermitteln, könnten mittels molekulargenetischer Analysen erfolgen. So entwickelten Rini et al. [20] ein Biomarker-Assay mit 16 Genen, die mit der Angiogenese, dem Zellwachstum und der Zellteilung, Immunantworten und Entzündungsreaktionen assoziiert sind. Grundlage hierfür waren die Daten von 1000 nephrektomierten Patienten. Das Assay erwies sich als prädiktiv für das krankheitsspezifische, das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben.

Hiermit gelang es, Hochrisikotumoren im Stadium I-II sowie auch Niedrigrisikotumoren im Stadium II-III zu differenzieren. Mittels dieses Assay wurde die Patientenpopulation der S-TRAC-Studie untersucht. Auch hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Rezidivscore und dem krankheitsfreien Überleben sowie der Zeit bis zum Rezidiv. Interessanterweise wären 20% der in der S-TRAC-Studie als Hochrisikopatienten eingestufte Teilnehmer mittels des Assays als Patienten mit geringem Rezidivrisiko klassifiziert worden [21].

Fazit für die Praxis

- Aktuell wird keine adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom empfohlen.
- Es gibt aber Hinweise, dass eine solche Therapie bei wirklichen Hochrisikopatienten sinnvoll sein kann.
- Neben den fraglich richtigen Auswahlkriterien der Patienten für eine adjuvante Therapie spielt die Toxizität der eingesetzten Substanzen eine Rolle für das bisherige Versagen dieses Ansatzes.
- Als wichtige Selektionskriterien werden möglicherweise genetische Charakteristika der Tumoren Bedeutung gewinnen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Susanne Krege

Klinik für Urologie, Kinderurologie und urologische Onkologie, Ev. Kliniken Essen Mitte, Huysens Stiftung
Henricistr. 92, 45136 Essen, Deutschland
s.krege@kem-med.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Krege hat Vortrags- und Beratungshonorare erhalten von den Firmen Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, MSD, Roche und Takeda.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Kim SP, Weight CJ, Leibovich BC et al (2011) Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology* 78:1101–1106
2. Babaian KN, Kim DY, Kenney PA et al (2015) Preoperative predictors of pathological lymph node metastasis in patients with renal cell carcinoma undergoing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 193:1101–1107
3. Bai Y, Li S, Jia Z et al (2018) Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Urol Oncol* 36(79):e1–79.e10
4. Lenis AT, Donin NM, Johnson DC et al (2018) Adjuvant therapy for high risk localized kidney cancer—emerging evidence and future clinical trials. *J Urol* 199:43–52
5. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al (2016) Adjuvant sunitinib or sorafenib for high risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 387:2008–2016
6. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al (2016) Adjuvant sunitinib in high risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 375:2246–2254
7. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ et al (2018) Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol* 73:62–68
8. Haas NB, Manola J, Dutcher JP et al (2017) Adjuvant treatment of high-risk clear cell renal cancer Updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 3:1249–1252
9. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al (2017) Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 35:3916–3922
10. Kourie HR, Bakouny Z, Eid R et al (2018) The merit of tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant setting of high-risk renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Future Oncol* 14:829–835
11. Frank I, Blute ML, Cheville JC et al (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN Score. *J Urol* 168:2395–2400
12. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al (2003) Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 97:1663–1671
13. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al (2004) Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 22:3316–3322
14. Bellmunt J, Dutcher J et al (2013) Targeted therapies and the treatment of non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 24:1730–1740
15. Hanahan D, Folkman J (1996) Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86:353–364
16. Chism DD, Rathmell WK (2016) Kidney cancer: rest ASSURED, much can be learned from adjuvant studies in renal cancer. *Nat Rev Nephrol* 12:317–318
17. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M et al (2016) Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol* 34:833–842
18. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al (2018) Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277–1290
19. McDermott DF et al (2018) Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol*. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500
20. Rini B, Goddard A, Knezevic D et al (2015) A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localized renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol* 16:676–685
21. Escudier B, Rini B, Martini JF et al (2017) Phase 3 trial of adjuvant sunitinib in patients with high risk renal cell carcinoma (RCC): validation of the 16-gene Recurrence Score in stage III patients. *J Clin Oncol*. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4508