

Metastasiertes Nierenzellkarzinom – eine Übersicht über die aktuellen Erstlinientherapien

T. Hilser¹, C. Darr², V. Grünwald³

¹Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen (AÖR); ²Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Essen (AÖR); ³Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Schwerpunkt interdisziplinäre Uroonkologie, Klinik für Urologie und Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen (AÖR)

Das Nierenzellkarzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten malignen Tumoren bei steigender Inzidenz. Die medikamentöse Therapie ist hierbei den fortgeschritten metastasierten oder rezidivierten Tumoren vorbehalten.

Therapieoptionen

Tyrosinkinase- (TKI) und Checkpoint-Inhibitoren (CPI) sind Meilensteine der medikamentösen Therapie des fortgeschrittenen/ metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC). In den letzten Jahren sind vor allem CPI-basierte Kombinationen entwickelt worden und haben zu einem radikalen Wandel der Tumorthherapie des RCC geführt. Aktuell existieren fünf zugelassene Erstlinienkombinationen: Axitinib/ Pembrolizumab, Axitinib/ Avelumab, Cabozantinib/ Nivolumab, Ipilimumab/ Nivolumab und Lenvatinib/ Pembrolizumab. Die entsprechenden Zulassungsstudien haben sich zwar auf die Selektion ähnlicher Patientenkollektive konzentriert, trotzdem unterscheiden sich die Patientenpopulationen der Studien und erschweren damit den Vergleich der Ergebnisse untereinander. Sowohl die Zusammensetzung der Risikogruppen als auch die Nachbeobachtungszeit variieren und beeinflussen das Ergebnis der Studien.

► Tabelle 1 (S.10) demonstriert die aktuellen Daten der zugelassenen Kombinationstherapien in der Erstlinie. Die Kombinationstherapie mit Ipilimumab/ Nivolumab ist die einzige TKI-freie CPI-Kombination und wurde in der **CheckMate-214** mit Sunitinib verglichen. Bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor

konnten sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Gesamtansprechrate eine signifikante Verbesserung gegenüber Sunitinib nachgewiesen werden [1]. CheckMate-214 ist die älteste Kombinationsstudie mit der längsten Nachbeobachtung von nun 60 Monaten. In diesem letzten Bericht wurde das mediane Gesamtüberleben erreicht und betrug 55,7 vs. 38,4 Monate (HR: 0,72 [95%-KI: 0,62–0,85]; $p < 0,0001$) zugunsten der Kombinationstherapie [2].

In der **KEYNOTE-426**-Studie wurde die Substanzkombination Pembrolizumab/ Axitinib mit Sunitinib verglichen. In dem 42-monatigen Follow-Up zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Pembrolizumab/ Axitinib gegenüber Sunitinib mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 15,7 vs. 11,1 Monaten (HR 0,68 [95%-KI: 0,58–0,80]; $p < 0,0001$) und einer Gesamtansprechrate von 59,3 % (komplette Remission [CR] 10 %) vs. 39,6 % (CR 3,5 %) [3].

Die Wirksamkeit der Kombination Avelumab/ Axitinib wurde in der **JAVELIN-Renal-101**-Studie untersucht. Hierbei zeigte sich bei einem Follow-Up von 19 Monaten ein signifikanter Vorteil beim medianen PFS (13,3 vs. 8,0 Monate; HR: 0,69 [95%-KI: 0,57–0,83]; $p < 0,001$) und

im Gesamtansprechen (55,9 % vs. 27,2 %) für die CPI-Therapie [4]. Das Gesamtüberleben konnte das Signifikanzniveau noch nicht erreichen, reife Überlebensdaten wurden noch nicht berichtet.

Die **CheckMate-9ER**-Studie untersuchte die Kombination Cabozantinib plus Nivolumab gegenüber Sunitinib, ebenfalls in der Erstlinie. Das progressionsfreie Überleben war mit 16,6 Monaten vs. 8,3 Monaten signifikant zugunsten der Kombinationstherapie verlängert (HR 0,51 [95%-KI: 0,46–0,68]; $p < 0,001$) [5]. Die aktuelle Publikation konnte reife Überlebensdaten mit einem Median von 37,7 vs. 34,3 Monaten zugunsten der CPI-Kombination berichten (HR 0,70 [95%-KI: 0,55–0,90]; $p = 0,0043$) [6].

Die jüngste Kombinationsstudie ist die **CLEAR**-Studie. Hier wurde die Wirksamkeit von Lenvatinib und Pembrolizumab gegenüber Sunitinib getestet. Mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 23,9 vs. 9,2 Monaten (HR 0,39 [95%-KI: 0,32–0,49]; $p < 0,001$) zeigte sich die Kombinationstherapie Sunitinib überlegen. Aufgrund der bislang noch kurzen Nachbeobachtung sind die Mediane für das Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Allerdings ist auch hier in der Zwi-