

7. Oberbayerische Interdisziplinäre Nephrologietagung

Moderne medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

G. Puchtler
Medizinische Klinik II Klinikum Rosenheim

Epidemiologie

- ca. 2% aller malignen Tumoren
- in Deutschland ca. 10.000 Neuerkrankungen/Jahr (Inzidenz mit steigender Tendenz)
- ca. 6500 Todesfälle/Jahr
- primäre Metastasierung in ca. 20% (v.a. Lunge, Skelett, LK)
- 1- Jahres- Überlebensrate ohne Therapie ca. 15%

Histologische Subtypen

1. Klarzellig 70-80%

2. Papillär 10-15%

3. Chromophob 3-5%

Prognose

- Zeit vom Primärtumor bis zum Auftreten der Metastasen <1 Jahr
- Schlechter Performance-Status (Karnofsky <80%= Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome)
- Niedriges Hämoglobin (< unterer Normwert)
- Hohes korrigiertes Kalzium (>2,5 mmol/l)
- Hohe LDH (>1,5x oberer Normwert)

Risikopunkte	medianes Überleben
0	30 Monate
1 oder 2	14 Monate
3 oder mehr	5 Monate

Chemotherapieära

Jedwede Form von Chemotherapie zeigt beim Nierenzellkarzinom ein objektives Ansprechen zwischen 0-15%

Immuntherapieära

Therapie	Responserate	Autor
Interferon alpha	20%	Tannir et al. 2006
Interleukin 2	20%	Motzer et al. 2000
Interleukin 2, Interferon alpha, 5 FU	30%	Atzpodien et al. 2004

Dennoch gibt es eine kleine Anzahl von Patienten, die lang anhaltende Remissionen unter Interleukin-/Interferon- basierter Immuntherapie erreichen

Grundsätzliche Wertung

Die alleinige Immuntherapie oder Immunchemotherapie basierend auf IFN, IL-2 und 5 FU ist mit Einführung der targeted therapy ohne weitere Bedeutung

Welche modernen Medikamente und Wirkprinzipien stehen zur Verfügung?

Monoklonale Antikörper:

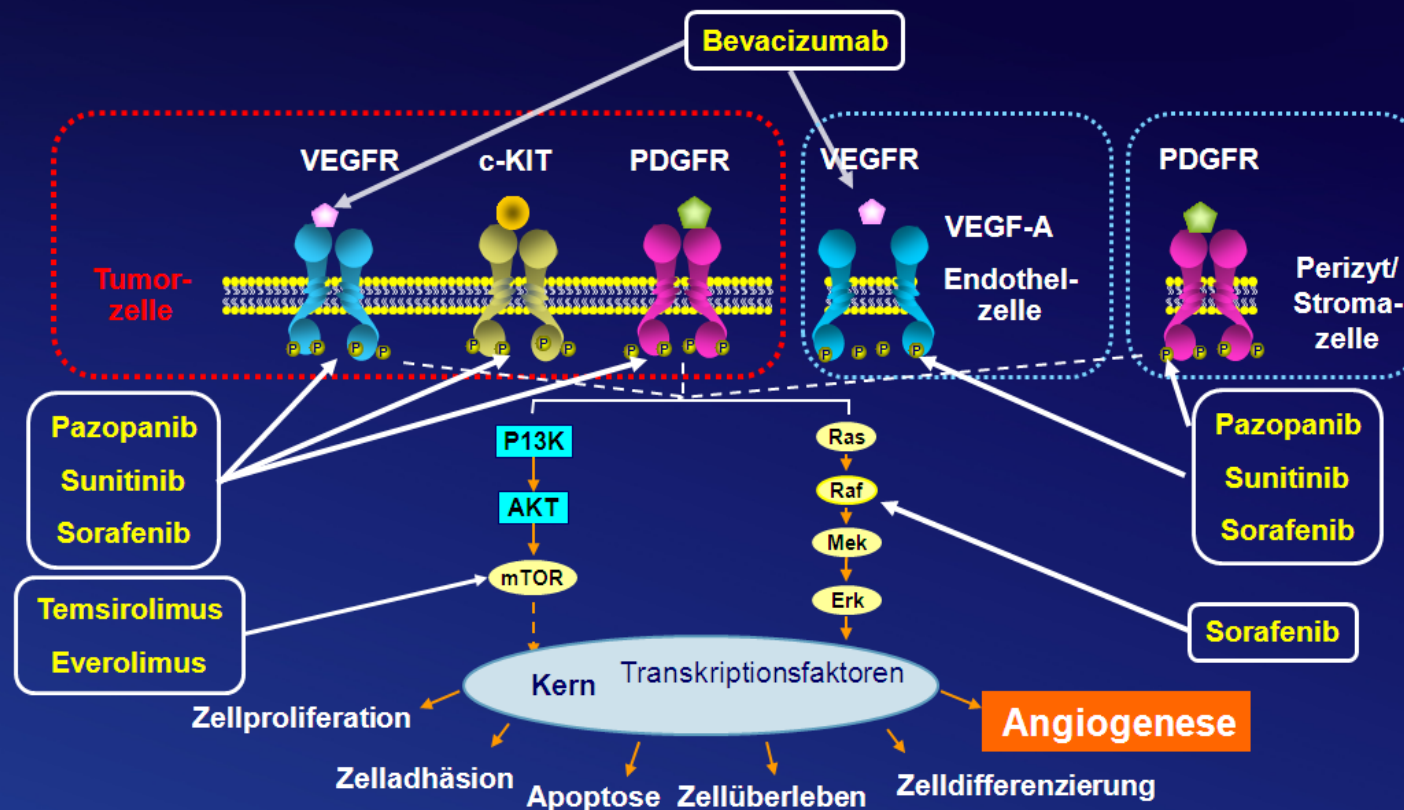
Bevacizumab	(Avastin)	VEGF-AK, extrazellulär
-------------	-----------	------------------------

Small molecules

Sunitinib	(Sutent)	Multikinaseinhibitor
Pazopanib	(Votrient)	Multikinaseinhibitor
Sorafenib	(Nexavar)	Multikinaseinhibitor
Temsirolimus	(Torisel)	m TOR Inhibitor
Everolimus	(Afinitor)	m TOR Inhibitor

Wirkmechanismus der modernen Therapieprinzipien

Die Angiogenese als Target von Krebstherapien¹⁻⁷



1. Rini. *Clin Cancer Res* 2007;13:1098–106; 2. Faivre et al. *Nat Rev Drug Disc* 2007;6:734–45; 3. Homsy and Daud. *Cancer Control* 2007;14:285–94; 4. Andrae et al. *Genes Dev* 2008;22:1276–312; 5. Kerbel. *N Engl J Med* 2008;358:2039–49; 6. Sonpavde et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:253–61; 7. Ma and Adjei. *CA Cancer J Clin* 2009;59:111–37.

Bevacizumab (Avastin)



Bevacizumab (Avastin)+Interferon alpha

VEGF-AK extrazellulär first line

	Progressionsfreie Zeit	Remissionsrate	Gesamtüberleben
Bevacizumab/ Interferon	10,2 Monate	31%	22,9 Monate
Interferon	5,4 Monate	13%	20,6 Monate

Offen bleibt die Interferondosis (9 MIU 3x/Woche)

Escudier et al., JCO 2009

Bevacizumab (Avastin)+Interferon alpha

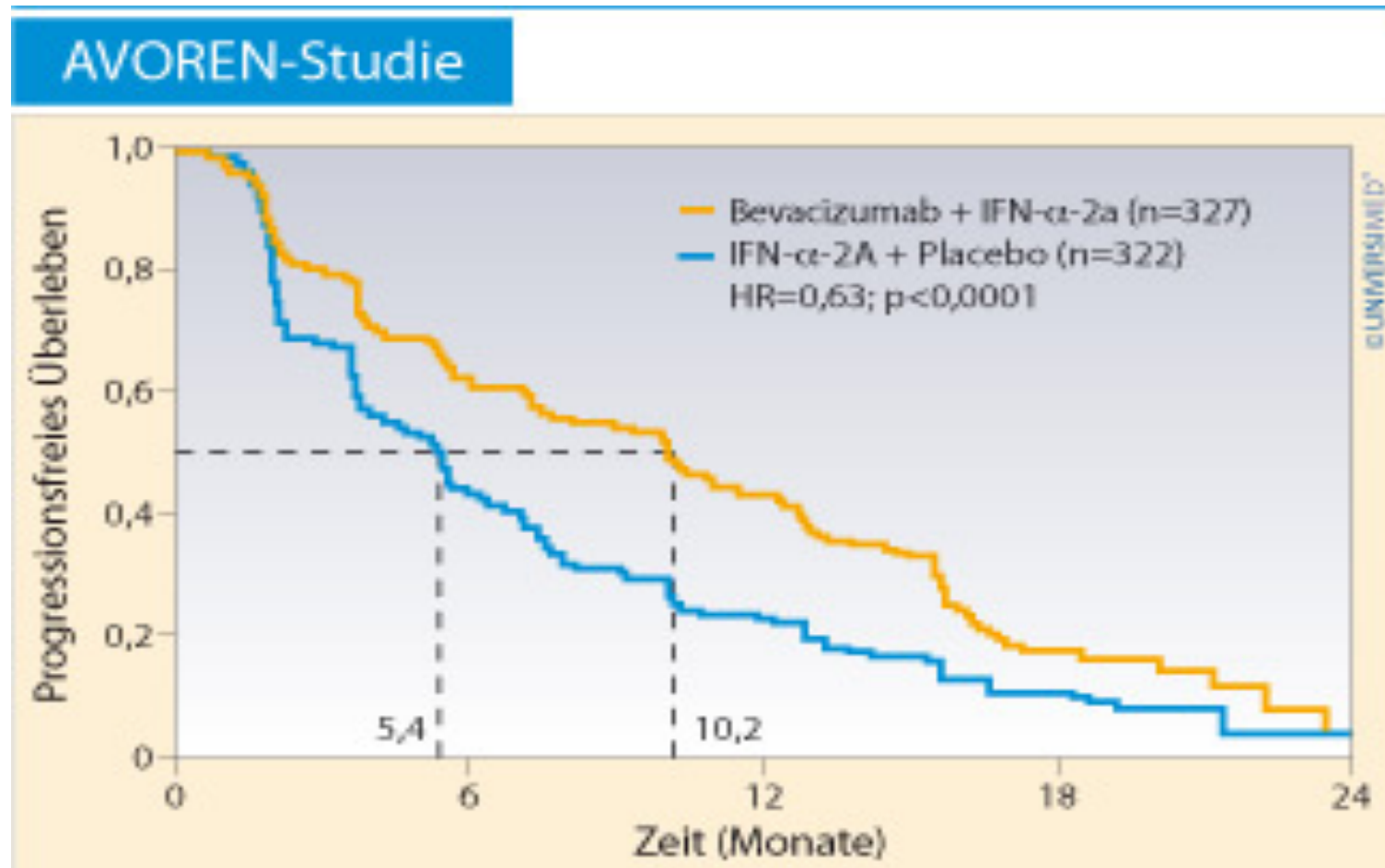


Abb. 1: Bevacizumab plus Interferon- α -2a verbessert das progressionsfreie Überleben signifikant auf über 10 Monate¹

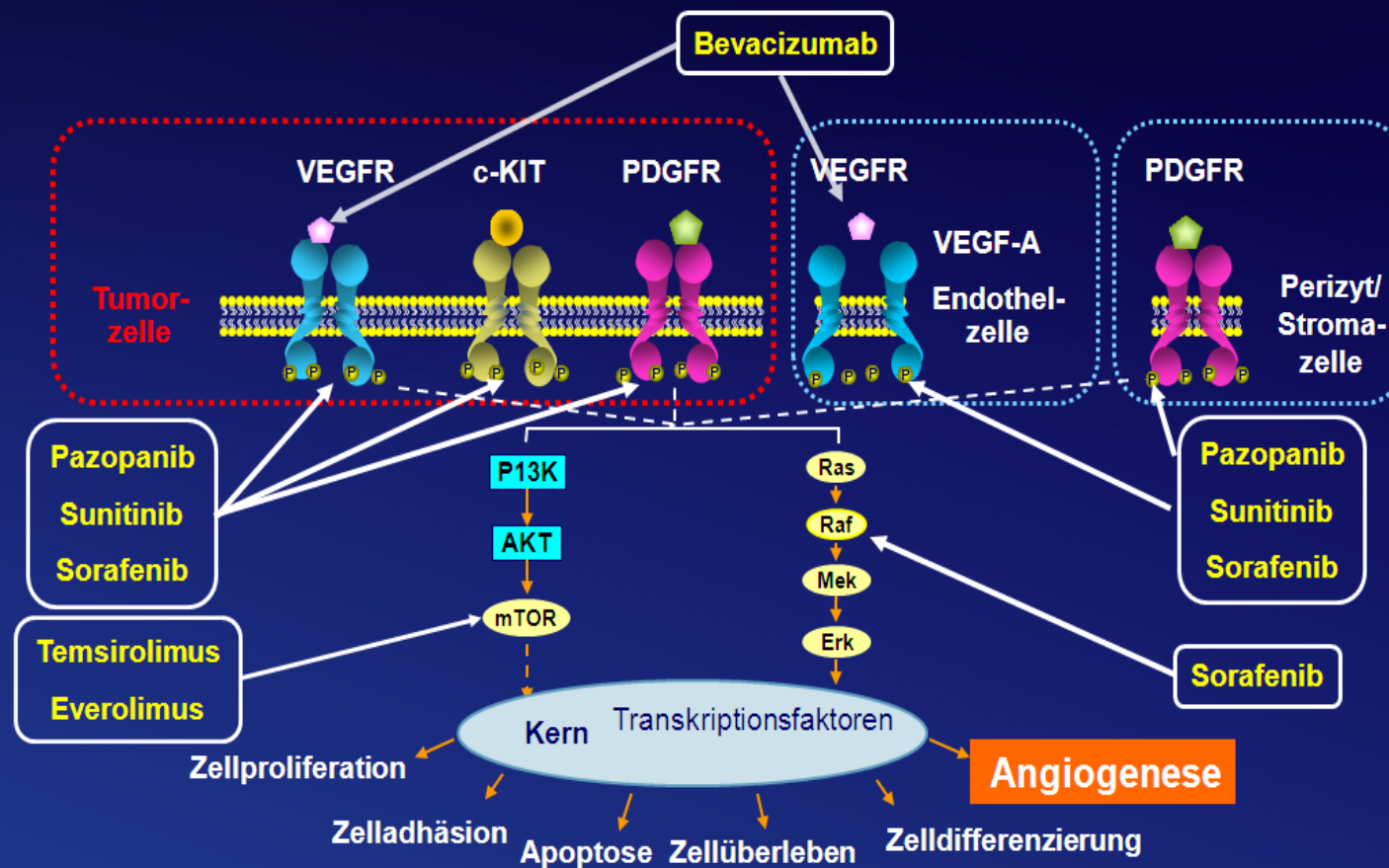
Sunitinib (Sutent)

Multikinaseinhibitor first line

	Progressionsfreie Zeit	Remissionsrate	Overall survival
Sunitinib	11 Monate	47%	26,4 Monate
IFN alpha	5 Monate	12%	21,8 Monate

Motzer et al. 2007, NEJM

Die Angiogenese als Target von Krebstherapien¹⁻⁷



1. Rini. *Clin Cancer Res* 2007;13:1098–106; 2. Faivre *et al. Nat Rev Drug Disc* 2007;6:734–45; 3. Homsy and Daud. *Cancer Control* 2007;14:285–94; 4. Andrae *et al. Genes Dev* 2008;22:1276–312; 5. Kerbel. *N Engl J Med* 2008;358:2039–49; 6. Sonpavde *et al. Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:253–61; 7. Ma and Adjei. *CA Cancer J Clin* 2009;59:111–37.

Sunitinib (Sutent)

Progressionsfreies Überleben

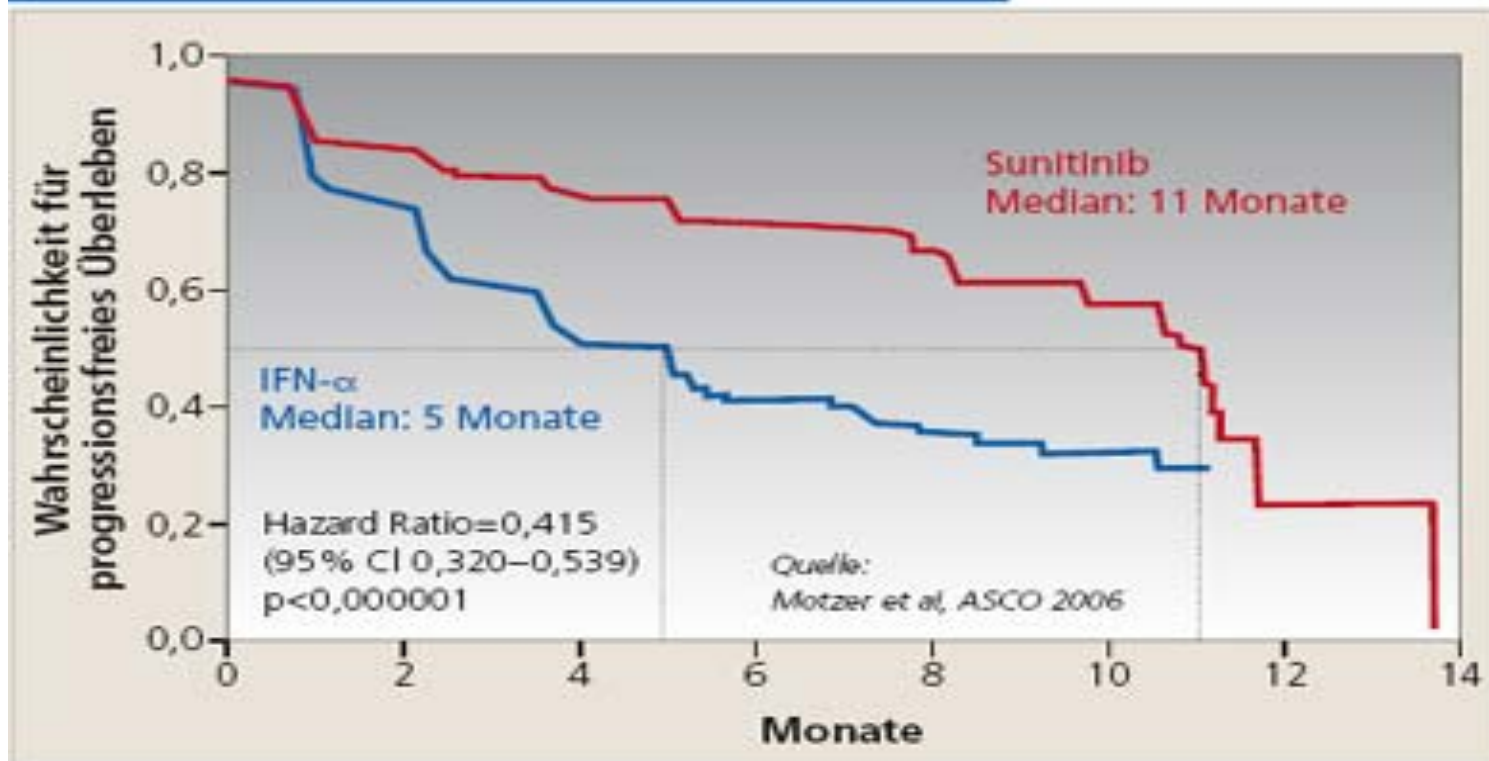


Abb.: Vergleich Sunitinib vs. IFN α beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Pazopanib (Votrient)

Multikinaseinhibitor, first line

First line → nicht vorbehandelte Patienten

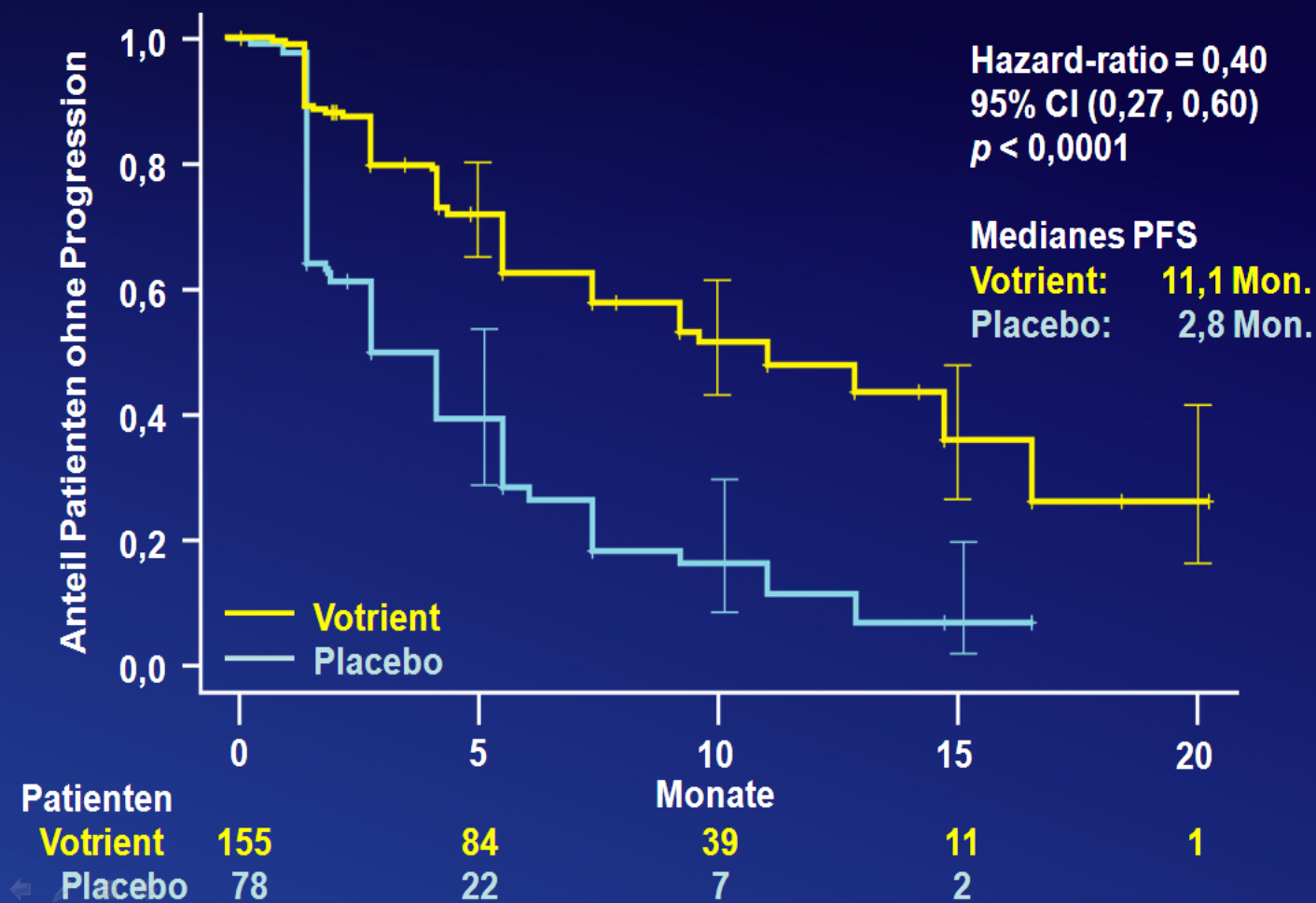
	Progressionsfreie Zeit
Pazopanib	11,1 Monate
Placebo	2,8 Monate

Second line → IFN vorbehandelte Patienten

	Progressionsfreie Zeit
Pazopanib	7,4 Monate
Placebo	4,2 Monate

Sternberg et al, JCO 2009

Votrient verlängert das PFS signifikant bei 1st-line Patienten



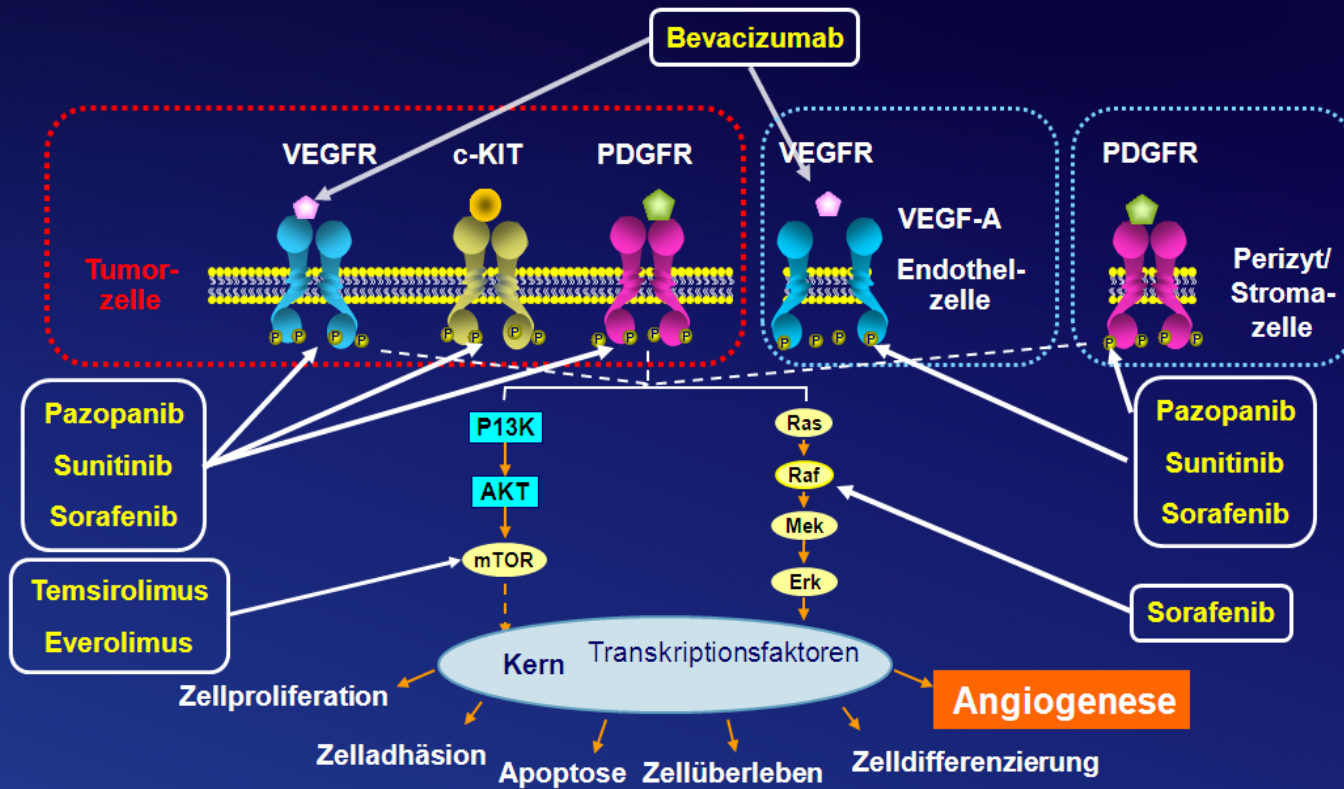
Temsirolimus (Torisel)

m TOR Inhibitor, first line

Erstlinientherapie bei poor risk
(Motzer score >2)

Nichtklarzellige Histologie

Die Angiogenese als Target von Krebstherapien¹⁻⁷



1. Rini. *Clin Cancer Res* 2007;13:1098–106; 2. Faivre *et al. Nat Rev Drug Disc* 2007;6:734–45; 3. Homsy and Daud. *Cancer Control* 2007;14:285–94; 4. Andrae *et al. Genes Dev* 2008;22:1276–312; 5. Kerbel. *N Engl J Med* 2008;358:2039–49; 6. Sonpavde *et al. Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:253–61; 7. Ma and Adjei. *CA Cancer J Clin* 2009;59:111–37.

Temsirolimus (Torisel)

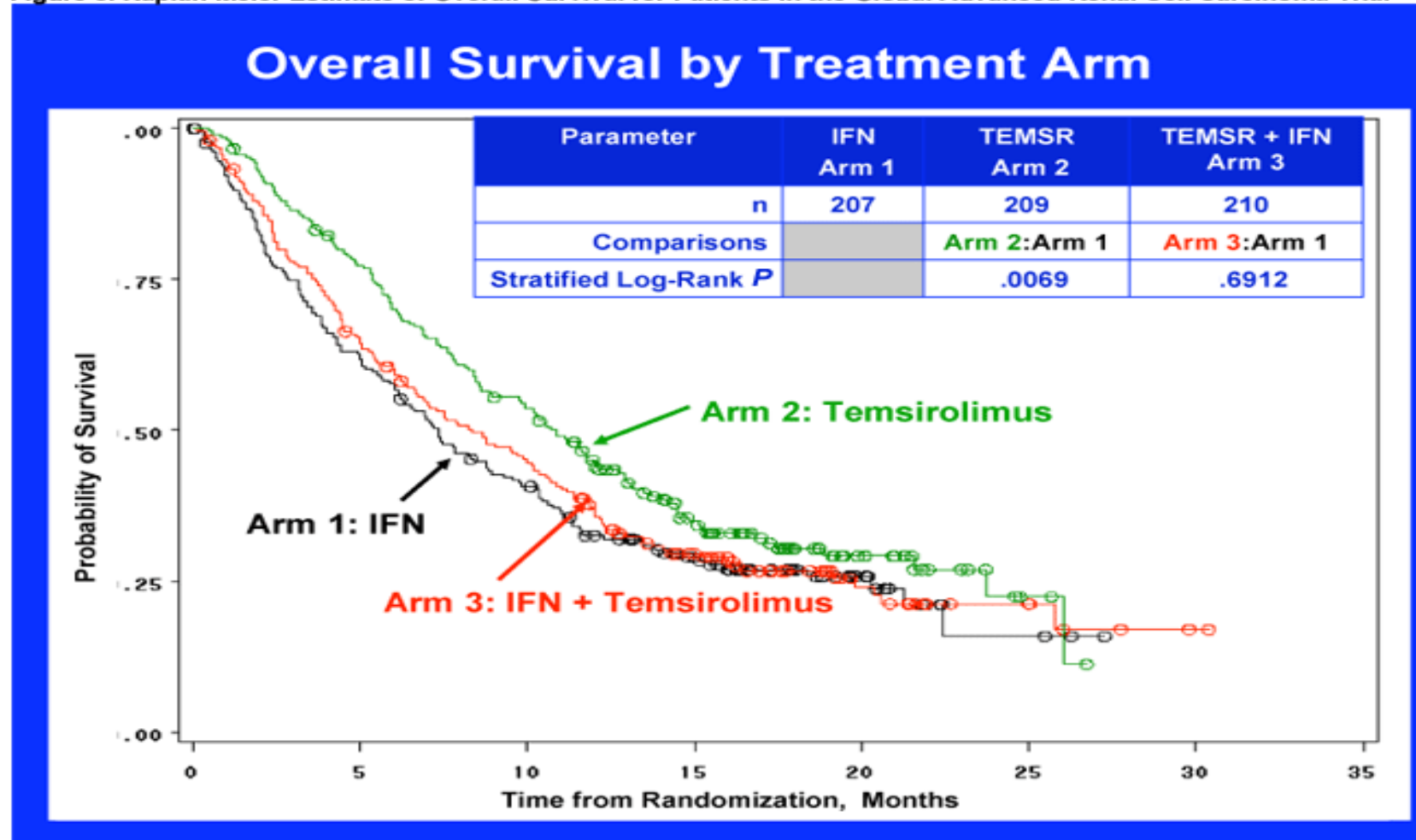
poor risk (Motzer score > 2)

	Medianes Überleben
Temsirolimus	10,9 Monate
IFN alpha	7,3 Monate

Hudes et al. NEJM 2007

Temsirolimus (Torisel)

Figure 3. Kaplan-Meier Estimate of Overall Survival for Patients in the Global Advanced Renal Cell Carcinoma Trial



IFN = interferon; TEMSR = temsirolimus

Sorafenib (Nexavar)

Multikinaseinhibitor, Second line nach IFN-Versagen

	Progressionsfreie Zeit	Medianes Überleben
Sorafenib	5,5 Monate	19,3 Monate
Placebo	2,8 Monate	14,3 Monate

Eisen et al., Eur Urol, 2007

Everolimus (Afinitor)

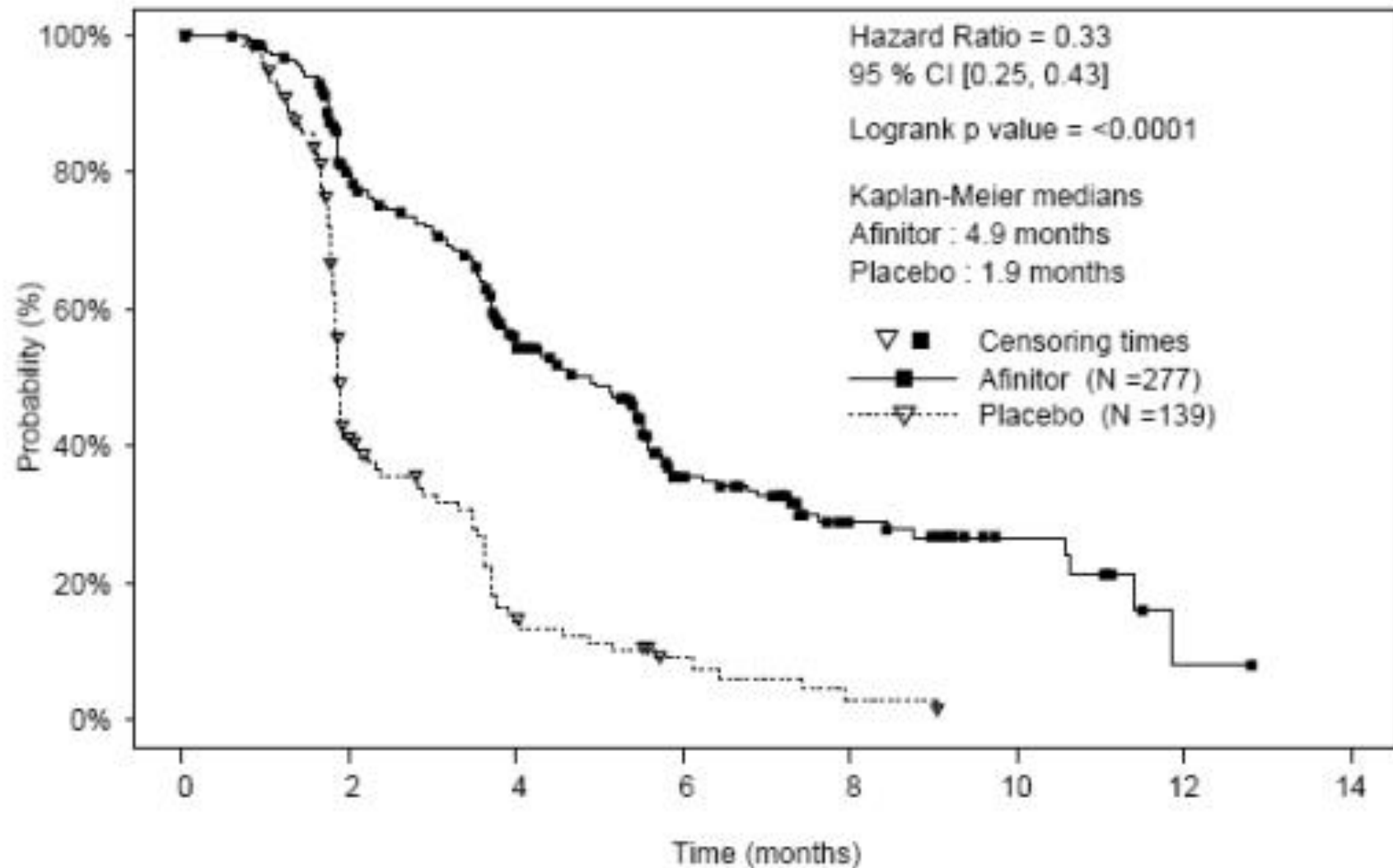
mTOR Inhibitor second line

	Progressionsfreie Zeit
Everolimus	4,9 Monate
Placebo	1,9 Monate

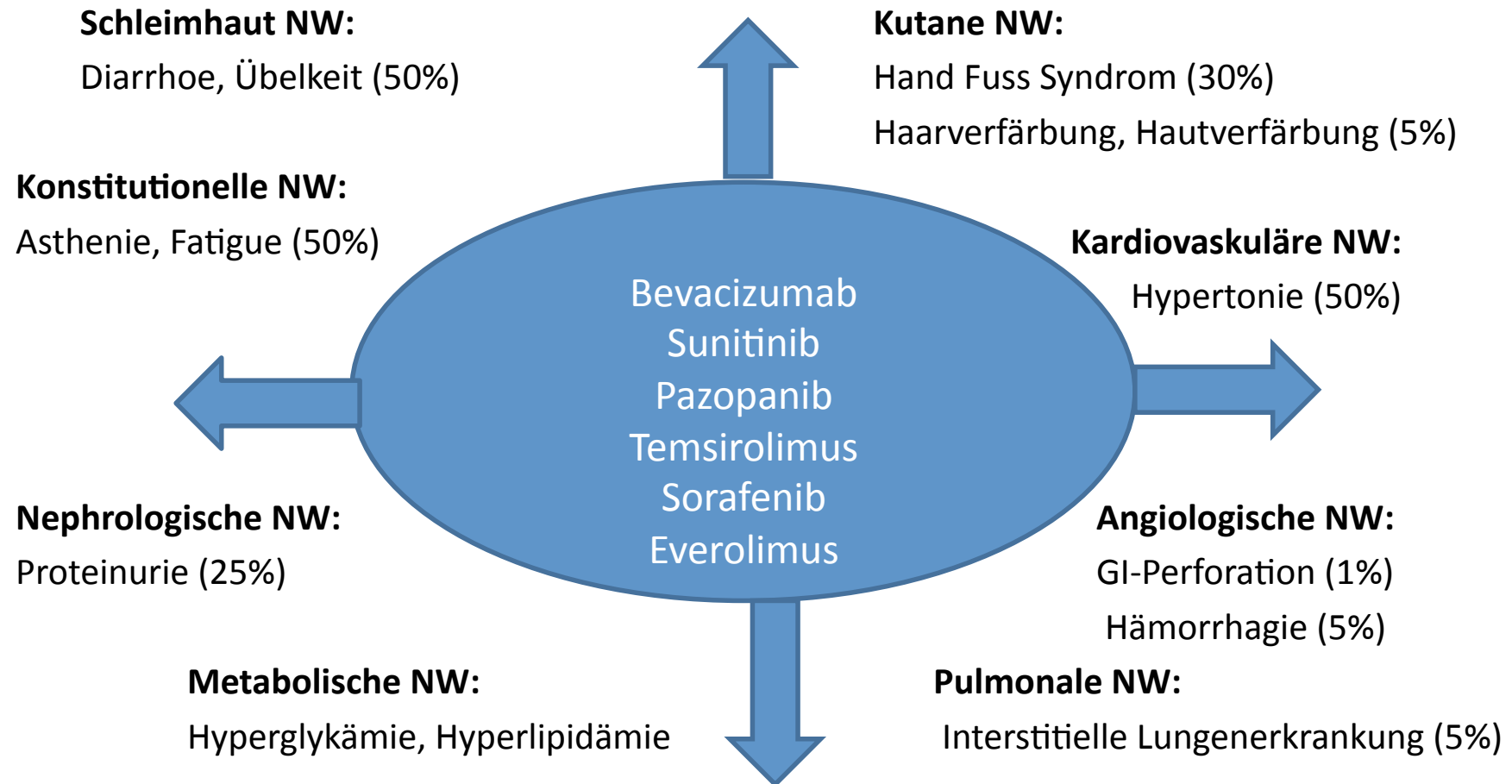
- **Nachteil, in der Praxis oft 3. Linie**

Kay et al. Eur Urol 2009

Everolimus (Afinitor)



Neue Medikamente neue Nebenwirkungen



Neue Medikamente neue Nebenwirkungen



Ökonomische Aspekte

Bevacizumab:	ca.	6800 €/Monat
Sunitinib:	ca.	7200 €/Monat
Pazopanib:	ca.	4700 €/Monat
Temsirolimus:	ca.	3900 €/Monat
Sorafenib:	ca.	5300 €/Monat
Everolimus:	ca.	4700 €/Monat

Algorithmus für die systemische Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Histologie	Risikogruppe	Standard	Option
Klarzellig first line	Gut oder intermediär	Sunitinib Bevacizumb + IFN Pazopanib	Zytokine (Hochdosis)
	Schlecht	Temsirolimus	Sunitinib
Klarzellig second line	Nach Zytokintherapie	Sorafenib	Sunitinib
	Nach TKI Therapie	Everolimus	
Nicht klarzellig			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib

Zusammenfassung

- Die alleinige Immun-oder Chemotherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist Vergangenheit
- Die first line Therapie der Wahl bei low und intermediate risk Patienten ist die Behandlung mit Sunitinib oder Bevacizumab oder Pazopanib
- Die first line Therapie der Wahl bei poor risk Patienten ist die Behandlung mit Temsirolimus

Zusammenfassung

- Für die second-line Therapie mit Progress nach Interferon ist die Behandlung mit Sorafenib empfohlen.
- Everolimus verlängert im second line Ansatz nach Versagen eines Tyrosinkinasehemmers das progressionsfreie Überleben.
- Beim metastasierten Nierenzellkarzinom verlängern Sunitinib, Sorafenib und Temsirolimus sowohl das Gesamtüberleben wie das progressionsfreie Überleben

Zusammenfassung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit