

27. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

Nierenzellkarzinom – State of the Art



Prof. F. Stenner

Achtzig Prozent der Nierenzellkarzinome (NKZ) sind klarzellig, 12% vom papillären Typ, 5% chromophob und 3% onkozytär. Das NKZ ist eine heterogene Krankheit, die aus einer Anzahl verschiedener Krebsarten besteht, mit unterschiedlichen Histologien, klinischen Verläufen, therapeutischen Reaktionen und molekularen Signalwegen. Die Stadien reichen von I (<7 cm) bis IV (metastatisch), mit einem Überleben von 81% (Stadium I) bis 8% (Stadium IV).

Entsprechend den **ESMO-Guidelines** gilt:

Eine partielle Nephrektomie für die Behandlung aller T1-Tumore, wenn negative Margen erhalten sind und das Risiko einer Morbidität akzeptabel ist (III, C).

Die laparoskopische radikale Nephrektomie ist die bevorzugte Option für die Behandlung von organbeschränkten NKZ (Stufen T1T2N0N × M0 →, wenn eine partielle Nephrektomie nicht möglich ist (II, B).

Routine-Adrenalectomie und Lymphknotendisektion sind nicht für alle radikalen Nephrektomien erforderlich (III, D).

Die offene radikale Nephrektomie mit dem Ziel, negative Ränder zu erhalten, ist immer noch der Standard der Pflege für lokal fortgeschrittene NKZ (II, C).

Ablative Behandlungen sind Optionen bei Patienten mit kleinen kortikalen Tumoren (≤3 cm) und Alter >70 Jahre, hohes chirurgisches Risiko, einsame Niere, kompromittierte Nierenfunktion, erbliche RCC oder mehrfache bilaterale Tumoren (III, C).

Die aktive Überwachung ist eine Option bei Patienten ≥75 Jahre, mit erheblichen Komorbiditäten und soliden Nierentumoren von <40 mm (III, C).

Systemtherapie des NKZ im Wandel der Zeit

Die vor 2005 gängige Therapie, die aus vielen frustrierten Versuchen bestand, wurde zunächst durch die VEGF-Inhibitoren Sorafenib und Sunitinib und ab 2007 durch die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus (2009) abgelöst. 2010 wurde Pazopanib und 2011 Axitinib eingeführt. Seit 2016 werden der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, sowie der Tyrosinkinaseinhibitor Cabozantinib und der TKI Lenvatinib in Kombination mit Everolimus eingesetzt. In 2016 besteht die adjuvante Therapie aus anti-VEGF, die 1. Linie aus anti-VEGF und mTOR-Inhibitor, die 2. Linie anti-VEGF, mTOR Inhibitor und Checkpoint-Inhibitor, die 3. und spätere Linien sind noch unklar.

Bezüglich Metastasektomie empfehlen die ASCO-Guidelines ein krankheitsfreies Intervall von >2 Jahren, metachrone Metastasen, Einzel- oder Oligometastasierung an einem Organ, komplette Resektion, guter Karnofsky Performance Status, niederes oder mittleres Risiko, keine zusätzlichen Lymphknotenmetastasen und keine sarkomatoide Differenzierung. Eine komplette Remission ist nach Metastasektomie dauerhaft.

Lokale Therapie

Das Problem der Bewertung lokaler Therapien ist die fehlende Möglichkeit, diese prospektiv zu testen. Alles was man weiss, basiert auf persönlicher Erfahrung und retrospektiven Berichten. Interdisziplinarität ist ein probates Mittel zur Entscheidungsfindung, um eine Übertherapie zu vermeiden, so der Referent **Prof. Dr. med. Frank Stenner**, Basel.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: deso 2017, 16.-18.2.12017, St. Gallen

Metastasiertes Mammakarzinom – Systemtherapie



Prof. Stefan Aebi

Der Rezeptor-Status (ER, PgR und HER) kann sich im Laufe einer Erkrankung ändern, erläuterte **Prof. Dr. med. Stefan Aebi**, Luzern, sowohl im Vergleich mit dem Primärtumor als auch zwischen Metastasen. Die Studie von Curigliano (Ann Oncol 2011) zeigte, dass sich der ER-Status von Lebermetastasen bei 14.5%, der PgR-Status bei 49.6% und der HER-Status bei 13.9% der Patienten änderte und

bei 12.1% der Patienten zu einer Therapie-Anpassung führte. Rebiopsien, so eine weitere Studie (Amir JCO 2011) bedingten bei 15–20% der Patienten einen Wechsel im Therapiemanagement, jedoch ist nicht erwiesen, ob die anschliessende Therapie wirksamer war. Daher sollten, gemäss dem Referenten, Nutzen und Risiken einer erneuten Biopsie abgewogen werden und unter Berücksichtigung möglicher Tumorheterogenität die bestmögliche Therapie gewählt werden.

Denosumab oder Bisphosphonate dienen als präventive Massnahme bei Patienten mit Knochenmetastasen.

Endokrine Therapie

Die Aromatase-Hemmer (AI) der dritten Generation Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind in der palliativen Hormontherapie der postmenopausalen Frau Tamoxifen überlegen (Mauri JNCI 2006). Auch bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Ausnahme: viszerale Krise oder endokrine Resistenz) (Wilcken Cochrane Database Syst Rev 2003; Cardoso Ann Oncol 2017) ist bei hormonrezeptorpositiver Erkrankung die endokrine Therapie der CT vorzuziehen.

Die Resistenzentwicklung gegen endokrine Therapie ist ein kontinuierlicher Vorgang und erfordert einen entsprechenden Therapiewechsel. Ein Wechsel von steroidalen AI zu Exemestan wurde gut toleriert und erwies sich als wirksam und gute Alternative zu Chemotherapie (CT). Die Sequenztherapie des nicht-steroidalen AI Anastrozol gefolgt von Tamoxifen in der Zweitlinie zeigte einen klinischen Benefit von 79%, die umgekehrte Sequenz von 44%. Der Wechsel von nicht-steroidalem AI zu Exemestan bzw. Fulvestrant erwies sich als gleichwertig. Der direkte Vergleich von Anastrozol und Fulvestrant in der Erstlinie in der FALCON-Studie zeigte vergleichbare Wirksamkeit bei viszeralen Metastasen, dagegen bestand ein Überlebensvorteil von 8.5 Monaten für Fulvestrant bei ausschliesslich nicht-viszeraler Metastasierung (Robertson et al. Lancet 2016).

Bei Vorliegen aktivierender Mutationen in ESR1, was bei ca. einem Drittel der Patientinnen der Fall ist, erzielte Fulvestrant gegenüber Exemestan einen leichten PFS-Vorteil (Fribbens JCO 2016). Diese Daten bedürfen aber noch weiterer Untersuchungen.

Endokrine und gezielte Therapien

Endokrine und andere zielgerichtete Therapieoptionen (z. B. HER2, mTOR, CDK4/6) sollten bei Knochen- oder Weichteilmetastasen oder kleinen viszeralen Metastasen eingesetzt werden. In der BOLERO-2-Studie zeigte Everolimus+Exemestan nach Erstlinientherapie mit nicht-steroidalem AI einen PFS-Benefit gegenüber Exemestan-Monotherapie, jedoch keinen Überlebensvorteil. In der BOLERO-3-Studie verlängerte Everolimus nach Erstlinientherapie mit Trastuzumab das PFS gegenüber Placebo in klinisch irrelevantem Ausmass.

Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6), wie Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib hemmen den Zellzyklus. In den PALOMA-2- und

MONALEESA-2-Studien zeigten die Kombinationen von Palbociclib bzw. Ribociclib+Letrozol in der Erstlinie bei ER+, HER2- fortgeschrittener Erkrankung einen PFS-Vorteil gegenüber der Letrozol-Monotherapie. Wann CDK4/6-Inhibitoren eingesetzt werden sollen und ob sie besser als Taxane, d.h. Tubulinhemmer, sind, muss noch untersucht werden. Unklar ist ebenfalls, ob eine Inhibition des G1/S-Übergangs besser ist als eine Inhibition der M-Phase.

Chemotherapie

Fragen, «ob eine „re-challenge“ mit Anthracyclinen möglich ist», «wie lange eine CT dauern sollte», «welches die beste Sequenz ist» sind noch nicht geklärt und bedürfen weiterer Abklärung. Jedoch kann empfohlen werden, die CT bis zur Krankheitsprogression fortzusetzen falls keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten. Liegen solche vor, sollten Therapie-«holidays» eingeschoben werden bis zur symptomatischen Progression. Poly-CT sind nur kurzfristig wirksamer als Monotherapien. Liegt eine stark symptomatische oder unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung mit Metastasen vor, sollte mittels Kombinationstherapien behandelt werden, da ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist und das Ansprechen wichtiger als eventuelle Toxizität. In nicht-lebensbedrohlichen Situationen sollte die Mono-CT gewählt werden. Sowohl die sequenzielle als auch die simultane CT-Kombinationstherapie sind angemessene Erstlinientherapieoptionen (Cardoso JNCI 2009). Die Therapiedauer ist zu individualisieren.

Anti-Angiogenese

Verschiedene Studien zeigten, dass Bevacizumab Ansprechen und PFS - aber nicht das Gesamtüberleben - in Kombination mit Taxanen und anderen Chemotherapeutika bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verbessert. Prädiktive Faktoren für Bevacizumab sind nicht definiert.

HER2

Während der Erkrankung verändert sich der HER2-Status bei 13% der Patientinnen und HER2-Therapien sind allgemein gut verträglich. Eine wichtige Phase-3-Studie der SAKK zeigte, dass Patientinnen, die in der Erstlinie mit CT+Trastuzumab therapiert wurden eine ähnliche Prognose hatten wie Patientinnen, die zuerst mit Trastuzumab-Monotherapie gefolgt von CT+Trastuzumab in der Zweitlinie nach Krankheitsprogression behandelt wurden. Besonders Patientinnen ohne viszeralen Befall könnten von einer Trastuzumab-Monotherapie in der Erstlinie profitieren (SAKK 22/99). Kadcyla® führte zu PFS- und OS-Vorteilen in der Zweit- und Drittlinie (EMILIA, TH3RESA).

FAZIT: Therapieabfolge:

- ▶ Endokrine Therapie, wenn ER/PR positive
- ▶ HER2-gerichtete Therapie, wenn HER2 amplifiziert oder überexprimiert
- ▶ CT: Historische Abfolge, basiert nicht auf RCTs. Es gibt keine wissenschaftlich fundierte optimale Sequenz, Auswahl nach Vorbehandlung, erwarteter Toxizität, erforderlicher Ansprechwahrscheinlichkeit, Verfügbarkeit und Finanzierbarkeit

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: deso 2017, 16.-18.2.12017, St. Gallen