



Metastasiertes Nierenzellkarzinom: TKI-Therapie auch bei Patienten mit hohem Risiko in der Erstlinie sinnvoll

In der deutschen Phase-IV-Studie FLIPPER hat sich gezeigt, dass der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Pazopanib als Erstlinientherapie auch bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) und hohem Risiko effektiv ist.

Pazopanib ist neben dem Drittlinien-TKI Cabozantinib und Checkpoint-Hemmerkombinationen eine gut verträgliche Therapieoption für die Erstlinienbehandlung des mRCC, unabhängig von der Prognose. Deutsche Forscher konnten nun nachweisen, dass auch Patienten mit hohem Risiko von dem Wirkstoff profitieren. Ein hohes Risiko und damit eine schlechte Prognose haben Patienten, die ≥ 3 Risikofaktoren aufweisen. 5 Risikofaktoren werden für die Risikoeinschätzung herangezogen: Zeit zwischen

Diagnose und Therapie < 12 Monate, Anämie, erhöhte Kalziumkonzentrationen im Serum, erhöhte Konzentration der Lactatdehydrogenase und Karnofsky-Performancestatus $< 80\%$.

2012–2016 wurden in die einarmige Phase-IV-Studie 60 unbehandelte Patienten mit klarzelligem, inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC eingeschlossen, die ein hohes Risiko, einen Karnofsky-Performancestatus $\geq 60\%$ und eine adäquate Organfunktion aufwiesen. Die im Median 66 Jahre alten Patienten erhielten täglich Pazopanib (800 mg p.o.).

Die Daten von 34 Patienten konnten im Hinblick auf die Effektivität ausgewertet werden. Davon erreichten im primären Endpunkt 35,3% (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 19,7–53,5) ein progressionsfreies Überleben (PFS) nach 6 Monaten. Das PFS und das Gesamtüberleben betru-

gen im sekundären Endpunkt 4,5 Monate (95%-KI 3,6–7,8) bzw. 9,3 Monate (95%-KI 6,6–22,2). Damit zeigte sich eine ähnliche Effektivität in dieser Patientengruppe wie unter Temsirolimus in der entsprechenden Zulassungsstudie [Hudes G et al. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271–81] und im Head-to-Head-Vergleich in der Phase-II-Studie TemPa [Tannir NM et al. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):687–94].

Fazit: Die Ergebnisse zeigen Pazopanib als aktive und gut verträgliche Option für Patienten mit klarzelligem mRCC und hohem Risiko. Die Forscher empfehlen die Anwendung in der Erstlinie für Patienten, die sich nicht einer Immuntherapie unterziehen können. *Sabrina Kempe*

Stahler M et al. First-line pazopanib in intermediate- and poor-risk patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of the FLIPPER trial. *Int J Cancer.* 2021;148(4):950–60

Hirnmetastasen beim RCC: TKI und TKI/SRS-Kombi verbessern die Lokalkontrolle

Patienten mit hirnmetastasiertem Nierenzellkarzinom profitieren von Tyrosinkinasehemmern (TKI) wie Sorafenib und Sunitinib vor allem bei der Lokalkontrolle. Vermutlich ergeben sich synergistische Effekte bei der Kombination von TKI plus stereotaktischer Radiochirurgie.

Nierenzellkarzinome (RCC) im metastasierten Stadium sprechen auf eine zielgerichtete Therapie wie mit VEGF- und mTOR-Inhibitoren an. Eingesetzt werden vor allem die TKI Sorafenib und Sunitinib, zu denen mittlerweile eine ganze Reihe von klinischen Studien vorliegen. Ein Effekt speziell auf RCC-Hirnmetastasen gilt als wahrscheinlich, auch liegen vermutlich Synergien mit einer Strahlentherapie und/oder Operation vor. Vor allem die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) hat sich in dieser Indikation etabliert. Ein systematisches Review mit Metaanalyse fasst den Kenntnisstand zur kombinierten Behandlung

TKI plus Strahlentherapie beim hirnmetastasierten RCC zusammen.

Einbezogen waren 7 Studien mit 897 Patienten, in denen eine TKI-Gabe mit verschiedenen anderen, gegen die Hirnmetastasen gerichteten Interventionen verglichen wurden. Insgesamt war der Einsatz eines TKI mit einem besseren Überleben und einer besseren lokalen Kontrolle im Gehirn assoziiert (Hazard Ratio [HR] 0,60; $p < 0,00001$), erhöhte Toxizitäten waren nicht erkennbar. Für Subgruppen, bei denen eine SRS zum Einsatz kam, errechneten sich ebenfalls bessere Raten bei Endpunkten wie Überleben (HR 0,61; $p = 0,002$) und

Lokalkontrolle (HR 0,19; $p = 0,0002$). Die Kontrolle von Fernmetastasen und progressionsfreiem Überleben wurde dagegen insgesamt nicht beeinflusst. Eine Studie mit 376 Teilnehmern ergab eine signifikant größere kumulative 12-Monatsinzidenz für eine strahleninduzierte Metastasennekrose bei Gabe eines TKI zusätzlich zu einer SRS (10,9 vs. 6,4%, $p = 0,04$).

Fazit: Bei Patienten mit einem RCC und Hirnmetastasen haben TKI vor allem bei der Lokalkontrolle Vorteile gegenüber anderen Interventionen wie Ganzhirnbestrahlung und/oder SRS. Lohnenswert scheint die weitere Überprüfung einer vermutlich synergistisch wirksamen TKI-Gabe in Kombination mit einer SRS, wobei auch neuere TKI wie Cabozantinib zum Einsatz kommen sollten, so die Forscher.

Barbara Kreutzkamp

Khan M et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) combined with radiation therapy for the management of brain metastases from renal cell carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1246