

# Sunitinib bei metastasier- tem Nierenzellkarzinom

Eine neue Therapieoption

**Nierenkarzinome werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt und sind dann sehr schwierig zu behandeln. An die chirurgische Therapie schliesst sich zumeist eine Chemotherapie an, die sich bisher auf Interferon alfa stützte. Nun bietet die Hemmung von Wachstumsfaktoren mittels Sunitinib (Sutent®) einen neuen, spezifischeren Behandlungsansatz.**

## NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Die Inzidenz von Nierenzellkarzinomen beläuft sich in der Schweiz auf 11 pro 100 000 Einwohner, jährlich sind also rund 800 Menschen von dieser Diagnose betroffen. In den letzten Dekaden verdoppelte sich die Gesamthäufigkeit, wozu Verbesserungen und häufigerer Einsatz von bildgebenden Verfahren beigetragen haben dürften. So stösst man heute immer häufiger auf Nierenzellkarzinome als Zufallsbefund einer Computertomografie oder eines Ultraschalls des Abdomens.

Der Häufigkeitsspitzen liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, Männer sind doppelt so häufig betroffen.

Als Ursachen werden genetische Faktoren (von Hippel-Lindau-Gen), aber auch

Umwelteinflüsse und Lebensstil (hier vor allem das Rauchen) diskutiert.

Die Prognose bei fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen ist schlecht. Im Stadium IV beträgt das mediane Überleben etwa ein Jahr, und das Fünf-Jahres-Überleben liegt unter 10 Prozent. Metastasierte Nierenzellkarzinome sprechen auf übliche systemische Therapien mit Hormonen, Chemotherapeutika oder auf Bestrahlung schlecht an. Immuntherapien (mit Interferon alfa [INF- $\alpha$ ] oder Interleukin-2) ergaben bisher Ansprechraten von 10 bis 20 Prozent. Die erzielten Remissionen waren aber meist nur kurz, lang anhaltende Remissionen blieben die Ausnahme.

Beim Nierenzellkarzinom spielt der Gefässwachstumsfaktor (VEGF) eine Rolle, indem er die Angiogenese fördert. Zusammen mit dem Plättchenwachstumsfaktor (PDGF) ist er auch für Tumorwachstum und Metastasierung essenziell. Der oral verabreichbare Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib hemmt diese beiden Wachstumsfaktoren und zeigte in unkontrollierten Studien eine erstaunlich hohe klinische Aktivität bei Patienten, deren Nierenzellkarzinome gegen Zytokine resistent gewesen waren.

### Methodik

Die vorliegende Phase-III-Studie umfasste 750 zuvor unbehandelte Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die multizentrische Untersuchung randomisierte entweder zu wiederholten sechswöchigen Zyklen von Sunitinib (täglich 50 mg per os für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) oder INF- $\alpha$  (9 MU s.c. dreimal pro Woche). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, defi-

## Merksätze

- Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom steht mit dem Multi-Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib eine neue First-line-Therapie zur Verfügung.
- Sunitinib zeigte in einer Vergleichsstudie mit Interferon-alfa bei metastasiertem Nierenzellkarzinom ein längeres progressionsfreies Überleben und deutlich höhere Ansprechraten.

niert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder zum Tod. Die sekundären Endpunkte umfassten die objektive Ansprechraten, das Gesamtüberleben, Lebensqualität und Sicherheitsdaten.

### Ergebnisse

Die meisten allgemeinen Nebenwirkungen traten in der Sunitinib-Gruppe häufiger auf als bei den mit INF- $\alpha$  Behandelten. Insgesamt waren die schweren Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) jedoch in beiden Gruppen relativ selten. Eine behandlungsabhängige schwere Müdigkeit war in der INF- $\alpha$ -Gruppe häufiger (12% vs. 7%,  $p < 0,05$ ). Patienten unter Sunitinib hatten häufiger eine Diarrhö Grad 3 (5% vs. 0%), Erbrechen (4% vs. 1%), Hypertonie (8% vs. 1%) sowie ein Hand-Fuss-Syndrom (5% vs. 0%;  $p < 0,05$  für alle Vergleiche). Ausgeprägte (Grad 3 oder 4) Leukopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien traten in der Sunitinib-Gruppe signifikant häufiger auf. In der Sunitinib-Gruppe hatten 38 Prozent der Patienten, in der INF- $\alpha$ -Gruppe 32 Prozent einen durch Nebenwirkungen bedingten Therapieunterbruch, und bei 32 respektive 21 Prozent war eine Dosisreduktion notwendig. Die Behandlung mit Sunitinib erbrachte im Vergleich zu derjenigen mit INF- $\alpha$  eine höhere objektive Ansprechraten, die zentralisiert anhand verblindeter Bildge-

bungsstudien beurteilt wurde. Sie betrug unter Sunitinib 31 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI] 26–36) und unter INF- $\alpha$  6 Prozent (95%-KI 4–9;  $p < 0,001$ ). Auch die direkte Beurteilung der Investigatoren war ähnlich (37% und 9%,  $p < 0,001$ ).

Das mediane progressionsfreie Überleben lag in der Sunitinib-Gruppe bei 11 Monaten (95%-KI 10–12), in der INF- $\alpha$ -Gruppe hingegen bei 5 Monaten (95%-KI 4–6).

Zum Zeitpunkt der jetzt publizierten Analyse war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. In der Sunitinib-Gruppe waren 13 Prozent der Patienten, in der INF- $\alpha$ -Gruppe 17 Prozent verstorben. Zugunsten von Sunitinib ergab sich vorerst ein Trend für eine Verbesserung des Überlebens.

Eine weitere Analyse unter Berücksichtigung bekannter prognostischer Faktoren beim Nierenzellkarzinom zeigte, dass der grössere Behandlungsnutzen von Sunitinib im Vergleich zu INF- $\alpha$  in allen Gruppen (Prognosefaktoren günstig/intermediär/ungünstig) Bestand hatte.

Die mit mehreren Skalen bestimmte gesundheitsbezogene Lebensqualität war in der Sunitinib-Gruppe gegenüber der INF- $\alpha$ -Gruppe signifikant besser ( $p < 0,001$ ). Die höheren Scores sowohl für die auf das Nierenkrebsleiden bezo-

genen Symptome wie für die Gesamtlebensqualität waren gemäss etablierten Guidelines klinisch bedeutsam.

### Diskussion

Diese randomisierte Phase-III-Studie belegt, dass zuvor unbehandelte Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die Sunitinib erhielten, ein längeres progressionsfreies Überleben hatten als Vergleichspatienten, die INF- $\alpha$  bekamen. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Sunitinib-Gruppe mit 11 Monaten nur 6 Monate länger als in der INF- $\alpha$ -Gruppe (nur 5 Monate). Diese Verbesserung übertraf die Erwartungen, von denen bei der Planung der Studie zur Kalkulation der notwendigen Patientenzahlen ausgegangen worden war, weshalb der primäre Endpunkt schon bei einer Interimsanalyse erreicht wurde.

Ansprechraten zwischen 30 und 40 Prozent waren schon in zwei früheren Studien zur First-line- und Second-line-Therapie mit Sunitinib beobachtet worden. Diese Raten liegen substanziell höher als die für Zytokine oder Chemotherapeutika bekannten.

In den Patientenbefragungen ergaben sich konsistent höhere Scores für die mit Sunitinib Behandelten, was auf ein gesteigertes Wohlbefinden als Folge des

Nebenwirkungsprofils und der wahrgenommenen Wirksamkeit der Substanz interpretiert werden kann. Die unerwünschten Wirkungen lagen im Rahmen der Erwartungen und betrafen Blutdrucksteigerung, Hand-Fuss-Syndrom, Erbrechen und Durchfall, wobei die Häufigkeit ausgeprägter (Grad III und IV) Symptome zwischen 1 und 13 Prozent lag. In den meisten Fällen liessen sich die Sunitinib-Nebenwirkungen durch Therapieunterbrechung oder Dosisanpassung beherrschen, zu Abbrüchen führten sie bei weniger als 10 Prozent der Patienten.

Das in dieser Studie versammelte Patientengut entspricht einer relativ unselektierten Population von Nierenkrebspatienten sowohl hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung als auch hinsichtlich von Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie, die nicht zum Ausschluss führten, solange sie medikamentös beherrschbar blieben. ■

### Quelle:

Robert J. Motzer (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *NEJM* 2007; 356: 115–124.

Interessenlage: Die Studie wurde unterstützt von Pfizer.

**Halid Bas**