

## Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC) Carcinome rénal métastatique (mRCC)

# Individuelles Therapiemanagement verbessert den Behandlungserfolg

## La gestion individuelle de la thérapie améliore le succès du traitement

Marie-Laure Amram, Onex; Christian Rothermundt, St. Gallen; Philippe von Burg, Solothurn

- Bei intermediärem/ungünstigem Risiko hat eine primäre palliative Nephrektomie gegenüber einer primären anti-VEGF-Therapie keinen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt. Bei günstigem Risiko bleibt die primäre zytoreduktive Nephrektomie Standard.
- In der Erstlinientherapie werden bei günstigem/intermediärem Risiko Sunitinib und Pazopanib empfohlen, während bei ungünstigem Risiko oder nicht-hellzelliger Histologie Temozolomid zum Einsatz kommen kann.
- Nivolumab/Ipilimumab kann bei Kostengutsprache oder innerhalb der SAKK 07/17-Studie eingesetzt werden und ist neu auch in der Schweiz zugelassen. Cabozantinib hat hingegen für die erste Linie noch keine Zulassung.
- Die Zweitlinienbehandlung richtet sich nach verschiedenen individuellen Faktoren sowie dem Ansprechen und den Toxizitäten unter der Erstlinientherapie.
- Eine Anpassung des Sunitinib Behandlungsschemas von «4 Wochen Therapie/2 Wochen Pause (4/2)» auf «2 Wochen Therapie/1 Woche Pause (2/1)» kann zur Verbesserung der Verträglichkeit ohne Effektivitätsverlust der Behandlung beitragen.
- *Chez les patients présentant un risque correspondant à un pronostic intermédiaire ou défavorable, la néphrectomie primaire palliative n'a pas permis de mettre en évidence un avantage en termes de survie globale par rapport à un traitement anti-VEGF primaire. Chez les patients dont le risque correspond en revanche à un pronostic favorable, la néphrectomie cytoréductive primaire reste le traitement standard.*
- *Dans le cadre du traitement de première ligne, le sunitinib et le pazopanib sont recommandés aux patients ayant des risques correspondant à un pronostic favorable ou intermédiaire, tandis que le temsirolimus peut être utilisé en cas de risques correspondant à un pronostic défavorable ou en cas d'histologie non à cellules claires.*
- *L'association nivolumab/ipilimumab peut être utilisée en cas de garantie de prise en charge des coûts ou dans le cadre de l'étude SAKK 07/17, et elle a été récemment autorisée en Suisse également. En revanche, le cabozantinib n'est pas encore autorisé pour le traitement de première ligne.*
- *Le traitement de deuxième ligne dépend de divers facteurs individuels ainsi que de la réponse et de la toxicité du traitement de première ligne.*
- *Un ajustement du schéma thérapeutique du sunitinib de «4 semaines de traitement/2 semaines de pause (4/2)» à «2 semaines de traitement/1 semaine de pause (2/1)» peut contribuer à améliorer la tolérance du traitement, sans perte de son efficacité.*

■ Das Nierenzellkarzinom ist in der Schweiz mit einer Inzidenz von rund 950 Fällen und 1,8% der Krebstodesfälle pro Jahr vergleichsweise selten. Dabei sind Männer deutlich öfter betroffen als Frauen (67,9% vs. 32,1%) und etwa ein Drittel der Patienten haben bei der Diagnose bereits lokale oder entfernte Metastasen [1]. Bei rund 25% der Patienten mit lokalisierter Erkrankung treten nach einer kurativ ausgelegten Nephrektomie Fernmetastasen auf [2].

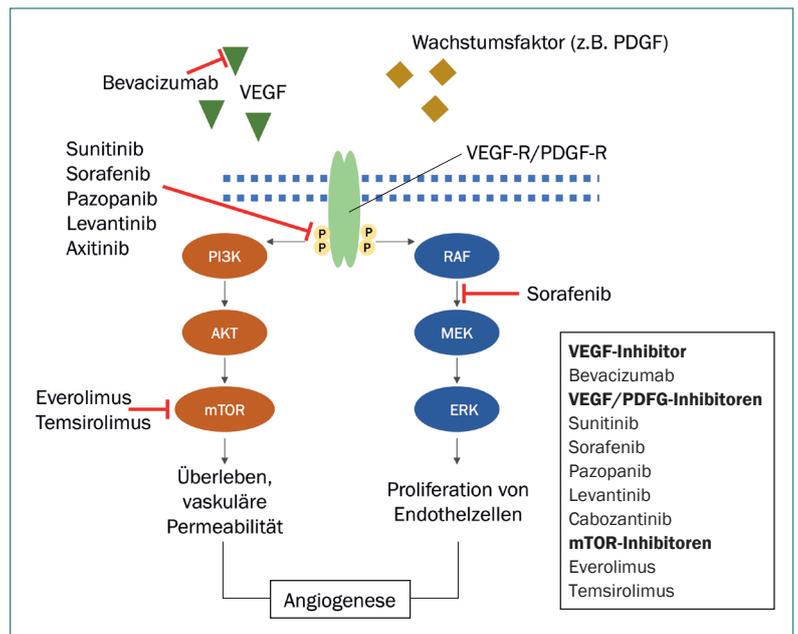
Von den zahlreichen Subtypen ist das hellzellige Nierenzellkarzinom mit 70-75% der Fälle am häufigsten und mit einer Inaktivierung der Von-Hippel-Lindau (VHL)-Gene assoziiert, was zu einer erhöhten Aktivität des Hypoxia-Induced Factor (HIF) und letztlich zur Überexpression des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) und Platelet-Derived Growth Factors (PDGF) führt [3,4]. Die Aktivität von HIF kann zudem durch den Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Signalweg verstärkt werden [5]. Das Verständnis dieser Zusammenhänge hat massgeblich zur Entwicklung neuer Medikamente beigetragen, welche spezifisch in die VEGF, PDGF und mTOR-Signalwege eingreifen (**Abb. 1**).

In den letzten Jahren wurden zudem Therapien entwickelt, welche das Immunsystem auf die Bekämpfung des Tumors ausrichten. Die Expression von CTLA-4 und PD-1 durch aktivierte T-Zellen führt in verschiedenen Phasen der Immunantwort zu einer Reduktion der T-Zell Aktivität. Der anti-CTLA-4 monoklonale Antikörper (mAB) Ipilimumab und der gegen PD-1 gerichtete mAB Nivolumab tragen durch die Blockade dieser Checkpoint-Rezeptoren dazu bei, dass eine wirksame T-Zell-Antwort gegen den Tumor induziert wird [6].

### Risikogruppen-Einteilung und Guidelines

Prognostische Modelle und die Einteilung von Patienten in verschiedene Risikogruppen bilden eine wichtige Grundlage für Therapieentscheidungen. Die Kriterien des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) stammen aus der Zeit vor Etablierung der zielgerichteten Therapien [8]. Als Alternative hat das International Metastatic Renal Cell Carcinoma Data-

base Consortium (IMDC) Faktoren als Basis für die Risikobeurteilung definiert [9,10]. Die beiden Systeme unterscheiden sich nur in wenigen Punkten und teilen die Patienten in günstige, intermediäre und ungünstige Risikogruppen ein (**Tab. 1**). Die Behandlung des mRCC befindet sich seit der ersten Zulassung einer zielgerichteten Therapie (Sunitinib, 2006) in stetigem Wandel. Anfang 2018 wurden neue Guidelines der European Association of Urology (EAU) publiziert, welche basierend auf der CheckMate-214-Studie bereits die Kombinationstherapie mit Nivolumab/Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risiko aufführt [11]. In der Studie wurde mit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib nach einem medianen Follow-up von 25,2 Monaten eine 1,5-Jahres Überlebensrate von 75% gegenüber 60% unter Sunitinib erreicht (HR 0,63,  $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug dabei 11,6 Monate in der Nivolumab/Ipilimumab-Gruppe und 8,4 Monate unter Sunitinib; dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch statistisch nicht signifikant (HR 0,82,  $p = 0,03$ ) [12]. Die objektive Ansprechrates betrug 42% versus 27% ( $p < 0,001$ ) und auch die Rate kompletter Remissionen war unter der Immuntherapie-Kombination mit 9% höher als mit Sunitinib (1%). Die Kombinationstherapie Ipilimumab/Nivolumab ist seit Kurzem in der Schweiz zur Behandlung des mRCC zugelassen. Derzeit führt die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) eine Phase II-Studie mit Ipilimumab und Nivolumab in der ersten oder zweiten Therapielinie durch (SAKK 07/17).



**Abb. 1:** Übersicht der VEGF- und PDGF-Signalwege und den beim mRCC zugelassenen Inhibitoren.

Im Folgenden wird hauptsächlich das Therapiemanagement mit den zielgerichteten, anti-angiogenen Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) und den mTOR-Inhibitoren diskutiert. **Tabelle 2** zeigt eine Übersicht der aktuellen Guidelines mit Fokus auf die in der Schweiz zugelassenen Substanzen.

**Tab. 1:** Prognostische Modelle zur Einteilung in Risikogruppen gemäss Definitionen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) und des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortiums

	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)
Prognostische Faktoren	Karnofsky-Index <80%	
	Hyperkalzämie (Kalzium korrigiert >10 mg/dl bzw. >2,5 mmol/l)	
	Anämie (Hb <Normwert)	
	Therapiebeginn innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose	
	Hoher Laktatdehydrogenase Level (>1,5 Normwert)	Neutrophilie (absolute Anzahl >Normwert)
		Thrombozytose (>Normwert)
Anzahl Risikofaktoren/Prognose	Keine → günstig	
medianes OS	30 Monate	43,2 Monate
Anzahl Risikofaktoren/Prognose	1 oder 2 → mittel	
medianes OS	14 Monate	22,5 Monate
Anzahl Risikofaktoren/Prognose	3–5 → ungünstig	
medianes OS	5 Monate	7,8 Monate

Unterschiede zwischen den Modellen sind jeweils hervorgehoben.

nach [8–10]

adaptiert nach [7]

Tab. 2: Behandlung des mRCC gemäss Guidelines

	Risiko	1. Linie	2. Linie	3. Linie
EAU 2018	niedrig	Sunitinib oder Pazopanib	Cabozantinib oder Nivolumab, VEGF zielgerichtete Therapie	Cabozantinib oder Nivolumab, alternative VEGF zielgerichtete Therapie
	mittel/ungünstig	Sunitinib, Cabozantinib*, Ipilimumab/Nivolumab <i>Nur bei mittlerem Risiko: Pazopanib</i>	VEGF zielgerichtete Therapie oder Nivolumab	Alternative VEGF zielgerichtete Therapie oder Nivolumab
NCCN 3.2018	niedrig	Sunitinib oder Pazopanib, Bevacizumab + Interferon alfa-2a	– Axitinib – Cabozantinib – Nivolumab – Lenvatinib/Everolimus – Pazopanib – Sunitinib	– Bevacizumab – klinische Studie – Temsirolimus <sup>Δ</sup> – Sorafenib** – Everolimus <sup>‡</sup>
	mittel/ungünstig	Sunitinib oder Pazopanib, Bevacizumab + Interferon alfa-2a, <i>Mittleres Risiko: Cabozantinib*</i> <i>Ungünstiges Risiko: Temsirolimus</i>		
S3 2017	niedrig/mittel	Sunitinib oder Pazopanib, Bevacizumab + Interferon alfa-2a, <i>Option: Hochdosiertes IL-2</i>	– <i>Nach Zytokinen: Axitinib, Option: Pazopanib, Sorafenib</i> – <i>Nach VEGF-Versagen: Cabozantinib, Nivolumab, Option: Axitinib (nach Sunitinib), Lenvatinib + Everolimus, Everolimus<sup>‡</sup></i> – <i>Nach Temsirolimus: Axitinib, Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib**</i>	
	ungünstig	Temsirolimus, <i>Option: Pazopanib, Sunitinib</i>		
ESMO 2016	niedrig/mittel	Sunitinib oder Pazopanib, Bevacizumab + Interferon alfa-2a, <i>Option: Hochdosiertes IL-2, Bevacizumab/Interferon alfa-2a, Sorafenib**</i>	– <i>Nach TKI: Nivolumab, Cabozantinib, Option: Axitinib, Everolimus<sup>‡</sup>, Sorafenib**</i> – <i>Nach Zytokin (selten): Axitinib, Sorafenib, Pazopanib</i>	– <i>Nach 2 TKI: Nivolumab, Cabozantinib, Option: Everolimus<sup>‡</sup></i> – <i>Nach TKI und mTOR: Nivolumab, Cabozantinib, Sorafenib**, Option: Anderer TKI, Re-Challenge</i>
	ungünstig	Temsirolimus		

nach [11,13–16]

In der Schweiz zugelassene Substanzen sind grün hervorgehoben. Die übrigen Substanzen sind in der Schweiz noch nicht oder nicht im durch die Guidelines vorgesehenen Therapie-Setting zugelassen.

\*Cabozantinib: Zugelassen ab der 2. Therapielinie nach anti-angiogener Therapie. \*\*Sorafenib: Zugelassen ab der 2. Therapielinie nach Zytokinen, †Everolimus: Zugelassen nach Therapieversagen mit Sunitinib oder Sorafenib, <sup>Δ</sup>Temsirolimus: Zugelassen in der 1. Therapielinie bei ungünstigem Risikoprofil

**Nephrektomie als Standard of Care beim mRCC**

Die Nephrektomie ist seit fast 20 Jahren ein fester Bestandteil der mRCC-Therapie, da gezeigt werden konnte, dass der chirurgische Eingriff vor einer Interferon-Alfa (IFN- $\alpha$ )-Therapie im Vergleich zur alleinigen IFN- $\alpha$  Behandlung einen Überlebensvorteil bringt [17,18]. Die Rolle der Nephrektomie im Zusammenhang mit den zielgerichteten anti-angiogenen Therapien war jedoch bislang unklar, obwohl retrospektive Studien den Nutzen des Eingriffs tendenziell bestätigten [19]. Am ESMO 2017 wurden Daten zur Sequenz Nephrektomie  $\rightarrow$  Sunitinib versus Sunitinib  $\rightarrow$  Nephrektomie (SURTIME) präsentiert. Obwohl die Studie wegen der langwierigen Patienten-Rekrutierung frühzeitig gestoppt wurde, kann sie als prospektive Datenquelle herangezogen werden. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte kein Unterschied bezüglich des medianen PFS nach 7 Monaten (42,0% vs. 42,9%,  $p > 0,99$ ), aber ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben (OS) in der Gruppe mit sekundärer Operation (HR 0,57, 95% CI 0,34–0,95,  $p = 0,032$ ) gezeigt werden [20]. Mit der kürzlich publizierten Phase III CARMENA-Studie liegen prospektive Daten vor, welche die Nichtunterlegenheit einer alleinigen Sunitinib-Therapie im Vergleich zur Nephrektomie plus Sunitinib bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko zeigen [21]. Im Rahmen der Studie wurden 450 Patienten auf eine Behandlung mit

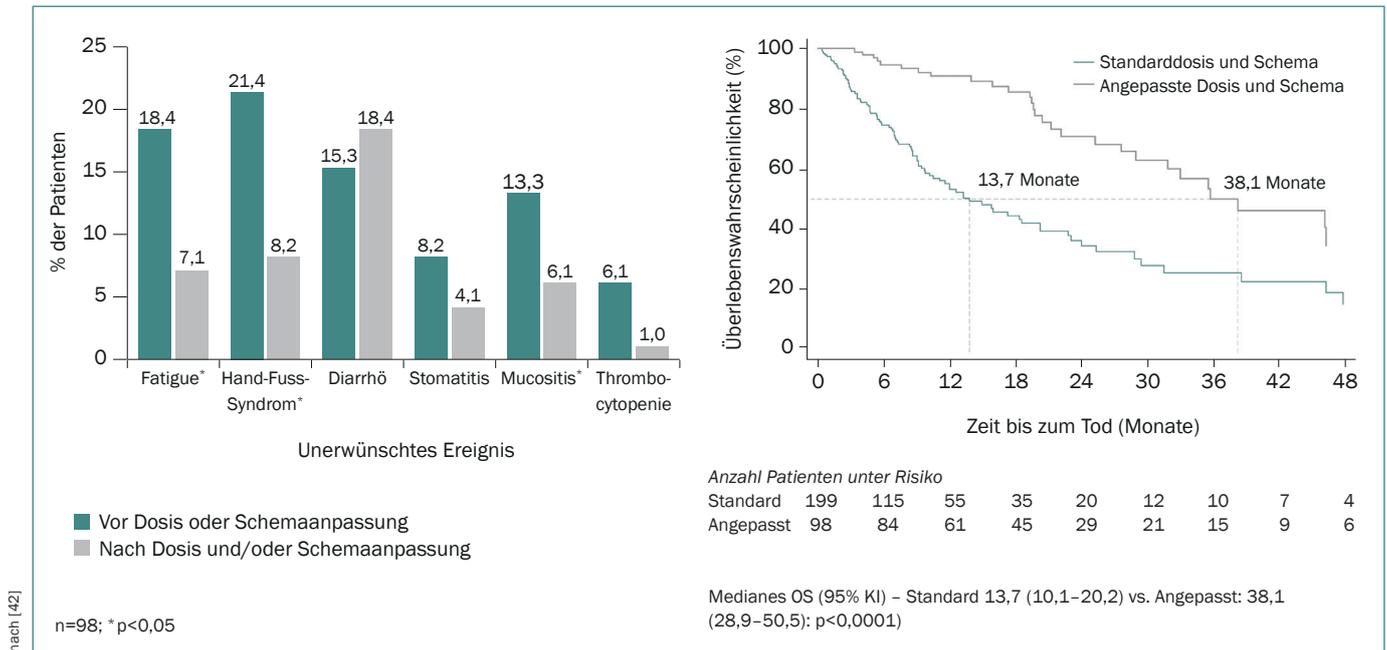
Nephrektomie/Sunitinib bzw. Sunitinib randomisiert. Patienten, welche nur mit Sunitinib behandelt wurden, zeigten dabei ein längeres medianes OS als die Gruppe mit Nephrektomie (18,4 vs. 13,9 Monate, HR 0,89) und die Kriterien der Nichtunterlegenheit von Sunitinib wurden entsprechend erfüllt [21]. Die Autoren schliessen daraus, dass obwohl die Nephrektomie zur Symptom-Kontrolle (Makrohämaturie, Nierenschmerzen) sinnvoll sein kann, die Therapie mit einem VEGF-Inhibitor ohne Nephrektomie keine Nachteile bezüglich OS mit sich bringt [21]. Bei niedrigem Risiko wird man sich wohl auch in Zukunft bei der Mehrzahl der Patienten für eine Nephrektomie entscheiden.

**Wahl der Erstlinientherapie**

Als Erstlinientherapie werden Sunitinib und Pazopanib bei Patienten mit günstigem bzw. intermediärem Risiko am häufigsten eingesetzt [22]. Die Wahl der Erstlinientherapie basiert jedoch auch auf den individuellen Voraussetzungen jedes Patienten und allfälligen Komorbiditäten [22].

Unter Sunitinib wurde im Vergleich zu IFN- $\alpha$  das mediane PFS mehr als verdoppelt (11 vs. 5 Monate, HR 0,539,  $p < 0,001$ ) und ein medianes OS von über zwei Jahren erreicht (26,4 vs. 21,8 Monate, HR 0,821,  $p = 0,051$ ) [23]. Im Rahmen der real-world Expanded Access Studie wurde mit Sunitinib zudem ein medianes PFS von 9,4 Monaten und ein medianes OS von

**Abb. 2:** Auswirkungen von Sunitinib Dosis- und/oder Schema-Anpassungen auf die Inzidenz häufiger Nebenwirkungen und das mediane Gesamtüberleben



nach [42]

18,7 Monaten beobachtet [24]. Nach über zehn Jahren Erfahrung hat Sunitinib als Standard of Care inzwischen IFN- $\alpha$  als Referenzstandard in der Erstlinientherapie abgelöst [25].

In der randomisierten, Phase III, non-inferiority Studie COMPARZ war Pazopanib mit einem medianen PFS von 8,4 Monaten Sunitinib (9,5 Monate) nicht unterlegen (HR 1,05). Auch das mediane OS war zwischen beiden Therapien vergleichbar (Pazopanib: 28,3 Monate, Sunitinib 29,1 Monate, HR 0,92), und die objektive Ansprechrates betrug unter Pazopanib 31% vs. 25% unter Sunitinib [26]. In einer randomisierten Studie zur Patientenpräferenz (PICES) schnitt Pazopanib statistisch signifikant besser ab als Sunitinib [27]. Als weitere Option in der Erstlinientherapie wurde mit der Kombination von Bevacizumab mit IFN- $\alpha$  im Vergleich zu IFN- $\alpha$  eine Verbesserung des medianen PFS um 3,3 Monate beobachtet (8,5 vs. 5,2 Monate, HR 0,71) [28]. Bei Patienten mit ungünstigem Risiko wurde zudem unter Temsirolimus gegenüber IFN- $\alpha$  eine deutliche Verlängerung des medianen OS beobachtet (10,9 vs. 7,3 Monate, HR 0,73) [29].

ein Risikofaktor sein und bestehende Autoimmunerkrankungen müssen im Rahmen von Checkpoint-Inhibitor-basierten Therapien berücksichtigt werden [31–33].

In der Phase III AXIS Studie wurde mit Axitinib gegenüber Sorafenib in der zweiten Therapielinie ein signifikant längeres medianes PFS (HR 0,66, p<0,0001) und medianes OS erreicht (20,1 Monate vs. 19,2 Monate, HR 0,97, p=0,37) [34]. Zudem haben im Vergleich zu Everolimus sowohl Cabozantinib in der Phase III METEOR-Studie (21,4 vs. 17,1 Monate, HR 0,70, p=0,0002) und Nivolumab in der Phase III CheckMate-025 Studie (25,0 vs. 19,6 Monate, HR 0,73, 98,5% CI 0,57-0,93, p=0,002) zu einer signifikanten Verbesserung des medianen OS geführt [35,36]. Allerdings konnte mit Nivolumab kein PFS-Benefit gezeigt werden (4,6 vs. 4,4 Monate, HR 0,88, p=0,11) [36]. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus führte im Vergleich zu Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (14,6 vs. 5,5 Monate, HR 0,40, p=0,0005), allerdings verbunden mit vernachlässigbaren Toxizitäten [37,38].

**Wahl der Zweitlinientherapie und Folgebehandlungen**

Neben der Dauer des Ansprechens auf die Erstlinientherapie, Symptomatik des Patienten und bestehenden Komorbiditäten haben auch bisherige individuelle Toxizitäten einen Einfluss auf die Wahl der Zweitlinientherapie [22,30]. Patienten, welche unter der vorgängigen Therapie starke Nebenwirkungen oder Einbußen der Lebensqualität hatten, profitieren daher möglicherweise von einem Wechsel der Substanzklasse [22]. Zum Beispiel kann ein schlecht eingestellter Typ 2 Diabetes durch den Einsatz eines mTOR-Inhibitors verschlechtert werden, kardiovaskuläre Erkrankungen können im Zusammenhang mit anti-VEGF-Therapien

**Therapie- und Nebenwirkungsmanagement**

Der Behandlungserfolg ist einerseits von der Therapiewahl, aber auch vom Nebenwirkungsmanagement abhängig.

In der COMPARZ-Studie wurden unter Sunitinib und Pazopanib unterschiedliche Nebenwirkungsprofile beobachtet, welche die individuelle Auswahl der Substanz beeinflussen können [26]. Unter Sunitinib traten Fatigue, Hand-Fuss-Syndrom und orale Mukositis und im Pazopanib-Arm veränderte Leberenzymwerte und Gewichtsverlust vermehrt auf. Die Studientherapie wurde in der Pazopanib-Gruppe häufiger aufgrund von unerwünschten Wirkungen abgebrochen als unter Sunitinib [26].

Retrospektive pharmakologische Analysen weisen darauf hin, dass eine höhere Sunitinib-Exposition mit besseren klinischen Resultaten, jedoch auch mit einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden ist [39]. Aus verschiedenen Studien ist inzwischen bekannt, dass eine Anpassung des Sunitinib-Behandlungsschemas von «4 Wochen Therapie/2 Wochen Pause (4/2)» auf «2 Wochen Therapie/1 Woche Pause (2/1)» zu einer Reduktion der häufigsten unerwünschten Wirkungen beitragen kann, ohne dass dabei die Effektivität der Therapie beeinträchtigt wird [40,41]. Dies wird auch durch die Daten der prospektiven, real-world STAR-TOR Registry in Deutschland bestätigt. Durch Dosis- und/oder Schema-Anpassungen während der Sunitinib-Therapie konnte eine Reduktion häufiger Nebenwirkungen (ausser Diarrhoe) und eine Verbesserung des medianen OS erreicht werden (**Abb. 2**) [42]. Dosisanpassungen sind auch bei der Behandlung mit Pazopanib häufig notwendig und üblich [43].

### Ausblick

Mit der inzwischen grossen Auswahl an Behandlungsoptionen beim mRCC und den erwarteten zusätzlichen Wirkstoffen bleibt die Frage nach der optimalen Therapiewahl und Sequenz ein zentrales Thema. So werden beispielsweise im Rahmen der EuroTARGET-Kohorte anhand der Daten von Sunitinib-, Pazopanib- oder Sorafenib-behandelten Patienten verschiedene Biomarker zur Personalisierung der mRCC Therapie evaluiert [44]. Auch zukünftig wird zudem das proaktive und individuelle Management der Therapie und von Nebenwirkungen einen massgeblichen Einfluss auf die klinischen Resultate haben.

### Literatur:

1. Krebsliga Schweiz: Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen. Stand Okt. 2017 [www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/zahlen-krebs-in-der-schweiz.pdf](http://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/zahlen-krebs-in-der-schweiz.pdf)
2. Choueiri TK, Motzer RJ: Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(4): 354–366.
3. Clark PE: The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy. *Kidney international* 2009; 76(9): 939-945.
4. Nickerson ML, et al.: Improved Identification of von Hippel-Lindau Gene Alterations in Clear Cell Renal Tumors. *Clinical Cancer Research* 2008; 14(15): 4726-4734.
5. Thomas GV, et al.: Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nature medicine* 2006; 12(1): 122-127.
6. Sathianathan NJ, et al.: The current status of immuno-based therapies for metastatic renal-cell carcinoma. *ImmunoTargets and Therapy* 2017; 6: 83-93.
7. Rini BI, Small EJ: Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(5): 1028-1043.
8. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P Mazumdar M: Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(1): 289–296.
9. Heng DY, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet. Oncology* 2013; 14(2): 141–148.
10. Heng DY, et al.: Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(34): 5794–5799.
11. Powles T, et al.: Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *European urology* 2017.
12. Motzer RJ, et al.: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(14): 1277–1290.
13. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2 – April 2017, AWMF-Registernummer: 043/017-OL.
14. Escudier B, et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2016; 27(5): v58–v68.
15. NCCN: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer Version 3.2018. NCCN.org Feb. 6 2018.
16. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).
17. Flanigan RC, et al.: Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(23): 1655–1659.



**Dr. med. Marie-Laure Amram**  
Spécialiste FMH Oncologie médicale  
Cité Générations  
Route de Chancy 98  
1213 Onex  
[marie-laure.amram@hcuge.ch](mailto:marie-laure.amram@hcuge.ch)



**Dr. med. Christian Rothermundt**  
Leitender Arzt  
Klinik für Onkologie/Hämatologie  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Strasse 95  
9007 St.Gallen  
[christian.rothermundt@kssg.ch](mailto:christian.rothermundt@kssg.ch)



**Dr. med. Philippe von Burg**  
Leitender Arzt Onkologiezentrum  
Innere Medizin  
Bürgerspital Solothurn  
Schöngrünstrasse 42  
4500 Solothurn  
[philippe.vonburg@spital.so.ch](mailto:philippe.vonburg@spital.so.ch)

18. Mickisch GH, Garin A, et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286): 966–970.
19. Culp SH: Cyto-reductive nephrectomy and its role in the present-day period of targeted therapy. *Ther Adv Urol* 2015; 7(5): 275–285.
20. Bex A, et al.: Immediate versus deferred cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving sunitinib (EORTC 30073 SURTIME). *Annals of Oncology* 2017; 28(5): v605–v649; doi: 10.1093/annonc/mdx440.
21. Mejean A, et al.: Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1803675
22. Osorio JC, et al.: Optimizing Treatment Approaches in Advanced Renal Cancer. *Oncology* 2017; 31(12): 919–926, 928–930.
23. Motzer RJ, et al.: Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(22): 3584–3590.
24. Gore ME, et al.: Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *British journal of cancer* 2015; 113(1): 12–19.
25. Motzer RJ, et al.: Sunitinib: Ten Years of Successful Clinical Use and Study in Advanced Renal Cell Carcinoma. *The Oncologist* 2017; 22(1): 41–52.
26. Motzer RJ, et al.: Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(8): 722–731.
27. Escudier B, et al.: Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(14): 1412–1418.
28. Rini BI, et al.: Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(33): 5422–5428.
29. Hudes G, et al.: Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(22): 2271–2281.
30. Fischer S, et al.: Sequence of treatment in locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Translational andrology and urology* 2015; 4(3): 310–325.
31. Johnson DB, et al.: Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Autoimmune Disease. *Oncology* 2018; 32(4): 190–194.
32. Morviducci L, et al.: Everolimus is a new anti-cancer molecule: metabolic side effects as lipid disorders and hyperglycemia. *Diabetes research and clinical practice* 2018.
33. Schmidinger M, et al.: Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(32): 5204–5212.
34. Rini BI, et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931–1939.
35. Motzer RJ, et al.: Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *British journal of cancer* 2018; 118(9): 1176–1178.
36. Motzer RJ, et al.: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2015; 373(19): 1803–1813.
37. Motzer RJ, et al.: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(15): 1473–1482.
38. Rothermundt C, et al.: Second-line treatment for metastatic clear cell renal cell cancer: experts' consensus algorithms. *World journal of urology* 2017; 35(4): 641–648.
39. Houk BE, et al.: Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2009; 66(2): 357–371.
40. Atkinson BJ, et al.: Clinical Outcomes in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Alternative Sunitinib Schedules. *The Journal of urology* 2014; 191(3): 611–618.
41. Najjar YG, et al.: A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer* 2014; 50(6): 1084–1089.
42. Boegemann M, et al.: Treatment modification with sunitinib in first-line (1L) metastatic renal cell carcinoma (mRCC): An analysis of the STAR-TOR registry. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(6\_suppl): 602–602.
43. Iacovelli R, et al.: Clinical outcome of patients who reduced sunitinib or pazopanib during first-line treatment for advanced kidney cancer. *Urologic oncology* 2017; 35(9): 541.e547–541.e513.
44. van der Zanden LFM, et al.: Description of the EuroTARGET cohort: A European collaborative project on Targeted therapy in renal cell cancer-Genetic- and tumor-related biomarkers for response and toxicity. *Urologic oncology* 2017; 35(8): 529.e529–529.e516.