

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Therapie des metastasierten  
Nierenzellkarzinoms**

Pless M

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2012; 19 (1)*

*(Ausgabe für Schweiz), 17-19*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2012; 19 (1)*

*(Ausgabe für Österreich), 15-17*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

M. Pless

## Zusammenfassung

Nachdem das metastasierte Nierenzellkarzinom jahrzehntelang als praktisch unbeeinflussbar galt, sind in den vergangenen 7 Jahren mehrere neue molekulare und gezielte Therapien entwickelt worden, welche die Prognose erheblich verbessert haben. Inzwischen sind Ansprechraten von 40 % und Überlebenszeiten von median > 2 Jahren die Regel. Diese Medikamente werden meist oral verabreicht und haben ein ganz neues Nebenwirkungsspektrum.

## Einleitung

Nierenzellkarzinome sind für ca. 3 % aller Krebstodesfälle verantwortlich. Ihre Inzidenz nimmt zwar etwas zu, aber der Anteil der Tumoren im metastasierten Stadium nimmt glücklicherweise ab und liegt aktuell bei etwas unter 20 % [1].

## Chirurgische Therapie

Beim metastasierten Nierenzellkarzinom haben 2 randomisierte Studien gezeigt, dass die Entfernung des Primärtumors (zytoreduktive Nephrektomie), zusammen mit der Gabe von Interferon, das Überleben signifikant verlängert [2, 3]. Ob die Operation des Primärtumors den gleichen Effekt hat, wenn man die heute gebräuchlichen Tyrosinkinasehemmer (TKI) einsetzt, ist noch nicht bekannt: Die prospektive, randomisierte CARMENA-Studie untersucht diese Frage in Kombination mit Sunitinib. Bis diese Resultate vorliegen, empfehlen die Fachgesellschaften die Durchführung einer Nephrektomie.

## Zytokintherapie

Das Nierenzellkarzinom gilt als relativ resistent gegen konventionelle Chemotherapien. Deshalb wurden bereits früh Immuntherapien eingesetzt. Zwei Zytokine zeigten eine klare, wenn auch unterschiedliche Wirkung:

Interleukin-2 führte bei einer Minderheit von < 10 % aller Patienten zu einer mehrere Jahre dauernden Remission.

Dies reichte aber in keiner der Studien aus, um einen signifikanten Überlebensvorteil für die Gesamtpopulation nachzuweisen. Die Therapie ist sehr toxisch und hat sich darum in Europa nicht durchgesetzt.

Interferon-alpha wurde in 5 randomisierten Studien geprüft. Eine Metaanalyse ergab eine objektive Ansprechraten von ca. 15 % und einen bescheidenen, aber signifikanten Überlebensvorteil von median 3,8 Monaten (HR 0,74) [4]. Auch Interferon-alpha ist toxisch, wobei es seltener zu schweren Nebenwirkungen kommt als unter Interleukin-2. Interferon-alpha wurde in Europa zugelassen und diente als Referenztherapie in den randomisierten Studien für die neueren molekularen Therapien.

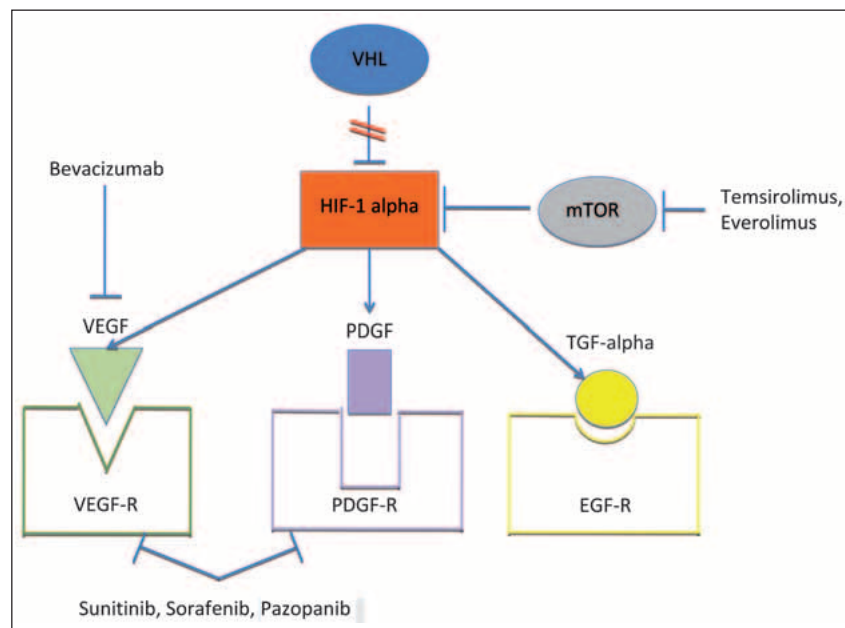
## Neue gezielte molekulare Therapien

Erkenntnisse in der molekularen Pathogenese des Nierenzellkarzinoms haben in den vergangenen 7 Jahren zu neuen gezielten und wirksamen Therapieoptionen geführt. Zugrunde liegt die Beob-

achtung, dass bei der Mehrheit der hellzelligen Nierenzellkarzinome das Tumorsuppressor-Gen „von Hippel-Lindau“ (VHL) mutiert ist. VHL kontrolliert normalerweise die Funktion von „hypoxia-inducible factor“ (HIF-) alpha. Durch die fehlende VHL-Kontrolle entsteht eine HIF-Überexpression, welche die Aktivierung von Genen bewirkt, die sowohl zu einer Tumor-Angiogenese („vascular endothelial growth factor“ [VEGF]) als auch zu Tumorwachstum führen kann („platelet-derived growth factor“ [PDGF] und „transforming growth factor“- [TGF-] alpha) (Abb. 1) [5]. Mehrere dieser VHL-abhängigen Gene können nun mittels TKI gezielt gehemmt werden.

## Sunitinib

Sunitinib ist ein oraler TKI und hemmt die VEGF-Rezeptoren 1–3, die PDGF-Rezeptoren alpha/beta und auch den Stammzellfaktor-Rezeptor cKIT. In einer randomisierten Studie wurde es gegen Interferon-alpha verglichen: Die objektive Ansprechraten war 47 % (vgl. mit 12 % im Interferon-Arm), das progressionsfreie Überleben (PFS) verbesserte sich von 5 auf 11 Monate [6].



**Abbildung 1:** VHL-Signaltransduktion und Interventionsmöglichkeiten. VHL: von Hippel-Lindau; HIF: hypoxia inducible factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; PDGF: platelet-derived growth factor; TGF: transforming growth factor; EGF: epidermal growth factor; R: receptor; mTOR: mammalian target of Rapamycin. Adaptiert nach [Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, et al. Molecular diagnosis and therapy cancer. Annu Rev Med 2010; 61: 329–43].

Trotz der Möglichkeit eines so genannten „cross-over“ nach Progression gab es eine Tendenz zu einem verbesserten Gesamtüberleben (26,4 vs. 21,8 Monate). Diese Studie schloss allerdings Patienten aus, die > 65 Jahre alt waren, einen schlechten Allgemeinzustand oder ein nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom hatten. In einer Analyse des „expanded access“-Programms mit Sunitinib wurde aber für alle diese Untergruppen eine ähnliche Wirksamkeit nachgewiesen [7]. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Sunitinib waren arterielle Hypertonie, Durchfall und Hand-Fuß-Syndrom, seltener auch Neutro- und Thrombopenien sowie eine Erhöhung der Lipase. Sunitinib ist heute die Therapie erster Wahl beim metastasierten Nierenzellkarzinom.

### Pazopanib

Pazopanib ist ein oraler TKI von VEGFR 1–3, PDGFR alpha/beta und „fibroblast growth factor receptor“ 1. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde es gegen Placebo verglichen. Das mediane PFS wurde um 6 Monate verbessert und das Gesamtüberleben lag bei 22,9 Monaten. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Durchfall, Asthenie und Erhöhungen der Transaminasen [8]. Da Pazopanib und Sunitinib bei einem sehr ähnlichen Wirkungsprofil eine unterschiedliche Verträglichkeit zeigten, läuft aktuell eine direkt vergleichende randomisierte Studie (COMPARZ-Studie).

### Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Multi-TKI aktiv gegen VEGFR 1–3, RAF-Kinase, PDGFR beta, c-KIT, RET-Rezeptor TK und FMS-like Tyrosinkinase-3 (Flt-3). In einer randomisierten Phase-III-Studie verbesserte Sorafenib das mediane PFS gegenüber Placebo um 2,7 Monate und das Gesamtüberleben um 2,6 Monate [9]. In einer kleineren Studie, in der Sorafenib mit Interferon-alpha verglichen wurde, resultierte allerdings kein PFS-Vorteil. Das Nebenwirkungsprofil von Sorafenib ist eher günstig, es wurden vor allem Hypertonie, Hand-Fuß-Syndrom und Fatigue beobachtet. Sorafenib wird heute mehrheitlich als Zweitlinientherapie eingesetzt.

### Bevacizumab

Bevacizumab ist im Gegensatz zu den oben genannten Medikamenten ein ge-

gen VEGF gerichteter monoklonaler Antikörper. Zwei randomisierte Studien untersuchten Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha gegen eine Monotherapie mit Interferon-alpha. In beiden Studien konnte eine Verbesserung des PFS durch Bevacizumab nachgewiesen werden (median um 4,8 bzw. 3,3 Monate) [10, 11]. Ein Vorteil im Gesamtüberleben wurde nicht nachgewiesen, möglicherweise wegen des hohen Anteils von „cross-over“. Bevacizumab in Kombination mit Interferon ist als Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen, wird jedoch eher selten eingesetzt. Gründe dafür könnten die notwendige, nebenwirkungsreiche Interferon-Therapie sein, die Tatsache, dass Bevacizumab intravenös verabreicht wird, oder der Umstand, dass Hochrisiko-Patienten nicht von Bevacizumab profitierten (Tab. 1).

### Temsirolimus

Temsirolimus ist ein oraler Hemmer von „mammalian target of Rapamycin“ (mTOR). mTOR hemmt HIF1 unabhängig von VHL. In einer randomisierten Studie wurde Temsirolimus gegen Interferon und gegen eine Kombination beider Medikamente untersucht. Temsirolimus als Monotherapie verbesserte das mediane PFS um 1,9 und das Gesamtüberleben um 3,6 Monate (HR 0,73). In dieser Studie wurden vermehrt Hochrisiko-Patienten und Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, und diese schienen besonders zu profitieren. Darum ist es für diese Patientengruppe die bestuntersuchte Substanz und eine Therapie der ersten Wahl. Die Kombination von Interferon mit Temsirolimus brachte keinen Vorteil [12]. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Temsirolimus waren Anämie, Asthenie, Hyperglykämie und Dyspnoe

**Tabelle 1:** Prognose-Faktoren nach MSKCC [14]

– Karnofsky-Status < 80 %	
– Erhöhte Serum-LDH	
– Anämie	
– Erhöhtes korrigiertes Serum-Kalzium	
– Zeit von Diagnose bis 1. Therapie < 1 Jahr	
– Gute Prognose („good risk“)	0 Faktoren
– Intermediäre Prognose („intermediate risk“)	1–2 Faktoren
– Schlechte Prognose („high risk“)	≥ 3 Faktoren

sowie Durchfälle, Ödeme, Nausea und Hautausschläge.

### Everolimus

Everolimus ist ein weiterer mTOR-Hemmer und wurde als einziges Medikament in einer randomisierten Studie bei Patienten eingesetzt, deren Tumor unter einer TKI-Therapie (Sunitinib oder Sorafenib) progredient war. Das mediane PFS verbesserte sich im Vergleich zu Placebo um 3 Monate (4,9 vs. 1,9 Monate), das Gesamtüberleben war nicht unterschiedlich („cross-over“-Rate 80 %) [13]. Die Hauptnebenwirkungen von Everolimus waren Stomatitis, Müdigkeit und Pneumonitis.

### ■ Schlussfolgerung

Die neuen Medikamente für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms bringen den Patienten erhebliche Fortschritte, ein Vorschlag für ihren optimalen Einsatz ist in Tabelle 2 festgehalten.

Ob die neuen therapeutischen Optionen noch wirkungsvoller in einem adjuvanten Konzept eingesetzt werden können, ist Gegenstand mehrerer laufender Phase-III-Studien.

**Tabelle 2:** Vorschlag für Einsatz der neuen molekularen Therapieoptionen

	Erstlinientherapie			Zweitlinientherapie	
	Gute und intermediäre Prognose	High-risk-Gruppe	Nicht-klarzellige Histologie	Nach Zytokintherapie	Nach TKI-Versagen
Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib		
Pazopanib	Pazopanib				
Bevacizumab + Interferon					
				Sorafenib	
		Temsirolimus	Temsirolimus		
					Everolimus

TKI: Tyrosinkinasehemmer

## Literatur:

1. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008; 113: 78–83.
2. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–9.
3. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–70.
4. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD001425.
5. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma-molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356: 185–7.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584–90.
7. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 757–63.
8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–8.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312–8.
10. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–50.
11. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137–43.
12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256–65.
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–96.

## **Korrespondenzadresse:**

**Prof. Dr. med. Miklos Pless**  
**Medizinische Onkologie und**  
**Tumorzentrum**  
**Kantonsspital Winterthur**  
**CH-8401 Winterthur, Brauerstrasse 15**  
**E-Mail: miklos.pless@ksw.ch**

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)