

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Onkologische Therapieoptionen beim
fortgeschrittenen
Nierenzellkarzinom**

Gillessen S

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (1)

(Ausgabe für Österreich), 41-43

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 36-38

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



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

Onkologische Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

S. Gillessen

Kurzfassung: Die Behandlungen mit den neuen gezielten Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom zeigen insgesamt erfreulich gute Ergebnisse in großen Phase-II- und Phase-III-Studien in Bezug auf Ansprechen und progressionsfreies Überleben. Die meisten der zitierten Studien (außer der Studie mit Temsirolimus von Hudes et al.) haben nur Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen; ob diese Resultate auch auf Patienten mit anderen Histologien übertragbar sind, muss noch untersucht werden.

Die Nebenwirkungen der neuen Medikamente sind nicht unerheblich, aber wenn bekannt und frühzeitig behandelt, sind sie meist kontrollierbar. Auch aufgrund der vielseitigen Interaktionen mit anderen Medikamenten sollten diese Therapeutika generell von Ärzten eingesetzt werden, die in der Tumor-

behandlung und im Umgang mit den oben beschriebenen Medikamenten erfahren sind.

Eine weitere potenzielle Verbesserung der Therapie des metastasierten RCC liegt möglicherweise in einer Kombination der neuen Substanzen. Etliche Studien, die dies untersuchen, sind bereits am Laufen und diese Resultate werden mit Spannung erwartet.

Abstract: Oncological Therapies in Metastatic Renal Cell Cancer. The new targeted therapies in metastatic renal cell cancer have shown promising results mostly in terms of response rates and progression free survival (PFS) in large phase II and phase III studies. Most of the trials have only included patients with clear cell histology, except the

phase III trial comparing IFN- α with temsirolimus from Hudes et al, leaving the question open how these drugs act in renal cell cancers with other histologies.

The side effects of the new drugs are not negligible, but if they are recognised and early treated they are mostly manageable. In addition, these drugs have multiple possible interactions and should therefore only be given by physicians experienced in the care of tumour patients who are familiar with these drugs.

The combination of the new targeted therapies could have the potential to further improve the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. The corresponding trials are running and results are eagerly awaited. **J Urol Urogynäkol 2008; 15 (1): 41–3.**

■ Einführung

Jährlich erkranken in der Schweiz etwa 690 Menschen an einem Nierenzellkarzinom (RCC) und ca. 320 Menschen sterben daran. Die Inzidenz ist in den westlichen Ländern ansteigend. Männer sind fast zweimal so häufig betroffen wie Frauen und das typische Alter beim Auftreten der Erkrankung liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

Bei lokalisierter Erkrankung ist die Nephrektomie bzw. Tumorektomie die Therapie der Wahl. Bei Rezidiv oder Metastasierung waren die therapeutischen Optionen bislang beschränkt. Als Standard galt lange die Immuntherapie mit Interleukin-2 (IL-2) oder Interferon-alpha (IFN- α). Diese Therapien zeigten Ansprechraten von 10–15 %, mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Therapie mit hochdosiertem IL-2 führte bei vereinzelt Patienten zu kompletten Remissionen, die manchmal auch langdauernd waren.

Das RCC ist im Wesentlichen resistent gegen Chemotherapie und wenig strahlensensibel.

In den letzten Jahren sind verschiedene neue Substanzen zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen klinisch erforscht und zugelassen worden.

Das bessere Verständnis der Pathogenese des klarzelligen (oder hellzelligen) RCC hat viel zur Entwicklung dieser neuen Therapeutika beigetragen. Eine mögliche Ursache der Entstehung des klarzelligen RCC ist eine Mutation im Von-Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) auf dem Chromosom 3. Diese Mutation findet sich sowohl bei der vererbten als auch bei der spon-

tanen Form des klarzelligen RCC. Die Mutation führt dazu, dass das VHL-Protein seine Funktion als Tumorsuppressor nicht wahrnehmen kann. Zellen mit inaktivem VHL-Gen akkumulieren in der Folge den sogenannten „Hypoxia-Inducible Factor alpha“ (HIF- α), welcher über eine Aktivierung verschiedener weiterer Gene zu einer erhöhten Produktion zahlreicher Wachstumsfaktoren wie „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) und „Platelet Derived Growth Factor“ (PDGF) führt. Diese Wachstumsfaktoren binden an spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren an der Zelloberfläche, was u. a. die Zellproliferation, Tumorangiogenese, Tumorwachstum und Metastasierung stimuliert. Die Inhibition dieser Prozesse hat sich als wirksame Strategie zur Verhinderung der Angiogenese und des Tumorwachstums und damit zur Tumorbehandlung erwiesen.

Die neuen Therapieoptionen zur systemischen Behandlung des metastasierten RCC (mRCC) werden unter dem Begriff zielgerichtete Therapien („targeted therapies“) zusammengefasst, da sie gezielt Tyrosinkinase-Rezeptoren und andere in den Zellmetabolismus eingreifende Signalwege inhibieren bzw. blockieren.

Dieser Artikel fasst kurz die wichtigsten, bisher publizierten Studienresultate derjenigen Substanzen zusammen, deren Zulassung für die Behandlung vom mRCC bereits erfolgt ist oder in nächster Zeit erwartet wird.

■ Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF, einen in der Angiogenese wichtigen Wachstumsfaktor.

Durch die Bindung an diesen Faktor wird dieser blockiert und dadurch die Bildung neuer Blutgefäße gehemmt.

Korrespondenzadresse: PD Dr. Silke Gillessen, Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen, Haus 01, E-Mail: silke.gillessen@kssg.ch

Daten in der Zweitlinien-Therapie

In einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie bei 116 Patienten mit Zytokin-refraktärem mRCC wurde Bevacizumab in zwei Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht und 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen) intravenös appliziert [1]. Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 12 Monaten wurde in der 10-mg/kg-Gruppe eine objektive Remission bei 10 % der Patienten erreicht und das progressionsfreie Überleben (PFS) war im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verlängert (4,8 versus 2,5 Monate; $p < 0,001$). Die Unterschiede zur Placebogruppe, die in der niedrigdosierte Gruppe gezeigt werden konnten, waren nicht signifikant. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden, allerdings wurde die Studie frühzeitig abgebrochen.

Daten in der Erstlinien-Therapie

Escudier et al. [2] haben eine placebokontrollierte Phase-III-Studie durchgeführt (AVOREN-Studie), die INF- α und Placebo mit INF- α und Bevacizumab verglich. Insgesamt wurden 641 nephrektomierte Patienten mit klarzelligem mRCC eingeschlossen. Die Patienten erhielten 3-mal pro Woche INF- α mit einer Zieldosis von 3×9 Mio. IE und zusätzlich 10 mg/kg Bevacizumab oder Placebo bis zur Tumorprogression. Das PFS war in der Gruppe der Patienten, die mit INF- α und Bevacizumab behandelt wurde, ca. verdoppelt (10,2 vs. 5,4 Monate; $p < 0,0001$), das mittlere Gesamtüberleben betrug mit INF- α und Placebo 19,8 Monate, unter der Kombinationsbehandlung war es zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht erreicht.

Nebenwirkungen

In den vorliegenden Studien zur Behandlung des mRCC waren die häufigsten mit Bevacizumab assoziierten Nebenwirkungen arterielle Hypertonie und Proteinurie, außerdem Fatigue/Asthenie, Diarrhö und Kopfschmerzen. Weitere wichtige berichtete Nebenwirkungen sind u. a. Blutungen, gastrointestinale Perforationen, Wundheilungsstörungen und das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, auch im arteriellen System.

■ Sorafenib

Sorafenib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der u. a. die RAF-Kinase, ein wichtiges Enzym der Signalübertragung im Rahmen der Zellproliferation, hemmt, aber auch VEGFR (Typ 2 und 3), die PDGF- β -Rezeptor-Kinase sowie c-KIT und Flt3 inhibiert.

Daten in der Zweitlinien-Therapie

903 Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC, welche unter Standardtherapie eine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden in eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie eingeschlossen (TARGET-Studie) [3].

Die Patienten erhielten entweder Sorafenib (400 mg *per os* zweimal täglich) oder Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, ein sekundärer Endpunkt das PFS. Bei der ersten Interimsanalyse zeigte sich ein medianes PFS von 5,5 Monaten unter Sorafenib im Vergleich zu 2,8 Monaten unter Placebo ($p < 0,001$). Deswegen wurde den Patienten der Placebogruppe ein Cross-over auf den Sorafenib-Arm angeboten, was von 48 % der Patienten der Placebogruppe wahrgenommen wurde.

Bei der finalen Analyse betrug das Gesamtüberleben unter Sorafenib 17,8 Monate vs. 15,2 Monate unter Placebo ($p = 0,146$).

Daten in der Erstlinien-Therapie

In einer erst als Abstract am ASCO 2007 von Szczylik et al. vorgestellten Phase-II-Studie wurde Sorafenib mit INF- α verglichen. Primärer Endpunkt war das PFS, welches nicht signifikant unterschiedlich war, die Lebensqualität war unter Sorafenib jedoch besser als unter Interferon.

Nebenwirkungen

Generell gehören das Hand-Fuß-Syndrom bis Grad 4, Durchfälle, gastrointestinale Nebenwirkungen (inkl. Grad 3 und 4) sowie Fatigue zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Sorafenib. Veränderungen der Schilddrüsenfunktion, meist Hypothyreosen, können unter der Therapie auftreten, weshalb ein regelmäßiges Monitoring anzuraten ist. Unter Sorafenib wird ferner häufig die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie beobachtet, weshalb auch hier ein engmaschiges Monitoring, am besten auch mit Heimblutdruckmessung durch den Patienten, zu empfehlen ist. Da auch schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen beschrieben wurden, ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen Vorsicht angebracht.

Die Einnahme von Sorafenib kann das Risiko von Blutungen erhöhen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Kumparin-Präparaten.

■ Sunitinib

Sunitinib ist ein anderer oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, welcher sowohl die Tumorzellproliferation als auch die Angiogenese durch Inhibition von PDGFR ($-\alpha$ und $-\beta$), VEGFR (Typ 1–3), c-KIT und Flt3 hemmt.

Daten in der Zweitlinien-Therapie

In zwei unabhängigen Phase-II-Studien bei Patienten mit klarzelligem mRCC nach erfolgter Zytokintherapie zeigte sich unter Sunitinib (Therapiezyklen mit 50 mg *per os* täglich über 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Behandlungspause) ein medianes PFS von 8,7 resp. 8,1 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 16,4 Monaten. Unter der Sunitinib-Therapie zeigte sich in 1 % resp. 0 % eine komplette Remission (CR), in 40 % resp. 45 % eine partielle Remission (PR) und in 28 % resp. 23 % eine Krankheitsstabilisierung (SD) [4, 5].

Daten in der Erstlinien-Therapie

In eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie wurden 750 Patienten mit klarzelligem mRCC eingeschlossen [6]. Die Patienten waren nicht vorbehandelt und erhielten in repetitiven 6-Wochen-Zyklen täglich 50 mg Sunitinib (4 Wochen Behandlung, gefolgt von zwei Wochen Behandlungspause) oder die Standardtherapie IFN- α 3 \times pro Woche mit einer Zieldosis von 3 \times 9 Mio IE. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Sunitinib als First-Line-Therapie in der Behandlung des mRCC. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Als sekundäre Endpunkte wurden die objektive Ansprechrates, das Gesamtüberleben, die Lebensqualität und die Therapiesicherheit ermittelt.

Das mediane PFS war in der Sunitinib-Gruppe signifikant länger (11 Monate) als in der IFN- α -Gruppe (5 Monate) ($p < 0,001$). Zudem zeigte sich unter Sunitinib eine signifikant höhere objektive Ansprechrates von 31 % verglichen mit 6 % unter IFN- α ($p < 0,001$) und eine signifikant bessere Lebensqualität ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt der Analyse war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht.

Nebenwirkungen

Im Vergleich zu IFN- α wurden unter Sunitinib höhere Raten von Grad-3-Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Hand-Fuß-Syndrom beobachtet. Thrombopenie und Neutropenie waren ebenfalls höher im Sunitinib-Arm. Fatigue trat in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf. Unter Sunitinib kann es auch häufig zum Auftreten von arterieller Hypertonie kommen, auch zum Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen. Entsprechend ist neben regelmäßigen Blutdruckmessungen, EKG- und allenfalls echokardiographischen Kontrollen auf klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz zu achten. Auch die Einnahme von Sunitinib kann das Risiko von Blutungen erhöhen. Wie bei Sorafenib sind die Gerinnungsparameter bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien engmaschig zu kontrollieren. Außerdem sollte unter Behandlung mit Sunitinib die Schilddrüsenfunktion überwacht werden (Hypo- und Hyperthyreose).

■ Temsirolimus

Temsirolimus ist ein spezifischer Hemmer der mTOR-Kinase, eines Schlüsselproteins der intrazellulären Signaltransduktion, die Zellteilung, Zellwachstum und Apoptose reguliert.

Daten in der Erstlinien-Therapie

Eine randomisierte dreiarmlige Phase-III-Studie verglich bei 626 mRCC-Patienten mit ungünstigen prognostischen Kriterien Temsirolimus mit IFN- α sowie die Kombination der beiden [7]. Die Patienten erhielten 3-mal pro Woche IFN- α mit einer Zieldosis von 3 \times 18 Mio IE oder Temsirolimus 25 mg i. v. wöchentlich oder eine Kombination von Temsiro-

limus 15 mg i. v. wöchentlich plus 3-mal pro Woche IFN- α mit einer Zieldosis von 3 \times 6 Mio IE bis zur Tumorprogression. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Während die objektive Remission in den beiden Monotherapiegruppen vergleichbar war, hatten signifikant mehr Patienten in der Temsirolimusgruppe gegenüber den Patienten in der IFN- α -Gruppe einen klinischen Benefit (Remission und/oder Stabilisierung), was sich auch in einem signifikant längeren PFS (3,8 vs. 1,9 Monate; $p < 0,0001$) und Gesamtüberleben (10,9 vs. 7,3 Monate; $p = 0,0069$) zeigte. Es fand sich kein Vorteil für den Kombinationsarm.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Temsirolimus in dieser Studie waren Asthenie, Anämie, Dyspnoe, Hautausschläge, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schmerzen, Infektionen, Diarrhö, Husten, Fieber, periphere Ödeme und Laborveränderungen wie Hyperglykämie, Hypercholesterinämie und Dyslipidämie.

Literatur:

1. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–34.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–11.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
4. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
5. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16–24.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.

PD Dr. med. Silke Gillissen

Onkologische Weiterbildung in Basel, St. Gallen und Boston, MA. Spezialisiert auf Immuntherapien, Melanome und urogenitale Tumoren. SIAK/ESSEX-Preis des Schweizerischen Institutes für angewandte Krebsforschung 2004. Habilitation 2006 an der Universität Bern. Ab 2007 Co-Präsidentin der SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung)-Projektgruppe für Urogenitale Tumoren. Ab 2008 Leitende Ärztin im Department Onkologie/Hämatologie am Kantonsspital St. Gallen.



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](#)