

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelle Therapiemöglichkeiten des
metastasierten nicht karzelligen
Nierenzellkarzinoms**

Schrader AJ

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (2)

(Ausgabe für Österreich), 13-17

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 15-18

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

Aktuelle Therapiemöglichkeiten des metastasierten nicht klarzelligen Nierenzellkarzinoms

A. J. Schrader

Kurzfassung: **Hintergründe:** Etwa jeder fünfte Patient mit metastasiertem Nierenzellkarzinom leidet an einem nicht klarzelligen Tumor. Die darunter zusammengefassten Subtypen gelten als refraktär gegenüber der klassischen Immun(chemo)therapie. Ferner gibt es bis heute keine spezifischen klinischen Untersuchungen, die die Effektivität der neuen zielgerichteten Therapeutika bei den verschiedenen Subtypen des metastasierten, nicht klarzelligen Nierenzellkarzinoms evaluierten.

Methoden: Dieser Artikel fasst Daten derzeit verfügbarer Subgruppenanalysen der globalen Sorafenib/Sunitinib-Expanded-Access-Programme (Phase III B; EAT/ARCCS), aktueller Phase-III-Studien und kleinerer multi- bzw. monozentrischer Untersuchungen zusammen, die die Wirksamkeit der neuen Agenzien bei diesen selteneren Nierenzellkarzinomsubtypen (mit)untersuchten.

Ergebnisse: Sowohl Sorafenib als auch Sunitinib zeigten signifikante Aktivität auch bei Patienten mit metastasiertem, nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom. Jedoch erscheint bei beiden Substanzen die Wirksamkeit in der Behandlung von Patienten mit verschiedenen nicht klarzelligen Nierenzellkarzinomsubtypen zu variieren. Die ersten klinischen Daten vom Einsatz von Temsirolimus als Vertreter eines

mTOR-Inhibitors sind ebenfalls vielversprechend; hier bleiben jedoch Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven sowie Langzeitergebnisse abzuwarten.

Schlussfolgerung: Mit der Möglichkeit der Applikation mehrerer zielgerichteter Substanzen bzw. Substanzgruppen ist die Durchführung kontrollierter multizentrischer Studien dringend notwendig, um die Effektivität der verschiedenen Therapeutika auch in dem kleineren Kollektiv der metastasierten nicht klarzelligen Nierenzellkarzinome exakt definieren zu können. Da wir heute in der glücklichen Lage sind, den Patienten mehrere unterschiedliche Therapieoptionen anbieten zu können, sollte es unser Ziel sein, für jeden Patienten das optimale Therapie-regime zusammenzustellen. Dies sollte unter Berücksichtigung individueller Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Metastasierungsmuster und eben auch dem jeweiligen histologischen Nierenzellkarzinomsubtyp erfolgen.

Abstract: Current Therapeutic Options for Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma.

Background: Non-clear cell renal cell carcinoma (RCC) amounts for about 20 % of all patients with metastatic RCC. It is refractory to standard immuno-

(chemo)therapy and, to date, no specific trials have been performed to evaluate the efficacy of novel targeted drugs in the different subtypes of metastatic non-clear cell RCC.

Methods: This article reviews all available data from subgroup analyses of the global sorafenib and sunitinib expanded access programs, current phase-III trials, and smaller multi- and single-centre studies focussing the activity of targeted agents in these specific and rare RCC subtypes.

Results: Both sorafenib and sunitinib have shown significant activity in metastatic non-clear cell RCC. However, the efficacy of each agent seems to vary between different non-clear cell RCC forms. Preliminary clinical data for temsirolimus appears to be promising, too; however, more extensive and long-term data remain to be seen.

Conclusion: With the advent of novel therapeutic options specific controlled multi-centre trials are truly needed to define their exact value and efficacy in the treatment of the historically resistant non-clear cell RCC forms. Our medium-term aim should be to tailor the most advantageous therapy for each patient with respect to his/her individual RCC subtype, age, and physical condition. **J Urol Urogynäkol 2008; 15 (2): 13–7.**

■ Einleitung

Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist der häufigste histopathologische Subtyp und macht etwa 75 % aller Nierenzellkarzinome aus. Aus diesem Grunde fokussierten alle größeren aktuellen klinischen Untersuchungen zum metastasierten Nierenzellkarzinom diesen histologischen Subtyp. Im Gegensatz dazu wurden in den meisten Phase-III-Studien Patienten mit selteneren renalen Malignomen wie papillären, chromophoben, sarkomatoid differenzierten Tumoren oder einem Ductus-Bellini-Karzinom ausgeschlossen bzw. waren unterrepräsentiert [1]. Andererseits konnten verschiedene genetische wie klinische Untersuchungen zeigen, dass das Nierenzellkarzinom nicht als eine einzelne Tumorerkrankung betrachtet werden kann. Vielmehr besteht es aus einer Mehrzahl verschiedener Tumortypen, die lediglich im gleichen Organ zu finden sind. Jeder Nierenzellkarzinomsubtyp bietet ein spezifisches histologisches Bild, zeigt unterschiedliche genetische Alterationen, weist verschiedene klinische Verläufe auf und spricht im metastasierten Stadium unterschiedlich auf systemisch applizierte Therapeutika an. Daher ist es nicht überraschend, dass zum Beispiel die Chemoimmuntherapie, die zum Teil erfolgreich bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingesetzt wurde, keine signifikante Aktivität bei anderen Nierenzellkarzinomsubtypen aufwies [2, 3]. Neue ziel-

gerichtete Therapeutika werden derzeit auch in der Behandlung des metastasierten, nicht klarzelligen Nierenzellkarzinoms eingesetzt. Dieser Artikel beleuchtet aktuelle Untersuchungen, die zumindest auch Patienten mit metastasiertem, nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom einschlossen. Ferner werden, soweit heute bereits möglich, entsprechende Therapiemöglichkeiten bzw. Therapieempfehlungen dargelegt.

■ Das metastasierte papilläre Nierenzellkarzinom

Auch wenn papilläre und chromophobe Nierenzellkarzinome nach lokaler chirurgischer Sanierung eine eher bessere Prognose als klarzellige Nierenzellkarzinome zu haben scheinen, so ist die Prognose von Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, insbesondere papillären Tumoren im metastasierten Stadium, schlecht und gekennzeichnet durch Resistenz gegenüber klassischem systemischem Therapieansätzen [4]. Mit 50 % bis 56 % machen papilläre Tumoren die größte Subgruppe unter den metastasierten, nicht klarzelligen Nierenzellkarzinomen aus [5, 6]; das aggressivste Potenzial in diesem Kollektiv konnte kürzlich den gering differenzierten papillären Karzinomen vom Typ II zugeordnet werden [7, 8].

Sorafenib

Die erste Publikation über die Applikation von Sorafenib bei Patienten mit metastasiertem papillären Nierenzellkarzinom kam aus der Gruppe um Ratain und Mitarbeiter [9]. Innerhalb

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Andres Jan Schrader, Klinik für Urologie, Philipps-Universität Marburg, D-35043 Marburg, Baldingerstraße, E-Mail: ajschrader@gmx.de

ihrer Phase-II-Studie, publiziert im Jahr 2006, wurden 152 bzw. 15 Patienten mit metastasiertem klarzelligen bzw. papillärem Nierenzellkarzinom mit Sorafenib behandelt. Die Effektivität der Substanz wurde in beiden Subgruppen als ähnlich beschrieben: Unter den Patienten, die an einem papillärem Nierenzellkarzinom litten, zeigten zwei einen Tumorrückgang von mehr als 50 %, drei weitere eine Rückbildung zwischen 25 % und 49 %.

Im Jahr 2007 präsentierten Stadler et al. [5] Daten des amerikanischen „Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib“- (US-ARCCS) Expanded-Access-Programms (Phase III B), der auch 212 Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom einschloss. Darunter befanden sich 118 Patienten mit metastasiertem papillärem Tumorleiden, die bezüglich ihres Ansprechens evaluierbar waren. Tumorkontrolle (partielle Remission plus Krankheitsstabilisierung) konnte bei 95/118 (80 %) der Patienten beobachtet werden, darunter waren 4 (3 %) bzw. 23 (19 %) bestätigte bzw. unbestätigte partielle Remissionen. Die beobachteten Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen, die Patienten mit klarzelligem Karzinom boten. Das Fazit der Autoren lautete, dass Sorafenib zum einen gut toleriert wurde, zum anderen signifikante Effektivität auch bei Patienten mit metastasiertem papillärem Nierenzellkarzinom zeigte.

Anlässlich des ECCO- (European Cancer Organisation) Jahrestreffens 2007 stellten Beck und Mitarbeiter [6] ähnliche Ergebnisse aus der europäischen ARCCS-Studie vor, die 118 Patienten mit metastasiertem papillärem Nierenzellkarzinom einschloss, von denen 104 bezüglich ihres Ansprechens beurteilt werden konnten. Vergleichbar mit den US-ARCCS-Daten konnte Sorafenib als wirksame Substanz auch beim papillärem Nierenzellkarzinom bestätigt werden. Die Tumorkontrollrate innerhalb dieser Untersuchung lag bei 66,4 %, das mediane progressionsfreie Gesamtüberleben bei 5,8 Monaten. Auf der anderen Seite zeigten die Ergebnisse der EU-ARCCS-Studie jedoch auch, dass die Ergebnisse beim metastasierten papillärem Nierenzellkarzinom nicht ganz an die heranreichten, die beim klarzelligem Nierenzellkarzinom erreicht werden konnten: Hier lagen die Tumorkontrollraten bei 75,7 %, das mediane progressionsfreie Überleben bei 7,5 Monaten [6].

Im Gegensatz zu den amerikanischen wie europäischen ARCCS-Daten dokumentierte unter der Behandlung mit Sorafenib eine kleinere französische Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem papillärem Nierenzellkarzinom (n = 28) keine objektiven Remissionen [10]. Auch hier wurde jedoch über ein medianes progressionsfreies bzw. Gesamtüberleben von 5,7 bzw. 19,6 Monaten berichtet.

Sunitinib

Innerhalb des amerikanischen Expanded-Access-Programms (EAT) für Sunitinib erhielten 276 komplett auswertbare Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom Sunitinib (50 mg/d; d 1–28, q 42). Die meisten dieser Patienten waren mittels zytokinbasierter Therapieschemata vorbehandelt worden [11]. Auch Sunitinib zeigte hier signifikante Wirksamkeit beim nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom. Vergleichbar mit der US-ARCCS-Studie, in der Sorafenib evaluiert wurde, reichten die Ergebnisse jedoch auch hier nicht ganz an die bei klarzelligem Nierenzellkarzinomen erhobenen Daten heran.

Partielle Remissionen und Tumorkontrollen bei nicht klarzelligem Nierenzellkarzinompatienten im Vergleich zu allen Nierenzellkarzinompatienten lagen in dieser Untersuchung bei 5,4 % versus 9,3 % bzw. 47,0 % versus 52,4 %. Leider differenzierten die Autoren dieser Arbeit nicht zwischen den verschiedenen nicht klarzelligem Karzinomsubtypen.

Anlässlich der Jahrestagung der ECCO bzw. der EMUC (European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers) 2007 präsentierten Gore et al. aktualisierte Daten der globalen Sunitinib-EATs [12, 13]. Innerhalb dieser Untersuchung litten 542 (13,6 %) aller 3983 evaluierbaren Patienten unter einem nicht rein klarzelligem Nierenzellkarzinom. Auch hier zeigte sich die deutliche Wirkung der Substanz, auch wenn die Ergebnisse bei Nicht-Klarzellern wiederum nicht an die heranreichten, die bei Patienten mit konventionellem Nierenzellkarzinom erreicht wurden: Die durchschnittliche Tumorkontrolle bei allen Nierenzellkarzinompatienten betrug hier 55,9 % (Nicht-Klarzeller 47,4 %), das mittlere progressionsfreie Überleben 9,2 Monate (Nicht-Klarzeller 7,3 Monate).

Plantade und Mitarbeiter [10] wendeten Sunitinib bei 13 Patienten mit metastasiertem papillärem Nierenzellkarzinom an und beobachteten partielle Remissionen bei 17 % der Patienten, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,9 Monaten.

Temsirolimus

Anlässlich des ASCO-Meetings in Chicago 2007 stellten Dutcher et al. [14] eine Subgruppenanalyse aus der Temsirolimus-versus-Interferon- α -Studie [15] vor, die die Aktivität von Temsirolimus bzw. Interferon- α beim metastasierten nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom sowie die Effektivität von Temsirolimus beim klarzelligem im Vergleich zum nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom beleuchtete. Eingeschlossen wurden in dieser Untersuchung nicht vorbehandelte Patienten mit intermediärer bzw. schlechter Prognose; 76 % der Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom litten hier an einem papillärem Tumor. Sowohl das mediane progressionsfreie Überleben als auch das mediane Gesamtüberleben der 36 Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, die mit Interferon- α behandelt wurden, war signifikant kürzer als bei den 37 Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, die Temsirolimus erhielten. Das mediane progressionsfreie Überleben unter Interferon- α lag bei 1,8 Monaten, unter Temsirolimus bei 7,0 Monaten; das Gesamtüberleben betrug 4,3 bzw. 11,6 Monate. Darüber hinaus zeigte sich ein Trend zu höherer Effektivität von Temsirolimus im nicht klarzelligem im Vergleich zum klarzelligem Nierenzellkarzinom. Das mediane Gesamtüberleben lag hier bei 11,6 für Patienten mit nicht klarzelligem bzw. 10,6 Monaten mit klarzelligem Tumorleiden. Das Fazit der Autoren war, dass Temsirolimus eine vielversprechende Substanz in der Behandlung des nicht klarzelligem Nierenzellkarzinoms sei, hier potenziell sogar unabhängig vom Alter und Risikoprofil des Patienten.

■ Das metastasierte chromophobe Nierenzellkarzinom

Das metastasierte chromophobe Nierenzellkarzinom ist sehr selten, die klinische Datenlage begrenzt. Die US-ARCCS-

Studie (n = 2502) schloss 18 Patienten mit fortgeschrittenem chromophoben Nierenzellkarzinom ein [5]. Bei 17 der 18 Patienten konnte eine Tumorkontrolle erreicht werden (95 %), darunter eine bestätigte und drei unbestätigte partielle Remissionen.

Plantade und Mitarbeiter [10] wendeten Sorafenib bzw. Sunitinib bei fünf bzw. sieben Patienten mit metastasiertem chromophoben Nierenzellkarzinom an. Innerhalb dieser kleinen Studie (n = 12) betrug das mediane progressionsfreie bzw. das Gesamtüberleben 9,3 bzw. 14,2 Monate. Zwei der fünf sowie einer der sieben Patienten, die Sorafenib bzw. Sunitinib erhalten hatten, erreichten objektive Remissionen.

■ Das metastasierte sarkomatoid differenzierte Nierenzellkarzinom

Eine sarkomatoid differenzierte Nierenzellkarzinom kann prinzipiell in allen histologischen Subtypen auftreten, ihre Inzidenz wird mit Frequenzen zwischen 1 % und 13 % unter allen Nierenzellkarzinomen beschrieben [16, 17]. Grundsätzlich gilt, dass sich die Prognose des Patienten bei sarkomatoid differenzierter Nierenzellkarzinom deutlich verschlechtert; das mediane Gesamtüberleben wird zwischen 2 und 9 Monaten angegeben [18, 19]. Die chirurgische Resektion des Tumors allein erscheint in den allermeisten Fällen den klinischen Verlauf nicht dauerhaft zu beeinflussen, da eine Vielzahl der Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt eine (mikro-) metastasierte oder lokal fortgeschrittene Tumorerkrankung aufweist [16]. Angesichts der außergewöhnlich aggressiven Natur des sarkomatoid differenzierten Tumors und seiner Resistenz gegenüber klassischen systemischen Therapieoptionen (Chemotherapie, Immuntherapie) ist die Evaluation der Effektivität neuer zielgerichteter Substanzen in diesem Patientenkollektiv umso wichtiger.

Innerhalb der EU-ARCCS-Untersuchung [6] wurden 46 Patienten mit sarkomatoid differenziertem Tumor mit Sorafenib behandelt. Mit 67,4 % bzw. 4,3 Monaten war die Tumorkontrolle bzw. das mediane progressionsfreie Überleben achtbar, beide Parameter lagen jedoch deutlich niedriger als bei Patienten mit konventionellem Nierenzellkarzinom (75 % und 7,5 Monate).

Die Münchner Gruppe um Staehler [20] behandelte 11 Patienten mit sarkomatoid differenziertem Nierenzellkarzinom mit Sorafenib. Alle Patienten waren progredient unter vorangegangener Kombinationschemotherapie, bestehend aus Gemcitabin und Doxorubicin. Ein Patient zeigte eine partielle Remission (9 %), vier Patienten (36 %) erreichten eine Erkrankungsstabilisierung, die übrigen zeigten kein Therapieansprechen. In dieser monozentrischen Second-Line-Studie lag die mediane Zeit bis zur Tumorprogression bei fünf Monaten.

■ Diskussion und Schlussfolgerung

Im Vergleich zum klarzelligen Nierenzellkarzinom ist das metastasierte papilläre Nierenzellkarzinom zwar seltener; bei nachgewiesener systemischer Metastasierung ist die Prognose

jedoch mindestens ebenso schlecht. Die klassische Chemotherapie hat sich beim metastasierten papillären Nierenzellkarzinom als ineffektiv erwiesen [2, 3]; somit standen bei diesem Krankheitsbild lange keinerlei rationale Therapieoptionen zur Verfügung. Das papilläre Nierenzellkarzinom kann unterteilt werden in den histologischen Typ I und Typ II. Es kommt sporadisch oder in Form eines hereditären Syndroms vor. Eine ursächliche genetische Alteration bei familiär auftretendem papillären Nierenzellkarzinom ist auf dem Chromosom 7q31 lokalisiert und kodiert die Rezeptortyrosinkinase MET-Protoonkogen [21]. Das MET-Protoonkogen wird ferner bei zahlreichen sporadisch auftretenden papillären Nierenzellkarzinomen Typ I dysreguliert bzw. dupliziert gefunden [22]. Die exakte Rolle von c-MET in der Entwicklung des papillären Nierenzellkarzinoms ist jedoch bis heute unbekannt. Auf der anderen Seite scheint der Verlust funktioneller Fumarathydratase eine spezifische Rolle in der Entwicklung des aggressiven Typs II des papillären Nierenzellkarzinoms zu spielen [23]. Ferner konnte gezeigt werden, dass die KIT-Rezeptortyrosinkinase, die mit c-MET verwandt scheint [24], im Nierenzellkarzinom in signifikanter Zahl überexprimiert wird [23, 25]. Sowohl c-KIT als auch c-MET sind an der Aktivierung der RAS-/RAF-Kinase beteiligt. Diese Faktoren könnten dazu beitragen, zu erklären, warum beide heute zugelassenen Multikinaseinhibitoren (Sorafenib und Sunitinib) signifikante Aktivität auch beim metastasierten papillären Nierenzellkarzinom gezeigt haben. Trotz allem kann der therapeutische Effekt der Tyrosinkinaseinhibitoren hier nicht ganz an den bei konventionellen Nierenzellkarzinompatienten beobachteten heranreichen [6, 13].

Erste Daten aus Untersuchungen des mTOR-Inhibitors Temsirolimus beim nicht klarzelligen Nierenzellkarzinom scheinen ebenfalls vielversprechend [14]. Jedoch bleibt abzuwarten, ob Temsirolimus beim nicht klarzelligen Nierenzellkarzinom für alle Patienten unabhängig vom Alter, dem individuellen Risikoprofil, der Vortherapie und dem histologischen Subtyp geeignet ist [15].

Metastasierte chromophobe Nierenzellkarzinome sind außerordentlich selten. Zwei kleine Untersuchungen haben die erfolgreiche Applikation von Sorafenib zeigen können, hier lag die temporäre Tumorkontrolle bei bis zu 95 % [5, 10].

Die Behandlung des sarkomatoid differenzierten Nierenzellkarzinoms bleibt äußerst schwierig. Erste spezifische Subgruppenanalysen zeigten zwar eine positive Wirkung von Sorafenib, die Ergebnisse sind jedoch weiterhin schlechter als bei Patienten mit metastasiertem konventionellen Nierenzellkarzinom [6]. Daten zur Effektivität von Sunitinib speziell beim metastasierten, sarkomatoid differenzierten Nierenzellkarzinom werden erwartet.

Zusammengefasst konnte bis heute keine der neuen Substanzen in den aktuellen Dosierungen komplette bzw. langandauernde Remissionen in größerer Zahl bewirken, weder beim konventionellen noch beim nicht klarzelligen oder gar sarkomatoid differenzierten Nierenzellkarzinom. Daher bleibt der zytoreduktiven chirurgischen Therapie eine wichtige Rolle im Behandlungsalgorithmus des metastasierten Nierenzellkarzinoms [26]. Jedoch ist zu klären, wann innerhalb der Se-

quenz der therapeutischen Möglichkeiten chirurgische zytoreduktive Eingriffe (insbesondere Tumornephrektomie und Resektion einzelner Metastasen) in Kombination mit den neuen zielgerichteten Medikamenten durchgeführt werden sollten.

Literatur:

- Schrader AJ, Varga Z, Pfoertner S, Goelden U, Buer J, Hofmann R. Treatment targeted at vascular endothelial growth factor: a promising approach to managing metastatic kidney cancer. *BJU Int* 2006; 97: 461–5.
- Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2376–81.
- Herrmann E, Brinkmann OA, Bode ME, Bierer S, Köpke T, Hertle L, Wülfing C. Treatment of metastatic papillary renal cell carcinoma with immunotherapy with interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract 15644.
- Steiner T, Roigas J, Kirchner H, Doehn C, Heynemann H, Siebels M, Loening S, Jocham D, Fornara P, Rohde D, Stieff C. Clinical course of patients with metastatic papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract 14591.
- Stadler WM, Figlin RA, Ernstoff MS, Curti B, Pendergrass K, Srinivas S, Canfield V, Weissman C, Poulin-Costello M, Bukowski RM, investigators. obotA. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Safety and efficacy in patients (pts) with non-clear cell (NCC) renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract 5036.
- Beck J, Bajetta E, Escudier B, Negrier S, Keilholz U, Szczylik C, Mersmann S, Burock K, Erlandsson F, Huber C, investigators. tE-As. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor Sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2007; 5 (Suppl): 300 (abstract 4506).
- Yang XJ, Tan MH, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, Kort EJ, Futami K, Furge KA, Takahashi M, Kanayama HO, Tan PH, Teh BS, Luan C, Wang K, Pins M, Tretiakova M, Anema J, Kahnoski R, Nicol T, Stadler W, Vogelzang NG, Amato R, Seligson D, Figlin R, Belldegrun A, Rogers CG, Teh BT. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 5628–37.
- Mejean A, Hopirtean V, Bazin JP, Larousserie F, Benoit H, Chretien Y, Thiounn N, Dufour B. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. *J Urol* 2003; 170: 764–7.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese

JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505–12.

10. Plantade A, Choueiri T, Escudier B, Rini B, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Elson P, Bukowski R. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract 5037.

11. Gore ME, Porta C, Oudard S, Bjarnason G, Castellano D, Szczylik C, Mainwaring PN, Schöffski P, Rini BI, Bukowski RM. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Preliminary assessment of toxicity in an expanded access trial with subpopulation analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract 5010.

12. Gore ME, Porta C, Oudard S, Bjarnason G, Castellano D, Szczylik C, Bracarda S, Mainwaring PN, Schöffski P, Rini BI, Bukowski RM. 2007. Safety and efficacy of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of an expanded access trial with subpopulation analysis. Presented at the 1st European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers (EMUC). Barcelona 02.–04.11.2007. Lecture 04.

13. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Hawkins R, Bjarnason G, Oudard S, Lee SH, Carteni G, Eberhardt W. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. *Eur J Cancer* 2007; 5 (Suppl): 299 (abstract 4503).

14. Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N, Benedetto P, Ruff P, Hsu A, Berkenblit A, Thiele A, Strahs A, Feingold J. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN). *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract 5033.

15. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawski 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. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.

16. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, Dorey F, Figlin R, Belldegrun A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 523–8.

17. Bannowsky A, Leuschner I, Schiller H, Bothe K, Osmonov D, Junemann KP, Hautmann

S. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A rare and aggressive variation of primary renal cell carcinoma. *Urologe A* 2007; 46: 406–11.

18. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, Pisters PW, Daliani D, Swanson DA, Pisters LL. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167: 65–70.

19. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1545–51.

20. Staehler M, Haseke N, Schöppler G, Stadler T, Stief CG. Sorafenib (Nexavar) beim metastasierten sarkomatoiden Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen Chemotherapie mit Doxorubicin und Gemcitabin. *J Urol Urogynäk* 2007; 14 (Sonderheft 2): Abstract 143.

21. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, Scherer SW, Zhuang Z, Lubensky I, Dean M, Allikmets R, Chidambaram A, Bergerheim UR, Feltis JT, Casadevall C, Zamarron A, Bernues M, Richard S, Lips CJ, Walther MM, Tsui LC, Geil L, Orcutt ML, Stackhouse T, Lipan J, Slife L, Brauch H,

Decker J, Niehans G, Hughson MD, Moch H, Storkel S, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B. Germine and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16: 68–73.

22. Sweeney P, El-Naggar AK, Lin SH, Pisters LL. Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 168: 51–5.

23. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, Vocke C, Schmidt L, Isaacs JS, Glenn G, Toro J, Zbar B, Bottaro D, Neckers L. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6282S–9S.

24. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003; 170: 2163–72.

25. Lin ZH, Han EM, Lee ES, Kim CW, Kim HK, Kim I, Kim YS. A distinct expression pattern and point mutation of c-kit in papillary renal cell carcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17: 611–6.

26. Wood CG. Reconstructing the cytoreductive paradigm: why timing of nephrectomy is key in era of targeted therapy. *Kidney Cancer J Int* 2007; 1: 19–22.

PD Dr. med. Andres Jan Schrader



Seit 2007 Oberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Philipps-Universität Marburg, Schwerpunkt Uro-Onkologie. 2006 Facharztprüfung und Habilitation im Fach Urologie. Seit 2005 Organisation von Forschung und Lehre der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Marburg. Seit 2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg, Direktor: Prof. Dr. med. R. Hofmann. 2002 Verleihung der Fachkunde Rettungsmedizin. 2000–2001 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Städtisches Klinikum Braunschweig, Direktor: Prof. Dr. med. E. Wagner. 2000–2001 Fortsetzung der Forschungstätigkeit in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, Prof. Dr. med. J. Buer. 1999–2000 Stipendium der Gesellschaft zur Förderung immunologischer Krebstherapien in der Abteilung für Zellbiologie und Immunologie der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, Prof. Dr. med. J. Buer. 1996 Beginn der experimentellen Arbeiten zur Dissertation in der Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Atzpodien, Prof. Dr. med. A. Ganser.

Forschungsschwerpunkte: Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinoms, Prognoseparameter und Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms, Behandlung des metastasierten Keimzelltumors der Hoden, Retinsäuresignaltransduktion im Nierenzellkarzinom mit Fokus auf den Retinsäure-Rezeptor und die zellulären Retinsäure-bindenden Proteine, Chemokin- und Chemokinrezeptorexpression im Nierenzellkarzinom, Untersuchung von Funktion und Einfluss regulatorischer T-Zellen im Nierenzellkarzinom.

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](#)