

Der Mann und seine

Niere:

**Therapiefortschritte beim
metastasierten**

Nierenzellkarzinom

Wolff JM, Kunec F

Blickpunkt der Mann 2009; 7 (2)

34-37

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Der Mann und seine Niere: Therapiefortschritte beim metastasierten Nierenzellkarzinom

F. Kunec, J. M. Wolff

Kurzfassung: Seit der Einführung der sogenannten „targeted therapies“ beim fortgeschrittenen Nierenkarzinom ist eine Vielzahl von randomisierten, kontrollierten prospektiven Studien durchgeführt worden. Daher liegen substanziale Daten für die Multikinasehemmer Sorafenib und Sunitinib (Sutent®), den mTOR-Hemmer Temsirolimus und den monoklonalen Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Interferon- α vor. In Deutschland sind Sunitinib, Temsirolimus und Bevacizumab als Erstlinientherapie zugelassen, Sorafenib erhielt die Zulassung als Zweitlinientherapie.

Weitere Untersuchungen zum besseren Verständnis der Signalwege werden in Zukunft eine molekulare Präselektion und gegebenenfalls individualisierte Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom (NZK) ermöglichen.

Abstract: Several randomized controlled studies have been performed since the introduction of the so-called targeted therapies for metastatic renal cancer. Substantial data are available for the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib, the mTOR inhibitor temsirolimus, and the monoclonal antibody bevacizumab in combi-

nation with interferon- α . Sunitinib, temsirolimus, and bevacizumab are approved for first-line treatment, whereas sorafenib was approved for second-line treatment in Germany.

Further investigations for a better understanding of signaling pathways will preferably allow to preselect patients for an individualized therapy in metastatic renal cell cancer. **Blickpunkt DER MANN 2009; 7 (2): 34–7.**

■ Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom der dritthäufigste urologische Tumor, wobei weltweit eine steigende Inzidenz berichtet wird. Von dieser Tumorerkrankung sind in erster Linie Männer betroffen, sie erkranken nahezu doppelt so häufig wie Frauen: So ist in Deutschland von mehr als 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr bei Männern und rund 6300 neuen Fallberichten bei Frauen auszugehen. Das Nierenzellkarzinom hat unter den urologischen Tumoren die höchste Letalität und zeichnet für mehr als 7600 Todesfälle bei Männern (> 5300 Todesfälle bei Frauen) verantwortlich.

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr. Der Tumor bleibt in der Regel lange asymptomatisch und wird bei 40–50 % der Patienten zufällig im Rahmen einer Ultraschall- oder CT-Untersuchung entdeckt. In rund 80 % der Fälle liegt ein klarzelliges Karzinom vor.

■ Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Bei Diagnosestellung ist das Nierenzellkarzinom bei etwa 13 % der Patienten bereits in einem metastasierten Stadium, wobei sich Metastasen in verschiedenen Körperregionen entwickeln können. Eine Metastasierung ist allerdings auch noch zu einem deutlich späteren Zeitpunkt möglich und das sogar Jahre bis Jahrzehnte nach der primären Exzision des Nierentumors. Bei rund jedem vierten Patienten kommt es zu einer retroperitonealen Lymphknotenmetastasierung, die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen sind mit > 70 % die Lunge, mit etwa 30 % die Knochen, mit rund 20 % die Leber und mit < 5 % der Fälle das Gehirn. Metastasen können sich aber auch

in Mediastinum, Nebenniere, Haut und Speicheldrüsen bilden. Das Tumorstadium bei Diagnosestellung hat entscheidende Bedeutung für die Überlebensprognose der Patienten. Diese ist ungünstig, wenn bei Diagnosestellung bereits eine systemische Metastasierung vorliegt [1].

Die Einteilung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) in Risikogruppen erfolgt nach den Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Das Progressionsrisiko wird demnach durch folgende Faktoren bestimmt:

- Niedriges Hämoglobin (< Normalwert)
- Erhöhtes korrigiertes Kalzium (> 10 mg/dl)
- Erhöhte LDH (LDH > 1,5-facher Normwert)
- Schlechter Performancestatus (Karnofsky < 80 %)
- Zeit von der Erstdiagnose bis zur Behandlung < 1 Jahr
- Keine Tumornephrektomie

Bei einem MSKCC von 0 liegt eine günstige Prognose vor, während bei einem MSKCC von 1–2 von einer intermediären und bei einem MSKCC > 3 von einer schlechten Prognose auszugehen ist [2].

Deutliche Fortschritte hat es in den vergangenen Jahren bei den therapeutischen Möglichkeiten des mNZKs gegeben, wodurch die Behandlung insgesamt komplexer geworden ist. Neben der Operation kommen als Therapieoption die Immuntherapie sowie die neuen Möglichkeiten der „Targeted Therapy“ in Betracht. Eine Radiotherapie ist hingegen ebenso wie eine herkömmliche Chemo- oder eine Hormontherapie nicht wirksam.

■ Chirurgische Therapie des mNZK

Das chirurgische Vorgehen beim metastasierten Nierenzellkarzinom ist abhängig von der Tumorgöße und der Infiltration in benachbarte Organe, aber auch vom Alter des Patienten, dessen Allgemeinzustand und einer möglichen Komorbidität.

Aus der Urologischen Klinik, AKH Viersen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Johannes M. Wolff, Urologische Klinik, AKH Viersen, D-41751 Viersen, Heesstraße 10; E-Mail: wolff@akh-viersen.de

Zu berücksichtigen sind ferner die Zahl sowie die Lokalisation von Metastasen. Ziel der operativen Behandlung ist die potenzielle Induktion von Spontanremissionen, die günstige Beeinflussung assoziierter Symptome sowie die Reduktion der Tumormasse vor einer geplanten systemischen Therapie. Eine Indikation für eine palliative Tumornephrektomie besteht bei solitären oder auch bei multiplen Metastasen, wenn diese für eine Resektion gut zugänglich sind und/oder bei symptomatischem Tumor. Spontanremissionen von Lungenmetastasen nach palliativer Nephrektomie sind beschrieben worden. Bei kompletter Resektion von Primärtumor und Metastasen scheint ein signifikanter Überlebensvorteil zu bestehen.

■ „Historische Standardtherapie“ des mNZK

Das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom lag historisch unter einem Jahr. Lange Zeit galt eine Immuntherapie als Standardtherapie, wobei mit Interferon- α (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) behandelt wurde. Es wurden unter einer solchen Therapie allerdings Ansprechraten von lediglich 13 % berichtet bei zum Teil erheblichen Nebenwirkungen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei sechs Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 15 Monaten [3]. Während IL-2 heutzutage bei der Behandlung des mNZK praktisch keine Rolle mehr spielt, scheint IFN- α als Kombinationspartner neuerer Substanzen eine gewisse therapeutische Bedeutung zu behalten.

■ Prinzip der systemischen Therapie des mNZK

Bei klarzelligen Karzinomen liegt in 60–75 % der Fälle eine Mutation des Von-Hippel-Lindau- (VHL-) Gens vor, wodurch angiogene Wachstumsfaktoren wie der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sowie onkogene Wachstumsfaktoren wie der Platelet-Derived Growth Factor- α (PDGF- α) und der Transforming Growth Factor- α (TGF- α) vermehrt gebildet werden. Sie regulieren als Signalmoleküle die Proliferation, Mitose und Angiogenese, was bei der modernen Strategie der „Targeted Therapy“ therapeutisch genutzt wird.

VEGF und VEGF-R sind bei der antiangiogenetischen Tumorthherapie zurzeit das entscheidende Ziel. Diese basiert auf spezifischen Antikörpern, die VEGF oder VEGF-R hemmen. Weitere potenzielle Ansatzpunkte einer antiangiogenen Therapie sind die intrazelluläre Blockade von VEGF-R, PDGF-R und EGF-R oder von Faktoren des nachfolgenden Signaltransduktionsweges

Tabelle 1: Zulassungsstatus zielgerichteter Therapien beim Nierenzellkarzinom

Medikament	Zielmoleküle	Zulassung
Sunitinib (Sutent)	VEGFR, PDGFR, c-KIT, FLT-3	First- and Second-line-Monotherapie
Sorafenib (Nexavar)	VEGFR, PDGFR, RAF	Second-line-Monotherapie
Temsirolimus (Torisel)	mTOR	First- and Second-line-Monotherapie nur bei „poor patients“
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	First Line + IFN

(PI3K-AKT-mTOR) durch kleine Moleküle wie die modernen Multikinasehemmer. Das Ziel der Behandlung besteht darin, durch die Blockade eines oder mehrerer Signalwege das Tumorwachstum zu hemmen [4] (Abb. 1).

In den vergangenen 20 Monaten wurden vier neue Substanzen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Europa zugelassen. Es handelt sich um die Wirkstoffe Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib und Temsirolimus. Tabelle 1 gibt einen Überblick über den aktuellen Zulassungsstatus [1].

■ Substanzen der „targeted therapy“

Sorafenib

Bei Sorafenib handelt es sich um einen oral wirksamen Multikinasehemmer. Der Wirkstoff wurde im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie erprobt. Er bewirkt bei kontinuierlicher Dosierung von zweimal 400 mg eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um 5,5 Monate, wobei bei 78 % der Patienten eine Krankheitsstabilisierung beobachtet wurde [5].

Sorafenib gilt allgemein als gut verträglich, als wichtigste Nebenwirkung ist mit der Bildung eines Exanthems sowie mit Diarrhö und Asthenie zu rechnen.

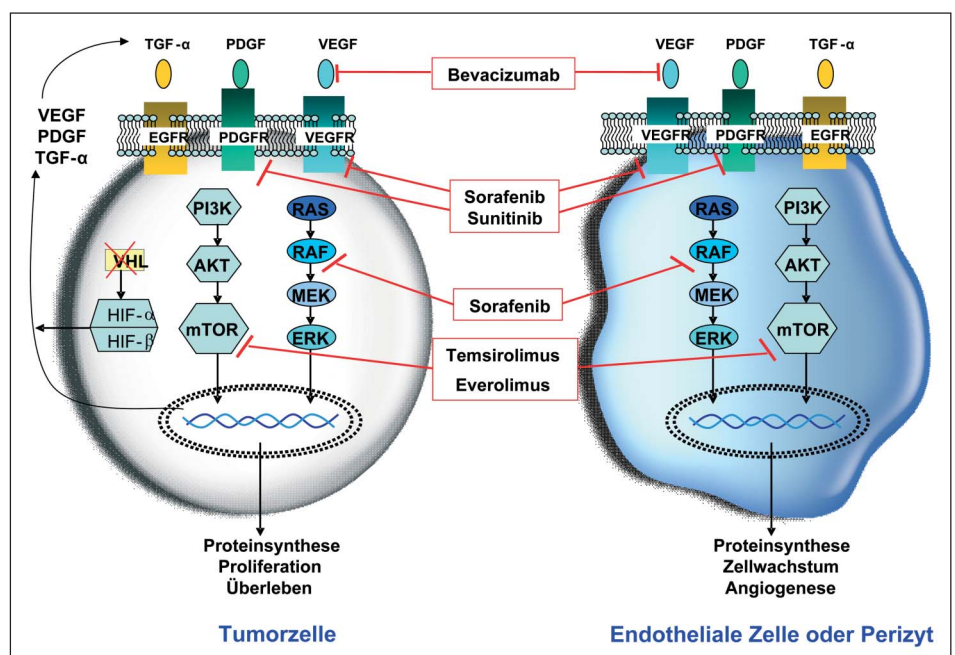


Abbildung 1: Signaltransduktionswege in der Zelle. Erstellt nach Daten aus [4].

Die vorliegenden Daten führten im Juli 2006 zur europäischen Zulassung des Wirkstoffs für die Zweitlinienbehandlung des mNZK nach Versagen einer Immuntherapie oder bei IFN-Unverträglichkeit. Der Einsatz von Sorafenib als Erstlinientherapie und kombiniert mit IFN- α oder Bevacizumab sowie die adjuvante Therapie werden derzeit in Studien untersucht.

Sunitinib

Bei Sunitinib handelt es sich um einen oralen Tyrosinkinasehemmer. Die Substanz wurde in zwei Phase-II-Studien in einer Dosierung von 50 mg (Tag 1–28 alle 6 Wochen) beim zytokinrefraktären NZK untersucht und erzielte Ansprechraten von 34 bzw. 40 %. Das Tumorsprechen war im Median nach 2,3 Monaten zu dokumentieren, die Remissionsdauer betrug 9,9 bzw. 12,5 Monate, mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 8,7 bzw. 8,3 Monaten. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde Sunitinib (50 mg an den Tagen 1–28 alle 6 Wochen) mit einer Behandlung mit IFN- α in der Standarddosierung verglichen, wobei unter dem Tyrosinkinasehemmer ein wesentlich stärkeres objektives Ansprechen gesehen wurde. Die Rate kompletter oder partieller Remissionen war mit 31 % deutlich höher als unter IFN- α (6 %). Sunitinib verlängerte außerdem signifikant das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber der Zytokinbehandlung (11 vs. 5 Monate); der positive Effekt der Behandlung war in allen drei prognostischen Risikogruppen (günstig, intermediär, schlecht) zu sichern [6].

Auch Sunitinib gilt als gut verträglich. Wichtigste Nebenwirkungen sind Diarrhö, Erbrechen, das Auftreten einer Hypertonie, eines Hand-Fuß-Syndroms sowie die Entwicklung einer Hypothyreose.

Im Juli 2006 erfolgte in Europa die Zulassung von Sunitinib zur Zweitlinientherapie, sodass der Wirkstoff zunächst zytokinrefraktären Patienten vorbehalten war. Im Januar 2007 wurde Sunitinib aufgrund der Daten der Phase-III-Studie dann als erste „targeted therapy“ auch zur Erstlinientherapie des mNZK zugelassen.

Temsirolimus

Bei Temsirolimus handelt es sich um einen TOR-Hemmer (mTOR = mammalian Target Of Rapamycin), der intravenös verabreicht wird. Der Wirkstoff hemmt neben dem Zellwachstum die Angiogenese im Tumor. Geprüft wurde er im Rahmen einer dreiarmligen Phase-III-Studie bei 626 Patienten ohne vorherige systemische Antitumortherapie. Eine Patientengruppe wurde im Rahmen einer Erstlinientherapie mit Temsirolimus in einer Dosierung von 25 mg i.v. wöchentlich behandelt, in einem zweiten Studienarm wurde IFN- α in einer Dosierung von 10 Mio. IE wöchentlich verabreicht und in einem dritten Studienarm eine Kombination von Temsirolimus (15 mg i.v. wöchentlich) und IFN- α (6 Mio. IE wöchentlich). In der Studie wurde unter der alleinigen Gabe von Temsirolimus bei Patienten mit schlechter Prognose ein mit 10,6 Monaten signifikant besseres medianes Gesamtüberleben (OS, overall survival) als unter der IFN- α -Monotherapie (7,3 Monate) und der Kombinationstherapie (8,4 Monate) erreicht. Durch die Kombinationstherapie wurde ferner ein gegenüber einer alleinigen IFN- α -Gabe längeres PFS (4,7 vs. 3,1 Mona-

te) beobachtet mit jedoch einem noch deutlich besseren progressionsfreien Überleben bei einer Temsirolimus-Monotherapie (5,5 Monate) [7].

Als wichtigste Nebenwirkungen wurden unter Temsirolimus Hyperglykämien und eine Hypercholesterinämie beschrieben.

Seit Ende 2007 ist der Wirkstoff als First-line-Therapie für Hochrisikopatienten zugelassen.

Bevacizumab

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen monoklonalen, rekombinanten neutralisierenden Antikörper, der den löslichen Wachstumsfaktor VEGF bindet. Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wurde der Wirkstoff im Rahmen der randomisierten multinationalen Phase-III-Studie AVOREN geprüft. An der Studie nahmen 641 Patienten teil und wurden mit Bevacizumab plus IFN- α und in einem Kontrollarm mit IFN- α plus Placebo behandelt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit im Bevacizumab-Arm mit einem objektiven Ansprechen von 31 % gegenüber 13 % unter alleiniger IFN- α -Gabe. Die Kombination von Bevacizumab und IFN- α verlängerte das mittlere progressionsfreie Überleben auf 10,2 Monate gegenüber 5,4 Monaten unter alleiniger IFN- α -Behandlung.

Von den Vorteilen der Kombinationstherapie profitieren alle Risikogruppen, besonders ausgeprägt war der Nutzen jedoch für Patienten mit intermediärem Risiko-Score. In dieser Patientengruppe wurde das PFS von 4,5 auf 10,2 Monate mehr als verdoppelt. Bevacizumab wurde in einer weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit klarzelligem mNZK untersucht, wobei die Patienten placebokontrolliert 3 oder 10 mg/kg Körpergewicht (KG) Bevacizumab erhielten. Das PFS betrug unter der Gabe von 10 mg/kg KG Bevacizumab 4,8 Monate im Vergleich zu 2,5 Monate unter Placebo und zeigte damit eine signifikante Verlängerung. Die Ansprechrate als Einzeltherapie war mit 10 % allerdings relativ gering [8].

Als wichtigste Nebenwirkungen von Bevacizumab ist das Auftreten einer Proteinurie, einer Hypertonie sowie von Blutungskomplikationen beschrieben.

■ Relevanz für die Praxis

Die Therapie mit zielgerichteten Wirkstoffen hat die Behandlung vieler solider Tumoren im vergangenen Jahrzehnt revolutioniert. Auch Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom profitieren von diesen neuen Substanzen. Derzeit sind 4 Medikamente für die Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen. Durch die Generierung von neuen Markern wird angestrebt, die Therapie jedes Patienten zunehmend zu individualisieren. Des Weiteren sind in den kommenden Jahren Daten von langjährigen Nachuntersuchungen, neuen Kombinationstherapien und neuen Substanzen zu erwarten.

Literatur:

1. Kirchner H, Heinzer H, Roigas J, Overkamp F. Differenzialtherapie beim metastasierenden Nierenzellkarzinom. *Onkologie* 2008; 14: 191–7.

2. Gschwend J. Zielgerichtete Therapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom – optimaler Einsatz der therapeutischen Optionen. *Thieme-Refresher Onkologie* 2008; R45–R60. http://cme.thieme.de/ShJlv1DfPlc1239180856/online_refresher/module.htm?id=133 [gesehen 8.4.2009].

3. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Müller SC, Bodenstern H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Obemeder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T, Reitz M; Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Interleukin-2 and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1188–94.

4. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099–109.

5. 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.

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.

8. 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.

Prof. Dr. med. Johannes Maria Wolff, M. Sc.

Studium der Humanmedizin in Köln. 1996–1999 Oberarzt an der Urologischen Klinik der RWTH Aachen; 1999–2003 C3-Professur für Urologie und stellvertretender Klinikdirektor an der Urologischen Klinik der Universität Rostock; 2003–2008 Chefarzt der Urologischen Klinik, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim, 2005–2007 Masterstudium „Krankenhausmanagement für leitende Fachärzte“ KFH Köln, seit 2008 Chefarzt der Urologischen Klinik des Allg. Krankenhauses, Viersen.



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](#)