

# **Solide Tumoren**

## **Nierenzellkarzinom - Leberzellkarzinom**

**Professor Dr. med. Günter Schlimok**  
II. Med. Klinik Zentralklinikum Augsburg

### **Nierenzellkarzinom**

2 bis 4 % aller Malignome sind Nierenzellkarzinome, in 79 % kann histologisch ein klarzelliges Karzinom diagnostiziert werden. 60 % dieser Klarzellkarzinome weisen eine Mutation im von Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) auf. Das VHL-Gen ist ein Tumorsuppressor-Gen, das die sog. Hypoxie-induzierbaren Faktoren (HIF) supprimiert. Im Falle der Mutation kommt es zu einer Akkumulation dieser HIFs mit der Folge der Überproduktion von Wachstumsfaktoren (z. B. VEGF, PDGF).

Über viele Jahre hinweg war die Zytokin-Therapie (Interferon-Alpha, Interleukin 2) die Standardtherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Ein gutes Ansprechen auf z. B. Interferon war jedoch nur bei kleiner Tumormasse, gutem Allgemeinzustand und vor allem Lungenmetastasen zu verzeichnen. Neue therapeutische Möglichkeiten entstanden durch die Einführung von Substanzen, die die oben erwähnten Wachstumsfaktoren VEGF und PDGF hemmen. Zu erwähnen sind hier der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab, die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib und Sunitinib und der m-TOR-Inhibitor Temsirolimus.

In einer randomisierten Studie verglichen Motzer et al den therapeutischen Effekt von Sunitinib mit Interferon-Alpha beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Eingeschlossen in die Studie waren Niedrigrisikopatienten mit klarzelliger Histologie und ohne vorangegangene systemische Therapie. Sunitinib führte zu einem erhöhten objektiven Ansprechen und zu einer signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebenszeit.

Escudier et al verglichen ebenfalls in einer randomisierten Studie Sorafenib mit Placebo bei metastasierten Nierenzellkarzinom. Einschlusskriterien waren niedriges Risiko, Klarzellhistologie und Rezidiv nach einer vorangegangenen systemischen Therapie. Auch in dieser Studie zeigte der Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib höhere Ansprechraten und sowohl eine signifikant verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit als auch Gesamtüberlebenszeit.

Ebenfalls beim metastasierten Nierenzellkarzinom führten Escudier et al eine Studie durch, in der Alpha-Interferon mit der Kombination Alpha-Interferon und Bevacizumab verglichen wurde. Auch in dieser Studie zeigte die zusätzliche Gabe des VEGF-Inhibitors Bevacizumab signifikant erhöhte Gesamtansprechraten und eine signifikant verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit.

In einer vierten Studie wurde die Gabe des m-Tor-Inhibitors Temsirolimus mit Interferon verglichen. Im Gegensatz zu den schon erwähnten Studien wurden jetzt auch Patienten mit Nichtklarzellhistologie und vor allem Patienten mit schlechter Prognose eingeschlossen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Temsirolimus zu einer erhöhten Ansprechraten und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit der behandelten Patienten, verglichen mit Interferon, führt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Einsatz der Substanzen Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus und Bevacizumab zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse geführt hat. Bei klarzelligen Karzinomen sollte in der Erstlinientherapie Sunitinib eingesetzt werden, im Rezidiv gefolgt von Sorafenib. Dies gilt vor allem für Niedrigrisikopatienten. Bei nicht klarzelligen Tumoren und vor allem beim Hochrisikopatienten scheint nach dem heutigen Kenntnisstand Temsirolimus die Therapie der Wahl darzustellen.

## **Leberzellkarzinom**

Auch für das fortgeschrittene Leberzellkarzinom bestanden bis vor kurzem wenig therapeutische Möglichkeiten. Bei ausgewählten Patienten konnte unter anderem die transarterielle Chemoembolisation durchgeführt werden. Auch hier scheint der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren, die zu einer Hemmung von VEGF und PDGF führen, erfolgreich zu sein. Im sog. SHARP-Trial wurde beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom die Gabe von Sorafenib mit Placebo verglichen. Dabei zeigte sich mit Sorafenib eine signifikante Reduktion der Progressionswahrscheinlichkeit und eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Somit stellt Sorafenib zum heutigen Zeitpunkt das Standardtherapeutikum beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom dar.

## **Literatur**

1. Motzer R. J. et al. N. Engl. J. Med. 356, 115, 2007
2. Escudier B. et al. N. Engl. J. Med. 356, 125, 2007
3. Escudier B. et al. Lancet 370, 2103, 2007
4. Hudes G. et al. N. Engl. J. Med. 356, 2271, 2007
5. Llovet J. et al. ASCO Annual Meeting Proceedings 25, LBA 1, 2007