

## Nierenzellkarzinom

# Aktuelle Konzepte zur Therapie

**Die meisten Nierentumoren betreffen Nierenzellkarzinome, diese machen insgesamt 3 Prozent an malignen Tumoren bei Erwachsenen aus. Die chirurgische Resektion ist Hauptpfeiler der Therapie, Medikamente können das Resultat zusätzlich unterstützen. Dr. Maria Carmen Mir Maresma, Urologische Onkologie, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia (E), erläuterte am EAU-Kongress zurzeit aktuelle Konzepte.**

Viele Patienten, die sich einer Nephrektomie unterziehen, haben bereits eine Niereninsuffizienz oder entwickeln eine solche im Anschluss an die Resektion. Das ist ein Grund, um parenchymschonend zu operieren, was aber auch das Risiko für lokale Tumorrezidive mit systemischer Ausbreitung erhöht. Patienten könnten daher nach kompletter Resektion von einer adjuvanten beziehungsweise neoadjuvanten Therapie profitieren, mit dem Ziel, die progressionsfreie Zeit und letztlich das Gesamtüberleben zu erhöhen, schildert die Urologin die Ausgangslage.

### Tumor von verschiedenen Seiten angreifen

Ein Mechanismus vieler Tumoren ist eine fehlgeleitete Angiogenese sowie eine Antitumor-Immunsuppression. Beim Nierenzellkarzinom entsteht die hyperangiogene Phase aufgrund einer Überproduktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). Beim metastasierten Nierenzellkarzinom lag der Fokus in den letzten zehn Jahren auf dem VEGF-Signalweg mittels Tyrosinkinasehemmern wie Sunitinib oder VEGF-hemmende monoklonale Antikörper wie Bevacizumab. Die Strategie der VEGF-Unterdrückung ist bei vielen Patienten erfolgreich, kann aber auch zu Resistenzen führen, so Mir Maresma.

Ein weiterer Ansatzpunkt ist der PD-L1 (immune checkpoint molecule programmed death-ligand) auf Tumorzellen. Dieser unterdrückt die Antitumor-Immunität, was beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit einer schlechten Prognose einhergeht. Die Expression von PD-L1 oder PD-1 zu supprimieren, erscheint daher vielversprechend. Diverse monoklonale Antikörper wurden entwickelt, die diese Aufgabe übernehmen.

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Eine parenchymschonende Chirurgie kann zu Tumorrezidiven führen.
- ▶ Eine zusätzliche VEGF-Suppression ist nützlich, Resistenzen sind jedoch möglich.
- ▶ Die Kombination von VEGF-Hemmern mit Immuncheckpoint-Inhibitoren könnten die Resultate eventuell weiter verbessern.

Atezolizumab als PD-L1-Blocker hat bei Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom anhaltende Ansprechraten gezeigt, so Mir Maresma.

### Vor- und Nachteile von neoadjuvanten Konzepten

Neoadjuvante Therapien haben sich als gutes Konzept erwiesen, das Resultat von komplexen Resektionen bei lokoregionär fortgeschrittener Erkrankung zu verbessern. Momentan sind dazu gemäss Mir Maresma etliche Studien mit Bevacizumab, Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib und Axitinib im Gang. Die eingesetzten monoklonalen Antikörper führten in Phase-2-Studien zu einer Verringerung der Tumorgrosse um im Mittel 1,5 cm, der Tyrosinkinasehemmer Axitinib gar zu einem Schwund von 3 cm im Durchmesser. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse durch randomisiert kontrollierte Studien steht noch aus.

Ob Kombinationen von PD-L1/PD-1-Inhibitoren mit VEGF-Hemmern die Resultate noch weiter verbessern können, wird zurzeit getestet. In einer Phase-1-Studie zeigte sich unter der Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab eine ermutigende Steigerung der Antitumor-Immunität bei guter Verträglichkeit. Weitere Studien mit Kombinationen von Pembrolizumab mit Axitinib sind im Gang, erste Resultate zur Ansprechrate waren mit 60 bis 70 Prozent vielversprechend, wie Mir Maresma erklärte.

Für eine neoadjuvante Therapie bei lokalisiertem Nierenzellkarzinom spricht einerseits die Verringerung von Grösse und Stadium, was eine verminderte Morbidität nach dem chirurgischen Eingriff und eine raschere Erholung nach dem operativen Eingriff ermöglicht. Andererseits kann bei metastasierter Erkrankung frühzeitig therapiert werden.

Es gibt aber auch Gründe, die dagegensprechen könnten: Durch eine neoadjuvante Therapie vergeht wertvolle Zeit. Der chirurgische beziehungsweise kurative Eingriff wird unter Inkaufnahme einer möglichen Progression bei Nichtansprechen verzögert. Ausserdem können therapiebezogene Nebenwirkungen auch zu einer erhöhten chirurgischen Morbidität führen. Diese Tatsachen sind im Einzelfall individuell abzuwägen, so Mir Maresma abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Renal Cell Carcinoma», 34. Jahreskongress der European Association of Urology (EAU), 16. bis 19. März 2019 in Barcelona.