

Inhaltsverzeichnis

1.	Pathologie des Nierenzellkarzinoms	12
1.1.	Einleitung	12
1.2.	Hellzelliges Nierenzellkarzinom	12
1.3.	Papilläres Nierenzellkarzinom	13
1.4.	Chromophobes Nierenzellkarzinom	14
1.5.	Spezielle seltene Nierenzellkarzinome	15
1.6.	Hereditäre Nierenzellkarzinome	15
1.7.	Prognose	15
1.8.	Literatur	16
2.	Überblick über die Signalwege und die therapeutischen Ansatzpunkte	17
2.1.	Einleitung	17
2.2.	Signalwege der Angiogenese	17
2.3.	PI3K/AKT/mTOR-Signalweg	18
2.4.	HGF/MET-Signalweg	19
2.5.	Wnt/ β -Catenin-Signalweg	19
2.6.	Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT)	20
2.7.	Epigenetische Veränderungen	20
2.8.	Literatur	21
3.	VEGFR/PDGFR-Inhibitoren	24
3.1.	Einführung	24
3.2.	Zugelassene Substanzen	24
3.3.	Experimentelle Substanzen	30
3.4.	Literatur	34
4.	FGFR-Inhibitoren	39
4.1.	Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Signalweg	39
4.2.	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren in der Onkogenese	39
4.3.	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren beim Nierenzellkarzinom	41
4.4.	Präklinische Aktivität von FGFR-Inhibitoren beim Nierenzellkarzinom	41
4.5.	Klinische Aktivität von FGFR-Inhibitoren beim Nierenzellkarzinom	42
4.6.	Literatur	45
5.	Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit mTOR-Inhibitoren	48
5.1.	Einführung	48
5.2.	Der mTOR-Signalweg beim Nierenzellkarzinom	48
5.3.	Beim Nierenzellkarzinom geprüfte mTOR-Inhibitoren	49
5.3.1.	Temsirolimus	50
5.3.2.	Everolimus	51
5.3.3.	Toxizität von Temsirolimus und Everolimus	52
5.3.4.	Bestehen Unterschiede zwischen Temsirolimus und Everolimus?	54

5.4.	Erstlinientherapie mit mTOR-Inhibitoren beim mRCC	55
5.4.1.	Temsirolimus beim mRCC mit ungünstiger Prognose (ARCC-Studie)	55
5.4.2.	Everolimus als Erstlinientherapie beim mRCC.....	56
5.5.	Der Einsatz von mTOR-Inhibitoren beim mRCC in der Zweitlinientherapie und in späteren Therapielinien	58
5.5.1.	Everolimus als Zweit- oder Drittlinientherapie beim mRCC (RECORD-1-Studie)	58
5.5.2.	Temsirolimus als Zweitlinientherapie beim mRCC (INTORSECT-Studie)	59
5.6.	Kombinationstherapie mit mTOR-Inhibitoren beim fortgeschrittenen RCC.....	60
5.7.	Daten zum Einsatz von mTOR-Inhibitoren beim nicht-hellzelligen Nierenzellkarzinom (nccRCC).....	61
5.8.	Literatur	62

6

Carboanhydrase IX als molekularer Marker und therapeutische Zielstruktur beim Nierenzellkarzinom

65

6.1.	Prognostische Bedeutung der CAIX-Expression	65
6.2.	CAIX-Inhibitoren	66
6.3.	Tumor-Imaging mittels CAIX-spezifischer diagnostischer Antikörper.....	66
6.4.	CAIX-spezifische therapeutische monoklonale Antikörper.....	66
6.5.	Zukünftige Ansätze	67
6.6.	Literatur	67

7

Zytokintherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom in der Ära der Targettherapie

69

7.1.	Einleitung	69
7.2.	Nierenzellkarzinom und Immuntherapie mit IL-2 und IFN- α	69
7.3.	Klinische Studien mit IL-2	71
7.4.	Klinische Studien mit IFN- α	72
7.5.	Zytokintherapien in der Kombination mit Target- und Chemotherapien	73
7.6.	Zytokintherapie nach Targettherapie	73
7.7.	Literatur	74

8

Immuntherapie

77

8.1.	Grundlagen der Immuntherapie.....	77
8.2.	Vakzinierungen beim Nierenzellkarzinom.	79
8.3.	Präklinische Entwicklung der Checkpoint-Inhibitoren	80
8.4.	Klinische Entwicklung der Immuncheckpoint-Blockade	81
8.5.	CTLA-4-Blockade beim Nierenzellkarzinom	82
8.6.	PD-1-Blockade beim Nierenzellkarzinom.....	82
8.7.	PD-L1-Blockade beim Nierenzellkarzinom	83
8.8.	Kombinationsstrategien bei Immuntherapien	83
8.9.	Biomarker	83
8.10.	Nebenwirkungen der Immuncheckpoint-Blockade.....	84
8.11.	Literatur	85

9	Nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome (non-cc-RCCs)	89
9.1.	Sarkomatoide Nierenzellkarzinome	90
9.2.	Checkpoint-Inhibitoren	91
9.3.	Literatur	91
10	Aktuelle und kommende Behandlungsstrategien beim Nierenzellkarzinom	92
10.1.	Grundsätzliche Überlegungen	92
10.2.	Neoadjuvante Behandlung der RCCs	92
10.3.	Adjuvante Therapie der RCCs	92
10.4.	Palliative Therapie der RCCs	92
10.5.	Literatur	94
11	Kombinationstherapien beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom	96
11.1.	Hintergrund	96
11.2.	Vertikale Hemmung, MAK plus TKI	96
11.3.	Horizontale Hemmung, VEGF plus mTOR	98
11.4.	Horizontale Hemmung, VEGF- plus andere Inhibitoren	99
11.5.	VEGF-Hemmung plus Immuntherapie	100
11.6.	Weitere Kombinationen	100
11.7.	Literatur	101
12	Toxizitäten und Nebenwirkungen aktueller Therapien und deren klinisches Management	103
12.1.	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	103
12.2.	Kutane Nebenwirkungen	106
12.3.	Konstitutionelle Nebenwirkungen	107
12.4.	Endokrine Nebenwirkungen	108
12.5.	Gastrointestinale Nebenwirkungen	108
12.6.	Nebenwirkungen auf Laborparameter und Organfunktionen	109
12.7.	Nebenwirkungen als prognostische Biomarker	111
12.8.	Adhärenz bei oralen Tumorthérapien	112
12.9.	Literatur	112
	Index	117