

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Pathologie des Nierenzellkarzinoms</b>	<b>12</b>
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
<b>2</b>	<b>Überblick über die Signalwege und die therapeutischen Ansatzpunkte</b>	<b>17</b>
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
<b>3</b>	<b>VEGFR/PDGFR-Inhibitoren</b>	<b>24</b>
3.1.	Einführung .....	24
3.2.	Zugelassene Substanzen .....	24
3.3.	Experimentelle Substanzen .....	30
3.4.	Literatur .....	34
<b>4</b>	<b>FGFR-Inhibitoren</b>	<b>39</b>
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
<b>5</b>	<b>Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit mTOR-Inhibitoren</b>	<b>48</b>
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.	Tensirolimus 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.	Tensirolimus 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



## **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



## **Zytokintherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom in der Ära der Targettherapie**

69

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



## **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

<b>98</b>	<b>Nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome (non-cc-RCCs)</b>	<b>89</b>
9.1.	Sarkomatoide Nierenzellkarzinome.....	90
9.2.	Checkpoint-Inhibitoren .....	91
9.3.	Literatur .....	91
<b>10</b>	<b>Aktuelle und kommende Behandlungsstrategien beim Nierenzellkarzinom</b>	<b>92</b>
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
<b>11</b>	<b>Kombinationstherapien beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom</b>	<b>96</b>
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
<b>12</b>	<b>Toxizitäten und Nebenwirkungen aktueller Therapien und deren klinisches Management</b>	<b>103</b>
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 Tumorthерapien .....	112
12.9.	Literatur.....	112
<b>Index</b>		<b>117</b>