

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Multimodale Therapie des
fortgeschrittenen**

Nierenzellkarzinoms

Mickisch GH, Scheepe JR

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2002; 9 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 45-47

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

MULTIMODALE THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN NIERENZELLKARZINOMS

ZUSAMMENFASSUNG

Die alleinige Tumornephrektomie ist nach wie vor unumstritten die Therapie der Wahl beim nichtmetastasierten Nierenzellkarzinom, obwohl die 5-Jahres-Überlebensraten auch in den aktuellen Serien nur um 60 % liegen. Eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse wird durch effektive systemische Therapieansätze und multimodale Strategien erhofft. Die Konzepte und Entwicklungen auf diesem Gebiet scheinen von großer Wichtigkeit für den modernen onkologischen Urologen zu werden. Vor allem die Entwicklung neuer immuntherapeutischer Ansätze, die zu einem bestimmten Zeitpunkt während der multimodalen Behandlung eine Operation erfordern, weist dem Urologen neuerdings eine zentrale Rolle in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zu.

EINLEITUNG

Zum Zeitpunkt der Diagnose sind bereits 20 % der Patienten metastasiert und bei weiteren 25 % handelt es sich um einen bereits lokal fortgeschrittenen Tumor. Etwa ein Drittel aller Patienten mit einem auf die Niere begrenztem Tumor entwickelt postoperativ Metastasen. Dies hat zur Folge, daß 50 % aller Patienten mit NZK früher oder später an einer metastasierten Erkrankung leiden und dementsprechend therapiert werden müssen [1]. Die Tumornephrektomie ist nach wie vor die Therapie der Wahl beim lokal begrenzten NZK [2]. Da jedoch beim metastasierten NZK ein kurativer Eingriff nahezu unmöglich ist, wird der Stellenwert der Tumornephrektomie beim disseminierten Patienten kontrovers diskutiert. Mit der Einführung moderner immuntherapeutischer Strategien in den letzten Jah-

ren ist es nun an der Zeit, die chirurgischen Therapieoptionen beim metastasierten NZK erneut kritisch zu evaluieren.

TUMORNEPHREKTOMIE

Die alleinige Tumornephrektomie beim metastasierten NZK besitzt keinen kurativen Wert und der Patient wird am ehesten an seinen Metastasen als am Primärtumor versterben. Die einzige Rationale zugunsten der Tumornephrektomie im metastasierten Stadium wäre ein Überlebensvorteil oder eine Besserung der Lebensqualität. Im Gegensatz hierzu birgt die Tumornephrektomie, insbesondere bei metastasierten Patienten, natürlich auch Gefahren bzgl. der Morbidität und Mortalität.

Eine Verlängerung des Überlebens kann nur erreicht werden, wenn mit der Tumornephrektomie auch eine bessere Tumorkontrolle erreicht wird. Prospektive, randomisierte Studien diesbezüglich fehlen jedoch. Ferner wird über spontane Regression der Metastasen nach Tumornephrektomie berichtet [3]. Die Inzidenz dieser spontanen Regression beträgt etwa 0,7 % bei einer perioperativen Mortalität von 1–5 %. Eine frühe Nephrektomie soll einen günstigen Einfluß auf eine spätere systemische Therapie ausüben [4]. In einer Studie bei 55 Patienten mit metastasiertem NZK wurde mit einer Dreifach-Immuntherapie bei 32 % ein Response nach einer frühen Nephrektomie beobachtet, während die Response rate bei Patienten mit dem Primärtumor *in situ* nur 4,7 % betrug [5]. Diese Ergebnisse demonstrieren jedoch nicht unbedingt den „biologischen Effekt“ der Tumornephrektomie vor Immuntherapie. Vielmehr ist davon auszugehen, daß sich die Patienten ohne Tumornephrektomie wahrscheinlich in einem deutlich schlechteren Allgemeinzustand be-

fanden. Um nachzugehen, inwieweit die Chirurgie das Ansprechen der Immuntherapie verbessert, sind große prospektive und randomisierte Studien – wie die EORTC-Studie 30947 – notwendig.

Die zweite Rationale für die Tumornephrektomie beim metastasierten NZK ist eine Verbesserung der Lebensqualität durch Einschränkung der Symptome. Eine makroskopische Hämaturie kann Bluttransfusionen mit sich bringen und sogar den Tod zur Folge haben. Neben der Nephrektomie würde in diesem Fall natürlich auch eine Tumorembolisation die Blutungsquelle effektiv beseitigen. Schmerzen – verursacht durch den Primärtumor – entstehen durch Tumornekrosen mit Blutungen und Abgang von Blutkoageln mit konsekutiven Nierenkoliken. In diesen Fällen kann eine symptomatische Besserung nach Nephrektomie erwartet werden. Oft wird der Schmerz jedoch durch Mitbeteiligung von Nerven und Knochenstrukturen verursacht und daher wird sich das Symptom nach Nephrektomie nur unwesentlich bessern. Die systemischen Manifestationen des metastasierten NZK sind allgemeine Abgeschlagenheit, Anämie, Anorexie, Gewichtsverlust, Fieber, Hypertonie und Hyperkalzämie [6]. Diese zum Teil paraneoplastischen Symptome scheinen sich nach einer Nephrektomie zu bessern, wenn zum Zeitpunkt der Operation keine Metastasen vorhanden sind. Bei metastasierten Patienten werden die systemischen Effekte des NZK oftmals nicht durch eine alleinige Tumornephrektomie beseitigt.

Psychologische Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Lebensqualität des Patienten. Die Entscheidung für einen operativen Eingriff oder für eine eher konservative Haltung hängt oftmals von der Erfahrung des Arztes im Umgang mit fortgeschrittenen Krebspatienten und von der Bereitschaft, den Patienten vollständig über das Tumorstadium aufzuklären,

ab. Zweifellos kann die Frage der Lebensqualität mit oder ohne Nephrektomie bei metastasierten Patienten nur mit randomisierten Studien und mit standardisierten Fragebögen beantwortet werden.

KOMBINATIONSTHERAPIE: DIE ZYTOREDUKTIVE CHIRURGIE IN KOMBINATION MIT IMMUN-THERAPIE

Der genaue Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie mit anschließender Immuntherapie beim metastasierten NZK ist ungewiß [7], unter anderem auch wegen der limitierten Effizienz von systemischer Therapie beim NZK im allgemeinen [8]. Theoretische Vorteile der Nephrektomie in dieser Situation sind die Reduktion der Tumormasse, die Vermeidung von Komplikationen während einer systemischen Behandlung sowie die Gewinnung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten und Tumorzellen zur weiteren Analyse und zur Verwendung bei experimentellen Behandlungsformen. Andere praktische Erwägungen sind eine mögliche Besserung des Allgemeinzustandes des Patienten, wodurch die Effektivität und Tolerabilität einer nachfolgenden Immuntherapie möglicherweise verbessert wird. Ferner wird der primäre Tumor als mögliche Quelle von Blutungen oder fortschreitender Metastasierung eliminiert. Nachteile dieses Verfahrens bestehen in einem möglichen Wachstum der Metastasen während der Rekonvaleszenzphase und in der mit dem Eingriff assoziierten Morbidität.

Bei der zytoreduktiven Tumor-chirurgie stellt sich die Frage, inwieweit der metastasierte Patient den Eingriff ohne größere Morbidität toleriert, um postoperativ mittels Immuntherapie weiter behandelt werden zu

können und ob die Entfernung des Primärtumors die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Immuntherapie erhöht. Um diese Fragen wissenschaftlich fundiert zu beantworten, fehlen zur Zeit entsprechende prospektive und randomisierte Studien. Frühere, nicht randomisierte Studien ergaben, daß der Eingriff bei einem erfahrenen onkologischen Urologen mit einer akzeptablen Mortalität und Morbidität assoziiert ist [9]. Dennoch ergaben diese Untersuchungen, daß 38–77 % der Patienten aufgrund eines Tumorprogresses einer Immuntherapie nicht mehr zugänglich waren.

Eine strenge Indikationsstellung und eine gute Patientenselektion ist für diese Therapieoption beim metastasierten NZK von äußerster Wichtigkeit. Mit der Zielsetzung, eine Debulking-Nephrektomie nur auf diejenigen, die aller Wahrscheinlichkeit nach von einer Kombinationstherapie profitieren werden, zu limitieren, wurden strenge Einschlußkriterien erstellt. Patienten mit unzulänglicher Herz- oder Lungenfunktion oder zerebralen Metastasen werden ausgeschlossen, da sie bereits *a priori* für eine Immuntherapie ungeeignet sind. Zusätzlich werden Patienten mit Metastasen im Knochen, in der Leber oder in der kontralateralen Niere, sowie Patienten mit einer sehr ausgedehnten Metastasenmasse ausgeschlossen, da die Entfernung des Primärtumors bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen der Immuntherapie nicht wesentlich verbessert. Unter Anwendung dieser Kriterien war es möglich 87,3–93 % ausgewählter Patienten mit dieser Kombinationstherapie zu behandeln. Die objektive Ansprechrate in allen Serien betrug 12,6–39 %. Da diese Daten jedoch aus nicht-randomisierten Studien stammen, bleibt jede Aussage über eine mögliche Lebensverlängerung unschlüssig.

Die klinische Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie mit anschließender Immuntherapie bleibt undeutlich

und unterstreicht die Wichtigkeit einer randomisierten Studie an Patienten mit und ohne zytoreduktiver Nephrektomie. Die endgültigen Ergebnisse dieser EORTC-Studie wurden erst kürzlich veröffentlicht [10]. Andere Veröffentlichungen folgten [11] und kamen zu ähnlichen Schlußfolgerungen. In der EORTC-Studie wurden im Zeitraum von Juni 1995 bis Juli 1998 insgesamt 85 Patienten eingeschlossen. Zwei Patienten mußten wieder aus dem Studienprotokoll genommen werden. Von den verbleibenden 83 Patienten wurden 41 in Arm 1 (Chirurgie plus Immuntherapie) randomisiert und 42 Patienten wurden der alleinigen Immuntherapie zugeführt (Arm 2). Bei allen Patienten wurde ein metastasiertes NZK histologisch nachgewiesen und alle waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung progressiv. Bei Therapie 1 wurde die zytoreduktive Nephrektomie binnen 4 Wochen nach Randomisierung durchgeführt. Mit der Immuntherapie wurde 2–4 Wochen nach der Operation begonnen. Im Falle der alleinigen Immuntherapie wurde mit Alpha-Interferon binnen einem Arbeitstag nach der Randomisierung begonnen. Kontrolluntersuchungen wurden monatlich durchgeführt, bei einer Therapiedauer von einem Jahr. In beiden Armen betrug die Dosierung des alpha-Interferons 3 mal pro Woche 5×10^6 Units/m². Eine „intend to treat“-Analyse wurde durchgeführt.

Beide Patientengruppen waren bezüglich Alter, Tumorstadium und -ausdehnung sowie Co-Morbidität miteinander vergleichbar. 20 Patienten waren jünger als 50 Jahre und 12 älter als 70 Jahre. Insgesamt 4 Patienten in Arm 1 wurden nicht nephrektomiert und der Immuntherapie zugeführt. Über perioperative Komplikationen wurde sechsmal berichtet, aber nur ein Patient konnte dadurch nicht mit der Immuntherapie beginnen. Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen vergleichbar. Bei 32 % führten die Nebenwirkungen zu einer Dosisanpassung. Die Hälfte

aller Patienten bekam mehr als 16 Wochen Alpha-Interferon. In Arm 1 wurden 5 Komplettremissionen und in Arm 2 nur eine beobachtet. Obwohl bezüglich der objektiven Ansprechrates keine statistische Signifikanz errechnet werden konnte, waren die primären Endpunkte der Studie – Zeit bis zum Progress und Überlebensvorteil – zum Vorteil der Kombinationsbehandlung (Arm 1). Die zytoreduktive Nephrektomie mit anschließender Immuntherapie verlängert die Zeit zum Progress und verbessert das Überleben bei Patienten mit einem metastasierten NZK und gutem Allgemeinzustand.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die alleinige Tumornephrektomie ist nur dann Therapie der Wahl, wenn eine radikale Resektion aller Tumormassen gewährleistet ist. Die multimodale Behandlung beim metastasierten NZK, bestehend aus Chirurgie und Immuntherapie, verdient vor allem unser Interesse und sollte höchste Priorität bei klinischen Untersuchungen zum NZK haben. Über Zeitpunkt und Auswirkungen der Nephrektomie ist noch wenig bekannt und weitere Studien mit dieser Fragestellung sind wünschenswert, ebenso wie die kontinuierliche Su-

che nach aktiveren Behandlungsoptionen. Nur die Chirurgie kann sicherstellen, ob die Tumorerkrankung vollständig beseitigt ist, unabhängig vom gewählten Behandlungsschema. Aus diesem Grund wird auch in Zukunft der moderne Uro-Onkologe eine zentrale Rolle in der Behandlung des metastasierten NZK spielen.

Literatur:

1. Mickisch GHJ. Principles of nephrectomy for malignant disease. *Br J Urol Int* 2002; 89: 488–95.
2. Mickisch GHJ. Surgical approaches to organ-confined renal cell carcinoma. *Onkologie* 2000; 23: 208–12.
3. Mickisch GH, Carballido J, Hellstem S, Schulze H, Mensink H. EAU Guidelines on Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 252–55.
4. Mickisch GH, Noordzij MA, vd Gaast A, Gebreamlack P, Köhrmann KU, Mogler-Drantz E, et al. Dexverapamil to modulate vinblastine resistance in metastatic renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121 (Supp 3): 11–6.
5. Joffe JK, Banks RE, Forbes MA. A phase II study of interferon- α , interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal cell carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation. *Br J Urol* 1996; 77: 638–49.
6. Brussel vJ, Mickisch GH. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *Br J Urol* 1999; 83: 902–9.
7. O'Connell JR, McCaffrey JA, Motzer RJ. What is the role of nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma? *Sem Oncol* 1996; 23: 17–28.
8. Vis AN, Gaast vda, Rhijn vBWG, Catsburg TC, Schmidt C, Mickisch GHJ. A phase II trial of methotrexate-human serum albumin (MTX-HSA) in patients with metastatic renal cell carcinoma who progressed under immunotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 342–5.
9. Fallick ML, McDermott DF, LaRock D. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 1691–5.
10. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon- α based immunotherapy compared with interferon- α alone in metastatic renal cell carcinoma: A randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966–70.
11. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon- α compared with interferon- α alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–9.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Gerald H. J. Mickisch
Centrum für Operative Urologie
Bremen C.O.U.B.
D-28277 Bremen,
Robert-Koch-Str. 34a
E-mail: Gerald.mickisch@coub.de

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](#)