

ASCO, ESMO, AUA, EAU, DGU

Update Uro-Onkologie – Was gab's Neues auf den Kongressen 2011? Update Uro-Oncology: Scientific Meetings 2011

A. Hegele, L. Skrobek, A. J. Schrader

Die Urologische Forschung steht nicht still: Sowohl im Bereich der Diagnostik als auch Therapie und der Grundlagenforschung boten die Kongresse 2011 sehr viele Neuerungen. Da die Vielzahl der Kongressbeiträge (>2000 Abstracts) nicht zu überschauen ist, bietet diese Nachlese eine zielgerichtete Zusammenfassung. Ihr Fokus liegt auf den Themen mit Relevanz für den klinischen Alltag, die medikamentöse Tumorthherapie einschließend, in den Bereichen Blasen-, Nierenzell- und Prostatakarzinom. Die Autoren präsentieren zudem Daten, welche zeitnah eine klinische Relevanz erreichen könnten und zunehmend an Wichtigkeit gewinnen. Zu erwähnen sind die sehr vielen, innovativen experimentellen Beiträge in allen Bereichen der Uro-Onkologie. Sie zeigen: Die urologische Grundlagenforschung ist lebendig, und das Verständnis der Abläufe einer Tumorerkrankung schreitet rasant voran.

Prostatakarzinom Update 2011



Dr. Lennart Skrobek
ist Assistenzarzt der
Klinik für Urologie
und Kinderurologie,
Philipps-Universität
Marburg

Aufgrund der hohen Inzidenz, Morbidität und Mortalität des Prostatakarzinoms in den industrialisierten Ländern waren die betreffenden Beiträge auf den bedeutenden Kongressen äußerst zahlreich. Die folgenden Ausführungen begrenzen sich daher auf prospektiv-randomisierte Studien oder Untersuchungen an großen Patientenkollektiven und setzen bewusst auf einen praxisrelevanten Schwerpunkt.

Diagnostik und Prognostik

Der hohe Anteil von Arbeiten zur Diagnostik zeigt die intensiven Bemühungen, mittels Biomarkern und moderner Bildgebung schon früh eine gute Risikoeinschätzung für den PCa-Patienten abgeben zu können. Bislang konnten MRT, PET-CT oder spezielle Ultraschallverfahren sich

aber keinen Platz in der Primärdiagnostik sichern, wie auch die aktualisierte Version der S3-Leitlinie Prostatakarzinom betont. Vielversprechende Marker wie PCA3-Scores oder TRMPSS2-ERG-Genfusionen zeigen ebenfalls ambivalente Ergebnisse bezüglich Vorhersagekraft und scheitern noch am direkten Vergleich mit der etablierten PSA-Bestimmung.

Zum Thema lokalisiertes Prostatakarzinom wurden bereits erhobene und veröffentlichte Daten bestätigt, so z. B. bei der Frage der Ausdehnung einer Lymphadenektomie oder des postoperativen Rezidivrisikos aufgrund bestimmter histologi-

scher Kriterien. Durch den zunehmenden Einsatz laparoskopischer und roboterassistierter Verfahren werden mit immer größeren Patientenkollektiven auch die Vergleichsmöglichkeiten besser. Anscheinend kristallisieren sich Vorteile bezüglich Nebenwirkungsprofil und negativer Absetzungskanten bei Einsatz von laparoskopischen, insbesondere roboterassistierten Verfahren im Vergleich zur offenen Operation heraus, wie ein Review an über 100 000 prostatektomierten Patienten darlegt. Ob sich diese Vorteile auch in krankheitsspezifische Langzeitkontrolle umsetzen lassen, bleibt weiterhin abzuwarten.

Zusammenfassung

Was gibt's Neues im Bereich der Uro-Onkologie im Jahr 2011? Mit dieser Frage beschäftigten sich die Urologen PD Dr. Axel Hegele, Prof. Dr. Andres Jan Schrader und Dr. Lennart Skrobek. Aus der Vielzahl der Beiträge, welche auf den relevanten urologischen und onkologischen Kongressen im Jahre 2011 präsentiert wurden, fassen die Autoren die wichtigsten neuen Erkenntnisse im Bereich des Prostatakarzinoms, des Urothelkarzinoms der Harnblase, des Nierenzellkarzinoms zusammen.

Abstract

An overview of new development in diagnosis and treatment of prostate, bladder and renal cell cancer presented at the scientific urological and oncological meetings in 2011 is given. The special focus is on current results and new developments with clinical impact for the physician. Furthermore the authors summarize and comment scientific approaches and the most interesting research on the different fields of urological malignancies.

Dass mit den strahlentherapeutischen Optionen LDR-, HDR-Brachytherapie und externe Radiatio eine effektive Alternative zur Operation besteht, bestätigen auch die in 2011 präsentierten Daten. Erst im Bereich des metastasierten PCa fanden sich entscheidende Neuerungen und für die nähere Zukunft äußerst vielversprechende Forschungsergebnisse. So sind mit Cabazitaxel und Abirateron in 2011 gleich zwei Medikamente zugelassen worden, die bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom in der Second-line nach Docetaxeltherapie überzeugende Wirkung gezeigt haben. Davon abgesehen stehen mit Sipuleucel-T (Immunmodulation), MDV 3100 (Antihormon), Alpharadin (Radiopharmakon) und Cabozantinib (Tyrosinkinaseinhibitor) weitere vielversprechende Substanzen in der Pipeline, die in den nächsten Jahren auch in Europa Bedeutung erlangen könnten.

PSA-Screening und Vorsorge

Zum Thema des weiterhin kontrovers diskutierten PSA-Screenings bzw. der Vorsorge präsentierte die Arbeitsgruppe um Lilja aus Schweden auf den Kongressen der AUA und der ASCO 2011 eine retrospektive Auswertung von über 12 000 Patienten. In einem Beobachtungszeitraum von über 30 Jahren fanden die Schweden einen recht zuverlässigen Zusammenhang zwischen PSA-Wert in jungen Jahren und langfristigen Prostatakarzinomrisiko. So lag bei 44% der an PCa verstorbenen Männer bereits im Alter von 44–50 Jahren ein überdurchschnittlich hoher PSA-Wert vor. Die Autoren fordern daher für diese Männer eine engmaschige Vorsorge während bei jüngeren Männern mit durchschnittlichen PSA-Werten für eine Risikoeinschätzung nur zwei weitere Messungen im Alter von 50 und 60 Jahren erforderlich seien. Die Anzahl der erforderlichen PSA-Bestimmungen könnte so deutlich gesenkt werden. Jedoch war ein niedriger PSA-Wert nur in höherem Alter (60 Jahre) ein guter Prädiktor kein metastasiertes Prostatakarzinom zu entwickeln oder daran zu versterben. Immerhin 28% der metastasierten Patienten hatten im Alter von 44–50 Jahren noch einen altersentsprechenden PSA-Wert.

Van Leeuwen et al. lieferten weitere Argumente für die Durchführung der PSA-basierten Vorsorge aus aktuellen Auswertungen des European Randomized Trial of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): Im

Nachsorgezeitraum von 11 Jahren lag das Risiko eines metastasierten Prostatakarzinoms in der Screeninggruppe um 30% niedriger als in der Vergleichsgruppe. Um einen Mann vor Prostatakarzinommetastasen zu bewahren, müssen demnach 357 Männer gescreent (Number needed to screen) und 23 Männer behandelt (Number needed to treat) werden.

Bildgebung der Prostata

Aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität des konventionellen TRUS ist die Bildgebung der Prostata weiterhin stark beforscht. Der Stellenwert von PET-CT, MRT, Elastografie und HistoScanning ist noch unklar und hat bislang keinen festen Platz in der diagnostischen Kette gefunden. Laut aktualisierter S3-Leitlinie Prostatakarzinom sind derartige Verfahren zumindest für die Primärdiagnostik nicht vorgesehen. Zudem haben die meisten Arbeiten zum Thema Bildgebung eine zu geringe Fallzahl, um zuverlässige Ergebnisse liefern zu können. Das heterogene Design macht ferner die Vergleiche zwischen den Studien schwierig.

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist eine auf dem Kongress der AUA vorgestellte prospektive Untersuchung von Soichiro et al. mit über 350 Patienten. Sie wurden aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes oder auffälliger Tastuntersuchung (19,8%) mittels multiparametrischem MRT (T2, diffusionsgewichtet, dynamische Kontrastverstärkung) und Standardprostatebiopsie (hier mehr als 14 Biopsien) abgeklärt. Bei einer Karzinomdiagnose durch Biopsie bei 48% der Patienten lagen Sensitivität, Spezifität und Lokalisationsgenauigkeit

- ▶ für T2-Wichtung bei 55, 80 und 59%,
- ▶ für dynamische Kontrastverstärkung bei 59, 77 und 68% und
- ▶ für Diffusionsgewichtung bei 55, 85 und 71%.

Als signifikant zuverlässiger Prädiktor für ein positives Biopsieergebnis konnte sich dabei nur die T2-Gewichtung behaupten und zwar unabhängig von Patientenalter, PSA-Wert und Tastbefund ($p < 0,001$, Odds Ratio 4,2). Der zusätzliche Einsatz der Diffusionsgewichtung steigerte die Aussagekraft weiter, die dynamische Kontrastverstärkung hingegen nicht. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Arbeitsgruppen um Comet-Battle auf dem Kongress der EAU und Pasticier auf dem ASCO-Kongress bei bereits biopsierten Männern mit

persistierend erhöhtem PSA-Wert. Sie wiesen einen diagnostischen Vorteil bei Verwendung des multiparametrischen MRTs nach und belegten, dass bei negativem MRT-Befund trotz persistierend erhöhtem PSA-Wert ein niedriges Risiko für ein aggressives Prostatakarzinom besteht. Diese Daten unterstützen die zurzeit geltende Forderung eines multiparametrischen Untersuchungsablaufs bei Verwendung eines MRTs in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Durch Koppelung der MRT-Befunde mit der ultraschallgesteuerten Biopsie konnte Ardeshir mit seinem Forschungsteam bei 84% der Patienten ein positives Biopsieergebnis korrekt vorher sagen, sodass die Fusion von MRT-Ergebnissen mit der Echtzeitultraschalluntersuchung zukünftig ein sinnvolles Instrument auch in der Primärdiagnostik sein könnte. Prospektive Studien möglichst auch mit prostatektomierten Patienten bleiben abzuwarten.

Biomarker

Liefert PCA3-Score Zusatzinformationen?

Die Möglichkeit aggressive Prostatakarzinome mithilfe von PCA3-Markern zu erkennen, wird aufgrund ambivalenter Studienergebnisse kontrovers diskutiert. Au-prich et al. konnten dieses Jahr weder bei der Prostatabiopsie noch bei Patienten mit Prostatektomie eine gute Vorhersagekraft der PCA3-Diagnostik nachweisen. Dabei wurden Biopsieergebnisse von 1606 Männern, die durch erhöhten PSA-Wert oder Tastbefund aufgefallen waren, auf einen potenziellen Zusammenhang mit präinterventionellem PCA3-Score, PSA, fPSA, Alter, DRU und Prostatavolumen untersucht. Obwohl aggressivere Tumoren (Gleason ≥ 7) signifikant höhere PCA3-Scores aufwiesen, setzte sich dieser – im Gegensatz zu PSA und DRU – nicht als unabhängiger Prädiktor durch. Auch bei der retrospektiven Analyse von 305 Prostatektomiepatienten war der PCA3-Test für die Vorhersage von Samenblaseninfiltration oder extrakapsulärem Wachstum nicht hilfreich. Erneut fanden sich signifikant höhere PCA3-Werte bei höheren Gleason-Graden. Dieses Risiko ließ sich aber auch aus vielen anderen untersuchten Parametern zuverlässig vorhersagen, sodass der PCA3-Test keine zusätzlichen Informationen lieferte. Auf der anderen Seite verbesserte die Aufnahme des PCA3-Scores zu den bislang verwendeten klinischen Parametern DRU, PSA, Alter, Prostatavolumen und Biopsieergebnis die Mög-

lichkeit, ein nicht signifikantes oder sehr kleines Prostatakarzinom zu identifizieren. Allerdings war das untersuchte Kollektiv mit nur 50 Patienten relativ klein.

TRMPSS2-ERG-Genfusionen

Zum Thema TRMPSS2-ERG-Genfusionen präsentierten Haese et al. sowohl auf der DGU als auch auf der AUA eine prospektive Studie mit 74 Patienten, die aufgrund einer Karzinomdiagnose zur radikalen Prostatektomie anstanden. Die präoperative Urinuntersuchung auf TRMPSS2-ERG-Genfusionen erwies sich dabei als unabhängiger Prädiktor für ein aggressives (Gleason ≥ 7 vs. < 7 , 31 vs. 2, $p=0,04$) oder organüberschreitendes ($>T3$ vs. T2, 80 vs. 9, $p=0,002$) Tumorwachstum und könnte sich damit zukünftig als hilfreich für die Einschätzung der Aggressivität bei Diagnose eines Prostatakarzinoms erweisen. Allerdings fand Falzarano bei einer retrospektiven Auswertung von 441 prostatektomierten Patienten (alle pT1/2, vorwiegend PSA < 10 und Gleason ≤ 7) mit einem postoperativen medianen Follow-up von immerhin 5,8 Jahren keinen Zusammenhang zwischen TRMPSS2-ERG-Genfusionen und den klinisch relevanten Parametern rezidivfreies Intervall und krankheitsspezifisches Überleben. Weitere prospektive Studien an größeren Patientenkollektiven sind also weiterhin erforderlich.

Chirurgie des lokalisierten PCa

Die Frage, welchem operativen Verfahren der radikalen Prostatektomie der Vorzug zu geben sei, versuchte die Arbeitsgruppe von Sooriakumaran mit einem Review der zwischen 2002 und 2008 veröffentlichten Literatur zu klären. Beachtliche 110016 Patienten, die mittels offener, laparoskopischer oder roboterassistierter radikaler Prostatektomie behandelt wurden, konnten für die Auswertung herangezogen werden. Die Analyse bezog sich dabei auf das Auftreten von Komplikationen z.B. Transfusionsbedarf oder Wundinfektion, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Rate an positiven Absetzungskanten. Obwohl leider keine konkreten Zahlen präsentiert wurden, fanden Sooriakumaran et al. signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven offene Operation vs. laparoskopischer Eingriff vs. roboterassistiertes Operieren. So lag die Rate der R1-Befunde bei offener und laparoskopischer Gruppe auf gleichem Niveau aber höher als beim roboterassistierten



Europa lädt zum EAU 2012 vom 24.–28. Februar nach Paris ein – eine Gelegenheit, die Kollegen von oben zu betrachten bietet der Eiffelturm auf drei Ebenen in 57, 115 und 276 Metern Höhe.

Verfahren. Zudem ging der Einsatz des Roboters mit einer geringeren perioperativen Morbidität sowie einer kürzere Liegedauer im Krankenhaus einher. Letztlich erscheinen im unmittelbar perioperativen Setting die laparoskopischen Verfahren insbesondere das roboterassistierte Vorgehen vorteilhafter als die offene Operation. Ebenfalls entscheidende Fragen wie Auswirkungen auf die funktionellen Ergebnisse Potenz, Kontinenz und Lebensqualität oder Übersetzung der unterschiedlichen R1-Raten in langfristige Rezidivfreiheit oder Überlebensvorteil, konnte das Review jedoch nicht klären. Zu diesem Thema konnten Rogers et al. mit Daten zur Rezidivfreiheit von über 3600 Patienten nach roboterassistierter radikaler Prostatektomie einen Beitrag leisten. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 33,8 Monaten gab es insgesamt 9 PCa-bedingte Todesfälle (0,3%) und 18 Patienten mit Entwicklung von Metastasen (0,5%). Dementsprechend lag das krankheitsspezifische Überleben nach 3 und 5 Jahren bei 99,8 und 99,6% und die biochemische Rezidivrate nach 3 Jahren bei 8,7%, nach 5 Jahren noch bei 13%. Trotz relativ hohem Anteil von pT3-Befunden (30%) und Gleason-Grad ≥ 7 (64%) in den Prostatektomiepräparaten lieferte das roboterassistierte Verfahren damit im kurz- und mittelfristigen Zeitraum überzeugende onkologische Ergebnisse.

© Corel Stock

Argumente für die Durchführung einer extendierten Lymphadenektomie bei der radikalen Prostatektomie präsentierte Briganti. Er identifizierte bei 1368 Patienten mit pT2N0M0-Befund im Prostatektomiepräparat die Anzahl der entfernten Lymphknoten als unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung eines biochemischen Rezidivs (BCR). So lag die 5-, 8- und 10-Jahres-BCR-Freiheit bei 93, 90 und 90%, wenn mehr als 20 Lymphknoten entfernt wurden, und bei 88, 82 und 75% bei weniger als 20 entfernten Lymphknoten. Ob dieser Effekt der extendierten Lymphadenektomie auf der Sanierung von Mikrometastasen beruht oder ob durch das genauere Lymphknotenstaging der N0-Status zuverlässiger wird, kann sicherlich diskutiert werden. Die Prognose eines N0-Patienten nach extendierter Lymphadenektomie erscheint jedenfalls besser.

LDR-Brachytherapie

Eine Evaluation der Effektivität der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit niedrigem ($n=482$), intermediären ($n=341$) und hohem ($n=200$) Progressionsrisiko nahmen Zimmermann et al. an einer Kohorte von 1023 Fällen vor. Bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 8 Jahren lag das mittlere Follow-up bei 39 Monaten. Die Patienten konnten zusätzlich zur Seed-Implantation auch externe Bestrahlung oder Hormontherapie erhalten haben. Die Auswertungen bezogen sich auf das biochemische (PSA-)Rezidiv. Die Zeit bis zum Progress war erwartungsgemäß in der Niedrigrisikogruppe mit 50 Monaten am längsten, jedoch bei Hochrisikopatienten mit 38,7 Monaten erstaunlicherweise länger als im intermediären Arm mit 26 Monaten. Möglicherweise kam dieser Effekt durch die häufiger durchgeführte, zusätzliche externe Radiatio und Hormontherapie im Hochrisikoarm zustande. Die Rate der rezidivfreien Patienten lag für niedriges, mittleres und hohes Risiko zum Auswertungszeitpunkt bei 96,7, 92,0 und 91,9%. Die Chancen auf Rezidivfreiheit verschlechterten sich deutlich ab einem iPSA von 40 ng/mL (83%) oder einem Gleasonwert ≥ 8 (ebenfalls 83%). Vorbehaltlich der für das Prostatakarzinom entscheidenden Langzeitverläufe scheint die LDR-Brachytherapie mit oder ohne externe Bestrahlung und Hormontherapie in allen Risikogruppen also eine zuverlässige Behandlungsmethode zu sein.

Adjuvante Strahlentherapie

Zum Thema adjuvante Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie legte van Poppel auf dem diesjährigen Kongress der EAU die 10-Jahres-Daten der EORTC-Studie 22911 vor. Es handelt sich dabei um eine prospektiv, 1:1 randomisierte Studie, bei der Patienten mit pT3- oder R1-Befund im Prostatektomiepräparat (pN0) entweder eine adjuvante Bestrahlung oder eine beobachtende Nachsorge mit Behandlung im Rezidivfall erhielten. Der Anteil der Patienten ohne PSA-Rezidiv/klinischen Progress war nach 10 Jahren für die Gruppe der adjuvant bestrahlten Männer mit 60,6%/70,3% signifikant besser als bei abwartendem Vorgehen mit nur 41,1%/64,8% rezidivfreiem Überleben. Entsprechend niedriger war auch der Anteil der Lokalrezidive bei adjuvanter Bestrahlung von 7,3 gegenüber 16,6% bei der Wait-and-see-Gruppe, während in beiden Studienarmen jeweils zu ca. 10% eine systemische Metastasierung zu beobachten war. Jedoch mündeten diese Vorteile der adjuvanten Radiatio nicht in einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben: Nach 10 Jahren waren noch 80,7% der Männer mit adjuvanter Bestrahlung und 76,9% der Patienten im Beobachtungsarm am Leben. Zusätzlich war bei rund einem Drittel der Patienten ohne sofortige Bestrahlung auch später keine aktive Therapie erforderlich und die Gesamtrate der Grad-3-Toxizitäten lag nach 10 Jahren im Behandlungsarm mit 5,3% etwas höher als im Wait-and-see-Arm mit 2,5% ($p=0,052$). Aufgrund der hohen Rate an Langzeitüberlebenden nach radikaler Prostatektomie dürfte eine definitive Aussage zum Gesamtüberleben aber wohl erst in einigen Jahren möglich sein.

Fortgeschrittenes/metastasiertes Prostatakarzinom

Die Frage, ob kontinuierliche oder intermittierende Androgendeprivation vorteilhafter sei, untersuchte u.a. die kanadische Studiengruppe um Crook in einer internationalen Phase-III-Studie. Dazu wurden 690 Patienten mit biochemischem Rezidiv nach definitiver Strahlentherapie 1:1 randomisiert und im Schnitt 6,9 Jahre nachbeobachtet. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (8,8 Jahre intermittierend, 9,1 Jahre kontinuierlich) bei besserer Lebensqualität hinsichtlich LUTS, Fatigue, Hitzewallungen, Libido und Erektionsfähigkeit im intermittierenden Arm. Bemerkenswerterweise verstarben bei in-



©masterrobert/fotolia.de

Die AUA 2012 tagt vom 19.–23. Mai in Atlanta. Der „Big Peach“ ist die Hauptstadt des US-Bundesstaats Georgia, der bekannt ist für seinen Pfirsichanbau – auch wenn der Pfirsich in den USA nicht heimisch ist. Der Pfirsich erscheint in Georgias offiziellem Logo, viele Straßen und Plätze in Atlanta tragen den „Peachtree“ in ihrem Namen. In der Peachtree Street stehen u. a. der „191 Peachtree Tower“ (rechts) und das Hotel „Westin Peachtree Plaza“.

termittierender Therapie mehr Patienten am Prostatakarzinom (18% von 268 Todesfällen vs. 15% von 256 Todesfällen), während bei kontinuierlicher Androgendeprivation die Rate der nicht tumorbedingten Todesfälle um 12% höher lag als in der Vergleichsgruppe. Daraus auf eine hormonbedingt erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im kontinuierlichen Arm zu schließen, war aus den präsentierten Daten jedoch nicht möglich. Auf der EAU präsentierten Calais Da Silva Junior et al. das Update ihrer 2009 veröffentlichten randomisierten Studie an 766 Patienten mit metastasiertem Befund, welche Crooks Aussagen stützen. Bei ebenfalls vergleichbarer Gesamtmortalität wurde jedoch bei kontinuierlicher Gabe durchaus eine erhöhte Rate an kardiovaskulär bedingten Todesursachen identifiziert.

Neue Alternativen zu Docetaxel

Im Bereich des metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPCa) ergeben sich 2011 nach jahrelanger Vorherrschaft des Docetaxels neue Therapieoptionen mit Cabazitaxel und Abiraterone. Die Zulassungsstudien oder spezifische Aspekte daraus wurden auf fast allen Kongressen präsentiert. So erreichte Cabazitaxel im TROPIC-Trial, einer

offenen randomisierten Vergleichsstudie mit Mitoxantron, einen Überlebensvorteil von 2,4 Monaten (15,1 vs. 12,7) bei 755 Patienten mit mCRPCa und Rezidiv nach oder während der Docetaxeltherapie und wurde damit erste zugelassene Zweitlinientherapie beim mCRPCa. Die Linderung von Symptomen oder Schmerzen und die Auswirkungen auf den klinischen Performance Status waren in beiden Gruppen vergleichbar, mit jedoch deutlich häufigerem Auftreten von Grad-3-Nebenwirkungen (80%!) im Cabazitaxelarm. Zudem lag die Rate von febrilen Neutropenien bei beachtlichen 8%, und 5% der behandelten Patienten verstarben durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Eine sorgfältige Patientenauswahl und engmaschige Überwachung sind daher bei Cabazitaxelgabe ratsam. Wie Sartor et al. mit einer Subgruppenanalyse auf dem ASCO darlegten, scheint es für die Wirksamkeit des Taxanderivats keine Rolle zu spielen, ob die Docetaxeltherapie wegen Progress oder aus anderen Gründen beendet wird.

Den Androgensyntheseinhibitor Abirateron testete die COU-AA-301-Studie in der gleichen Indikation an über 1.190 Patienten prospektiv, 2:1 randomisiert und doppelblind gegen Placebo. Die überzeugenden Ergebnisse aus der Interimsanalyse führten zu einer frühzeitigen Beendigung der Studie und schließlich zur Zulassung der Substanz für die Therapie des Rezidivs nach docetaxelhaltiger Chemotherapie beim mCRPCa. Gründe waren

- ▶ eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,8 auf 14,9 Monate und
- ▶ die Verbesserung der sekundären Studienziele
 - ▶ PSA-Ansprechen
 - ▶ PSA-Progress und
 - ▶ progressionsfreies Intervall.

Darüber hinaus erbrachten weitere Analysen der Studie bei moderatem Nebenwirkungsprofil von Abirateron im Vergleich zu Placebo

- ▶ eine deutliche Reduktion von Schmerzen,
- ▶ ein längeres Intervall bis zum Wiederauftreten von Symptomen und
- ▶ eine fast doppelt so lange Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation wie Fraktur, Querschnitt oder Bedarf an analgetischer Radiatio.

Dementsprechend fanden Abirateron und Cabazitaxel Einzug in die aktualisierte S3-Leitlinie Prostatakarzinom.

Ein Blick in die Pipeline

Neben diesen beiden bereits zur Marktreife entwickelten Medikamenten befinden sich mit Cabozantinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), und Alpharadin, einem Radiopharmakon, zwei weitere äußerst vielversprechende Substanzen in der Pipeline, wie die bisherigen Studienergebnisse belegen.

Tyrosinkinase-Inhibition

Hussain präsentierte auf dem ASCO 2011 Phase-II-Daten von 171 Patienten mit mCRPCa unter Behandlung mit Cabozantinib. Nach einem initialen Gesamtansprechen von 68% wurden diejenigen Patienten, welche ein Stable-Disease aufwiesen, anschließend 1:1 gegen Placebo randomisiert. Es ergab sich ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben unter Cabozantinib von 21 Wochen gegenüber 6 Wochen unter Placebo. Zudem ließ sich ein bemerkenswerter Effekt des Tyrosinkinaseinhibitors auf Symptome (67% Verbesserung) und Metastasengröße (74% Regression, 19% Komplettemission bei Knochenmetastasen) nachweisen. Der vielversprechenden Phase-II wird eine Phase-III-Studie folgen.

Strahlentherapie

Bei Alpharadin handelt es sich um ein radioaktiv (Radium 223) beladenes Medikament, das eine sehr hohe Affinität zu Knochenmetastasen aufweist und Alphastrahlung abgibt, die zwar hochenergetisch ist, aber nur eine geringe Reichweite besitzt. Die Interimsergebnisse der prospektiv, doppelblind 2:1 randomisierten Phase-III-Studie ALSYMPCA von 922 mCRPCa-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen wurden dieses Jahr auf dem ECCO präsentiert. Im Vergleich zum Placebopräparat ergab sich in der Alpharadinegruppe eine signifikante Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens von 11,2 auf 14,0 Monate bei einem moderaten Nebenwirkungsspektrum. Die Studie wurde daher vorzeitig beendet und die endgültigen Ergebnisse dürfen mit Spannung erwartet werden.

Literatur beim Verfasser

Dr. Lennart Skrobek, Marburg

Korrespondenz:
skrobek@med.uni-marburg.de

Blasenkarzinom Update 2011



PD Dr. Axel Hegele
Oberarzt an der Klinik
für Urologie & Kinder-
urologie des UK
Marburg

Viele neue Erkenntnisse stellten die Urologen in 2011 zum Transitionalzellkarzinom der Harnblase (TCC) vor. Vor allem bei der Therapie des metastasierten TCC haben die neuen Substanzen Eingang in Studienprotokolle gefunden, sowohl in Kombination mit etablierten Chemotherapeutika als auch als Mono-Therapie. Erste aussagekräftige Daten sind nun neben neuen Ansätzen verfügbar. Nicht unerwähnt bleiben sollen an dieser Stelle die vielen, sehr interessanten experimentellen Beiträge, welche Beweis dafür sind, dass das TCC nach wie vor im Fokus der Grundlagenforschung liegt und hier rasante Fortschritte sowohl im Verständnis als auch der zukünftig möglichen Therapieansätze gemacht werden.

Diagnostik des TCC

Nach wie vor existieren für das TCC keine verlässlichen in der Routine eingesetzten Marker. Auch auf den diesjährigen Kongressen wurden allerdings viele potenzielle Serum- und Urinmarker präsentiert und diskutiert.

Erythrozyten und Nierenfunktion beeinflussen Urintests

Die Arbeitsgruppe aus Tübingen untersuchte 4 verschiedene Urinmarkertests (NMP22/BTA/BCM/BioNexia) auf ihre Abhängigkeit von der Erythrozytenkonzentration im Urin. Mit steigender Ery-Konzentration zeigten alle Markersysteme einen Anstieg der falsch-positiven Ergebnisse, wobei NMP22 die geringste Empfindlichkeit hatte [1].

Mehrere Arbeitsgruppen befassten sich mit der Frage, inwieweit die Nierenfunktion die Urinzytologie und urinbasierte Marker beeinflusst. Mit nachlassender Nierenfunktion zeigte sich sowohl für die Zytologie als auch die Markertests eine

Zunahme der falsch-positiven Ergebnisse, was die Interpretation erschwerte [2, 3].

Diese Daten zeigen, dass die urin-basierten Tests je nach Beschaffenheit des Urins in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt sind. Es stellt sich somit die Frage nach dem Nutzen dieser Tests, da die Zystoskopie im Rahmen der Abklärung auf das Vorhandensein eines Blasen tumors nach wie vor unumgänglich ist.

CEA und Ca19-9 primär diagnostisch nicht sinnvoll

Mecklenburg und Mitarbeiter befassten sich prospektiv mit CEA und Ca19-9 bei 231 Patienten. Es zeigte sich serologisch und immunhistochemisch, dass diese beiden Marker in der Primärdiagnostik nicht sinnvoll sind. Jedoch hatten Patienten mit Metastasen/lokal fortgeschrittenen Befunden und schlechterer Differenzierung signifikant höhere CEA und Ca19-9 Serumspiegel, und es zeigte sich eine Korrelation zum Färbegrad. Inwieweit diese Marker zum Therapiemonitoring bei einer Chemotherapie und als Rezidivmarker bei initial erhöhten Serumspiegeln nützlich sein könnten, ist aktuell Gegenstand weiterführender Untersuchungen der Arbeitsgruppe [4].

Bildgebung in der Diagnostik

Der präoperative bildmorphologische Nachweis von Lymphknotenmetastasen vor geplanter radikaler Operation ist aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der verfügbaren Methoden problematisch, der Befall der Lymphknoten ist aber für die Prognose der Patienten oft entscheidend.

Daten aus München zum Nutzen der Cholin-PET/CT zeigten bei 44 Patienten vor Zystektomie, dass diese Methode im Vergleich zum CT keinen diagnostischen Zugewinn erbringt [5]. In einer kleineren Gruppe (n=20) wurde zusätzlich die Expression des Epithelmarkers Cytokeratin-20 (CK-20) untersucht. Bei 20% (n=4) zeigten sich Lymphknotenmetastasen, bei 45% (n=9) zeigte das Cholin-PET/CT eine Anreicherung und bei 50% (n=10) zeigte sich eine CK-20 Expression. Inwieweit diese in der Cholin-PET/CT und CK-20 positiven Befunde eine klinische Relevanz (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) besitzen wird die Zukunft zeigen [6].

Non Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC)

TUR-B-Nachresektion ist sinnvoll

Mehrere Arbeitsgruppen befassten sich mit der Notwendigkeit einer TUR-B-Nachresektion. Eine italienische Arbeitsgruppe zeigte retrospektiv an 78 Patienten mit einem NMIBC, dass im Rahmen der Nachresektion bei 37 Patienten (47%) noch Tumorgewebe nachweisbar war. Bei 18% zeigte sich ein höheres Stadium, welches dem Alter, dem initialen Grading, Vorhandensein von Cis und dem jeweiligen Operateur korrelierte [7].

Bei den 179 Patienten mit NMIBC, die Hartinger und Mitarbeiter untersuchten, lag im Rahmen der Nachresektion lediglich bei 16% ein Tumor vor, und in 21% der Fälle erfolgte ein Upgrading. Es zeigte sich, dass Tumor-Multifokalität und die Risikostratifizierung (intermediate/high-risk) der Primär TUR-B einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines Residualtumornachweises bei der Nachresektion haben. Der Ausbildungsstatus des Operateurs, Geschlecht, Alter und Grading hatten keinen Einfluss. Diese Daten werden von einer französischen Arbeitsgruppe bezüglich pT1-Stadium unterstützt [8, 9].

Trotz unterschiedlicher Ergebnisse ist die TUR-B-Nachresektion sinnvoll und sollte nach der NMIBC-Risikostratifizierung durchgeführt werden.

Nutzen der fluoreszenzgestützten TUR-B

Mehreren Beiträge belegten den Nutzen der fluoreszenzgestützten TUR-B. Tauber und Mitarbeiter zeigten, dass vor allem bei Cis ein deutlicher Vorteil in der Detektion im Rahmen der primären TUR-B gegenüber Weißlicht besteht [10]. Ähnliche Ergebnisse präsentierten Lang und Mitarbeiter. Mithilfe der photodynamischen Diagnostik wurde ein Malignom im Vergleich zu Weißlicht häufiger erkannt (87 vs. 68). Allerdings war auch die Rate falsch positiver Befunde erhöht (124 vs. 101). Unter Weißlicht nicht erkennbar waren 27% der Tumoren, die nur mittels PDD erkannt wurden [11].

Die Einsatz der fluoreszenzgestützten TUR-B ist aufgrund der verbesserte Detektion von malignen Blasentumoren, vor allem Cis, im Rahmen der Erstresektion sinnvoll, aber auch mit höheren Kosten und einem vermehrten technischen Aufwand verbunden.

Resektion abwägen?

Eine spanische Arbeitsgruppe wählte zur Beurteilung der Rezidivwahrscheinlichkeit einen interessanten Ansatz: Sie befasste sich mit dem Resektionsgewicht bei NMIBC. Die Auswertung von 423 Patienten ergab bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten ein 2,6-fach erhöhtes Rezidivrisiko ab einem Resektionsgewicht von 4 g [12]. Natürlich ist dies abhängig vom Operateur und vielen anderen Variablen, sodass eine Multicenter-Untersuchung die Verlässlichkeit dieses interessanten und einfachen Ansatzes klären sollte.

Patienten unter Antikoagulation

Bei immer älter werdenden Patienten und den damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen sind auch Urologen immer häufiger mit Antikoagulanzen konfrontiert, die vor einer geplanten Operation nicht abgesetzt werden können und somit das Blutungsrisiko erhöhen. Carmignani und Mitarbeiter aus Italien befassten sich mit diesem Risiko bei der TUR-B und konnten an 45 Patienten keine erhöhten Komplikationsraten, speziell Blutungskomplikationen, nachweisen [13].

Diaz und Mitarbeiter fokussierten das Alter und werteten Daten von 111 älteren Patienten aus (Ø 85 Jahre), welche sich einer TUR-B unterzogen. Es zeigte sich, dass bei diesen sehr alten Patienten deutlich mehr Komplikationen auftreten, wenn ein reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky Index < 80) und Komorbiditäten (Charlson Index > 2) vorliegen. In diesem Fall stieg das Komplikationsrisiko von 3 auf 57% an. Aufgrund dieser doch deutlich erhöhten Morbidität der TUR-B bei der älteren Generation darf das Risiko nicht unterschätzt werden. Auch in Anbetracht der Tatsache, dass Komplikationen bei dieser Untersuchung in 6,4% massive Auswirkungen (Clavien 4-5) hatten, ist es notwendig, diese Parameter bei den betroffenen Patienten in die Therapiefindung mit einfließen zu lassen [14].

Prognosefaktoren für Rezidive

Eine internationale Arbeitsgruppe poolte Daten, um Prognosefaktoren für ein Rezidiv bzw. Progress beim NMIBC zu eruieren. Daten von 2490 Patienten wurden bei einer Nachbeobachtungszeit von 69 Monaten ausgewertet. Bei 50,4% kam es zu einem Rezidiv und bei 15,4% zu einem Progress. 10% der Patienten starben aufgrund des Blasenkarzinoms. Prognosti-

sche Faktoren für ein Rezidiv waren neben der Differenzierung

- ▶ die Tumorgroße,
- ▶ Multifokalität,
- ▶ Anzahl der vorangegangenen Rezidive, aber auch
- ▶ eine nicht durchgeführte intravesikale Chemotherapie.

Einen Einfluss auf den Progress hatte die Chemotherapie allerdings nicht, die anderen Parameter jedoch schon. Diese Daten bestätigen den Nutzen einer intravesikalen Chemotherapie bezüglich der Verlängerung des rezidivfreien Intervalls [15].

Zystoskopien nach BCG-Instillationen unerlässlich

Eine schwedische Arbeitsgruppe befasste sich mit der Notwendigkeit von Zystoskopien nach BCG-Instillationen nach einem rezidivfreien Intervall von 5 Jahren. Für die Studie wurden 580 Patienten ausgewertet. Nach median 62 Monaten waren 32% tumorfrei. Bei knapp 10% der Patienten kam es nach 5 Jahren zu einem Rezidiv: Bei der Hochrisikogruppe war die Rezidivquote signifikant höher (11 vs. 6,8% Intermediate), bei 3 Patienten fand ein invasives Übergreifen auf den oberen Harntrakt statt und bei 1 Patienten in die Blase. Das errechnete Risiko nach 10 Jahren betrug 11 und 18% nach 15 Jahren [16].



Zystoskopische Darstellung eines kleinen, exophytischen Blasentumors.

Patienten mit einer 5-Jahres-Rezidivfreiheit nach BCG-Therapie haben eine sehr gute Prognose, allerdings sind Rezidive nach dieser Zeit keine Seltenheit, sodass Zystoskopien auch nach dieser Zeit unerlässlich sind.

Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC)

Einige im vergangenen Jahr präsentierte Arbeiten wiesen einen Nutzen sowohl einer neoadjuvanten als auch adjuvanten

Chemotherapie nach. Harris und Mitarbeiter zeigten an insgesamt 110 Patienten auf, dass die neoadjuvante Therapie im Vergleich zur alleinigen Operation bei fortgeschrittenen Stadien ($\geq T3$ oder N+) signifikant das pathologische Stadium senkt und ein „chirurgischer Complete Response“ erreicht werden kann im Vergleich zur alleinigen Operation. Letztere erhielten allerdings in der angesprochenen Population nur 22% der Patienten [17]. In einer Auswertung an 491 Patienten (309 ohne / 182 mit adjuvanter Therapie) zeigte sich eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos und der Sterberate bei adjuvant behandelten Patienten mit extravasikalem Tumorwachstum oder einem Lymphknotenbefall [18]. Ein systematisches Review aus Brasilien versuchte, die Frage nach dem Nutzen einer neoadjuvanten gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie bezogen auf das Gesamtüberleben zu beleuchten. Insgesamt flossen die Daten von 831 adjuvant und 3005 neoadjuvant therapierten Patienten ein. Es zeigte sich, dass nach beiden Therapieoptionen ein deutlicher Überlebensvorteil ohne Unterschiede existiert, sodass beide Therapieoptionen nach Besprechung des jeweiligen individuellen Befunds ihre Berechtigung haben. In einer Subanalyse (bei relativ geringer Fallzahl) deutete sich an, dass unter Hinzunahme von Paclitaxel die adjuvante Gabe vorteilhaft ist [19]. Die Frage, welche Option letztlich die Bessere ist, blieb also unbeantwortet und kann sicherlich auch zukünftig nicht generell entschieden werden.

Lymphknoten: bessere Prognose ab 16 entfernten Knoten

Im Rahmen einer deutschen Multicenter-Untersuchung wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten bei Zystektomie und dem karzinomspezifischen Überleben ermittelt. An insgesamt 1291 Patienten ohne histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen konnte gezeigt werden, dass dieses ab einer entfernten Lymphknotenanzahl von 16 signifikant mit einer besseren onkologischen Prognose verbunden ist (5 Jahre: 83 vs. 72%). Zusätzlich hatten das Alter, das Geschlecht, pT-Stadium und die lymphovaskuläre Invasion unabhängig Einfluss. Diese Parameter könnten zukünftig zur Stratifizierung von Risikogruppen dienen, z.B. bei der Frage ob eine adjuvante Chemotherapie notwendig ist [20].

Orthotoper Blasenersatz

Daten an einer Kohorte von 10 181 Patienten zeigten den Verlauf nach Anlage eines Ileum Conduits bzw. eines orthotopen Blasenersatzes auf. Erstaunlicherweise erhielten nur 8% der Patienten einen orthotopen Blasenersatz. Die Auswertung erbrachte, dass die Anlage eines orthotopen Blasenersatzes nicht mit einer höheren Komplikationsrate sowohl intraoperativ als auch während des Klinikaufenthaltes verbunden ist. Die Transfusionsrate und der Krankenhausaufenthalt waren sogar geringer bzw. kürzer [21].

Eine kontinente Harnableitung bietet für Patienten die Möglichkeit des Erhalts der Lebensqualität. Eine Studie konnte nun zeigen, dass die Anzahl der Anlage einer kontinenten Harnableitung zwar über die letzten Jahre zugenommen hat, der Gesamtanteil allerdings sehr gering ist (2007: 7,3%, [22]).

Präoperatives histologisches Staging zu ungenau

Mit dem Problem des präoperativen histologischen Stagings befasste sich eine Hamburger Arbeitsgruppe: Bei 372 Patienten erfolgte eine Zystektomie nach der TUR-B (38,3%: pTa / 61,7%: pT1-pT4). Ein „Up-Staging“ zeigte sich im postoperativen Präparat bei knapp 50% der Patienten, ein „Down-Staging“ bei 18%. Bei den infiltrativen Tumoren zeigte sich ein Anstieg um 15,5 auf 77,2%. Diese Daten belegen eindeutig, dass weitere Tools notwendig sind, um das präoperative Staging zu verbessern [23].

Kaugummi für die postoperative Peristaltik

Eine koreanische Arbeitsgruppe untersuchte den möglichen Nutzen der stimulierenden Effekte des Kaugummi-Kauens auf die Darmmotilität nach radikaler Zystektomie. Insgesamt flossen 60 Patienten in die Untersuchung ein. Die eine Hälfte erhielt regelmäßig Kaugummi, die andere nicht. Es zeigte sich ein deutlich positiver Effekt des postoperativen Kaugummi-Kauens auf die Darmtätigkeit: Die mediane Zeit bis zur Stuhlpassage war in der Kaugummi-Gruppe signifikant reduziert (76,7 vs. 93,3 Stunden). Kaugummi-Kauen nach Zystektomie kann demnach zur Unterstützung der postoperativen Darmmotilität eingesetzt werden [24].

Metastasiertes TCC (mTCC)

Sorafenib als First-Firstline-Adjuvanttherapie ungeeignet

Im vergangenen Jahr wurden die Ergebnisse der prospektiv, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-II-AUO-Studie AB31/05 vorgestellt: 49 Patienten erhielten First-Line Gemcitabine/Cisplatin/Placebo (Arm A) und 40 Patienten Gemcitabine/Cisplatin/Sorafenib (Arm B). Im Mittel wurden 4 Zyklen appliziert. In Arm B zeigten sich signifikant mehr Diarrhöen, bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen. Die Ansprechraten zeigten keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig unterschieden sich das progressionsfreie Überleben (183 vs. 189 Tage) und das Gesamtüberleben (317 vs. 340 Tage). Die zusätzliche Gabe von Sorafenib zu den Chemotherapeutika Gemcitabine/Cisplatin im Rahmen der First-Line-Therapie erhöht die Toxizitäten nicht signifikant, hat allerdings auch keinen Einfluss auf das Ansprechen und das Überleben und ist aus diesem Grund nicht sinnvoll [25].

Adjuvanttherapie mit Bevacizumab

Die Hinzunahme von Bevacizumab (Bev) zu Gemcitabine und Carboplatin zeigte in einer Phase-II-Studie einen Benefit. Es waren 47 von 51 Pat. (Ø 67 Jahre) auswertbar: Es zeigten sich ein CR bei 6% (n=3) und ein PR bei 43% (n=20, RR 49%). Einen stabilen Verlauf zeigten 23% (n=11). Das mediane Gesamtüberleben betrug 14,7 Monate bei einer medianen TTP von 6,5 Monaten. Allerdings traten bei 39% der Patienten Grad 3/4-Toxizitäten auf und bei 18% vaskulär-thromboembolische Nebenwirkungen. Durch die Hinzunahme des Antikörpers konnte in dieser kleinen Population das TTP und OS bei einer geringen Toxizitätssteigerung relativ verbessert werden. Weitere multizentrische Studien müssen folgen, um den Nutzen dieser Kombinationstherapie zu untermauern [26].

EGFR-Inhibition mit Cetuximab vielversprechend

Eine Studie befasste sich mit dem Einsatz des EGFR-Inhibitors Cetuximab (CET) mit und ohne Paclitaxel (TAX) in der Zweitlinientherapie nach Platin-basierter Vortherapie. Hier zeigte sich bei 39 auswertbaren Patienten (Ø 69 Jahre), dass die zusätzliche EGFR-Hemmung durch CET (n=28) die antitumorale Aktivität von TAX signifikant erhöht (ORR 25%, CR:

n=1, PR n=6). Diese vielversprechenden ersten Daten der Kombinationstherapie CET+TAX müssen anhand weiterer Studien untersucht und bestätigt werden [27].

Plk1-Inhibition: erste Erfahrungen

Stadler und Mitarbeiter präsentierten ihre ersten Erfahrungen mit Volasertib (BI 6727) im Rahmen einer Phase-II-Studie als Zweitlinientherapie beim metastasierten Urothelkarzinom nach Platin-basierter Vorbehandlung. Volasertib hemmt die Proteinkinase Plk 1 (Polo-like kinase 1, Serin/Threonin Proteinkinase), welche im Rahmen des Zellzyklus (G1/G2-Phase) notwendig ist. Insgesamt wurden 50 Patienten (Ø 69 Jahre, ECOG 0=50% / 1=46% / 2=4%) mit 300mg Volasertib i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen behandelt. Eine Erhöhung der Dosis auf 350mg ab Zyklus 2 war bei guter Verträglichkeit möglich. Die mediane Anzahl applizierter Zyklen war 2 (1–19), bei 22 Patienten erfolgte eine Dosisescalation. Nach 6 Wochen zeigte sich bei 14% (n=7) der Patienten ein partielles Ansprechen, bei 24% (n=12) ein stabiler Verlauf und bei 62% (n=31) ein Progress. Das mediane PFS betrug 6 Wochen bei einer Wirkungsdauer zwischen 12–53 Wochen (median 25). Es zeigte sich keine kumulative Toxizität, relevante Nebenwirkungen betrafen vor allem das hämatopoetische System (Grad 3/4: Neutropenie 24%, Thrombozytopenie 16%, Anämie 10%), die nichthämatologischen Nebenwirkungen waren mild. Diese ersten Daten zeigen, dass Plk 1 ein interessantes Target bei der gezielten Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms ist, welches durch Volasertib inhibiert werden kann. Die Mono-Therapie nach Platin-basierter Vorbehandlung zeigte ein Ansprechen von 38% bei akzeptablem Toxizitätsprofil. Weitere Studien auch in Kombination mit anderen Substanzen werden die Wertigkeit von Volasertib beim Urothelkarzinom weiter aufklären [28].

Nutzen von Everolimus moderat

Eine belgische Arbeitsgruppe berichtete über einen moderaten Nutzen von Everolimus (10mg/d) als Mono-Therapie nach Platin-basierter Vortherapie. Es wurden 37 Patienten eingebracht. 8 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich

- ▶ ein PR bei 5% (n=2),
- ▶ bei 22% (n=8) ein stabiler Befund und
- ▶ bei 73% (n=27) ein Progress.

Die Dauer des Therapieerfolgs betrug maximal 52 Wochen (n=1, 16 Wochen n=4,

24 Wochen n=2). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass verschiedene Plasma-Biomarker (Angiopoietin-1 [Ang-1], PDGF-AB, Endoglin) mit dem Verlauf korrelieren (z.B. Abfall von Ang-1 bei PR/SD). Everolimus zeigt als Monotherapie 8 Wochen nach Therapieeinleitung eine mäßige Ansprechrate (27%) bei tolerablen Toxizitäten. Der sinnvolle Einsatz von Biomarkern im Rahmen der Therapiekontrolle/Prognose ist natürlich nach wie vor der Wunsch eines jeden Behandelnden, verlässliche Daten müssen allerdings erst generiert werden [29].

Ähnliche Daten zum Einsatz von Everolimus präsentierte eine amerikanische Arbeitsgruppe (monozentrisch, Phase II). Hier zeigte sich bei 37 auswertbaren Patienten ein medianes PFS von 3,3 Monaten und ein medianes OS von 10,5 Monaten, 2 Patienten zeigten ein PR [30].

Pazopanib: vielversprechender Multi-Targeted-TKI

Die Arbeitsgruppe um Necchi aus Italien präsentierte kürzlich (ESMO 2010) vielversprechende Daten zum Einsatz von Pazopanib (800mg/d) beim mTCC. Aktuelle Zahlen bei multiple vortherapierten Patienten (n=30) zeigte nach RECIST bei 13% (n=4) ein PR und bei 67% (n=20) einen stabilen Verlauf der Erkrankung. 63% zeigten in der Bildgebung ein Ansprechen mit eindeutigen Nekrosezeichen der Läsionen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen waren moderat (Grad1/2), es kam zu keiner Dosisreduktion bzw. Verzögerung/Abbruch der Therapie. Obwohl auch 29% der Patienten mit einem mTCC des oberen Harntrakts in die Studie eingeschlossen wurden ergaben sich 4 Wochen nach Therapiebeginn Ansprechraten (RECIST) von 80%.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Ansprechraten (v.a. PR) aufgrund der nachgewiesenen Nekroseareale der Läsionen in der Bildgebung sogar noch höher liegen und fordern „neue“ Bemessungskriterien bei der Evaluation des Ansprechens von Angiogenese-Inhibitoren. Allerdings sind diese positiven Daten bei einer äußerst kleinen Kohorte auch kritisch zu bewerten, da andere Ergebnisse an 19 Patienten diese sehr positiven Ergebnisse nicht nachvollziehen konnten. Hier zeigte sich bei 16 auswertbaren Patienten kein Ansprechen nach RECIST bei einem medianen PFS von 1,9 Monaten [31, 32].

RECIST-Kriterien für Therapieentscheidung oft unzureichend

Mit der Beurteilung der Bildgebung nach RECIST befasste sich auch eine internationale Arbeitsgruppe. Vinflunine ist nach Platin-basierter Vortherapie das Mittel der Wahl in der Zweitlinientherapie. Es zeigte sich allerdings im Rahmen der Zulassung, dass die wenigsten Patienten trotz nachgewiesenem Überlebensvorteil ein Ansprechen nach RECIST aufzeigten. Hierzu versuchten die Autoren mittels Kaplan-Meier- und ROC-Analyse bei 179 Patienten, einen Grenzwert für „Responder“ und „Non-Responder“ zu finden. Als prognostische Faktoren flossen ECOG, Hb-Wert und Lebermetastasen ein. Einen PR nach RECIST zeigten 13 Patienten und 51 zeigten eine Abnahme von >10% des Tumors in der Summe der längsten Durchmesser (SLD). Bezüglich des OS korreliert mit RECIST zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern. Bei einem Grenzwert von mindestens 10% (optimal nach ROC-Analyse) der Abnahme des SLD bestand eine sehr gute Korrelation mit dem OS zwischen Respondern und Non-Respondern (11,3 zu 6,9 Monaten, p=0,02). Diese Daten zeigen am Beispiel von Vinflunine, dass die aktuellen RECIST-Kriterien oft nicht ausreichen, um ein Therapieansprechen gemessen am OS sinnvoll zu beurteilen. Hier müssen also neue Parameter gefunden werden, um den Nutzen einer Therapie im Rahmen der Re-Staging-Untersuchungen möglichst exakt beurteilen und über Therapiefortsetzung bzw. Modifikation/Abbruch entscheiden zu können. Dies trifft auch auf andere Substanzen (z.B. TKI etc.) und andere Tumorentitäten zu [31, 33].

In die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms werden auch zukünftig neue Substanzen (z.B. Dovotinib TKI258) als auch deren Kombination mit etablierten Substanzen im Rahmen von Studien Eingang finden. So ist auch hier zeitnah damit zu rechnen, dass die therapeutische Breite, kombiniert mit einem ausreichenden Ansprechen und akzeptablen Nebenwirkungen, zunehmen wird.

Literatur beim Verfasser

PD Dr. Axel Hegele, Marburg

Korrespondenz:
hegele@med.uni-marburg.de

Nierenzellkarzinom Update 2011



Prof. Dr. Andres Jan Schrader ist Leitender Oberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Ulm

Inzidenz steigt an

Zwar ist das Nierenzellkarzinom nach dem Prostata- und dem Urothelkarzinom nur das dritthäufigste urologische Malignom. Doch ihm galt ihm auch im Jahr 2011 auf den großen urologischen und onkologischen Kongressen weltweit große Aufmerksamkeit. In den USA erkrankten jährlich mehr als 50 000 Patienten, in der Bundesrepublik Deutschland liegt die Neuerkrankungsrate bei etwa 15 000 Patienten pro Jahr [1]. Aufgrund seines oft aggressiven Wachstumsmusters, der häufig frühen Metastasierung und einer fehlenden kurativen Therapieoption im fortgeschrittenen Stadium, erlagen im Jahr 2008 in Deutschland 5101 NZK-Patienten ihrem Tumorleiden [2].

Die Inzidenz hat in den letzten 30 Jahren signifikant zugenommen. Anlässlich des letzten amerikanischen Urologenkongresses (AUA-Jahrestagung) hat sich eine Arbeitsgruppe aus St. Louis um Nepple et al. [3] mit dieser signifikanten Inzidenzzunahme beschäftigt. Anhand einer retrospektiven Analyse der SEER (Surveillance Epidemiology and End Results)-Datenbank aus den Jahren 1975 bis 2006 konnten 63 843 NZK-Patienten diesbezüglich evaluiert werden. Die Autoren zeigten, dass in den USA die Inzidenz von 7,4 pro

100 000 Einwohner im Jahr 1975 auf 17,6 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2006 anstieg. Die durchschnittliche Inzidenzzunahme pro Jahr betrug in den Jahren 1976 bis 1990 3,6%. Diese Tendenz schwächte sich in den Folgejahren leicht ab, sodass die durchschnittliche Inzidenzzunahme pro Jahr von 1991 bis 2006 noch bei 2,9% lag. Ferner ergab die Auswertung der SEER-Daten, dass bis 1990 die Inzidenz insbesondere unter älteren Patienten zunahm; nach 1991 waren vor allem jüngere Patienten betroffen. Dies führte auch dazu, dass noch im Jahr 1991 der überwiegende Teil der NZK-Patienten zum Diagnosezeitpunkt >65 Jahre alt war, 2006 hingegen lag der Anteil der <65 Jahre alten Patienten bei 55,3%. Ob diese Verschiebung hin zum jüngeren Alter bei Diagnosestellung auf eine frühere Erkennung oder Entstehung der Tumoren zurückzuführen ist, konnten die Autoren nicht schlussfolgern [3].

Das lokal begrenzte NZK

Der überwiegende Anteil der Kongressbeiträge zum lokal begrenzten NZK fokussierte folgenden Fragestellungen:

- ▶ Für welche NZK-Patienten ist eine Active-Surveillance-Strategie denkbar und sinnvoll?
- ▶ In welchem Fall kann und soll eine Nierentumorbiopsie durchgeführt werden?
- ▶ Was sind Vor- und Nachteile der radikalen im Vergleich zur partiellen Nephrektomie?
- ▶ Welches ist der optimale Zugangsweg bzw. das beste operative Verfahren bei Durchführung einer partiellen Nephrektomie?
- ▶ Gibt es der Operation ebenbürtige lokal-ablativ Behandlungsalternativen?
- ▶ Evaluation neuer prädektiver oder prognostische Marker für Patienten mit lokalisiertem NZK.

Active Surveillance

Naturgemäß bringt eine Active-Surveillance-Strategie im Vergleich zu einem aktiven Therapieverfahren einige signifikanten Vorteile mit sich: Dem Patienten bleibt ein operatives Trauma und das damit verbundene perioperative Risiko erspart. Ferner kommt es, zumindest primär, zu keiner Verschlechterung der Nierenfunktion, da operativ/ablativ keine funktionsfähigen Nephronen verloren gehen. Andererseits gibt es auch bedenkenswerte Argumente gegen die Active Surveillance-Strategie: Für viele Patienten ist es eine nicht unerhebliche psychische Belastung, mit einem wahrscheinlich malignen Nierentumor zu leben. Hinzu kommen die Kosten für die regelmäßige Kontroll-Bildgebung sowie die mit ihr verbundene Strahlenbelastung (30–90 mSv pro Computertomografie). Ferner fehlen uns bis heute größere prospektive Studien über Langzeitverläufe unter Surveillance-Strategie ebenso wie suffiziente Marker, die eine Progression eines lokal begrenzten kleinen Nierentumors unter Active Surveillance suffizient vorhersagen könnten.

Spielt die Größe eine Rolle?

Tsivian et al. [4] aus Durham stellten eine monozentrische retrospektive Analyse ihrer Daten aus den Jahren 2000 bis 2008 vor. Sie umfasste 243 Patienten, die aufgrund eines kleinen soliden Nierentumors partiell nephrektomiert wurden. Die mittlere Tumorgöße in diesem Kollektiv betrug 2,9 cm. 73,7% aller Tumoren waren letztlich maligne. Unter den Tumoren <2 cm zeigte sich ein Malignom in 60% aller Fälle, bei Tumoren >2 cm zu 77,6%. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Active-Surveillance-Strategie insbesondere für Patienten mit Tumoren gerechtfertigt sei, die eben <2 cm groß wären, da in diesem Kollektiv 40% selbst aller soli-



Eine abwartende Strategie beim lokal begrenzten Nierenzellkarzinom empfehlen die aktuellen EAU-Leitlinien – auch nach den neueren Studienergebnissen zu recht – immer noch lediglich für Patienten höheren Alters mit signifikanten Komorbiditäten. Denn, wie in mehreren Studien belegt, sind auch unter den kleinen soliden Tumoren etwa 85% letztlich maligne.



Der ASCO 2012 findet vom 1.–5. Juni traditionell in Chicago statt. Chicago liegt direkt am Michigansee. Die Skyline der Metropole lässt sich gut vom Museum Campus Chicago betrachten. Im Vordergrund sieht man den Totempfahl „Big Beaver“ vor dem Field Museum of Natural History.

den Nierentumore benigne seien. Demgegenüber publizierten Frank et al. [5] bereits 2003 im *Journal of Urology* im Rahmen einer wesentlich größeren Studie, dass der Anteil maligner Nierentumoren signifikant mit der Größe der Tumore ansteigt. Kleine solide Tumoren unter 1 cm waren in dieser Analyse noch nahezu gleich häufig benigne wie maligne, jedoch bereits bei Tumoren > 1 cm lag der Anteil der benignen Nierentumoren nur noch etwa bei etwa 22%.

Mit der Untersuchung von Prädiktoren für eine systemische Metastasierung kleiner solider renaler Tumoren beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um Marc Smaldone aus Philadelphia [6]. Sie stellte anlässlich des AUA-Jahreskongresses eine 880 Patienten umfassende Metaanalyse aus 6 Studien vor. Das Follow-up dieser Studien betrug 15 bis 48 Monate. Die mittlere initiale Tumorgöße betrug 1,7–7,2 cm, die mittlere Wachstumsrate 0,1–0,7 cm pro Jahr. Diese Metaanalyse ergab, dass vor allem kleine solide Tumoren von Patienten zur systemischen Metastasierung neigten, die tendenziell älter waren, Tumore größeren Durchmessers bzw. höheren Volumens sowie Tumoren mit einer höheren jährlichen Wachstumsrate (0,8 cm vs. 0,3 cm). Die Schlussfolgerung von Smaldone et al. [6] war, dass insbesondere jüngere Patienten mit kleinen Tumoren sowie Patienten mit Tumoren ohne oder geringer Wachstumsrate optimale Kandidaten für eine Surveillance-Strategie seien.

Signifikantes Risiko auch bei den kleinen

Dass jedoch auch kleine Nierentumoren nicht ungefährlich sind, belegten bereits Nguyen et al. [7] mit einer Publikation von Daten aus der SEER-Datenbank aus dem Jahr 2009. Hier wurden 24 253 Patienten evaluiert. Es zeigte sich, dass bereits 1,4% aller soliden Tumoren unter 1 cm und sogar 7,4% aller Tumoren mit einer Größe

von 3–4 cm, die wohlgeartet noch T1a-Tumoren darstellen, zum Diagnosezeitpunkt metastasiert waren. Der Anteil stieg entsprechend der Tumorgöße auf bis zu 22% unter den 6–7 cm großen Tumoren.

Chang et al. [8] untersuchten Prädiktoren für einen nicht NZK-bedingten Tod unter Patienten mit lokalisiertem NZK, um so im Umkehrschluss gute Kandidaten für eine Active Surveillance identifizieren zu können. Mittels ihrer retrospektiven Analyse von 1101 Patienten, die an einem lokal begrenzten NZK litten, konnten sie darstellen, dass bei einem medianen Follow-up von 62 Monaten natürlich ältere Patienten (insb. > 70 Jahre) häufiger an einer nicht tumorbedingten Diagnose verstarben sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand mit signifikanter Komorbidität (ASA-Score 3/4 vs. 1/2, HR 3,3; $p=0,003$). Diese Daten scheinen realistisch und nachvollziehbar, sodass Chang et al. [8] im Gegensatz zu Smaldone et al. [6] zu dem Ergebnis kommen, dass Patienten höheren Alters mit signifikanter Komorbidität ein höheres Risiko haben, an einer nicht tumorbedingten Ursache zu versterben und somit die optimalen Kandidaten für eine Active-Surveillance-Strategie seien. Dies entspricht der Empfehlung der aktuellen EAU-Richtlinie [9]. Für alle anderen Patienten wird auch heute noch eine aktive Behandlung empfohlen, da, wie in mehreren Studien belegt, auch unter den kleinen soliden Tumoren etwa 85% letztlich malignen Ursprungs sind [5]. Ferner besteht immer unter der Surveillance-Strategie ein kleines aber signifikantes Risiko, dass der Tumor lokal progressiv wird und somit potenziell eine nierenerhaltende Operation nur noch unter erschwerten Bedingungen oder nicht mehr durchführbar sein könnte. Ferner existiert unter Active Surveillance ein Risiko von 1–2% pro Jahr, dass der Tumor auch bei kleinem Durchmesser syste-

misch metastasiert und somit eine potenziell heilbare Tumorerkrankung zu einer unheilbaren Tumorerkrankung voranschreitet [10–12].

Nierentumor-Biopsie

Ein Ziel der Nierentumorbiopsie ist, eine nicht notwendige Operation eines renalen Befunds zu verhindern. Immer sollte die Indikation zur Nierentumorbiopsie gestellt werden, wenn die radiologische Diagnose eines Nierenzellkarzinoms fraglich erscheint, z. B. die Differenzialdiagnose Lymphom, Metastase oder Abszess im Raum steht. Ferner sollte vor jeder Thermoablation nach Möglichkeit eine Nierentumorbiopsie erfolgen.

Gleich mehrere Arbeiten beschäftigten sich im Jahr 2011 mit den Stärken und Schwächen einer Nierentumorbiopsie [13–15]. Alle zeigten eine hohe Übereinstimmung zwischen Biopsat und Resektat. Sie lag bei 91 bis 93% bezüglich des histologischen Subtyps, bei 54–78% bezüglich des Tumordifferenzierungsgrades. Ferner zeigte sich in allen Studien ein sehr hoher positiver prädiktiver Wert (PPV) für die Nierentumorbiopsie (95–100%), eine relativ hohe Spezifität (69–100%) bei mäßiger Sensitivität (72–89%) und nach wie vor schlechtem negativem prädiktivem Wert (NPV 11,7–31%). Letzteres bedeutet nichts weiter, als dass bei negativer Biopsie ein Nierentumor nach wie vor nicht sicher ausgeschlossen werden kann und zumindest engmaschig kontrolliert werden muss.

Radikale vs. partielle Nephrektomie

Woldrich et al. [16] aus San Diego publizierten eine retrospektive Analyse der NIS-Datenbank (Nation wide Inpatient Sample) aus den USA, in welcher 615 500 Patienten mit Nierentumoreingriffen aus den Jahren 1998 bis 2008 eingeschlossen wurden. Von diesen Patienten wurden 81,3% radikal, 13,7% partiell nephrektomiert und weitere 5,1% lokal tumorablatiert (Kryotherapie oder Radiofrequenzablation). Der Anteil nierenerhaltender Eingriffe nahm über die Zeit zu, war jedoch selbst unter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz immer noch signifikant seltener als die Tumornephrektomie.

Kates et al. [17] aus New York präsentierten anlässlich der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie

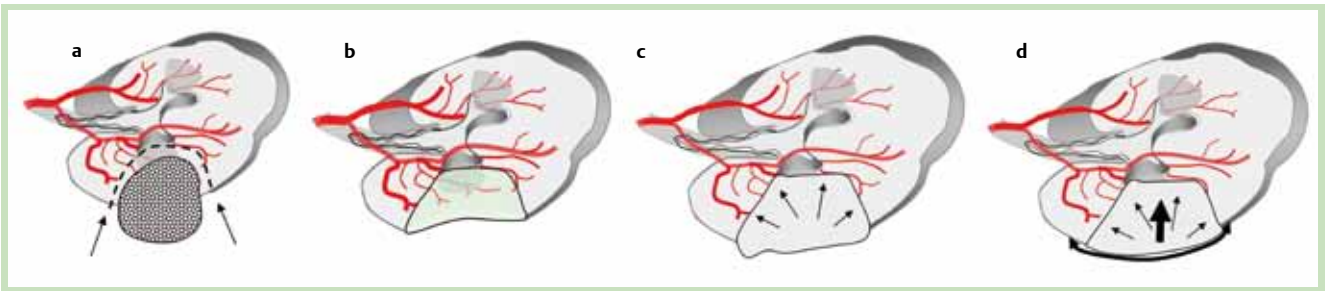


Abb. 1 Schematische Darstellung einer partiellen Nephrektomie mit Applikation einer Surgisis®-Membran zur Erleichterung und Optimierung der Defektdeckung [21]: **a** Tumor in situ, **b** Niere nach Tumorexzision, **c** Herstellung eines Phantom-Volumens mittels Hämostyptikum, **d** optimierte Hämostase nach wasserdichter Fixation der Membran durch homogene Druckverteilung auf den Wundgrund (Bild: Schnoeller et al. World J Surg Oncol 2011; 12: 126; lizenziert nach der „Creative Commons Attribution License“).

(ASCO) 2011 eine Auswertung der SEER-Datenbank, welche 4216 NZK-Patienten mit einem Tumordurchmesser von <2 cm umfasste. Es wurden Patienten analysiert, die 1998 bis 2007 operiert wurden. Der Anteil der partiellen Nephrektomien lag hier bei 55 %, der Anteil der radikalen Nephrektomien selbst in diesem Kollektiv von Patienten, die Tumoren < 2 cm zeigten, noch bei immerhin 45 %. Allerdings nahm der Anteil der nierenerhaltenden Eingriffe in den letzten Jahren signifikant zu: Er lag 1998 bei 27 %, 2007 bereits bei 66 %. Kates et al. [17] konnten mithilfe einer Multivariatanalyse eindrucksvoll zeigen, dass die radikale Nephrektomie per se das Mortalitätsrisiko signifikant erhöhte (HR 2,24; 95 % KI: 1,75–2,84). Auch für die kardiovaskuläre Mortalität im Speziellen war die radikale Nephrektomie in der Multivariatanalyse, verglichen mit der partiellen Nephrektomie, ein signifikanter Risikofaktor (HR 2,53; 95 %-KI 1,51–4,23).

Antonelli et al. [18] beschäftigten sich hingegen mit dem tumorspezifischen Überleben nach partieller und radikaler Nephrektomie von Patienten mit pT1-Tumoren. Sie analysierten im Rahmen des SATURN-Konsortiums, bestehend aus 16 italienischen Zentren, Daten von 3320 pT1-Patienten, die von 1995–2007 operativ behandelt wurden. Es wurde eindeutig gezeigt, dass bezüglich des tumorspezifischen Überlebens keine Unterschiede nach Durchführung einer partiellen bzw. radikalen Nephrektomie bestanden. Unter Zusammenschau der von Kates et al. [17] und Antonelli et al. [18] publizierten Daten kann also eindeutig resümiert werden, dass die partielle Nephrektomie das Gesamtüberleben im Vergleich zur radikalen Nephrektomie verlängert bei hingen gleichem tumorspezifischem Überleben.

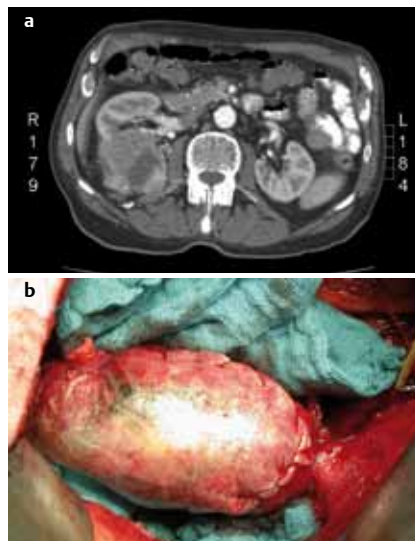


Abb. 2 a Großes klarzelliges NZK vor Durchführung einer partiellen Nephrektomie. **b** Wasserdicht über dem Parenchymdefekt fixierte Surgisis®-Membran [21] (Bild: Schnoeller et al. World J Surg Oncol 2011; 12: 126; lizenziert nach der „Creative Commons Attribution License“).

Operationen benigner Läsionen bringen weiteren Aufschluss

Um einen onkologischen Einfluss auf die Überlebenszeit nach partieller bzw. radikaler Nephrektomie komplett auszuschließen, analysierten Michael Childs et al. [19] aus Rochester retrospektiv unizentrisch ihre Patienten aus den Jahren 1980 bis 2008, die aufgrund eines letztlich benignen Nierentumors operiert wurden. 442 Patienten mit unilateraler benigner Läsion wurden im Mittel 8,3 Jahre nachgesorgt. Childs et al. [19] konnten mithilfe einer Multivariatanalyse ebenfalls belegen, dass auch unter diesen Patienten die radikale im Vergleich zur partiellen Nephrektomie mit einem 1,57-fach erhöhten Risiko zu versterben, assoziiert war ($p=0,029$). Somit war auch in dieser Studie die radikale Nephrektomie ein unabhängiger Prädiktor für einen früheren Tod.

Radikale Nephrektomie bedingt höhere Kosten

Um auch den Einfluss des operativen Vorgehens auf die finanziellen Folgen für das Gesundheitssystem aufzuzeigen, stellten Chang et al. [20] mithilfe einer Kostenanalyse aus den USA dar, dass die Durchführung einer radikalen im Vergleich zur partiellen Nephrektomie bei Patienten mit pT1a NZK – unabhängig von ihrem Alter – aufgrund häufiger postoperativ auftretender chronischen Niereninsuffizienz mit einer signifikant höheren finanziellen Belastung assoziiert war. So wurde das Gesundheitssystem durch die radikale im Vergleich zur partiellen Nephrektomie mit Mehrkosten von 24, 28 bzw. 31 % bei 55, 65 bzw. 75-jährigen Patienten belastet.

Schweinemukosa kann renalen Kapseldefekt decken

Zur Vereinfachung der Durchführung einer partiellen Nephrektomie publizierten Schnoeller et al. [21] eine Technik, bei welcher der renale Kapseldefekt nach Tumorenukleation mittels modifizierter Schweinemukosa (Surgisis®) über einem auf das Parenchym aufgetragenen Hämostyptikum gedeckt wird (▶ Abb. 1–2). Ziel dabei ist, zur optimalen Blutstillung gleichmäßig Druck auf den Wundgrund bringen zu können, ohne durch raffende Nähte weitere Nephrone zu verlieren. Ferner kann mit dieser Technik auch bei größeren Defekten die Wundfläche blut- und notfalls urindicht verschlossen werden.

Zugang und Technik der partiellen Nephrektomie

Sun et al. [22] präsentierten eine Arbeit auf dem Europäischen Urologenkongress (EAU) 2011, welche retrospektiv Daten der NIS aus den Jahren 1998–2007 bezüglich Komplikationen im Rahmen der offenen vs. laparoskopischen Nierentumor-chirurgie beleuchteten. Hier wurden

48321 Patienten inkludiert. Zusammengefasst zeigten die Autoren, dass die Komplikationsraten der offenen bzw. laparoskopischen partiellen Nephrektomien vergleichbar waren, dass jedoch die laparoskopische radikale Nephrektomie mit signifikant geringerer Morbidität assoziiert war im Vergleich zur offenen radikalen Nephrektomie.

Eine kleine retrospektive monozentrische Studie stellten Hoff et al. [23] aus Oslo anlässlich der EAU-Jahrestagung vor: 48 Patienten wurden hier in den Jahren 2006 bis 2010 entweder laparoskopisch (n=30) oder roboterassistiert (n=18) partiell nephrektomiert. Die mittlere Operationszeit (126 vs. 163 min), die mittlere warme Ischämiezeit (17 vs. 24 Min.) sowie der mittlere Blutverlust (112 vs. 305 ml) zeigten Vorteile zugunsten der roboterassistierten Operationstechnik. Alles deutet daraufhin, dass die roboterassistierte partielle Nephrektomie technisch einfacher und damit schneller durchzuführen ist als die laparoskopische partielle Nephrektomie. In diesem kleinen Patientenkollektiv lag die Anzahl der positiven Absetzungsänderer bei der partiellen roboterassistierten Nephrektomie ebenfalls deutlich unter der der laparoskopischen partiellen Nephrektomie (11 vs. 23%), wobei die Raten insgesamt sehr hoch erschienen.

Lokal ablative Verfahren

Whitson et al. [24] verglichen anhand von Daten der SEER-Datenbank aus den Jahren 1998 bis 2007 die Effektivität lokal ablativer Behandlungstechniken mit dem aktuellen Standard, der partiellen Nephrektomie für Patienten mit pT1a NZK. Sie identifizierten 8087 Patienten, die partiell nephrektomiert wurden (mittleres Follow-up 3,1 Jahre) und 836 Patienten, die ein lokal ablatives Verfahren erhielten (mittleres Follow-up 1,9 Jahre). Die Multivariatanalyse bezüglich unabhängiger negativer Prädiktoren für das tumorspezifische Überleben erbrachte, dass

- ▶ ältere Patienten (HR 1,9; 95% KI 1,6–2,3),
- ▶ unverheiratete Patienten (HR 1,9; 95% KI 1,3; 2,9) und
- ▶ Patienten mit Tumoren >1 cm Wachstum (HR 1,3; 95% KI 1,0–1,5)

ein signifikant schlechteres tumorspezifisches Überleben aufwiesen. Ferner wurde die lokale Ablation im Vergleich zur partiellen Nephrektomie nach dem 4. Jahr postinterventionem als unabhängiger negativer prädiktiver Faktor für das tumorspezifische Überleben identifiziert (HR 4,8, 95%



Unter dem Motto „Wissenschaft, Fortschritt, Leben“ lädt Kongresspräsident Prof. Dr. h.c. Stefan C. Müller seine Kollegen zur 64. Jahrestagung der DGU ein. Sie findet vom 26.–29. September 2012 erstmals in Leipzig statt.

©A.Hecker

KI 1,8–12,3). Whitson et al. [24] schlussfolgerten, dass für Patienten mit einer Lebenserwartung von ≥ 4 Jahren die partielle Nephrektomie die effektivere Behandlungsform ist.

Prospektive Follow-up-Studie vergleicht 3 Strategien

Brausi et al. [25] publizierten die erste prospektive Follow-up-Studie bei Patienten mit kleinen Nierentumoren (<3 cm), die mittels offener partieller Nephrektomie, Radiofrequenzablation (RFA) oder Active-Surveillance behandelt wurden.

Alle Patienten waren höheren Alters (>70 Jahre) und signifikant komorbide (ASA 3/4). Das mittlere Follow-up in dieser prospektiven Studie mit homogen verteiltem Patientengut war ebenfalls recht lang und lag bei den Patienten, die offen partiell nephrektomiert wurden (n=27), bei 60,1 Monaten, unter den Patienten, die eine RFA erhielten (n=24), bei 62,1 Monaten und bei Active-Surveillance-Patienten (n=22) bei 56,3 Monaten. Im Verlauf dieser mittleren Nachbeobachtungszeit von etwa 5 Jahren zeigten sich 92,6% der Patienten, die partiell nephrektomiert wurden, komplett tumorfrei. Hingegen präsentierten nur 8,3% der Patienten, die eine RFA erhielten, keinerlei Anzeichen mehr für Tumorresiduen. Allerdings wurden weitere 70,1% als stabile disease klassifiziert. Andererseits wurde bei 3 Patienten (12,5%) in der RFA-Gruppe sowie 3 Patienten (17%) unter Active Surveillance eine signifikante lokale Tumorprogression dokumentiert. Als Nachteil der Studie sei erwähnt, dass sowohl in der RFA-Gruppe als auch in der überwachten Gruppe keine Tumorbiopsien vor Studienbeginn durchgeführt wurden. Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass innerhalb dieser Gruppen auch Patienten mit

benignen Nierentumoren inkludiert waren. Das Fazit der Autoren lautete, dass nach wie vor die partielle Nephrektomie der Standard in der Behandlung kleiner Nierentumoren ist. Lokal ablative Verfahren oder die Active Surveillance seien nur bei hohem perioperativem Risiko oder insgesamt kurzer Lebenserwartung aufgrund signifikanter Komorbiditäten eine echte Behandlungsalternative.

Nephrektomie vs. Kryotherapie

Die Arbeitsgruppe um Tobias Klatter und Mesut Remzi aus Wien publizierte 2011 in European Urology eine Metaanalyse, die die Ergebnisse der partiellen Nephrektomie (offen oder laparoskopisch) mit den Ergebnissen der laparoskopisch geführten Kryotherapie verglich [26]. Die laparoskopisch geführte Kryotherapie wurde hier als Vergleichsarm dem Standard (partielle Nephrektomie) gegenübergestellt, da dieses lokal ablative Verfahren bis heute als die effektivste lokal ablative Technik gilt. In dieser Metaanalyse von Klatter et al. [26] wurden 1295 Patienten mit Kryotherapie sowie 5347, die mittels partieller Nephrektomie behandelt wurden, eingeschlossen. Kryotherapierte Patienten waren signifikant älter (66,2 vs. 60,6 Jahre), hatten kleinere Tumoren (2,4 vs. 3,0 cm) und ein deutlich kürzeres Follow-up (29,3 vs. 57,3 Monate). Die Multivariatanalyse dieses großen Patientenkollektivs zeigte, dass selbst bei wesentlich kürzerem Follow-up in der Kryotherapie-Gruppe der Anteil der lokalen postinterventionellen Progressionen hier 5,24-fach höher lag, als bei Patienten, die partiell nephrektomiert wurden (8,5 vs. 1,9%). Andererseits war die Rate der Komplikationen in der Kryotherapie-Gruppe signifikant niedriger (17 vs. 23%).

Dass aber auch lokal ablative Verfahren nicht risikofrei sind, stellte anlässlich der AUA-Jahrestagung eine Gruppe um Psutka aus Boston vor [27]. Hier wurden 274 Patienten mit 311 Nierentumoren retrospektiv analysiert (1998 bis 2008), die mittels RFA behandelt wurden (mittleres Follow-up 4,1 Jahre). Die periinterventionelle Komplikationsrate betrug 19,3%, davon wurden 14,2% als Minor komplikationen nach Clavien klassifiziert, 5,1% als Major komplikation. Hierzu zählten 7 Harnleiterstrikturen, 5 transfusionspflichtige Blutungen, 3 perirenale Abszesse, und 1 Patient erlitt eine Darmnekrose. Prädiktoren für Komplikationen waren in dieser Analyse ein größerer Tumordurchmesser sowie die zentrale Lage des Tumors.

Prognostische/prädiktive Faktoren beim lokal begrenzten NZK

Hoher Fibrinogen-Spiegel, kürzeres Überleben

Jun Du et al. [28] aus China evaluierten den prognostischen Stellenwert des präoperativen Fibrinogen-Plasmaspiegels bei Patienten mit NZK. Sie analysierten monozyentrisch retrospektiv 286 Patienten, die 2000 bis 2003 aufgrund eines NZK radikal nephrektomiert wurden. Die Autoren identifizierten eine enge Korrelation zwischen dem Fibrinogen-Spiegel und der Tumorgroße. Ferner zeigte die Multivariatanalyse, dass ein hoher Fibrinogen-Wert das Auftreten metachroner Filiae und ein schlechtes tumorspezifisches Überleben prädizierte.

CRP-Wert von prognostischer Relevanz?

Johnson et al. [29] aus Atlanta evaluierten den prognostischen Wert eines anderen Akute-Phase-Proteins, des CRP. Sie zeigten, dass hohe CRP-Werte vor Durchführung einer radikalen Nephrektomie bei zum Operationszeitpunkt lokal begrenztem NZK ein kürzeres Überleben vorherzusagen konnten. Nicht ganz nachzuvollziehen waren in diesem Kollektiv die medianen Überlebenszeiten von nur 43,4, 41,8 und 31,4 Monaten für Patienten mit niedrigem, leicht und deutlich erhöhtem CRP-Wert. In einer weiteren Publikation analysierten Johnson et al. [30], ob neben dem Serum-CRP auch die intratumorale CRP-Expression von prognostischer Relevanz für das Überleben nach radikaler Nephrektomie sei. Diese Analyse ergab, dass auch die intratumorale CRP-Expression einen unabhängigen prognostischen Marker für das Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom darstellte. Patienten, die an Tumoren litten, die kein oder nur geringe Mengen von CRP exprimierten, lebten signifikant länger (im Mittel 44,2 bzw. 40,5 Monate) als Patienten mit hoher intratumoraler CRP-Expression (31,6 Monate; HR 11,9; 95%-KI: 1,3–111,2_KI sehr groß). Wiederum verblüffen die insgesamt kurzen Überlebenszeiten.

Die Relevanz von nekrotischen Anteilen

Valotto et al. [31] analysierten für das italienische SATURN-Konsortium die prognostische Relevanz von nekrotischen Anteilen in Nierentumorpräparaten. 2719 Patienten mit klarzelligem NZK wurden im Median 40 Monate nachgesorgt. 21% dieser Patienten zeigten nekrotische Anteile in ihrem histopathologischen Präpa-

rat. In der Multivariatanalyse erwies sich die mikroskopisch nachweisbare Tumornekrose als signifikant assoziiert mit einem schlechteren tumorspezifischen Überleben (HR 1,7, $p < 0,001$). Entsprechend lag das 5-Jahre-tumorspezifische Überleben bei Patienten ohne Tumornekrose bei 89,4%, bei Patienten mit Tumornekrose bei 58,9%.

mTOR-Pathway-Komponenten

Margulis et al. [32] aus Dallas untersuchten, ob die Anzahl der aberrant exprimierten mTOR-Pathway-Komponenten für das tumorspezifische Überleben von Patienten mit NZK von prognostischer Relevanz seien. Retrospektiv wurden Präparate von 258 Patienten mit klarzelligem NZK aus den Jahren 1997 bis 2008 untersucht. Es wurde ein prognostischer Score, basierend auf der Anzahl aberranter mTOR-Pathway-Komponenten (mTOR, Raptor, p-4E-BP1, P13-Kinase, PTEN) entwickelt. Weniger als 3 alterierte Komponenten wurden als günstiger Biomarker klassifiziert, 3 oder mehr alterierte Komponenten indizierten univariat eine ungünstige Prognose. Auch in der Multivariatanalyse zeigte sich eine deutliche Tendenz, dass mehrere Alterationen im mTOR-Pathway mit einem verkürzten tumorfreien Überleben assoziiert sein könnte (HR 2,9; $p = 0,06$).

Take home messages zum lokalisierten NZK

- ▶ Das Malignitäts- und Metastasierungsrisiko sowie das aggressive Potenzial eines lokalisierten soliden Nierentumors nimmt mit der Größe kontinuierlich zu.
- ▶ Die Active-Surveillance-Strategie sowie lokal ablative Verfahren sind derzeit nur bei einem ausgewählten Patientenkollektiv zu empfehlen (ältere Patienten mit signifikanter Komorbidität).
- ▶ Die Nierentumorbiopsie ist heute relativ ungefährlich und mit einem hohen positiven prädiktiven Wert bei nach wie vor niedrigem negativem prädiktivem Wert assoziiert.
- ▶ Falls onkologisch vertretbar und technisch möglich, sollte immer nierenerhaltend operiert werden, unabhängig von der Tumorgroße. Der Zugang bzw. die OP-Technik bei Durchführung einer partiellen Nephrektomie sollte sich vor allem an der Erfahrung des Operateurs orientieren.

- ▶ Mögliche Prognoseparameter beim lokalisierten NZK, die 2011 publiziert wurden, waren
 - ▶ das Vorliegen von mehreren Alterationen im mTOR-Signaltransduktionsweg,
 - ▶ der Nachweis mikroskopisch nachweisbarer intratumoraler Nekroseareale, sowie
 - ▶ evtl. hohe CRP- und Fibrinogen-Werte präoperativ.

Das fortgeschrittene NZK

▼ Hat die (partielle) Nephrektomie im metastasierten Stadium einen Wert?

Hussain et al. [33] aus London stellten anlässlich des Europäischen Urologenkongresses in Wien eine retrospektive Analyse vor, in der sie die perioperative Morbidität von 28 nicht metastasierten NZK-Patienten derer von 22 Patienten nach Sunitinib-Anbehandlung (sekundäre zytoreduktive Nephrektomie) gegenüber stellten. Die Autoren schlussfolgern, dass nach Behandlung mittel Sunitinib die Operation technisch aufwendiger und erschwert gewesen sei:

- ▶ Der mediane Blutverlust in der Sunitinib-vorbehandelten Gruppe war signifikant größer (775 vs. 320 mL),
- ▶ die Operationszeit länger (195 Min. vs. 128 Min.), und
- ▶ die Anzahl der intraoperativen Komplikationen nach Vorbehandlung höher (5 vs. 2).

Andererseits kam es nicht häufiger zu Wundheilungsstörungen in der Sunitinib-vorbehandelten Gruppe.

Die onkologische Wertigkeit einer Nephrektomie im metastasierten Stadium wird derzeit mittels zweier großer prospektiver Studien (CARMENA-Studie und SURTIME-Studie) evaluiert. Um hier eine endgültige Aussage treffen zu können, ist sicherlich die Auswertung dieser Studien abzuwarten.

Nichtsdestotrotz beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen bereits 2011 mit der Frage des Einflusses der zytoreduktiven Tumornephrektomie auf das Gesamtüberleben von Patienten, die mittels Targeted-Drug behandelt wurden. Crepel et al. [34] publizierten eine retrospektive Multicenter-Analyse, in die 18 Zentren 351 Patienten einbrachten, die mit unterschiedlichen anti-angiogenen Therapeutika behandelt wurden. Es zeigte sich in

diesem Kollektiv, dass die Patienten, die zusätzlich zur anti-angiogenen, systemischen Therapie tumornephrektomiert wurden, im Median mit 38,1 Monaten signifikant länger lebten, als Patienten, die nicht nephrektomiert wurden (16,4 Monate; $p < 0,001$). Dieser Überlebensvorteil durch die Nephrektomie war insbesondere bei Patienten mit einem ECOG-Performancestatus von 0–1 (43,3 vs. 16,7 Monate, $p = 0,03$) deutlich. Der Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens von Patienten mit bzw. ohne Tumornephrektomie und einem ECOG-Performance-Status von 2–3 war hingegen nicht mehr statistisch signifikant (12,6 Monate vs. 8,0 Monate; $p = 0,8$). Auch unter Verwendung der MSKCC-Risikogruppen zur Patientenstratifizierung profitierten in dieser großen retrospektiven Analyse von der Tumornephrektomie im metastasierten Zustand vor allem Patienten der guten und intermediären MSKCC-Risikogruppe (42,4 bzw. 16,8 Monate mit bzw. ohne Nephrektomie; $p = 0,02$). Auch hier gab es in der Poor-Risk-Gruppe keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens, unabhängig davon, ob die Patienten nephrektomiert wurden oder nicht (jeweils 5,2 Monate).

Ansprechen von Metastasen und Primärtumor unabhängig?

Nozava et al. [35] aus Japan verglichen im Rahmen einer unizentrischen Studie retrospektiv das Ansprechen eines in situ belassenen Primärtumors mit dem der entsprechenden Metastasen des gleichen Patienten auf eine systemisch zielgerichtete Therapie. Es wurden 17 Patienten eingeschlossen, von denen in der Erstlinie 35% Sunitinib erhielten, 35% Sorafenib und je 6% Pazopanib und Everolimus. Der maximale Tumordurchmesser nahm im Median ab um 6% (Range –48 bis +13%) für das primäre NZK sowie 10% (Range –100% bis +76%) für die Metastasen. Bei 29% aller Patienten war das Ansprechen des Primärtumors und der Metastasen auf die systemische Tumorthherapie sogar gegensätzlich. Die Autoren schlussfolgerten,

- ▶ dass sich das Ansprechen des Primärtumors und der Metastase sehr oft deutlich voneinander unterscheidet,
- ▶ die Metastasen zumeist etwas besser auf die systemische Tumorthherapie ansprechen als der Primärtumor selbst und
- ▶ man somit von dem Ansprechen der Metastasen auf die antiangiogene Therapie keinerlei Rückschlüsse auf das Ansprechen des Primärtumors ziehen könne.



©F.-J. Hombach

Zum 37. ESMO-Kongress lädt Präsidentin Prof. Dr. Maritne Piccart ein. Er findet vom 28. September bis 2. Oktober 2012 erneut in Wien statt.

Systemische Therapieoptionen

Melichar et al. [36] stellten anlässlich des letzten ASCO-Jahreskongresses eine open-label, einarmige, prospektive und multinationale Phase-II-Studie vor, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Bevacizumab plus Interferon evaluierte (BEVLIN-Studie). Eingeschlossen waren 147 nephrektomierte Patienten mit klarzelligem NZK der guten und intermediären Risikogruppen nach MSKCC-Kriterien. Sie erhielten Bevacizumab kombiniert mit einer niedrigeren Dosis von IFN α (3 MIU). Dieses Patientenkollektiv wurde mit einer Subgruppe aus der AVOREN-Studie ($n = 272$) verglichen, in der die Patienten mit einer höheren IFN α -Dosis (9 MIU) behandelt wurden. Das mediane Follow-up in dieser Studie betrug 15,3 Monate. Die Patienten in der BEVLIN-Studie zeigten mit 14,8 Monaten im Median ein längeres progressionsfreies Überleben als die Patienten im Kontrollarm aus der AVOREN-Studie mit 10,5 Monaten. Auch deutete sich ein längeres Gesamtüberleben für die Patienten in der BEVLIN-Studie an (HR = 0,74; 95%-KI 0,51–1,08). Diese Daten überraschten vor dem Hintergrund, dass die Ansprechrate in der BEVLIN-Studie mit 24,3% deutlich unterhalb derjenigen lag, die in der AVOREN-Studie (35,9%) beobachtet wurde.

mTOR-Inhibition nach TKI-Versagen

Busch et al. [37] evaluierten bizenfisch das Ansprechen von Patienten auf einen mTOR-Inhibitor nach Versagen einer Behandlung mittels eines oder mehrerer Tyrosinkinase-Inhibitoren. 32 Patienten erhielten in dieser Analyse Everolimus, 29 Patienten Temsirolimus. Beide Substanzen zeigten in dieser retrospektiven, nicht randomisierten Analyse eine vergleichbare Effektivität mit medianen progressionsfreien Zeiten von 5,9 bzw. 5,1 Monaten sowie einem medianen Gesamtüberleben von 18,7 bzw. 18,0 Monaten. Eine Krankheitsstabilisierung wurde unter Everolimus bzw. Temsirolimus bei 53 bzw. 52% aller Patienten erreicht. Auch die Rate der Grad-3/4-Nebenwirkungen unterschied sich nicht signifikant voneinander (44 bzw. 34%).

Axitinib nach Versagen der ersten Linie

Die Präsentation der ersten Ergebnisse der AXIS-Studie stellten eines der uroonkologischen Kongress-Highlights der diesjährigen ASCO-Jahreshauptversammlung in Chicago dar [38]. Diese internationale, prospektiv randomisierte Phase-III-Studie testete die Effektivität und Toxizität des Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) Axitinib im Progress nach einer Erstlinientherapie randomisiert gegen Sorafenib. Vorangegangene Phase-II-Studien hatten Axitinib, ebenfalls ein TKI mit den Haupttargets VEGFR, PDGFR und c-KIT, gute Effektivität nach Zytokin- und Sorafenibversagen attestiert. Es wurden 723 Patienten 1:1 in die Behandlung mit Axitinib oder Sorafenib randomisiert. Therapiert wurde mit Sorafenib 2 \times 400 mg/Tag oder Axitinib 2 \times 5 mg/Tag, mit der Option Axitinib bei guter Verträglichkeit bis auf 2 \times 10 mg/Tag zu steigern. Eingeschlossen wurden Patienten mit klarzelligem metastasierten NZK in gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 0–1) und einer Vortherapie: in beiden Armen je 54% Sunitinib, 35% Zytokine, 8% Bevacizumab, 3% Temsirolimus. Der MSKCC-Risiko-Score war ebenfalls gleich verteilt: 40% günstig, 54% intermediär, 2% schlecht.

Für die Gesamtgruppe lag das progressionsfreie Überleben bei 6,7 Monaten im Axitinib-Arm gegenüber 4,7 Monaten im Sorafenib-Arm (HR 0,67, $p < 0,001$). Die Rate an partiellen Remissionen war ebenfalls signifikant höher im Axitinib-Arm (19,4 vs. 9,4%). Keine Unterschiede bestanden in der Zahl der stabilen Erkrank-

kungen (49,9 vs. 54,4%) oder der primär progredienten Patienten (21,6 vs. 21,0%). Die mittlere Dosisintensität lag bei 98,6 bzw. 91,7%. Hier ist jedoch auch anzumerken, dass im Studienverlauf bei 36,8% der Axitinib-Patienten zumindest temporär die Dosierung gesteigert wurde. Das Sicherheitsprofil war bei beiden Therapien vergleichbar. Im Axitinib-Arm schienen gastrointestinale Grad-3/4-Nebenwirkungen (Diarrhoe 11 vs. 7%, Übelkeit und Erbrechen 7 vs. 2%), arterieller Hypertonus (16 vs. 11%) und Fatigue (11 vs. 5%) häufiger aufzutreten. Unter Sorafenib wurden hingegen häufiger schwerere Hand-Fuß-Syndrome (16 vs. 5%) und Hautrötungen (4 vs. <1%) beobachtet.

Zusammenfassend belegten die ersten Ergebnisse der AXIS-Studie eindeutig die Effektivität von Axitinib und Sorafenib in der (Zweitlinien-)Behandlung des metastasierten klarzelligen NZK. Axitinib scheint sicher und die Toxizität mit der anderer TKI vergleichbar zu sein. Die Rate der Patienten mit objektiven Remissionen sowie das progressionsfreie Überleben lagen signifikant über denen unter Sorafenib. Letzteres war am eindeutigsten in der Subgruppe der mit Zytokinen vorbehandelten Patienten (ca. 5 Monate); geringer fiel der Unterschied nach Sunitinibversagen aus (ca. 1,5 Monate).

Ein weiteres sehr wichtiges Ergebnis der AXIS-Studie ist, dass hier erstmals im Rahmen einer prospektiven Phase-III-Studie gezeigt werden konnte, dass die TKI-TKI-Sequenz eine sinnvolle und effektive Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist. Als Kritikpunkte sind anzumerken, dass die Studie nicht verblindet war, dass sich die Ergebnisse der lokalen und zentralen Radiologie zum Teil dramatisch widersprachen und dass lediglich Axitinib dosiseskaliert werden durfte, wobei bereits mehrfach publiziert wurde, dass eine Dosissteigerung auch bei anderen TKI mit einer höheren Ansprechrate und einem längeren progressionsfreien Überleben einhergehen kann.

Pazopanib in der Zweitlinie

Reeves et al. [39] stellten eine kleine, nicht randomisierte und multizentrische Phase-II-Studie vor, die den Multi-Targeted-Receptor-TKI Pazopanib in der Zweitlinie evaluierte. Eingeschlossen waren 46 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Progredienz oder Intoleranz unter der Erstlinientherapie mit Sunitinib (n=34) oder Bevacizumab (n=12). Insgesamt zeigten unter Pazopanib als Second-Line 22% aller Patienten eine partielle Remission und weitere 48% eine Stabilisierung ihrer Erkrankung. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bezogen auf alle Patienten 9 Monate (5,3 bis 11,9 Monate). Die 12-Monate-Überlebenschance betrug 64%. Die Hauptnebenwirkungen von Pazopanib entsprachen den allgemeinen Erfahrungen im First-Line-Einsatz: Die Grad-3/4-Toxizität bezüglich Fatigue wurden mit 15% beziffert, arterieller Hypertonus und Proteinurie mit je 11%. Die Autoren schlussfolgern, dass Pazopanib in der zweiten Therapielinie nach Intoleranz oder Progress einer antiangiogenen First-Line-Behandlung effektiv und verträglich zu sein scheint, sodass auch Pazopanib in der Sequenz der anti-VEGF-gerichteten Therapiemöglichkeiten in der Zukunft eine berechnete Rolle spielen wird.

Pazopanib kann hepatotoxisch sein

Kapadia et al. [40] untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse aus 8 prospektiven Studien die Lebertoxizität einer Pazopanib-Monotherapie (800 mg/d). In dieser Studie wurden 1155 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren, unter anderem dem NZK, eingeschlossen. Einen Anstieg der ALT zeigten 41,7% aller Patienten, 8,2% aller Patienten sogar einen hochgradigen. Interessanterweise gab es einen signifikanten Unterschied in der Inzidenz hochgradiger ALT-Anstiege zwischen NZK-Patienten, die mit Pazopanib behandelt wurden, und Patienten mit anderen soliden Tumoren (10,9 vs. 5,7%; p=0,01). AST-Anstiege wurden bei 39,3% aller Patienten beobachtet, davon höhergradig bei 6,4%. Hier gab es keinen signifikanten

Unterschied zwischen Patienten mit NZK und anderen malignen Erkrankungen (7,4 vs. 4,8%, p=0,22). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Pazopanib-Therapie mit einem substanziellen Risiko einer signifikanten Hepatotoxizität verknüpft sei, so dass ein engmaschiges Monitoring empfohlen wird. Warum NZK-Patienten häufiger unter der Pazopanib-Therapie eine Hepatotoxizität aufzuweisen scheinen als andere Tumorkrankheiten, bleibt unklar.

Take home messages zum fortgeschrittenen NZK

- ▶ Neoadjuvante Therapie mit zielgerichteten hat bis heute keinen klaren Stellenwert in der Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten NZK
- ▶ IFN als Kombinationspartner von Bevacizumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit klarzelligem NZK guter und intermediärer Prognose gemäß MSKCC kann und sollte mit geringerer Dosis appliziert werden.
- ▶ Die Sequenztherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren ist eine effektive Alternative zur TKI/mTOR-Inhibitor-Sequenz
- ▶ Pazopanib scheint ebenso wie die zuvor zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren auch in der Zweitlinie effektiv zu sein.
- ▶ Axitinib hat aufgrund einer positiven Phase III-Studie das Potenzial zu einem Standard in der Zweitlinientherapie, ist derzeit jedoch noch nicht zugelassen.
- ▶ Prognostische und prädiktive Marker für Patienten mit metastasiertem NZK bzw. für eine spezifische Behandlung, die einen Weg in die klinische Routine finden könnten, sind derzeit noch nicht in Sicht.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. Andres Jan Schrader, Ulm

Korrespondenz: ajschrader@gmx.de