

Gezielt gegen das Nierenzellkarzinom – Indikation zur Nephrektomie und Metastasen Chirurgie 2011
(Manuskript zum Vortrag vom 03.10.2010)

Steffen Weikert
Klinik für Urologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Die folgenden Erläuterungen geben sinngemäß den Inhalt des Vortrages, gehalten am 03.10.2010 im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Berlin, wieder. Der Fokus des Vortrages lag bei der Rolle der chirurgischen Therapie im Rahmen der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC). Der Titel impliziert, dass die Indikationsstellung zur Tumornephrektomie bzw. zur Metastasen Chirurgie in dieser Therapiesituation klar zu definieren sei. Jedoch sind diese Aspekte der Behandlung nicht gerade durch eine eindeutige und verlässliche Datenlage gekennzeichnet. Im Gegensatz zur systemischen medikamentösen Therapie des mRCC liegen zu diesem Thema keine Studien mit hohem Evidenzlevel vor. Zumindest gilt das für die Indikation zur chirurgischen Therapie im Kontext der neuen zielgerichteten systemischen Therapieoptionen. Um auf adäquate Studien zum Nutzen der chirurgischen Therapie zu verweisen, muss man zurückgehen in die Zytokinära.

Im Kontext der zytokinbasierten systemischen Therapie des mRCC liegt sogar recht überzeugende Evidenz für den Nutzen einer zytoreduktiven Nephrektomie vor Beginn der Systemtherapie vor. Die Daten der EORTC-30947-Studie sind auf Folie 2 dargestellt. Es konnte ein Vorteil der Nephrektomie plus Interferon-alpha-Therapie gegenüber einer alleinigen Interferontherapie sowohl bezüglich des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (Mickisch et al., Lancet 2001).

Folie 4: In einer gepoolten Analyse der Daten der EORTC-Studie und des zweiten RCTs (SWOG-8949; Flanigan, N Engl J Med. 2001) lässt sich ein Überlebensvorteil von ca. 6 Monaten für vorab nephrektomierte Patienten nachweisen (Rini, J Urol. 2007). Die Daten der genannten RCTs begründeten die Indikation zur zytoreduktiven Nephrektomie beim mRCC vor geplanter Zytokintherapie. Diese Praxis hat sich bis heute im Wesentlichen erhalten, obwohl die alleinige Zytokintherapie weitestgehend durch die neuen zielgerichteten Substanzen verdrängt wurde.

Wir verfügen derzeit jedoch nicht über belastbare Daten, die die fortgeführte Praxis der zytoreduktiven Nephrektomie zweifelsfrei rechtfertigen würden. Allerdings liegen nach meiner Einschätzung einige Hinweise dafür vor, dass vorerst diese Praxis nicht verlassen werden sollte. In allen bisherigen Phase 3-Studien der zielgerichteten Substanzen war die große Mehrzahl der rekrutierten Patienten nephrektomiert. Folie 5 illustriert dies für die derzeit verfügbaren Zulassungsstudien (Motzer, N Engl J Med. 2007; Escudier, Lancet 2007; Rini, J Clin Oncol 2008; Sternberg, J Clin Oncol 2010). Wir wissen demnach nicht sicher, ob die Ergebnisse dieser Studien auch ohne die Durchführung der Nephrektomie erzielt worden wären. Zumindest gilt diese Erwägung für die gute und intermediäre Prognosegruppe nach MSKCC-Kriterien.

Eine Ausnahme bilden nach derzeitigem Kenntnisstand Patienten der schlechten Prognosegruppe nach MSKCC-Kriterien im Kontext einer systemischen Therapie mit Temsirolimus. Hier konnte in der Subgruppenanalyse der entsprechenden Phase-3-Studie der Vorteil für die Temsirolimustherapie auch für die nicht nephrektomierte Subgruppe festgestellt werden, und in der nephrektomierten

Subgruppe erschien der Effekt von Temsirolimus abgeschwächt (Folie 5). Ein signifikanter Vorteil war demnach auf die nicht-nephrektomierte Gruppe begrenzt, obwohl derartige Subanalysen mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Dies entspricht nach meiner Einschätzung auch dem allgemeinen klinischen Verständnis. Patienten in einem stärker eingeschränkten Allgemeinzustand mit im Allgemeinen hoher Tumorlast sollten kaum von einer Nephrektomie profitieren – insbesondere auch, da wir in dieser Gruppe mit einer höheren Komplikationsrate und verzögerten postoperativen Erholung rechnen müssen.

Mittlerweile gibt es erste Hinweise aus retrospektiven Erhebungen, dass die „Vorab-Nephrektomie“ auch im Kontext der Behandlung mit neuen zielgerichteten Substanzen sinnvoll ist. In einer retrospektiven Analyse amerikanischer und kanadischer Therapiezentren zeigte ich eine unabhängige Assoziation des Nephrektomiestatus mit dem Gesamtüberleben (Folie 6). Allerdings liegen diese Daten vorerst nur in Abstraktform vor und sind als relativ unsicher zu bewerten, was auch durch das weite Konfidenzintervall illustriert wird. Diese Analyse wurde im Gegensatz zu anderen ähnlichen Auswertungen immerhin für die sogenannten Heng-Kriterien (Heng, J Clin Oncol 2009) adjustiert, so dass die wesentlichen Confounding-Faktoren hier berücksichtigt sind. Aus der genannten Analyse ergaben sich wiederum Hinweise, dass insbesondere die gute und intermediäre Prognosegruppe von einer Nephrektomie profitieren. Natürlich lässt sich ein „Rest-confounding“ nicht sicher ausschließen, weswegen nur eine randomisierte Studie diese Fragen suffizient beantworten kann.

Ein zweites ungeklärtes Problem ist die Frage des optimalen Zeitpunktes der Nephrektomie. Erste Analysen sprechen gegen ein wesentliches Ansprechen des Primärtumors auf die derzeit üblichen zielgerichteten Substanzen (Folie 7). Ich persönlich halte auch die bisher berichteten Komplikationsraten für signifikant, werden doch in den meisten Analysen auch perioperative Todesfälle berichtet (Folie 7). Für eine Patientenpopulation, für die die Lebensqualität nach wie vor sehr stark im Fokus steht, ist dies ein nicht zu unterschätzender Punkt. Die bisherigen Analysen zu diesem Thema liegen leider nur als retrospektive Studien in Abstraktform vor, so dass die Datenqualität als unzureichend beurteilt werden muss.

Letztlich werden derzeit durchgeführte prospektiv-randomisierte Studien, wie z.B. der Carmena-Trial den Stellenwert der Nephrektomie im Kontext zielgerichteter Therapien neu definieren. Der Carmena-Trial wird prospektiv-randomisiert prüfen, ob der Verzicht auf eine Tumornephrektomie im Kontext einer Sunitinibtherapie tatsächlich dem bisherigen Vorgehen unterlegen ist. Eine EORTC-Studie wird die Rolle einer vorherigen Sunitinib-Therapie im Vergleich zum Standardvorgehen prüfen. Auch hier wird die Komplikationsrate nach Sunitinibtherapie von Interesse sein. Das Design dieser Studien ist in Folie 8 illustriert. Diese Studien werden die Datenlage zum Nutzen der zytoreduktiven Therapie nachhaltig verbessern.

Wie aber stellen sich die aktuell verfügbaren Daten zum Nutzen der Metastasenresektion beim mRCC dar? Hinsichtlich der zytoreduktiven Nephrektomie haben wir zumindest verlässliche Daten in Aussicht. Davon sind wir was die Metastasenresektion betrifft noch weit entfernt. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit findet man bei der Schnellsuche von entsprechenden Publikationen nur eine geringe Zahl von einigermaßen aussagekräftigen Studien. Auffällig erscheint dabei, dass die Zahl der Reviewartikel die Zahl der Originalarbeiten übersteigt (Folie 9). Allerdings liegen einige wenige Untersuchungen mit praxisdienlichen Hinweisen vor. Ich habe einige dieser Berichte beispielhaft ausgewählt.

In der Regel sind dies retrospektive Erhebungen. Die Ergebnisse einer der größten Serien (Kavolius, J Clin Oncol. 1998) von Metastasektomien aus der Zytokinära sind in Folie 10 zusammengefasst. Allen Studien gemeinsam ist die relativ hohe berichtete Überlebensrate bei Patienten nach Metastasektomie mit kurativer Intention. Prognostisch waren hier die Länge des krankheitsfreien Intervalls und das Erreichen einer kompletten Resektion.

Aus anderen Untersuchungen lassen sich weitere interessante Aspekte herauslesen (Folie 11). Danach erscheinen insbesondere Lungenmetastasen geeignet. Aber auch die relativ häufig auftretenden Metastasen in endokrinen Organen, wie z. B. Pankreas, Schilddrüse etc. scheinen mit relativ guten Aussichten chirurgisch therapierbar. Nach einem weiteren Bericht könnte auch die Resektion synchron auftretender solitärer Nebennieren-Metastasen im Rahmen der Nephrektomie sinnvoll sein. Allerdings ist allen diesen Berichten gemeinsam, dass die geringe Fallzahl und die retrospektive Natur die Allgemeingültigkeit offen lassen.

Eine weitere neuere Serie unterstreicht die Bedeutung der kompletten Resektion und des krankheitsfreien Intervalls (metchrone Metastasen!). Folie 12 fasst die entsprechenden Ergebnisse, die leider nur in Abstraktform vorliegen, zusammen. Beeindruckende Überlebensperspektiven ergaben sich in dieser Analyse für die komplette Resektion von Lungenmetastasen. Hier stellt sich wie bei anderen Analysen die Frage nach dem Confounding durch andere prognostische Faktoren. Auf Folien 13 und 14 sind Analysen zusammengefasst, die versucht haben, einen unabhängigen Effekt der Metastasenchirurgie auf das Gesamtüberleben herauszuarbeiten (Eggerer, J Urol. 2008; Vogl, Br J Cancer 2006). Letztlich kann aber nur eine randomisierte Studie ein relevantes Confounding ausschließen, wobei eine solche Studie nur sehr schwer durchführbar erscheint.

Insgesamt scheinen Patienten mit begrenzten pulmonalen Metastasen besonders von einer Resektion zu profitieren. Die Ergebnisse von zwei Studien zu dieser Subgruppe sind in Folie 15 illustriert. Auch bei dieser Metastasenlokalisierung wird für ein solitäres und metachrones Auftreten eine besonders günstige Prognose beobachtet.

Was lässt sich aus den bisher verfügbaren Daten für die Praxis ableiten?

Bei Patienten mit begrenzter, möglichst solitärer Manifestation und Aussicht auf eine komplette Resektion erscheint ein chirurgisches Vorgehen besonders anstrengenswert. Desweiteren scheinen Patienten mit pulmonalen Metastasen und einem längeren krankheitsfreien Intervall besonders von einer Resektion zu profitieren. Bei der Indikationsstellung sind die Komorbidität und der Allgemeinzustand unbedingt zu berücksichtigen, da letale Komplikationen möglich sind. Da fast alle verfügbaren Daten aus der Zytokinära stammen, bleibt die Rolle der Metastasenresektion im Kontext der neuen zielgerichteten systemischen Therapieoptionen unsicher. Es liegen mittlerweile erste Berichte vor, dass mit Hilfe chirurgischer Maßnahmen Komplettremissionen erreicht werden können, so dass bei einigen Patienten auch eine Unterbrechung der systemischen Therapie erwogen werden kann. Die entsprechenden Studien sind in Folie 17 zusammengefasst (Albiges, ASCO 2010; Johannsen M, Ann Oncol. 2010).

Die Datenlage für eine korrekte Indikationsstellung chirurgischer Therapiemaßnahmen beim mRCC und insbesondere deren Integration in moderne systemische Therapiekonzepte bleibt auch 2011 unsicher. Aus den bisher publizierten Daten ergeben sich Hinweise, die bei der Indikationsstellung und Beratung der Patienten helfen. Die wesentlichen Punkte sind für die Tumornephrektomie und Metastasenresektion auf Folie 18 zusammengefasst.