

Moderne Nachsorge und Nachbehandlung des Nierenzellkarziom

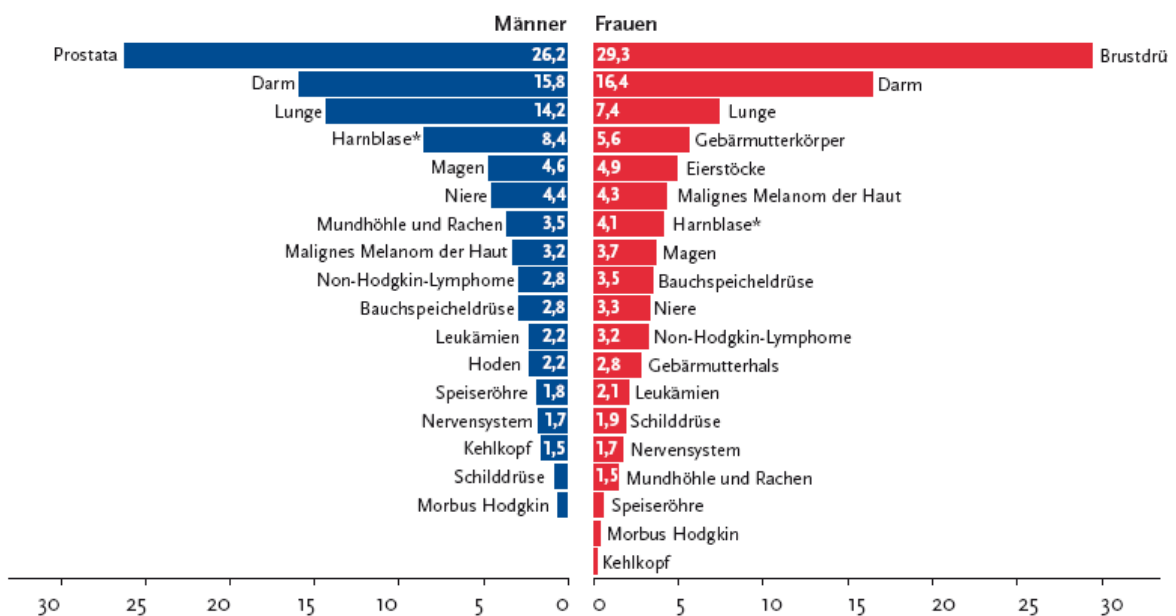
Das Nierenzellkarzinom stellt mit 2 – 3 % aller bösartigen Tumore einen relativ seltenen bösartige Tumorentität dar. Der Krankheitsgipfel liegt zwischen dem 60. bis 70. Lebensjahr. Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei 1,5 zu 1.

Im Jahr 2006 waren in Deutschland 10050 Männer und 6440 Frauen an einem Nierenzellkarzinom erkrankt, davon verstarben im selben Jahr 4086 Männer und 2696 Frauen (Quelle: Robert Koch Institut: Broschüre Krebs in Deutschland 2005/2006, 7. Auflage).

Der Anteil des Nierenzellkarzinom an der Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen im Jahr 2006 liegt bei Männern 4,4% und bei Frauen 3,2%. (siehe Abbildung 1)

Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2006

Quelle: Schätzung der Dachdokumentation Krebs im Robert Koch-Institut



*einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Abbildung 1 (aus der Broschüre des Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005/2006, 7. Auflage, S.12)

Die Therapie der Wahl zur Behandlung des **nicht metastasierten Nierenzellkarzinom** ist die komplette operative Entfernung des Tumor. Dabei wird entweder die befallene Niere komplett entfernt, wenn der Tumordurchmesser > 7 cm beträgt, oder bei einem Tumordurchmesser < 7 cm, kann die Nierenteilresektion oder die Tumorenukleation – falls die Lokalisation des Tumors es erlaubt – erfolgen.

Abbildung 2 stellt die vergleichbaren guten Überlebenszahlen der kompletten Nierentfernung (Nephrektomie) und der Teilresektion gegenüber.

Die Therapie der Wahl ist beim **metastasierten Nierenzellkarzinom** die radikale (palliative) Entfernung der befallenen Niere mit anschließender Chemotherapie. In zwei Studien konnte nachgewiesen werden, dass die komplette Entfernung der befallenen Niere mit anschließender Chemotherapie (in diesem Fall Interferon – alpha – 2b) ein längeres Überleben der Patienten mit sich brachte, als die alleinige Chemotherapie mit Interferon alpha – 2b ohne operative Entfernung des Tumors. Weitere Argumente für eine Entfernung der befallenen Niere sind die sehr seltenen Spontanremissionen d.h. das komplette Verschwinden der Metastasen.

Treten nach der Therapie zu einem späteren Zeitpunkt isoliert Lokalrezidive oder solitäre Metastasen auf, sollten diese operativ entfernt werden. Auch hier zeigte sich, dass das komplette Entfernen eines Lokalrezidives (R0 - Status) oder solitärer Metastasen sich prognostisch günstiger auf das Gesamtüberleben auswirkt.

Vergleich der Überlebensraten nach elektiver Teilresektion beziehungsweise Nephrektomie ($p < 0,05$); die Patientengruppen wurden zuvor hinsichtlich wesentlicher klinischer Parameter abgeglichen („matched-pairs“-Technik); aus Becker F et al.: Organerhaltende Nierentumorchirurgie. Urologe A 2008; 47: 215–23; [22], mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags, Heidelberg

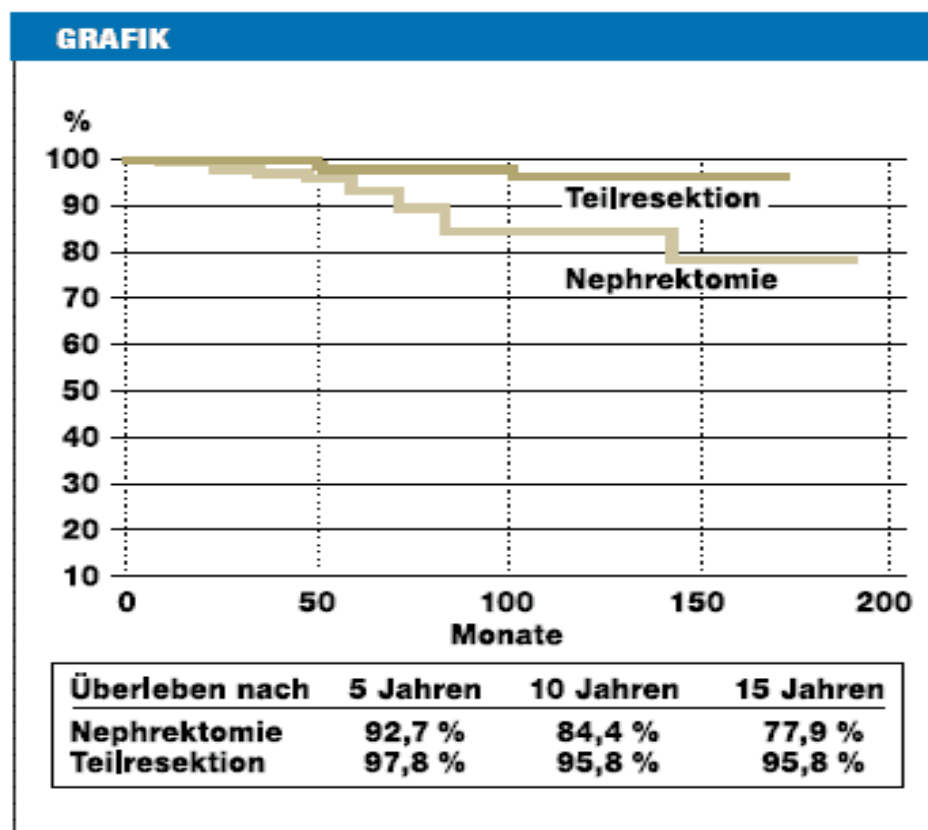


Abbildung 2 (Quelle siehe Grafik links)

Medikamentöse Tumorthherapie

Derzeit existieren 6 zugelassene Medikamente zur Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinom.

Hierbei handelt es sich um die

- Tyrosinkinaseinhibitoren: Sunitinib (Sutent[®]), Sorafenib (Nexavar[®]) und das seit diesem Jahr zugelassene Pazopanib (Votrient[®])
- mTOR-Inhibitoren: Everolimus (Afinitor[®]), Temsirolimus (Torisel[®])
- Anti – VEGF – Antikörper: Bevacizumab (Avastin[®])

Sorafenib, Sunitinib und Pazopanib sind Multi – Tyrosinkinase Inhibitoren, die das Zellwachstum und die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) hemmen. Everolimus und Temsirolimus sind m TOR – Inhibitor, die ebenfalls das Zellwachstum die Angiogenese und den Energiehaushalt der Zelle beeinflussen. Bevacizumab spez. Antikörper der das Zellwachstum und die Angiogenese hemmt.

Neben verschiedenen anderen Ansatzpunkten verhindern diese Medikamente das Einsprossen von Blutgefäßen in den Tumor, wodurch keine Blutversorgung für den Tumor stattfindet und dieser somit nicht überleben kann.

Der differenzierte Einsatz dieser Medikamente erfolgt anhand der Motzer Kriterien. Hierbei wurden Prognoseparameter erarbeitet, die es ermöglichen, das metastasierende Nierenzellkarzinom in 3 unterschiedliche Stadien einzuteilen:

- Günstiges Risiko: keine Risikofaktoren
- Intermediäres Risiko: 1 – 2 Risikofaktoren
- Hohes Risiko: 3 oder mehr Risikofaktoren

Die Motzer Kriterien sind wie folgt:

Risikofaktor

- niedriger Karnofsky-Index < 80 %
- LDH Erhöhung um das > 1,5fache der Norm
- niedriges Hämoglobin um < 10 mg/dl
- hohes korrigiertes Serumkalzium > 10 mg/dl
- Zeit von Tumornephrektomie zur Metastasenentstehung < 1 Jahr

Bei einer günstigen oder intermediärem Risiko kommt als Erstlinientherapie Sunitinib oder Bevacizumab + Interferon – alpha zum Einsatz. Bei einem hohem Risiko oder beim Vorhandensein einer nicht klarzelligen Histologie kommt Everolimus als Medikament der ersten Wahl in Betracht.

Nebenwirkungen

Verschiedene Nebenwirkungen wurden beobachtet und bedürfen teilweise einer Behandlung:

- Bluthochdruck
- Veränderungen des Schilddrüsenparameter
- Hand – Fuß – Syndrom
- Geringerer Bedarf an Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes mellitus
- Übelkeit
- Durchfälle
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit (fatigue syndrom)
- Mucositis
- Veränderungen des kleinen Blutbildes

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die neuen Medikamente ein wesentlicher Beitrag zur Verbesserung des Überlebens bei metastasierendem Nierenzellkarzinom geleistet werden konnte.

Nachsorge

Zu der Nachsorge lässt sich folgende Feststellung treffen:

„Es existieren keine festen Empfehlungen für die Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Nach EAU-Empfehlung ([Ljungberg et al., 2007](#)) soll die Nachsorge nach Tumornephrektomie in Abhängigkeit der Metastasierungswahrscheinlichkeit durchgeführt werden. Die Wahrscheinlichkeit kann mit dem *Mayo Scoring System* eingeschätzt werden ([Leibovich et al., 2003](#)). Bei niedrigem Risiko genügen klinische Untersuchungen und Ultraschallkontrollen, eine CT-Untersuchung sollte nur bei rezidivtypischen Symptomen veranlasst werden. Bei mittlerem und höherem Risiko sollen regelmäßige CT-Untersuchungen hinzukommen, die Häufigkeit angepasst an die Metastasierungswahrscheinlichkeit (alle 6 Monate bis jährlich)“.

Quelle: Zitat aus Dr. med. Manski: manski@urologienlehrbuch.de

Die Nachsorge sollte neben der regelmäßigen 3 monatigen körperlichen Untersuchung, Urin – und Ultraschallkontrolle folgende Untersuchungen mit beinhalten:

- Röntgen Thorax: alle 3 Monate für max. 2 Jahre
- Nach organerhaltender Op. Nach 3 Monaten CT Abdomen als Ausgangsuntersuchung
- Solitäre Metastasen sollen reseziert werden (je länger das tumorfreie Intervall, desto günstiger die Prognose)

Aus: Onkologie 2010/11 – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie Seite 202

Es existiert auch eine Risikotabelle, die eine Einschätzung über die Wahrscheinlichkeit einer Metastasenentstehung nach kompletter Nierenentfernung ermöglicht (Mayo Scoring System):

Merkmale	Punkte
T Stadium	
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT4	4
Tumorgroße	
< 10 cm	0
> 10 cm	1
Regionale Lymphknoten	
pNx/pN0	0
pN1 – pN2	2
Grading	
Grad 1 – 2	0
Grad 3	1
Grad 4	3
Tumornekrosen	
Keine Nekrosen	0
Nekrosen	1

Tabelle 1: aus Dr. med. D. Mansk: Nierenzellkarzinom (4/4): Therapie des Nierenzellkarzinom, http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom_04.html#Leibovich2003

Dr. med. Michael Ehmann

Urologe
Hauptstrasse 18
66953 Pirmasens
Tel. 06331 / 13500

Dr. med. Michael Ehmann – Hauptstrasse 18 – 66953 Pirmasens

Anhand dieser Tabelle lassen sich Risikogruppen erstellen, die eine Abschätzung auf das möglicherweise auftreten von Metastasen ermöglichen (Tabelle 2).

Risikogruppen, nach dem Mayo Scoring System eingeteilt:

Niedriges Risiko Ca (0 – 2 Punkte): Low risk	entwickeln in 2% Metastasen nach 3 Jahren und in 7,5 % Metastase nach 10 Jahren
Intermed. Risiko Ca (3 – 5 Punkte): Intermediate risk	entwickeln in 20 % Metastasen nach 3 Jahren und in 36% Metastasen nach 10 Jahren
Hochrisiko Ca (> 6 Punkte): High risk	entwickeln in 63% Metastasen nach 3 Jahren und in 76 % Metastasen nach 10 Jahren

Tabelle 2: Dr. med. D. Mansk: Nierenzellkarzinom (4/4): Therapie des Nierenzellkarzinom, http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom_04.html#Leibovich2003

Betrachtet man die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie so wird hier aufgrund des unterschiedlichen Risikogruppen (low risk – intermediate risk und high risk) eine differenzierte Nachsorgestrategie vorgeschlagen:

Risiko Profil	Nachsorge						
	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	Nach 5 Jahren
Low risk	Sonographie und Röntgen-Thorax	Sonographie und Röntgen-Thorax	Sonographie und Röntgen-Thorax	Sonographie und Röntgen-Thorax	Sonographie und Röntgen-Thorax	Sonographie und Röntgen-Thorax	fertig
Intermediate risk	CT-Thorax und Abdomen	Sonographie und Röntgen-Thorax	CT-Thorax und Abdomen	Sonographie und Röntgen-Thorax	Sonographie und Röntgen-Thorax	CT-Thorax und Abdomen	Sonographie und Röntgen-Thorax
High risk	CT-Thorax und Abdomen	CT-Thorax und Abdomen	CT-Thorax und Abdomen	CT-Thorax und Abdomen	CT-Thorax und Abdomen	CT-Thorax und Abdomen	CT-Thorax und Abdomen

Abbildung 3: Quelle: guidelines der eau update April 2010, Seite 43

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine differenzierte Nachsorge

- mindestens 10 Jahre erfolgen sollte.
- sich auch nach den Mayo Scoring System orientieren sollte.
- neben der körperlichen Untersuchung und der Urinkontrollen regelmäßige bildgebende Verfahren (Röntgen – Thorax, CT Abdomen, MRT Abdomen, Ultraschalluntersuchungen) durchgeführt werden sollten.

Dr. med. Michael Ehmann

Urologe

Hauptstrasse 18

66953 Pirmasens

Tel. 06331 / 13500

Dr. med. Michael Ehmann – Hauptstrasse 18 – 66953 Pirmasens

Dr. Ehmann

Pirmasens, den 31.08.2010