

«Endlich haben wir wirksamere Behandlungsmöglichkeiten»

Die Onkologin Silke Gillessen, St. Gallen, erläutert aktuelle Aspekte der Nierenkrebstherapie

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste Tumor der Niere und bisher einer der therapieresistentesten Tumoren überhaupt. Wird der Tumor früh erkannt, besteht eine beträchtliche Heilungschance in Form einer Nephrektomie beziehungsweise Tumorektomie. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Entfernung von Stadium-I beziehungsweise Stadium-II-Tumoren beträgt 94 respektive 90 Prozent.

Da das Nierenzellkarzinom in frühen Stadien nur selten Symptome zeigt, ist eine Früherkennung aufgrund von Symptomen aber eher selten. Immer häufiger werden die Tumoren zufällig entdeckt. Für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate weniger als 10 Prozent. In den letzten Jahren sind verschiedene neue Substanzen für die Behandlung von mRCC klinisch erforscht und teilweise bereits zugelassen worden. ARS MEDICI sprach mit Frau PD Dr. Silke Gillessen, Onkologin am Kantonsspital St. Gallen.

ARS MEDICI: Wie häufig ist das hellzellige Nierenzellkarzinom?

PD Dr. Silke Gillessen: Bei den hellzelligen oder klarzelligen Nierenzellkarzinomen handelt es sich um die häufigste Form des Nierenzellkarzinoms. Etwa 85 Prozent der Nierenzellkarzinome sind klarzellig oder weisen klarzellige Komponenten auf.

ARS MEDICI: Wie häufig weisen die Patienten bei der Diagnose bereits Metastasen auf und in welchen Organen?

Gillessen: Rund 30 Prozent der Patienten weisen bei der Diagnosestellung bereits Metastasen auf. Die Metastasen finden sich vor allem pulmonal, lymphonodulär, hepatisch und ossär.



PD Dr. Silke Gillessen ist Onkologin am Kantonsspital St. Gallen.

ARS MEDICI: Welche Symptome lassen einen Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom zu und welche Symptome deuten auf eine Metastasierung?

Gillessen: Nierenzellkarzinome verursachen im Frühstadium nur selten Symptome. Mögliche Symptome im fortgeschrittenen Stadium sind Hämaturie, Schmerzen, Fieber und ungewollter Gewichtsverlust. Weiter kann ein palpabler retroperitonealer Tumor vorhanden sein sowie Flankenschmerzen, Müdigkeit, Appetitverlust und Anämie.

Immer häufiger werden Nierentumore als Zufallsbefund bei Ultraschall- oder CT-Untersuchungen wegen anderer Ursachen diagnostiziert.

ARS MEDICI: Wie erfolgt die Einteilung in die einzelnen Risikogruppen?

Gillessen: Es gibt verschiedene prognostische Scores. Der meistgebrauchte ist der sogenannte «Motzer»-Score. Dabei geht man von 5 Risikofaktoren aus. Die Unterteilung erfolgt dementsprechend in eine Niedrigrisikogruppe, bei der keine Risikofaktoren vorliegen, und eine mittlere Risikogruppe mit 1 oder 2 Risikofaktoren. Von einer Hochrisikosituation spricht man, wenn ein Patient 3 oder mehr der Risikofaktoren aufweist. Das Zwei-Jahres-Überleben in den verschiedenen Gruppen beträgt 45 Prozent in der Niedrigrisikogruppe, 17 Prozent in der mittleren Risikogruppe gegenüber nur 3 Prozent in der Hochrisikogruppe.

ARS MEDICI: Wann ist der Patient an einen Spezialisten zu überweisen?

Gillessen: Bei Verdacht auf ein lokalisiertes Nierenzellkarzinom ist eine Überweisung an den Urologen indiziert. Die

State-of-the-Art-Behandlung ist in dieser Situation die chirurgische Therapie. Handelt es sich um eine metastasierte Situation, sollte der Patient an einen Onkologen überwiesen werden.

ARS MEDICI: Was ist heute State-of-the-Art in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms?

Gillessen: Bei Rezidiv oder Metastasierung waren die therapeutischen Optionen bislang beschränkt. Die Immuntherapie mit Interferon- oder Interleukin-2, welche bis vor Kurzem als Standardtherapie in diesen Situationen betrachtet wurde, erbrachte lediglich Ansprechraten von 10 bis 15 Prozent und dies unter teilweise erheblichen Nebenwirkungen. Einzig die Therapie mit hochdosiertem Interleukin-2 führte bei einzelnen Patienten gelegentlich zu Langzeitremissionen, dies aber ebenfalls unter Inkaufnahme von beträchtlichen Nebenwirkungen.

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Substanzen klinisch erforscht und teilweise bereits zugelassen. Von den neuen Substanzen haben in der Schweiz bisher die beiden Tyrosinkinaseinhibitoren Sunitinib und Sorafenib die Zulassung zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms erhalten. Sorafenib ist bei Patienten, die nephrektomiert sind und bereits eine Behandlung mit einem Zytokin erhalten haben, zugelassen und Sunitinib allgemein bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Der Antikörper Bevacizumab sowie der mTOR-Inhibitor Temsirolimus sind in der Schweiz bis anhin nicht zugelassen. Dr. R.W. Bukowski von der Cleveland Clinic Foundation in Cleveland präsentierte am ASCO ein Therapieschema zum Einsatz der einzelnen bei Nierenzellkarzinom untersuchten Substanzen. Sein Schema ist nach First- und Second-Line-Behandlung sowie nach Risikogruppen unterteilt. Dabei wird empfohlen, dass Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko als Erstlinienbehandlung Sunitinib erhalten oder allenfalls die Kombination Bevacizumab/Interferon-alpha. Hochrisikopatienten sollten nach den Daten in der Erstlinientherapie mit Temsirolimus behandelt werden oder allenfalls mit Sunitinib.

Für die Zweitlinientherapie nach Zytokinversagen bestehen die besten Daten für Sorafenib, wobei als andere Option aber auch Sunitinib eingesetzt werden kann.

ARS MEDICI: Welche Vorteile bringt die gezielte molekulare Therapie gegenüber der Interferonbehandlung? Wieviel Lebenszeit kann für die betroffenen Patienten tatsächlich gewonnen werden?

Gillessen: Bis anhin wurde nur mit der Therapie mit Temsirolimus gegenüber Interferon ein sogenannter Overall Survival Benefit gezeigt, bei Patienten mit Poor-Prognosis-Faktoren. Aber was auch in den anderen Studien gefunden

wurde, ist ein Vorteil im progressionsfreien Überleben. Es ist schwierig abzuschätzen, ob dies auch zu einem Overall Survival Benefit führt, da die meisten Patienten dann später eines der gezielten molekularen Therapeutika erhalten haben. Ebenfalls gezeigt wurde ein Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität im Vergleich zur Interferonbehandlung.

ARS MEDICI: Auf dem Jahreskongress der EAU haben Urologen kürzlich darüber diskutiert, ob man bei Einsatz der gezielten molekularen Therapie womöglich auf eine Tumornephrektomie verzichten könne. Wie stehen Sie zu dieser Frage?

Gillessen: Darüber gibt es noch keine Daten. Weiterhin wichtig ist eine Zytologie oder Histologie zur Diagnosestellung. Es ist bekannt, dass die nephrektomierten Patienten in der Ära der Interferonbehandlung eine bessere Prognose hatten als die Patienten, die nicht nephrektomiert wurden. Diese Daten gibt es mit den neuen gezielten molekularen Therapien noch nicht. Deswegen sollte es sich um eine individuelle Entscheidung handeln. Wir empfehlen meist, eine Nephrektomie durchzuführen, wenn das Operationsrisiko gering ist. Die überwiegende Mehrzahl der in den besprochenen Studien behandelten Patienten war nephrektomiert.

ARS MEDICI: Wie sind eigentlich die Zuständigkeiten bei Nierenkrebspatienten? Inwieweit arbeiten Onkologen und Urologen zusammen? Gibt es da keine Kompetenzstreitigkeiten?

Gillessen: In der Schweiz gibt es im Allgemeinen keine Kompetenzstreitigkeiten, die Urologen und Onkologen arbeiten meist eng zusammen. Die Patienten mit den lokalisierten Stadien werden von den Urologen behandelt, im metastasierten Stadium werden die Patienten an die Onkologen überwiesen.

ARS MEDICI: Wie kann der Allgemeinpraktiker seinen Nierenkrebspatienten unter moderner Therapie unterstützen?

Gillessen: Der Allgemeinpraktiker kennt seinen Patienten meist am besten. Er übernimmt deshalb bei der psychologischen Betreuung und Unterstützung des Patienten eine wichtige Funktion.

Unter den Tyrosinkinaseinhibitoren kann sich eine arterielle Hypertonie entwickeln. Deren Diagnose, Therapie und Therapiekontrolle können und sollen über den Hausarzt erfolgen. Zusätzlich kann es unter anderem zu Hypothyreosen, kardialen und hämatologischen Nebenwirkungen kommen, wo der Hausarzt eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle und der Therapieeinstellung spielt. Aufgrund des möglichen Auftretens von zusätzlichen, bisher noch unbekanntenen Nebenwirkungen sind regelmässige Kontrollen, eine kontinuierliche Betreuung des Patienten sowie ein guter Informationsaustausch mit dem behandelnden Onkologen essenziell.

ARS MEDICI: Welche Interaktionen können auftreten?

Gillessen: Unter den neuen Therapeutika sind Interaktionen mit anderen Medikamenten häufig und klinisch relevant, wobei uns vieles noch gar nicht bekannt ist. Vor Verschreibung einer Komedikation muss deshalb in jedem Fall das Arzneimittel-Kompendium konsultiert werden, um diejenigen

Medikamente zu meiden, die bekannterweise zu Interaktionen führen. Falls auf ein solches Medikament nicht verzichtet werden kann, sollte die Dosierung der Tyrosinkinaseinhibitoren angepasst und die Nebenwirkungen gut kontrolliert werden. Ebenfalls vermieden werden sollten Medikamente, welche die QT_c-Zeit verlängern.

ARS MEDICI: Was soll der Hausarzt bei auftretenden Nebenwirkungen veranlassen?

Gillessen: In erster Linie muss der mit dem Patienten vertraute Onkologe informiert werden. Bis dahin soll die Medikamenteneinnahme pausieren. Der Onkologe wird die weiteren Schritte einleiten.

ARS MEDICI: Welches sind Ihrer Meinung nach die wichtigsten Aspekte, die ein praktizierender Arzt bezüglich Management des Nierenzellkarzinoms wissen muss?

Gillessen: Wichtig ist, dass es für die Behandlung dieser Tumorart endlich und erfreulicherweise neue, effiziente Möglichkeiten gibt, welche die Prognose verbessern können. Diese neuen Behandlungsoptionen sind bei vielen Patienten besser wirksam und verträglicher als die bisherige Interferon-alpha-Behandlung. Die Diagnosestellung und die Therapieeinstellung gehört aber in die Hände von erfahrenen Onkologen. Die ambulante Tumorbehandlung soll interdisziplinär und gemeinsam erfolgen unter primärer Verantwortung des zuständigen Onkologen. Die Rolle des Hausarztes ist dabei sehr zentral. ■

Die Fragen stellten Sonia Fröhlich de Moura und Uwe Beise.

Interessenlage: Dr. Gillessen gibt an, Teilnehmerin am Pfizer- und am Bayer-Advisory-Board zu sein.

Literatur:

1. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'Amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G. 2002. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur. Urol.* 41: 190-198.
2. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. 1996. Renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 335: 865-875.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. 1999. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 17: 2530-2540.
4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Brodgi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ. 2007. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356: 2271-2281.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. 2007. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356: 115-124.
6. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. 2006. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295: 2516-2524.
7. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, Deprimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. 2006. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 24: 16-24.
8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM. 2007. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356: 125-134.
9. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Brodgi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N. 2007. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370: 2103-2111.