

# Gelungene interdisziplinäre Zusammenarbeit bei metastasiertem, primär inoperablem Nierenzellkarzinom

## Fallbericht über 10 Jahre first-line Therapie

M. Scheffler<sup>1</sup>; K. Fröhlich<sup>2</sup>; A. Hansch<sup>3</sup>; J. Stöltzner<sup>4</sup>; U. Kreibich<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Gemeinschaftspraxis für Urologie Dres. Scheffler, Zwickau; <sup>2</sup> Klinik für Urologie, HBK Zwickau; <sup>3</sup> Klinik für Radiologie, HBK Zwickau; <sup>4</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie; HBK Zwickau; <sup>5</sup> Klinik für Innere Medizin III, HBK Zwickau

### Einleitung

Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien im Jahr 2006 hat sich die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms grundlegend geändert. Der Einsatz von Chemotherapie sowie von Zytokinen in der Erstlinientherapie findet praktisch nicht mehr statt. Es kommen in der Erstlinientherapie v. a. VEGF-gerichtete TK-Inhibitoren wie Sunitinib und Pazopanib zum Einsatz. Neuer Standard in der second-line-Therapie ist der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, welcher sich dem bisherigen Standard Everolimus überlegen zeigte<sup>1)</sup>. In der Vor-TKI-Ära betrug die 5JÜR im metastasierten Stadium ohne Therapie median 15 %. Mit den aktuell möglichen antiangiogenetischen sowie Checkpoint-Inhibitor-Therapien beträgt die 1JÜR 50 %, 5JÜR 5 % bis 30 %, 10JÜR 0 % bis 5 % (je nach Studien).

### Kasuistik

Geburtstag: 21.04.1937  
Geschlecht: männlich  
Anamnese: 02/1992 Tumornephrektomie links pT2 G2 pN0 cM0  
Begleiterkrankungen: chronische Niereninsuffizienz Stadium I

### Tumorerkrankung

Diagnosezeitpunkt: 06/2006 Nierentumor rechts (zentral, nicht operabel) (Bild 1)  
Metastasierung: szintigrafische + röntgenologische Sicherung einer Sternalmetastase  
Histologie: MTS eines klarzelligen Karzinoms

Prognose 06/2006: mittleres Risiko nach Motzer-Kriterien

→ Therapieeinleitung durch Klinik für Innere Medizin III

### Inzidenz des Nierenzellkarzinoms

Die Inzidenz in Deutschland (2008) beträgt : 22/100000 für Männer und 10/100000 für Frauen<sup>2)</sup>

### Metastasierungsmuster

In absteigender Häufigkeit: Lunge, Weichteile (Lymphknoten, Muskeln), Knochen, Leber, ZNS, Haut.

### Risikofaktor

Risikofaktor	Grenzwert
niedriger Karnofsky-Index	< 80 %
hohe LDH	> 1,5fache der Norm
niedriges Hb	< unterer Normwert
hohes korrigiertes Kalzium	> 10 mg/dl
Zeit von Tumornephrektomie bis zur Metastasenentstehung	< 1 Jahr

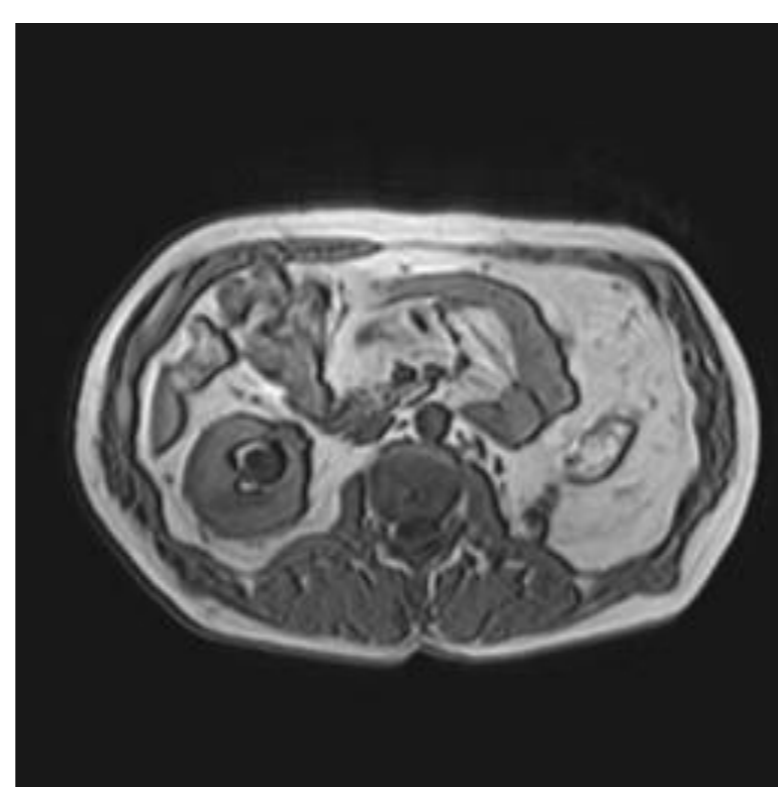
### Motzer-Kriterien für die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms unter Immuntherapie<sup>3)</sup>:

Niedriges Risiko (0 Risikofaktoren):	mittlere Überlebenszeit (MÜZ) von 30 Monaten
Mittleres Risiko (1-2 Risikofaktoren):	MÜZ von 14 Monaten
Hohes Risiko (3 und mehr Risikofaktoren):	MÜZ von 5 Monaten

### Therapieverlauf

Zeitpunkt des Therapiebeginns: 07/2006

Therapie mit Vinblastin 7,5 mg i.v. 3 wtl.  
Interferon alpha 18 Mio E/Woche  
Tamoxifen 40 mg/d  
Radiatio der Sternalmetastase  
Beginn Zoledronattherapie 4mg/4wtl.



Nach 3 Zyklen in 11/2006 Re-Staging:

Kein Ansprechen des Nierentumors, MTS unverändert  
neu: parahiläre Raumforderung ca. 1,5 cm Durchmesser i.S., Lkn-MTS mediastinal

11/2006 Einstellung auf Sunitinib 50 mg/d

1. Re-Staging: Nach 3 Monaten Nierentumor rechts teilweise regredient, nach 6 Monaten CR  
parahilärer Tumor vollständig regredient, Sternalmetastase radiologisch unverändert,  
klinisch regredient

01/2008 Kein Rezidiv nachweisbar !  
Nach Absprache + Patientenwunsch (Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Mucositis, H-F-Syndrom)  
Sutent – Dosis-Reduktion auf 37,5 mg/d !

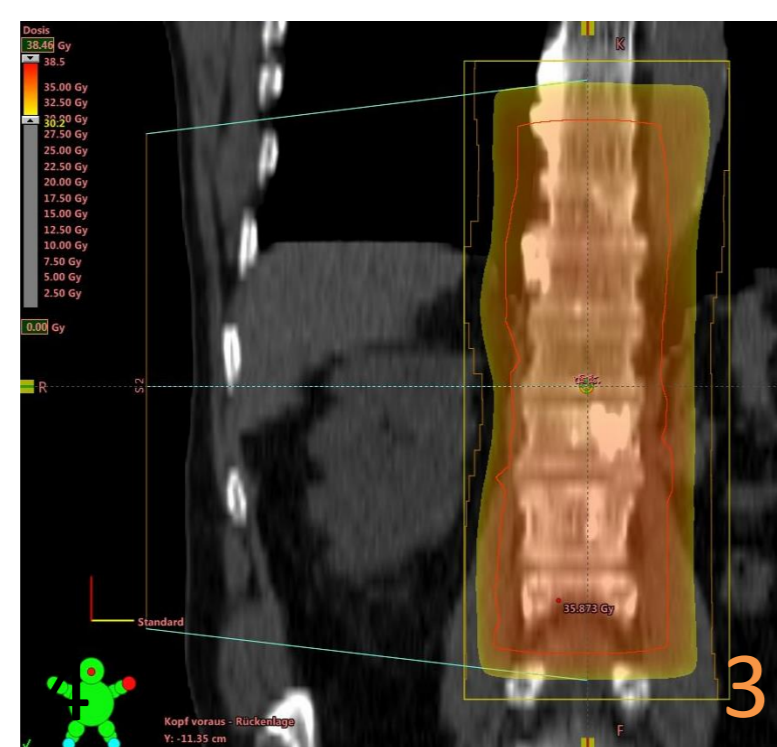
Weiterhin 3 mtl. Re-Staging: kein Tumorrezidiv !

11/2008 Sutent – Dosis-Reduktion auf 25 mg/d ! (4/2 Rhythmus)

05/2009 Kieferosteonekrose mit operativer Sanierung,  
anschl. Zometa-Gabe reduziert alle 3 Monate

01/2010 Skelettszintigrafie: o.B.

02/2010 MRT BWS: Verdacht auf ossäre MTS BWK 3 (0,7 cm), nicht biotisch sicherbar



11/2010 neue MTS BWK 12 + LWK 1 + LWK 2 (Bild 2,3)

12/2010 neurochirurgische Stabilisierung mit anschl. Radiatio BWK 3 + 12 und LWS

01/2011 Sutent – Dosis-Eskalation auf 50 mg/d  
danach unauffälliges Re-Staging (3-mtl. CT-Thorax, CT-Abdomen)

01/2012 Sutent – Dosis-Reduktion auf 37,5 mg/d  
weiterhin unauffälliges Re-Staging (3-mtl. CT-Thorax, CT-Abdomen)

07/2014 Rö. Femur links wegen progredienter Schmerzen:  
subtrochantäre Osteolyse, Femurinstabilität,  
Implantation eines langen Gamma-3- Nagels,  
Histologie: MTS des Nierenzellkarzinoms,  
anschl. palliative Radiatio des Oberschenkels

08/2014 Sutent – Dosis-Eskalation auf 50 mg/d

02/2015 Sutent – Dosis-Reduktion auf 37,5 mg/d  
danach unauffälliges Re-Staging (3-mtl. CT-Thorax, CT-Abdomen)

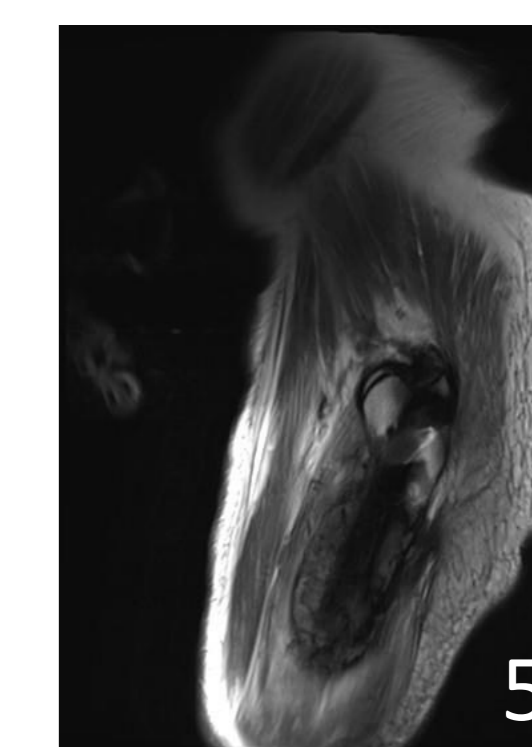
10/2015 Sicherung eines Nierentumors am unteren Pol der Einzelniere rechts (Bild 4)  
anschl. laparoskopische Tumorexzision  
Histologie: Hellzelliges Nierenzellkarzinom

12/2015 Sutent – Dosis-Eskalation auf 50 mg/d  
danach Fortsetzung des Re-Stagings (3-mtl. CT-Thorax, CT-Abdomen)

01/2016 geringe Progression der ossären MTS Femur links, klinisch stable disease  
danach Fortsetzung des Re-Staging (3-mtl. CT-Thorax, CT-Abdomen)

02/2016 Sutent – Dosis-Reduktion auf 37,5 mg/d

11/2016 Sicherung einer größtenprogredienten Weichteil-Raumforderung  
Femur links subtrochantär (Bild 5)  
inoperabler Befund aufgrund der  
Voroperationen mit konsolidierender Radiatio



02/2017 Empfehlung zur Umstellung der systemischen Therapie auf Nivolumab entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom

### Fazit und Diskussion:

Die chirurgische Tumorexzision stellt das operative Standardverfahren der Behandlung des Nierenzellkarzinoms dar.

Im metastasierten Status ist gesichert, dass eine vollständige Metastasektomie sowohl das tumorspezifische als auch das Gesamtüberleben verlängern kann<sup>4)</sup>.

Erst wenn keine lokale Kontrolle der Metastasen möglich erscheint, ist der Beginn einer systemischen Therapie indiziert.

Grundlage für eine erfolgreiche Langzeittherapie mit optimaler Ausnutzung der jeweiligen Sequenzen sind:

1. individuelle Patientenführung mit möglichst optimaler Behandlungsmotivation
2. gezielte Dosisanpassung des Medikamentes zur Beherrschung der Nebenwirkungen
3. das regelmäßige Re-Staging mit Schnittbildkontrolle, optimalerweise 3 mtl.
4. interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Behandlung von neu auftretenden Metastasen mit dem Versuch der lokalen Therapie
5. Einsatz möglichst individuell abgestimmter Supportivbehandlung i.R. des allgemeinen Therapiemanagements, um damit die Fortsetzung der Behandlung über einen langen Zeitraum zu ermöglichen.

### Literatur:

- 1) Motzer, R. J. et al. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New Engl J Med 373: 1803-1813
- 2) Ljungberg, B et al. (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 67(5): 913-924
- 3) Motzer, R.J., Bacik J, Murphy BA et al. (2002): Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20: 289-96
- 4) Heng, D. Y. C. et al. (2014) Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. Eur Urol 66: 704-710