

Die individualisierte Therapie des Harnblasen- und Nierenzellkarzinoms

T.Otto

Harnblasenkarzinom

Ätiologie und Epidemiologie

Die Ätiologie des Harnblasenkarzinoms ist gut untersucht. Urothelkarzinome der Harnblase sind in der Regel chemisch induzierte Karzinome, wobei die Entstehung abhängig ist vom jeweiligen Karzinogen und der Einwirkungszeit. Harnblasenkarzinome sind Tumoren des höheren Lebensalters. Vor dem 45. Lebensjahr werden sie nur selten beobachtet. Die Inzidenz beträgt für Männer zwischen 45 und 50 Jahren, 3 Fälle pro 100.000 und steigt in der Gruppe der über 80-jährigen auf mehr als 200 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

Etwa 60 bis 70 % aller Urothelkarzinome der Harnblase manifestieren sich bei Erstdiagnose als nicht muskelinvasive Tumoren, die einen guten bis mittleren Differenzierungsgrad aufweisen und nach der WHO-Klassifikation des Jahres 2004 als sog. low-grade Urothelkarzinome bezeichnet und durch genetische Stabilität beschrieben werden. Die Progressionsneigung dieser Karzinome ist extrem gering, was sich in einer exzellenten 5- und 10-Jahresüberlebensrate deutlich machen lässt. 1.685 Patienten, die im Essener Harnwegstumorregister ein solches low-grade Urothelkarzinom aufweisen, überleben nach 5 Jahren in 96 % aller Fälle. Weniger die Progressionsneigung ist für diese Tumorgruppe entscheidend, sondern eher die hohe Rezidivneigung. Das Tumorrezidiv hat keinen negativen Einfluss auf die Progressionsrate der Erkrankung, was dazu führt, dass die Patienten mit low-grade Urothelkarzinom in aller Regel mit ihrem Karzinom alt werden.

Histo-pathologische Klassifikation

Im Jahr 2004 hat die WHO eine histo-pathologische Klassifikation eingeführt, die der tumorbiologischen Trennung innerhalb der Gruppe der Urothelkarzinome Rechnung trägt. Hierbei wird der aus dem Jahre 1973 eingeführte Differenzierungsgrad des Urothelkarzinoms in die Grading-Stufen G1, G2 und G3 aufgehoben und es werden Tumoren mit einem geringen Progressionsrisiko, einem guten Differenzierungsgrad und einer damit einhergehenden genetischen Stabilität als low-grade Urothelkarzinom definiert.

Die Patienten mit einem ungünstigen Differenzierungsgrad, darunter fallen vor allem die Patienten mit ehemaligem entdifferenziertem G3-Urothelkarzinom, wie z. B. dem Carcinoma in situ, dem papillären entdifferenzierten ehemaligen pTa, G3-Karzinom und die meisten der Patienten mit frühinvasiven Tumoren, die die Lamina propria infiltrieren, sog. T1-Tumoren, werden als high-grade Urothelkarzinome definiert.

Diese Tumorgruppe weist im Gegensatz zu low-grade Urothelkarzinomen eine genetische Instabilität auf verbunden mit einem deutlich erhöhten Progressionsrisiko zum muskelinvasiven Karzinom, einhergehend mit Metastasierung und tumorbedingtem Tod.

Die Arbeitsgruppe um Cao hat die beiden WHO-Klassifikationen aus dem Jahr 2004 und 1973 in Bezug zur Langzeitprognose von Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase untersucht. In die Analyse sind 269 Tumoren eingegangen, die jeweils nach der WHO-Klassifikation von 1973 und 2004 beurteilt werden. Kaplan-Meyer Analysen, der log-rank Test, der Chi-square Test und das Cox-Hetherd Modell werden verwandt zur Korrelation der klinischen und der histo-pathologischen Befunde. Bei Gegenüberstellung der histo-pathologischen Analysen der

beiden WHO-Klassifikationen fällt auf, dass über alle Tumorstadien, pTa, pT1 und pT2, die Patienten, die nach der WHO-Klassifikation von 1973 ein mittelgradig differenziertes Karzinom aufweisen, in der Reevaluation nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 in die high-grade Gruppe fallen. Nach 1973 zeigen 44 Patienten ein pTa, G1 Urothelkarzinom, 121 Patienten ein G2 Urothelkarzinom und 7 Patienten ein G3 Karzinom. In der Reevaluation nach 2004 sind 65 Patienten in der low-grade Gruppe und 117 Patienten in der high-grade Gruppe. Ein ähnliches Verteilungsmuster findet sich für das T1-Urothelkarzinom, wobei es hier offensichtlich ist, dass nahezu alle Patienten in der Betrachtung nach der Reevaluation ein high-grade Urothelkarzinom aufweisen. Dies deckt sich mit den Daten der Arbeitsgruppe um Tschirdewahn aus dem Jahr 2009. Kritische Analysen zeigen, dass die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 signifikant besser korreliert werden kann mit der Zeit zum Tumorrezidiv ($p=0,025$) und zur Zeit bis zur Tumorprogression ($p=0,012$) anders als das Gradingssystem aus dem Jahr 1973 dies vermochte ($p=0,47$, $p=0,046$). Das Gesamtüberleben ist vergleichbar und signifikant für beide WHO-Klassifikationen. Für die Patienten mit ehemaligem pTa-Urothelkarzinom kann die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 das Tumorrezidiv und die Tumorprogression gut vorhersagen, was mit der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 1973 nur in Bezug auf die Tumorprogression gelingt.

Alternativ zum pathologischen Grading publiziert im Jahr 2003 die Arbeitsgruppe um van Rhijn ein molekulares Grading der Urothelkarzinome, bestehend aus der Expression von p53, MIB-1 Expressionen und dem Mutationsstadium des fibroblasten Wachstumsfaktors 3 (FGFR3). Selbige Arbeitsgruppe wandte sich dieser Thematik im Jahr 2010 nochmals zu. Insgesamt sind die in die Untersuchung 230 Patienten mit primär nicht muskelinvasivem Harnblasenkarzinom eingegangen. Es ist bei allen Patienten eine FGFR3-Rezeptor-mutationsanalyse durchgeführt worden sowie eine Ki-67 Immunhistochemie. Aufgrund der unterschiedlichen Konstellation ergibt sich ein dreigeteiltes molekulares Grading. mG1 (Mutation, normale Expression): Günstige Prognose; mG2 (keine Mutation, normale Expression oder Mutation, hohe Expression): Intermediäre Prognose und mG3 (keine Mutation, hohe Expression): Schlechte Prognose. Das mediane follow-up für das untersuchte Patientenkollektiv beträgt 8,62 Jahre. Der FGFR3 Mutationsstatus ist signifikant mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert, wohingegen die hohe MIB-1 Expression häufiger gesehen wird bei Patienten mit T1 Tumoren, high-grade Karzinomen und einem hohen EORTC Risikoscore. Die EORTC Risikoscores sind signifikant in der multivariablen Analyse für das Tumorrezidiv und die Tumorprogression. In der multivariablen Analyse für die Tumorprogression und das tumorspezifische Überleben hat das molekulare Grading unabhängige Bedeutung (Signifikanz). Die Kombination von molekularem Grad zum multivariablen Modell der Progression kann die prädiktive Genauigkeit von 75 auf 82 % steigern. Die molekulare Gradingeinteilung (89 %) ist besser reproduzierbar als die pathologische Einteilung des Differenzierungsgrades (41-74 %).

Prävention

Der Mensch ist in der Lage, Umweltgifte im Stoffwechsel umzuwandeln und auszuscheiden. Wie stark diese Fähigkeit ist, hängt von genetischen Faktoren ab. Mittlerweile sind für das Harnblasenkarzinom 60 verschiedene Genpolymorphismen identifiziert und validiert. Die Odds Ratio für jeden einzelnen Genpolymorphismus ist mit 1.1-1.5 relativ schwach, so dass ein einzelner Genpolymorphismus für eine genetisch basierte Prävention nicht ausreichend scheint. Weitere 103 genetische Varianten befinden sich im aktuellen Validierungsprozess (Golka et al.2011).

Möglichkeiten der Prävention

Wertung: Eine Prävention von Harnblasenkarzinomen ist prinzipiell möglich. Maßnahmen sind:

- Erkennung und Vermeidung berufsbedingter Risiken
- kein aktives wie passives Rauchen
- kein Haschisch
- konsequente Behandlung von Harnwegsinfekten
- Identifizierung von Risikoprofilen mithilfe molekulargenetischer Methoden

Der saure Urin pH ist im Zusammenhang mit dem bekannten Risikofaktor Rauchen ein prognostisch relevanter Risikoverstärker an Harnblasenkrebs zu erkranken (Alguacil et al.2011). Im Rahmen einer Studie hat sich eine Trinkmenge >1.4Liter/die und eine häufige, auch nächtliche Harnblasenentleerung als vorteilhaft erwiesen (Garcia Rojo et al.2010). Vergleichbar zum Prostatakarzinom haben Antioxydantien keinen preventiven Effekt. Im Gegenteil wird die Entstehung von Harnblasenkarzinom signifikant gesteigert (RR 1.52;95% CI 1.06-2.17, Myung et al.2010). Nahrungsergänzungsmittel haben sich in der Harnblasenkrebsprävention nicht bewährt. Vitamin D hat zur Zeit in der Krebsprävention keine Bedeutung (Manson et al. NEnglJMed 364(15):1385-1387,2011).

Die aktuelle Analyse der VITAL Studie bestätigt keinen Nutzen für:

- Multivitamine,
- Vitamine : B1,B3,B6,B12,C,D,E
- Mineralien/Spurenelemente: Calcium, Eisen, Magnesium, Zink, Selen
- Glucosamine,
- Chondroitin,
- Sägepalmextrakte,
- Ginkgo,
- Fischöl,
- Knoblauch (Hotaling et al. 2010, 2011).

Obgleich in den USA der Zigarettenkonsum kontinuierlich von 1975 bis 2005 abgenommen hat, spiegelt sich dies nicht in einer Inzidenzabnahme für das Harnblasenkarzinom wieder (Hou et Wang 2011). Dies macht eine multifaktorielle Ursache wahrscheinlich. Argument dafür ist das hohe Zweitmalignomrisiko junger Patienten um den Faktor 1.9 (Ploeg et al.2011).

Screening

Valide Daten liegen im Rahmen der PLCO Screeninstudie vor. Erwartungsgemäß lassen sich keine generellen Empfehlungen für ein Harnblasenkrebscreening ableiten; allenfalls kommen selektionierte Subgruppen/Hochrisikogruppen in Betracht mit einem PLCO Risikoscore >6 (Vickers et al.2011).

Diagnostik

Bildgebung

Die Sonographie ist trotz der geringen Spezifität und Sensitivität eine Standarduntersuchungsmethode. Das iv Urogramm ist bei vermuteter Hämaturie aus dem oberen Harntrakt indiziert. Zur lokalen Beurteilung des Harnblasenkarzinoms ist das MRT dem CT vorzuziehen. In der Beurteilung von Organmetastasen und Lymphknotenmetastasen werden CT und MRT als gleichwertig betrachtet (Totaro et al.2010). Es besteht kein Vorteil für die kombinierte FDG-PET/CT gegenüber alleiniger CT für das Lymphknoten-Staging von invasiven Harnblasenkarzinomen (R. Swinnen et al. FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer Euro Urol 57, 641-647, 2010).

Markersysteme

Blutmarker

Die Hamburger Arbeitsgruppe hat nach der Methode von Pantel zirkulierende Tumorzellen detektiert und bei 100 Patienten einen signifikanten Bezug zur Progression ($p < 0.001$) und zum Überleben ($p < 0.001$) ermittelt, Rink et al. 2011.

Ein prognostisch ungünstiger Faktor ist eine Thrombocytose. Ermittelt vor Cystektomie haben die Patienten mit Thrombocytose ein signifikant ungünstigeres 3-Jahres Überleben (60,1% vs 31,6%, $p = 0.0006$), Todenhoefer et al. 2011.

Urinmarker

Der Einsatz von Urinmarkersystemen ist etabliert, jedoch nicht vorgeschrieben. Die eingeschränkte Spezifität verbietet ein Screening und im Bereich der Harnblasentumornachsorge ersetzen Urinmarkersysteme bislang nicht die Urethrocystoskopie. Wie sehr die Kenntnis über einen positiven Marker die Beurteilung des Urologen beeinflusst zeigt die Untersuchung von van der Aa et al. (EurUrol:1016,2009).

Bei 251 Patienten findet sich in der Nachsorge ein positiver Urintest (NMI-UC). Bei 131 Patienten wird der behandelnde Urologe über den Markerbefund informiert. Bei 120 Patienten wird der Markerbefund nicht mitgeteilt. Bei nur 6/120 Patienten wird ein Rezidiv trotz auffälligen Markers diagnostiziert. In Kenntnis des Markerbefundes wird bei 42/132 Patienten ein Tumorrezidiv festgestellt. Alle Testsysteme korrelieren mit dem Differenzierungsgrad, was den Stellenwert der Urinzytologie als Standarddiagnostik indirekt belegt. In einer prospektiven Markerstudie ist an einem Risikokollektiv ein Panel von vier Markern (Cytologie, NMP22, UroVysion, Survivin) geprüft worden. Bei 1507 Probanden erfolgt in 98 Fällen eine Cystoskopie aufgrund eines positiven Markerprofils. Sechs Harnblasenkarzinome sind dabei detektiert worden; im Umkehrschluss bedeutet dies das das Testsystem in 92/98 Fällen falsch positiv ist. Bestätigt wird die Untersuchung durch eine Markerstudie von Karam et al. die im Vergleich zu FISH, nmp22 und Cytologie der Urethrocystoskopie die größte Bedeutung beimessen (EAU Headline 8.3.2010).

Den Wert der Urinzytologie unterstreicht eine Untersuchung an 32 Patienten mit positiver Urinzytologie ohne nachweisbaren Tumor. Nach 19 Monaten haben alle Patienten (32/32) einen klinisch nachweisbaren schlecht differenzierten Urotheltumor entwickelt (Aharony et al. 2010).

Im Rahmen der Harnblasentumornachsorge ist der Urinmarker nmp 22 ohne prognostischen zusätzlichen Wert falls cystoskopischer und cytologischer Befund unauffällig sind (Serretta et al. 2010). Auch im Rahmen einer weiteren Arbeit wird die Cystoskopie als Goldstandard in der Rezidivdiagnostik bewertet (Madelon et al. 2010). Für die Untersuchung von Cytokinen im Urin zeigen sich interessante Ergebnisse im Rahmen von Validierungsstudien für HSP60 und IL-13 mit einem positiven prediktiven Wert von 74% (Margel et al. 2011). Der Einsatz von Urinmarkertestsystemen in der Früherkennung oder gar dem Screening verbietet sich.

Die Micro RNA Analyse im Urin von 100 Harnblasenkarzinompatienten, 25 Patienten mit Harnwegsinfekten und 46 Kontrollpatienten zeigt für miR-96 eine Sensitivität von 71% bei einer Spezifität von 89,2% (Enokida et al. 2011).

Die Fluoreszenzdiagnostik ist von nur begrenztem Wert. Im Rahmen einer Phase III Prüfung erfolgt die Blasentumornachsorge bei 147 Patienten konventionell und bei 153 Patienten fluoreszenzgestützt. Im Rahmen der Erstuntersuchung finden sich 1,8 Tumore in der Kontrollgruppe und 1,7 Tumore in der Fluoreszenzgruppe. Die Kontrollzystoskopie zeigt 1,3 Tumore in der Kontrollgruppe und 0,9 Tumore in der Fluoreszenzgruppe ($p = 0.33$, Schumacher et al. 2010). Im Gegensatz dazu hat die Arbeitsgruppe von Stenzl im Rahmen einer Nachsorge von 9 Monaten ein signifikant niedrigeres Rezidivverhalten nach Hexaminolevulinat ermittelt ($p = 0.026$). Ähnlich sind die randomisierten Ergebnisse anhand

von 362 Patienten . Nach 1, bzw. 2 Jahren ist die Rezidivrate im Rahmen der PDD Gruppe signifikant niedriger 31.2% vs 45.6% (Geavlete et al.2011). Verfolgt man die Strategie der Frühinstillation, so ist die photodynamische Diagnostik entbehrlich und kein Einfluss auf das Rezidivverhalten feststellbar (O`Brien et al.2011).

Wertung: Außer der Cystoskopie und der Cytologie zum Nachweis von G3 Zellen haben sich Markersysteme bislang in der Routine nicht etablieren können.

Therapie

Adjuvante Instillationstherapie

Obleich kaum eine Fragestellung besser untersucht ist, besteht in den USA eine nur geringe Akzeptanz zur intravesikalen Therapie. Risiko unabhängig erhalten nur 28% der Patienten eine intravesikale Therapie (Cookson et al.2011).

Operative Therapie oberflächlicher Harnblasenkarzinome Ta/T1

Nicht abschließend geklärt ist die Therapieentscheidung für Patienten, die ein Lamina propria invasives Karzinom ohne Muskelinvasion im Sinne eines T1 high-grade Karzinoms aufweisen. Ein wesentliches Problem innerhalb dieses Patientenkollektivs ist das korrekte klinische und pathologische Staging. Allgemein akzeptiert gilt in der Diagnostik und Therapieplanung die Durchführung einer qualitativen hochwertigen initialen transurethralen Resektion mit Muskulatur im histo-pathologischen Präparat sowie eine standardisierte transurethrale Nachresektion nach Ablauf von 4-6 Wochen. Die Regensburger Arbeitsgruppe um Fritsche hat diese Problematik anhand eines großen retrospektiv angelegten Kollektivs untersucht. Hier sind 1.136 Patienten retrospektiv analysiert worden, die aufgrund eines T1 high-grade Karzinoms allesamt einer radikalen Zystektomie zugeführt worden sind. Die Ergebnisse der Arbeit belegen, dass innerhalb dieses Kollektivs ohne standardisierte Nachresektion in 34 % aller Fälle ein nicht organbegrenztes Tumorstadium, T3 bzw. T4, vorliegt. Immerhin 54 % aller Patienten weisen ein muskelinvasives Karzinom auf und bereits 184 Patienten (16 %) zeigen einen positiven Lymphknotenstatus.

Der Fragestellung der standardisierten Nachresektion bei neu diagnostizierten pT1 Urothelkarzinomen ging die Arbeitsgruppe um Divrik in einer kürzlich durchgeführten Untersuchung nach. In der Analyse sind 210 neu diagnostizierte T1 Blasentumorpatienten untersucht worden, die prospektiv in 2 Gruppen randomisiert werden. Die standardisierte Nachresektion wird nur in einer Patientengruppe durchgeführt, wohingegen die 2. Patientengruppe eine alleinige Tumornachsorge ohne Nachresektion erhält.

Die transurethrale Resektion ist mit einer intravesikalen Chemotherapie innerhalb von 24 Stunden nach der initialen Resektion begleitet, Urinzytologie und Nachsorgezystoskopien werden im 1. Jahr nach Diagnosestellung alle 3 Monate und nachfolgend 2x pro Jahr im 2. Jahr der Tumornachsorge durchgeführt. Alle Patienten werden bis zu einem Minimum von 54 Monaten einer klinischen Nachsorge unterzogen. Endpunkte der Studie sind das Tumorrezidiv, die Tumorprogressionsrate und das tumorspezifische Überleben. Das mittlere follow-up der Studie beträgt 66,1 Monate. Innerhalb der 105 Patienten, welche in die Gruppe randomisiert werden, in denen standardmäßig eine Nachresektion durchgeführt wird, sind bei 35 von 105 Patienten Residualtumore nachgewiesen worden. Innerhalb dieser 35 Patienten liegt bei 8 Patienten ein muskelinvasives Karzinom der pathologischen Kategorie pT2 vor. Das Tumorrezidiv ist bei 37 der 93 Patienten der Nachresektionsgruppe beobachtet worden und bei 70 der 98 behandelten Patienten in der Therapiegruppe ohne Nachresektion. Das mediane rezidivfreie Überleben beträgt in der Gruppe der nachresezierten Patienten 47 Monate im Vergleich zu 12 Monaten für die nicht standardisiert nachresezierten Patienten. Ähnliches Ergebnis besteht für das Progressionsverhalten. 6,5 % der Patienten aus der

nachresezierten Gruppe erlitten einen Tumorprogress im Vergleich zu 23,5 % der Patienten, die nicht standardisiert nachreseziert wurden, was statistisch signifikant ist ($p=0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 73 Monate für die Gruppe 1 im Vergleich zu 53,5 Monaten für die Gruppe 2. Das Gesamtüberleben beträgt 67,7 % für Gruppe 1 und 64,3 % für die Gruppe 2. 5 Patienten der standardisiert nachresezierten Untersuchungsgruppe starben tumorbedingt im Vergleich zu 11 Patienten aus der nicht standardisiert nachresezierten Gruppe. Auch dies war statistisch signifikant ($p=0,038$). Die Untersuchung belegt, dass für das Hochrisikokollektiv der T1 Urothelkarzinome eine standardisierte Nachresektion nach 4-6 Wochen bei initialer transurethraler Tumorsektion zu empfehlen ist. Kritisch anzumerken ist (Novara et al.2010): Eine Studienplanung bezüglich der einzubringenden Patienten inkl. statistischer Evaluation fehlt. Ferner geben die Autoren nicht die klinischen Ergebnisse aller Patienten, die randomisiert wurden, an, was vor allem für die Patienten gilt, die aufgrund eines high-grade Karzinoms eine BCG-Therapie oder eine radikale Zystektomie nach der 2. Resektion erhielten, was immerhin für 12 Patienten zutrifft. Durch diese Tatsache werden die Ergebnisse der Nachresektion bzw. der Patienten im Nachresektionsarm deutlich besser bezogen auf Progression und Tumorrezidiv (Novara et al 2010).

Patienten mit einem Rezidiv nach T1, G3 haben eine signifikant ungünstigere Prognose als Patienten mit einem Primärtumor (Alkhateeb et al 2010). Standardbehandlung für das nicht muskelinvasive high-grade Urothelkarzinom ist die transurethrale Resektion, gefolgt von einer intravesikalen Chemo- oder Immuntherapie mit BCG. Dabei erfolgt die intravesikale Chemotherapie als Frühinstillation (Osterlinck et al 2011). Der klinische Nutzen für die intravesikale BCG-Behandlung bezogen auf das Tumorrezidiv ist belegt und es ist davon auszugehen, dass BCG eine Überlegenheit gegenüber der intravesikalen Chemotherapie für die Rezidivprophylaxe besitzt. Nicht belegt ist der Einfluss von BCG auf die Tumorprogression im high-risk Spektrum der Urothelkarzinome. Sowohl durch BCG als auch durch eine intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C können klinische Remissionen bei flachen entdifferenzierten Urothelläsionen, dem Carcinoma in situ erreicht werden. Eine EORTC Phase-II Studie, ausgehend von Osterlinck und Kollegen, untersucht die Frage, ob eine sequentielle Therapie, bestehend aus Mitomycin C gefolgt von BCG versus BCG alleine einen Vorteil für Patienten hinsichtlich Tumorrezidiv und krankheitsfreiem Überleben erbringt. Insgesamt sind 96 Patienten in das Phase-II Protokoll randomisiert, 48 Patienten für jeden Behandlungsarm. 10 Patienten sind ausgeschlossen worden, so dass 83 Patienten für die Analyse verbleiben. Nach transurethraler initialer Resektion werden die Patienten in 2 Studienarme randomisiert. Studienarm 1 beinhaltet die wöchentliche Gabe von Mitomycin C 40 mg für 6 Wochen, gefolgt von einer 6-wöchigen BCG-Instillationsbehandlung. Studienarm 2 beinhaltet 6-wöchentliche Gaben von BCG, gefolgt von einer 3-monatigen Pause und einem nachfolgenden 3-wöchigen BCG-Therapiezyklus. BCG-Patienten, die ein komplettes Ansprechen gezeigt haben, erhalten 3-wöchige Maintenance-Instillationen nach 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten in Einklang mit der initialen Randomisierung. Das Maintenance-Konzept für Studiengruppe 1 ist die einmalige Instillation von Mitomycin C, gefolgt von 2 BCG-Instillationen wöchentlich. Die Nachsorge erfolgt mittels Endoskopie, Urinzytologie, transurethraler Resektion und Biopsieentnahme. Die kompletten Remissionsraten im Kombinationsarm sind 70,8 % im Vergleich zu BCG-Arm alleine 66,7 %. In 83 tatsächlich ausgewerteten Patienten, die die Behandlung begannen, sind die kompletten Remissionsraten 75,6 % und 73,8 % für die Studienarme 1 und 2. Basierend auf einem medianen follow-up von 4,7 Jahren sind 25 Patienten (52 %) im Kombinationsarm und 22 Patienten (46 %) im BCG-Arm alleine krankheitsfrei. 13 Patienten stoppen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen, 3 in der initialen Induktionstherapie im Kombinationsarm, einer im alleinigen BCG-Arm und 9 Patienten im Rahmen der Maintenance-Behandlung, 3 im Kombinationsarm und 6 im BCG-Arm alleine. Hinsichtlich der kompletten Remissionsrate und des krankheitsfreien Verlaufes ist kein signifikanter Unterschied zwischen einer alleinigen BCG-Instillationstherapie und einer Kombination aus

Mitomycin C und BCG zu erzielen, so dass die kombinierte Anwendung von Mitomycin zum BCG für die Patienten im Rahmen dieses relativ kleinen Studienkollektivs keinen Vorteil erbringt. Es ist allgemein akzeptiert, dass im Rahmen einer BCG-Behandlung aufgrund des hohen Rezidiv- und Progressionsrisikos von high-grade Urothelkarzinomen zwischen 30 % und 50 % aller Patienten in den Tumorprogress gehen bzw. ein Rezidiv erleiden.

Die Arbeitsgruppe um Chiong widmet sich einer genetischen Assoziationsanalyse, um einen prognostischen Faktor für das Ansprechen bzw. für die Rezidivneigung von Patienten und einer BCG-Behandlung zu beschreiben. Hierbei wird untersucht das naturel resistance-associated macrophage protein 1 (NRAMP1) Gen und die humane Glutathione Peroxidase 1 (hGPX1). Grundlage für die Untersuchung ist peripheres Blut von 99 Patienten mit nicht muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, die prospektiv randomisiert nach initialer Tumoresektion intravesikale BCG-Behandlung erhalten (81 mg (n=50), 27 mg (n=19) oder 27 mg BCG + Interferon Alpha (n=30)). Die mediane Nachsorge beträgt 60 Monate.

Im Rahmen der Untersuchung ist eine Polymorphismus-Analyse durchgeführt, um einen Polymorphismus in der Promotoregion von NRAMP1 und an Position 543 (Aspartat und/oder Asparagine Expression) im NRAMP1 Protein nachzuweisen. Ferner ein Polymorphismus an Position 198 (Proline und/oder Leucine Expression) in hGPX1 Protein. In der univariaten Analyse zeigt sich, dass der NRAMP1 D543N G:G Genotyp mit einem verringerten tumorspezifischen Überleben ($p=0,036$) assoziiert ist. Der hGPX1 CT Genotyp (Pro-Leu) führt zu einer verkürzten rezidivfreien Zeit ($p=0,03$) nach BCG-Therapie. Im Rahmen der multivariaten Analyse weisen Patienten mit dem NRAMP1 G:G Genotyp und Allele 3 (GT) Polymorphismus eine verkürzte rezidivfreie Zeit ($p=0,014$ und $p=0,03$) nach BCG-Therapie auf. Limitierend ist das kleine Studienkollektiv.

Tis-Carcinoma in situ

Standarddiagnostik und Therapie für das Carcinoma in situ der Harnblase ist die urinzytologische Diagnostik, die zystoskopische Inspektion der Harnblase und die transurethrale Resektion mit Sicherung des histologischen Befundes. Leitlinienkonform wird bei gesichertem Carcinoma in situ eine Therapie mit BCG und bei Therapieversagen die radikale Zystektomie mit Harnableitung empfohlen. Das Carcinoma in situ kann sich manifestieren als isoliertes Carcinoma in situ oder als sekundäres bzw. begleitendes Carcinoma in situ entweder in Kombination zu einem papillären, nicht muskelinvasivem Blasentumor des ehemaligen klinischen Stadium pTa oder aber auch, und das ist häufiger, als begleitendes Carcinoma in situ bei einem die Lamina propria infiltrierenden Urothelkarzinom der Kategorie pT1. Die Arbeitsgruppe um Chade untersucht das klinische Outcome von Patienten mit primärem, isoliertem Carcinoma in situ im Vergleich zum sekundären bzw. begleitenden Carcinoma in situ. Hierzu wird eine retrospektive Analyse von insgesamt 476 Patienten durchgeführt, wobei 221 Patienten ein primäres und 255 Patienten ein begleitendes Carcinoma in situ gezeigt haben. Nach initial stattgehabter transurethraler Resektion wird eine intravesikale Immuntherapie mit BCG durchgeführt.

Patienten mit primärem Carcinoma in situ zeigen innerhalb von 6 Monaten ein besseres Ansprechen auf die BCG-Behandlung im Vergleich zu Patienten mit sekundärem Carcinoma in situ; 65 % versus 39 %. Aus der Gesamtgruppe wird bei 179 Patienten eine Tumorprogression beobachtet, wobei 57 Patienten eine Progression zum muskelinvasiven Harnblasenkarzinom aufweisen. Im Vergleich primäres versus sekundäres Carcinoma in situ ist die Zeit zur Progression zum T1-Tumor oder höher bzw. zur radikalen Zystektomie 3,4 versus 5,8 Jahre im Median und die Progression zum T2-Tumor oder höher bzw. bis zur radikalen Zystektomie 5,2 versus 9,9 Jahre im Median. Eine direkte Progression vom Carcinoma in situ zum klinischen T2-Tumor tritt bei 27 Patienten mit primären und bei 17 Patienten mit sekundärem Carcinoma in situ auf. Insgesamt sind 173 Patienten einer

radikalen Zystektomie zugeführt worden, davon haben 92 Patienten eine primäres und 81 Patienten ein sekundäres Carcinoma in situ.

Die radikale Zystektomie wird bei 67 Patienten mit primärem und 66 Patienten mit sekundärem Carcinoma in situ vor Tumorprogression durchgeführt. Die Ergebnisse der radikalen Zystektomie unterscheiden sich in beiden Gruppe hinsichtlich des Tumorstadiums nicht. In der Gruppe der primären Carcinoma in situ haben Patienten 35 % (versus 30 %) ein pathologisches Stadium pT2 oder größer. Das krankheitsspezifische Überleben nach 10 Jahren ist 82 % versus 96 % für das primäre bzw. sekundäre Carcinoma in situ. In der multivariablen Analyse zeigt die Gruppe der Patienten mit primärem Carcinoma in situ ein höheres Risiko der Progression zu einem klinischen Stadium T1 oder höher bzw. zur radikalen Zystektomie ($p=0,020$) und ebenso zur Progression zum sekundären Carcinoma in situ. Alter, Geschlecht und Ansprechen auf die BCG-Therapie sind nicht signifikant mit einer Krankheitsprogression oder radikalen Zystektomie korrelierbar. Die kumulative Progression ist mit 43 % in der Gruppe mit primärem Carcinoma in situ versus 32 % in der Gruppe mit sekundärem Carcinoma in situ ermittelt worden.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse zeigen, dass offensichtlich das primäre Carcinoma in situ im Vergleich zum sekundären Carcinoma in situ eine höhere Rate an Tumorprogression aufweist und damit ein höheres Risikopotential besitzt. Bei Erstdiagnose eines Carcinoma in situ sollte aus diesem Grunde die frühe Zystektomie vor Eintritt der Tumorprogression in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden.

Die Arbeitsgruppe um Neppel untersucht im Rahmen einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie die Wirksamkeit einer BCG-Behandlung alleine versus BCG + Interferon Alpha 2 B und einer zusätzlichen Vitamingabe versus einer unregelmäßigen Vitamingabe während der Induktion und Erhaltungstherapie mit BCG bei nicht muskelinvasivem Harnblasenkarzinom. Patienten mit begleitendem Carcinoma in situ bei Ta oder T1 Urothelkarzinom, die noch keine vorangegangene BCG-Therapie erhalten haben, sind randomisiert worden. 670 Patienten sind rekrutiert und randomisiert. Nach 24 Monaten medianem Follow up ist das rezidivfreie Überleben ermittelt worden. Dieses ist in allen Studiengruppe mit 63 % in der Gruppe BCG-Therapierten mit täglich erlaubter Vitamingabe versus 59 % in der BCG-Gruppe mit hochdosierten Vitaminen und 55 % in der BCG-Gruppe + Interferon Alpha 2 B mit täglicher unregelmäßiger oder niedriger Vitamingabe und 61 % in der BCG-Gruppe + Interferon Alpha 2 B mit hochdosiertem Vitamin B ermittelt worden. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Die Addition von Interferon Alpha 2 B ist, wie bereits aus der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms bekannt, mit einem höheren Auftreten von Fieber 11 % versus 5 % und sonstigen Begleitsymptomen 18 % versus 11 % im Vergleich zur alleinigen BCG-Therapie ermittelt worden. Dies ist statistisch signifikant.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine zusätzliche Interferon-Gabe oder auch eine zusätzliche Gabe von Vitaminpräparaten das Rezidivverhalten unter einer BCG-Therapie nicht beeinflusst.

Die Arbeitsgruppe um Rosewar untersucht die Sicherheit einer intravesikalen BCG-Therapie + Interferon Alpha 2 A für das nichtinvasive Harnblasenkarzinom in Patienten mit Fremdkörperimplantaten. Insgesamt sind 1.045 Patienten mit nichtmuskelinvasivem Urothelkarzinom in eine multizentrische Phase II Studie randomisiert worden. Innerhalb des Studienkollektivs sind 143 Patienten mit Fremdkörperimplantaten (Herzschrittmacher $n=87$, künstliche Herzklappe $n=13$, orthopädischer Gelenkersatz $n=43$). Patienten mit künstlichen Implantaten wie Herzschrittmachern, künstlichen Herzklappen oder orthopädischem Gelenkersatz haben kein erhöhtes Risiko nach BCG - Therapie.

Lebensqualität

Ein validiertes leicht zugängliches multidimensionales Instrument ist für die Evaluation der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Blasen tumorpatienten ermittelt worden. Es beinhaltet einen Blasen tumor-Index bestehend aus 36 Items mit Fragen zur Miktio n, Darmentleerung und Sexualfunktion. Der Blasen tumorindex ist ein robustes multidimensionales System, welches die mit einem Blasen tumor assoziierte Lebensqualität erfassen kann und ist das erste validierte Instrument, das den Gesundheitszustand während der regelmäßig durchzuführenden lokalen Therapie eines Blasenkarzinoms messen kann (S.M. Gilbert et al. J. Urol. 183, 1764-1770, 2010).

Neue Substanzen

Die intravesikale Applikation von Paclitaxel in einer Hyaluronsäurekombination ist im Rahmen einer Phase I Studie gut verträglich mit minimaler Toxizität und ohne Hinweis auf systemische Resorption (Bassi et al. 2011).

Therapie muskelinvasiver Harnblasenkarzinome

(Übersicht in: European Urology Supplements 9(1), 2010.)

Für Patienten mit muskelinvasivem Karzinom der Harnblase der klinischen Kategorie T2-T4 ist die medizinische Therapieentscheidung gefallen. Es wird im kurativen Ansatz die radikale Zystektomie empfohlen, sofern der Patient aufgrund seiner Komorbidität für einen solchen Eingriff geeignet erscheint. US amerikanische Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen sind aus den Jahren 2003-2007 (n=40388 Patienten) im Rahmen eines nationalen Registers evaluiert worden (Fedeli et al. 2011). Hier zeigt sich eine Zunahme der chemotherapierten Patienten (27%), wobei die Zahl allein operierter (43%) und strahlentherapierter Patienten (16.6%) über die Jahre proportional stabil geblieben ist.

Zystektomie

Morbidität

Die Zystektomie weist eine Morbidität von ca. 50% bei einer perioperativen Mortalität von 3 % auf (Fedeli et al. 2011).

Comorbiditäten und das Lebensalter sind unabhängige prognostische Faktoren (Stimson et al. 2010, Madersbacher et al. 2010). Unizentrische Untersuchungen an High Volume Zentren belegen bei geeigneter Patientenselektion die Machbarkeit der Zystektomie gar bei >80 jährigen Patienten. Retrospektiv an strukturgleichen Kollektiven von 118 Patienten ist das Überleben nach Zystektomie für Patienten >75 Jahre signifikant dem organerhaltenden Vorgehen überlegen (48.7 vs 15.6 Monate, p=0.001, Jain et al. 2011).

Gemessen am Auftreten von Lokalrezidiven sind Häuser im Vorteil wo mehr als 10 Zystektomien/Jahr durchgeführt werden (Sabir et al. 2010, Gore et al. 2010). Die deutsche Arbeitsgruppe hat die Größe des Krankenhauses und die Expertise des Operateurs untersucht. Im multivariaten Vergleich ist erwartungsgemäß die Expertise des Operateurs der entscheidende Faktor (Budäus et al. 2010). In den USA werden 31% der Patienten von erfahrenen Operateuren behandelt. Diese sind definiert als Operateure mit >10 Zystektomien innerhalb von 6 Jahren (Lewinshtein et al. 2010). Hier zeigt sich die große Diskrepanz zur Situation in Deutschland. In deutschen High Volume Zentren werden Patienten von Operateuren behandelt, die eine Erfahrung von > 10 Zystektomien /Jahr aufweisen.

Die Morbidität kann durch frühe postoperative enterale Ernährung belegt im randomisierten Vergleich signifikant reduziert werden (Roth et al. 2010). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Betrachtung von 326 zystektomierten Patienten. Hier hat sich der Einsatz von Kaugummi als vorteilhaft erwiesen (Pruthi et al. 2010). Mittlerweile ist diese einfache

postoperative Maßnahme prospektiv randomisiert im Hinblick auf eine Ileusprophylaxe belegt (Choi et al.2011) Der präoperative Ernährungszustand bedarf der Beachtung. Patienten mit einem Defizit (Gewichtsreduktion, erniedrigtes Serumalbumin) haben eine deutlich erhöhte postoperative Mortalität im Vergleich zu einem normalen Ernährungsstatus (16.5% vs 7.3%, Gregg et al. 2011).

Prognostische Faktoren

Vergleichbar zur Prostatachirurgie ist auch bei der Cystektomie die Resektion im Gesunden (R0), d.h. die Vermeidung positiver Ränder (R1) von großer prognostischer Bedeutung und ein Qualitätsmerkmal des operativen Eingriffs. Ermittelt an einem Kollektiv von 4410 cystektomierten Patienten haben Patienten mit R1 Resektion ein signifikant erhöhtes Progressions- und Mortalitätsrisiko (Novara et al.2010).

Ein prognostisch günstiger Faktor ist ein pT0 Stadium, d.h. der Pathologe kann keinen Tumor im Cystektomiepräparat nachweisen, was bedeutet das der Tumor im Rahmen der vorausgegangenen transurethralen Resektion vollständig entfernt worden ist (Tilki et al.2010). Das tumorspezifische 5-Jahres Überleben ist mit 93.1% hoch. Die französische Gruppe kommt anhand von 4200 Cystektomien zu ähnlichen Ergebnissen von 85.2% (Drouin et al.2011). Die exzellente Prognose mit einem tumorspezifischen 10 Jahresüberleben von 92% wird durch eine weitere Arbeitsgruppe bestätigt(Sandhu et al.2010).

Die Therapie sollte zeitlich nicht verzögert werden. Im Rahmen einer univariaten Analyse an 2553 Patienten nach Cystektomie zeigt sich bei einer Verzögerung der Therapie um mehr als 50 Tage eine signifikant erhöhte Mortalität ($p=0.033$). Dies bedeutet Vermeidung von Wartezeiten im Rahmen der Planung einer Cystektomie (Kulkarni et al. 2008, Jäger et al.2010).

Bedeutung der Lymphadenektomie

Die Bedeutung und das Ausmaß der Lymphadenektomie ist bislang unklar. Sicher ist das durch eine erweiterte Lymphadenektomie ein präziseres Staging möglich wird. Unklar bleibt der therapeutische Effekt (El-Latif et al.2011). Im Rahmen einer randomisierten Studie kann die postoperative Morbidität durch peritoneale Deckung des Lymphadenektomieareals signifikant reduziert werden (Roth et al.2011).Ein Prognosemodell auf der Basis einer Gensignatur ermöglicht die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen (Smith,SC et al.Lancet Oncol 12:137,2011).

Wahl der Harnableitung

Die Wahl der Harnableitung berücksichtigt kontinente (Neoblase/Harnleiter Darmimplantation/Pouch) und inkontinente Formen (Harnleiter Hautfistel, Conduit). Im Rahmen einer großen amerikanischen Registerstudie an 1014 cystektomierten Patienten haben nur 8.8% der Patienten eine kontinente Harnableitung erhalten (Lewinshtein et al.2010).

Lebensqualität und Patientenzufriedenheit hängen in erster Linie von der Qualität der Aufklärung und individuellen Beratung des Patienten ab (Somani et al.2010). Aufgrund fehlender validierter Lebensqualitätserhebungen zum Thema der Harnableitung steht die individuelle Beratung zur optimalen Harnableitung des jeweiligen Patienten im Vordergrund (Somani et al.2010).

Ileumneoblase

Die größte Erfahrung im Rahmen der Neoblasenanlage hat die Arbeitsgruppe um Hautmann. Berichtet wird über 1013 Patienten mit kontinenter Harnableitung mittels Ileumneoblase. Die Mortalität beträgt 2.3% und die Morbidität 58%, wobei in 22% schwerwiegende Komplikationen beobachtet worden sind. Fortgeschrittenes Alter, Tumorstadium und Comorbiditäten sind von Bedeutung (Hautmann et al.2010). Technische Neuerungen (Gakis et Stenzl 2010) müssen sich an dem Verfahren nach Hautmann messen lassen.

Die Neoblase bei Frauen beinhaltet bei 62% eine spätere Selbstkatheterisierung, was bei der Indikationsstellung zur Neoblase bei Frauen berücksichtigt werden muss (Bartsch et al.2010). Die italienische Arbeitsgruppe um Brausi hat hingegen nur eine Selbstkatheterisierungsrate von 16% berichtet, was am operativen Vorgehen unter besonderer Berücksichtigung der Präparation von Vagina, Harnröhrenstumpf und Neoblase begründet sein könnte (Brausi et al.2010).

Pouch

Im Rahmen einer PubMedMedline Analyse sind die katheterisierbaren Pouches analysiert worden. Es werden Kontinenzraten von >90% und perioperative Komplikationsraten von 28-57% berichtet (Rink et al.2010). Unter Berücksichtigung des Publikationsbias müssen die Angaben relativiert werden. Die Pouchverfahren sind die Harnableitungen mit der höchsten Revisionsrate kontinenter Harnableitungen.

Ileumconduit

Das Conduit als inkontinente Form der Harnableitung (Beutellösung) ist technisch einfacher. dennoch ist die Morbidität sehr hoch. Auf der Basis von 844 Patienten findet sich eine Morbidität von 60.85, die damit höher als nach Neoblase ist! (Shimko et al.2011, Colombo et Naspro 2010).

Innovationen/Technik

Die roboterassistierte Zystektomie kann mit Operationszeiten von 8.7 Stunden und postoperativen Nebenwirkungen von 27.5% noch als experimentell bezeichnet werden (Kang et al.2010). Im retrospektiven Vergleich hat die roboterassistierte Zystektomie Vorteile bei dem Blutverlust und der Transfusionsrate und Nachteile bei der Operationszeit (Kappa et al.2011). Eine randomisierte Studie an 41 Patienten belegt die Vergleichbarkeit des robotischen Verfahrens in sehr erfahrenen Händen. Allerdings sollte die kleine Fallzahl von 21 robotisch operierten Patienten keine generellen Schlussfolgerungen zulassen (Nix et al.2010). Im Rahmen einer zweiten noch kleineren randomisierten Studie an insgesamt 24 Patienten (2x12) zeigt sich ein niedriger Blutverlust sowie eine niedrigere R1 Rate nach roboterassistierter Zystektomie (Fitzgerald et al.2011). Eine Registerstudie an 513 robotisch behandelten Patienten zeigt eine dem offenen Verfahren vergleichbare R1 Rate von 6.8% (Hellenthal et al.2010). Auch hier werden zahlenmäßig repräsentative Studienergebnisse gefordert (Hayn et al.2011). Die perioperative Morbidität betrachtet über 90 Tage beträgt im Rahmen der robotischen Chirurgie in erfahrenen Händen noch 65%, wobei 24% auf Grad 3-5 Komplikationen entfallen (Hayn et al.2011). In erfahrenen Händen beträgt die mittlere Operationszeit mittlerweile 5.4 Stunden bei einer Rate schwerer Komplikationen von 30% (Raynor et al.2010). Andererseits berichten unizentrische Gruppen über 64% Komplikationen nach laparoskopischer Zystektomie bei Operationszeiten von im Mittel 7.2 Stunden (Jackson et al.2010). Im Rahmen der größten Registerstudie an 754 Patienten beträgt die perioperative Komplikationsrate 48% bei 19% Grad 3-5 Komplikationen (Hayn et al.2011). Deutlich werden in diesem Zusammenhang individuelle Lernkurven und die Expertise des Operateurs.

Besondere Indikationen

Cystektomie bei refraktärer Erkrankung

Die Cystektomie bei metastasierter Erkrankung ist kein Standard. Das mittlere Überleben beträgt nur 8 Monate bei hoher postoperativer Komplikationsrate (65%). Zudem verbringen die Patienten 20% der noch verbleibenden Lebenszeit im Krankenhaus (Rink et al.2010).

Cystektomie nach Strahlentherapie

Spätkomplikationen sind häufig und abhängig von der gewählten Harnableitung. Schwere Komplikationen (Grad 3-5) sind bei 26% der Patienten aufgetreten. 10% der Patienten mit inkontinenter und 40 % der Patienten mit kontinenter Harnableitung weisen schwere Komplikationen nach Cystektomie auf (Eisenberg et al.2010). Die Erfahrung über 148 bestrahlte Patienten zeigt eine signifikant größere postoperative Morbidität, die mit dem Alter und dem ASA score korreliert. Für die Frühkomplikationen ist die Wahl der Harnableitung nicht entscheidend (Eisenberg et al.2010). Aus unserer Sicht empfiehlt sich die inkontinente Harnableitung vorbestrahlter Patienten im Sinne der doppelläufigen Ureterocutaneostomie ohne Verwendung von Darmsegmenten.

Cystektomie unter Erhalt der Prostata

Dies ist aus onkologischer Sicht kein gesichertes und empfohlenes Verfahren. Dennoch findet es unter Umständen Anwendung zwecks sicheren Erhaltes der Sexualität. Auszuschließen sind Patienten mit Tumor im Bereich des Blasenhalbes oder des Trigonums sowie lokal fortgeschrittene Tumore. Denn der Befall der prostatistischen Harnröhre ist mit dem T Stadium korreliert (Arce et al.2011).

Nachsorge

Gerade die hohe Rezidivneigung ohne den klinischen Progress macht aufgrund der intensiven Nachsorgeschemata das oberflächliche Harnblasenkarzinom zu einer sehr teuren, das Gesundheitssystem belastenden Tumorerkrankung.

Die Arbeitsgruppe um Skolarus führt diesbezüglich eine Untersuchung an 20.328 Patienten der vereinigten Staaten durch, die in den Jahren zwischen 1992 und 2002 ein Blasenkarzinom aufweisen. Die Patienten sind prospektiv nachgesorgt worden. Die Patienten werden regional in 4 nahezu gleiche Gruppen unterteilt und die regionale Nachsorge und Behandlungsintensität wird über die Nachbeobachtungszeit mit dem klinischen Verlauf korreliert. Hierbei wird deutlich, dass in Regionen mit der höchsten Behandlungsintensität ein durchschnittlicher pro Kopf-Anteil von 3.960 \$ auf die Behandlung und Nachsorge von Harnblasenkarzinomen entfallen. Die Region mit hoher Behandlungsintensität behandeln mehr Patienten, die einen niedrigeren sozioökonomischen Lebensstandard aufweisen. Ein größerer Anteil von Patienten mit low-grade und low-stage Urothelkarzinomen werden in sog. high-intensity-Regionen behandelt. Im Gegenteil dazu werden in den Regionen mit geringer Behandlungsintensität ein höherer Anteil von Patienten therapiert, die ein höheres Progressionsrisiko aufweisen, allen voran Patienten mit high-grade und high-stage T1 Urothelkarzinomen. Im Durchschnitt wird deutlich, dass in den Regionen mit hoher Behandlungsintensität ein engmaschigeres und endoskopisches Nachsorgeregime unter Einbeziehung der wiederholten transurethralen Resektion innerhalb von 60 Tagen, aber auch eine höhere Anzahl an intravesikaler Chemotherapie durchgeführt werden. Ferner besteht in diesen Regionen ein höherer Anteil an radiologischer Diagnostik, Urinestverfahren und Behandlungen durch niedergelassene Urologen. Das mediane tumorbedingte Überleben unterscheidet sich jedoch zwischen den Regionen mit niedriger und hoher Behandlungsintensität nicht signifikant (77,6 Monate versus 77,9 Monate). Es besteht kein

Zusammenhang zwischen einer regionalen Behandlungsintensität und der Todesursache. In den Regionen mit hoher Behandlungsintensität wird häufiger die radikale Zystektomie durchgeführt als in den Regionen mit niedriger Behandlungsintensität (4,2 % versus 3,4 %, $p < 0,01$). Die mediane Zeit von der Diagnosestellung bis zur radikalen Zystektomie ist kürzer in der Gruppe mit hoher Behandlungsintensität (19.1 Monate versus 27.6 Monate).

Mit mehr als 500.000 überlebenden Blasen tumorpatienten fordern die Autoren eine risikoadaptierte Tumornachsorge. Das Ergebnis der ersten Nachsorgezystoskopie nach 3 Monaten wird für die weitere Nachsorgeplanung herangezogen. Patienten, die rezidivfrei bleiben, haben innerhalb der nächsten 2 Jahre eine hohe Wahrscheinlichkeit der Tumorfreiheit, so dass eine intensivere Nachsorge durch endoskopische Maßnahmen nicht erforderlich ist (Skolarus et al 2010).

Die Nachsorge nach Cystektomie fokussiert sich auf die Kontrolle der Harnableitung. Wird die Harnröhre belassen, so ist die Wahrscheinlichkeit eines Urethrakarzinoms 4.8% (24/459, Giannarini et al.2011). Unabhängig von der Wahl der Harnableitung ist mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei 35% der Patienten zu rechnen (Osawa et al.2010).

Unter onkologischen Aspekten ist eine engmaschige Nachsorge der symptomorientierten Nachsorge nach Cystektomie nicht überlegen (Volkmer et al.2009). Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen Patienten in der Nachsorge unter sowie nach systemischer Chemotherapie. das Auftreten einer Pyelonephritis ist häufig (Osawa et al.2010). Die Wahl der Harnableitung ist in der Nachsorge zu berücksichtigen. So zeigt sich unter Verwendung des terminalen Ileums (Mainz Pouch I) ein Vitamin B12 Mangel bei ca. 60% der Patienten (Stein et al.2010). Ein bislang nicht berücksichtigtes Problem stellt die hohe Frakturrate im Rahmen der Nachsorge infolge Cystektomie dar. Im Rahmen einer Registerstudie an 5644 cystektomierten Patienten haben 1974 Patienten eine Fraktur erlitten. Von prognostischer Bedeutung sind fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, inkontinente Form der Harnableitung und positive Lymphknoten (Gupta et al.2010). Vergleichbar zur skeletal related events (SRE) bei Prostatakarzinompatienten, bietet sich somit auch bei Harnblasenkarzinompatienten ein Studienbedarf zur Verhinderung von SRE` s an.

Alternativen zur Cystektomie

TUR – transurethrale Blasen tumorresektion

In seltenen Fällen gelingt eine vollständige transurethrale Blasen tumorentfernung durch transurethrale Resektion. Solche im Rahmen einer Tumornachresektion gesicherten R0 Resektionen sind im Rahmen einer prospektiven Phase II Studie über 15 Jahre (!) beobachtet worden. Auf der Basis von 133 Patienten findet sich ein progressionsfreies Überleben bei erhaltener Harnblase nach 5,10 und 15 Jahren in 75.5%, 64.9% und 57.8% (Solsona et al.2010). Diese Angaben sind beachtlich und entsprechen den Resultaten nach Cystektomie (pTo Befund) mit der Einschränkung eines hochselektionierten Patientengutes.

TUR + systemische Chemotherapie

48 Patienten sind prospektiv über einen Zeitraum von 98 Monaten beobachtet worden. Das Gesamtüberleben beträgt 62% und 39/48 Patienten haben eine initiale komplette Remission erzielt (Villavicencio et al.2010).

TUR + Radiotherapie

Die definitive alleinige Strahlentherapie stellt eine Alternative zur radikalen Zystektomie dar. Nach TUR und externer Radiotherapie finden sich bei Patienten >80 Jahre mit muskelinvasiven Karzinomen ein mittleres Überleben von 11 Monaten (Wehrberger et al.2010).

Radiochemotherapie

Immer dann, wenn eine radikale Zystektomie nicht möglich ist, sollte die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie gestellt werden, die in Form einer Radio-Chemotherapie günstiger erscheint. Dieser Behandlung beinhaltet eine vollständige Entfernung (R0 Resektion) des Tumors durch transurethrale Resektion. Die Erlanger Arbeitsgruppe hat das retrospektive Patientengut von 473 mittels Radiochemotherapie behandelte Patienten dargestellt und als günstige Selektionskriterien einen T1 Tumor, eine R0 Resektion sowie das Fehlen von Lymphknoten- und Fernmetastasen dargestellt (Krause et al.2010). Im Rahmen einer multivariaten Analyse haben T-Stadium und R-0 Status prognostische Bedeutung. Unter Nutzung dieses Selektionsschlüssels ist die Radiochemotherapie bei bis zu 70% der Patienten erfolgreich (Efsthathiou et al.,2010). Aktuell ist eine randomisierte Studie zum Vergleich der Strahlentherapie mit der Radiochemotherapie (MMC,5-FU) publiziert worden. Hier findet sich auf der Basis von 360 randomisierten Patienten ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben ermittelt nach 2 Jahren für die radiochemotherapierten Patienten (71% vs 58%) bei guter Verträglichkeit mit 10.7% Grad $\frac{3}{4}$ Nebenwirkungen die im Vergleich zu 7.5% Nebenwirkungen nach Radiotherapie statistisch nicht unterschiedlich sind (James et al.2010). Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass die Radiotherapie entweder mit 64Gy (32 Fraktionen) oder 55 Gy (20 Fraktionen) erfolgt ist.

Wertung:

Die radikale Zystektomie ist bei Patienten ohne Comorbiditäten die Standardtherapie in der Behandlung fortgeschrittener Urothelkarzinome der Harnblase. Entscheidend ist weniger das gewählte technische Vorgehen, sondern mehr die Erfahrung des Operateurs. Die Radiochemotherapie ist effektiver als die alleinige Radiotherapie.

Urothelkarzinome des oberen Harntraktes (Nierenbecken/Harnleiter)

Das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes ist eine seltene Entität. Epidemiologischen Studien zufolge macht es 5-10% der renalen und etwa 5-6% aller urothelialen Tumoren aus. Urothelkarzinome des oberen Harntraktes sind im Vergleich zu den in der Harnblase lokalisierten Befunden allgemein aggressiver und werden bei Erstdiagnose häufiger in fortgeschrittenen Stadien gefunden. Das späte Auftreten von Symptomen ist eine Erklärung. Im nicht-metastasierten Stadium verbleibt die Nephroureterektomie als Therapieoption der Wahl. Aufgrund der relativen Seltenheit des Befundes existieren keine Studien mit höherer Fallzahl als 300 Patienten. Neben allgemein akzeptierten Prognosefaktoren wie dem pT-, pN-, M-Status oder Tumorgrad werden andere Faktoren, wie die primäre Tumorlokalisierung, hinsichtlich ihres prognostischen Wertes kontrovers diskutiert (Messer et al.2010). Keine Bedeutung hat die Lokalisation des Tumors (Nierenbecken vs Harnleiter, Favaretto et al.2010). Mithilfe einer Datenbank von 1453 Patienten sind nachfolgende Faktoren mit der Sterblichkeit am Tumor im Rahmen einer multivariaten Analyse belegt (Margulis et al.2010):

- allgemeine Krankheitszeichen/Symptome
- G3 Tumorzellen
- solides Tumorwachstum
- fortgeschrittenes Alter (Shariat et al.2010)

Eine randomisierte Phase II Studie belegt die Notwendigkeit der Prüfung neuer Operationstechniken in adäquaten Studien. Aus den vorliegenden Daten die laparoskopische Vorgehensweise als Standard abzuleiten (Fornara 2010) ist nicht nachvollziehbar. Ausnahmesituationen sind Patienten mit imperativer Indikation unter eingeschränkter

Nierenfunktion. Um Dialysepflicht zu vermeiden ist bei 48 Patienten mit Nierenbeckentumoren ein perkutanes, organerhaltendes Resektionsverfahren angewandt worden. Nur 4/48 Patienten haben Lokalrezidive entwickelt und kein Patient hat Implantationsmetastasen aufgewiesen. Trotz der Individualität des Vorgehens und einer eingeschränkten Beurteilbarkeit retrospektiver Daten, bleibt die Untersuchung für besondere klinische Fragestellungen interessant (Simone et al.2010). Wird eine systemische Chemotherapie erwogen, so werden neoadjuvante Ansätze diskutiert (Kaag et al.2010, Lane et al.2010). Grund dafür ist die nach Nephroureterektomie eingeschränkte glomeruläre Nierenfunktion für eine postoperative Cisplatin haltige Chemotherapie. Unter diesen Aspekten erfolgt eine neoadjuvante, systemische Chemotherapie an 43 Patienten. Postoperativ zeigt sich bei 14% der Patienten eine Komplettremission (Matin et al.2010).

Systemische Chemotherapie lokal fortgeschrittener Harnblasenkarzinome

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom haben trotz lokaler Tumorkontrolle durch operative Maßnahmen (radikale Cystektomie) ein unverändert hohes Risiko für ein systemisches Fortschreiten der Erkrankung. Trotz radikaler Cystektomie und erweiterter Lymphadenektomie sind die Überlebensraten für Patienten mit lymphogen metastasiertem und/oder fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase schlecht.

Um die Prognose und das Überleben der Patienten zu verbessern erfolgt der perioperative Einsatz der systemischen Chemotherapie unter neoadjuvanter oder adjuvanter Zielsetzung. Besondere Beachtung bedürfen prognostische Faktoren, die unabhängig vom Tumorstadium und der Tumorlokalisation das Überleben der Patienten beeinflussen.

Neoadjuvante Chemotherapie

In einer prospektiven Untersuchungen im Rahmen eines geplanten organerhaltenden Vorgehens zeigt sich kein Vorteil für die neoadjuvant behandelten Patienten (Efsthathiou et al.,2010). Das Vorliegen eines begleitenden Carcinoma in situ verschlechtert das Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie signifikant (76% vs 23%, Ahmad et al.2011). Aktuell sind die Langzeitergebnisse der größten neoadjuvanten Studie an 976 Patienten publiziert worden (Sylvester et al.2011). Im Vergleich zur alleinigen operativen Kontrolle ist durch die neoadjuvante Applikation von 3 Zyklen (Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin) das 10 Jahres Überleben von 30% auf 36% verbessert worden ($p=0.037$, Sylvester et al.2011).

Adjuvante Chemotherapie

Bereits eine Lymphgefäßinvasion ist ein prognostisch ungünstiger Faktor, der wirksame adjuvante Therapiemaßnahmen sinnvoll erscheinen lässt (Shariat et al.2010, Novara et al.2010). Die adjuvante Chemotherapie hat zum Ziel, den Erfolg vorangegangener kurativer lokaler Maßnahmen zu konsolidieren. Vorhandene nicht sichtbare Tumorresiduen sollen damit erfaßt werden. Ziel ist, ein Tumorrezidiv zu verhindern und das Überleben der Patienten zu verbessern.

Im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien ist der Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das lokal fortgeschrittene Harnblasenkarzinom geprüft worden. Zielgröße ist die Überlebensrate. Der randomisierte Vergleich einer adjuvanten Chemotherapie mit Paclitaxel, Gemcitabine und Cisplatin belegt auf der Basis von 142 Patienten eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate (60% vs 31%, $p<0.0009$) bei 45 Verstorbenen im Kontrollarm und 24 Verstorbenen im Therapiearm (Paz-Ares et al.2010). Die Resultate haben sich aktuell bestätigt, so das die Studie vorzeitig bei Vorteilen zugunsten der adjuvant behandelten Patienten abgebrochen worden ist (Solsona et al.2011).

Wertung:

Die adjuvante systemische Chemotherapie ist für Subgruppen von Patienten mit minimaler Lymphknotenmetastasierung nach radikaler Zystektomie und Lymphadenektomie belegt und zeigt einen Überlebensvorteil. Die neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter Zystektomie führt zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens um 6%; allerdings verzögert die Chemotherapie die operative Maßnahme, was einen unabhängigen negativen prognostischen Faktor darstellt.

Systembehandlung bei metastasierter Grunderkrankung

Die Chemotherapie ist palliativ ausgerichtet. Negative prognostische Faktoren sind im Rahmen einer validierten Untersuchung:

- schlechter Allgemeinzustand,
- Anämie und das
- Vorhandensein von Lebermetastasen (Bellmunt et al. 2010).

Die Rate an metastasierten Urothelkarzinomerkrankungen nimmt in den USA zu (Lieberman et al.2010). Die Kombination Methotrexat- und Cisplatin-haltiger Schemata weist eine Remissionsrate von 56 – 65% auf. Das Langzeitüberleben ist mit weniger als 20% ungünstig. Unter Bezug auf die erzielten objektiven Remissionen hat sich die Polychemotherapie nach dem M-VAC Schema bis 2001 als Standard etabliert. Die unbefriedigenden Ergebnisse haben zur Suche nach neuen Systemtherapien geführt. Aktive Substanzen stellen in diesem Zusammenhang Gemcitabine und Taxanabkömmlinge wie Paclitaxel oder Docetaxel dar.

Etablierte first line Therapie ist seit 2005 die Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin (GC-Schema). Eine interessante Studie hat eine Dosisreduktion von Gemcitabine randomisiert geprüft (250mg/m² vs 1250mg/m², Khaled et al.2011). Hier finden sich bei insgesamt 53 Patienten sowohl vom Ansprechen (13/26 vs 9/27), als auch dem Überleben (9.7 Monate vs 8.8 Monate) keine signifikanten Differenzen, wobei die low dose Gruppe tendentiell sogar besser bewertet wird (Khalid et al.2011). Einschränkend muss die kleine Fallzahl und die Therapie Bilharziose induzierter Harnblasenkarzinome in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Basierend auf den Untersuchungen von Sternberg ist ein dosisintensiviertes M-VAC Schema mit einem dosisintensivierten GC-Schema randomisiert verglichen worden. Gesamtüberleben und Ansprechen unterscheiden sich nicht signifikant. Symptomatische Patienten profitieren von einer verbesserten Lebensqualität nach GC (Bamias et al.2011).

Im Falle der Niereninsuffizienz kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden (De Santis et al.2010).Die EORTC hat Gemcitabine, Carboplatin gegen Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin geprüft. Die Ansprechrage ist ermittelt an 178 randomisierten Patienten tendentiell größer für die Gemcitabine behandelten Patienten (42% vs 30%, De Santis et al.2010). Eine weitere Studie an niereninsuffizienten Patienten hat die Kombination Gemcitabine, Paclitaxel, Doxorubicin geprüft. Hier sind bei 17/21 Patienten Grad $\frac{3}{4}$ Nebenwirkungen aufgetreten und 4/21 Patienten haben eine CR und weitere 8/21 Patienten eine PR entwickelt (Pagliaro et al.2011).

Im second line Ansatz ist Vinflunine zugelassene Standardtherapie.

Vinflunine ist ein Inhibitor der Mikrotubuli und ist im second line Ansatz mit „best supportive care“ bei 370 Patienten verglichen worden. Nicht hämatologische Grad $\frac{3}{4}$ Nebenwirkungen sind in 62% und zusätzliche hämatologische Nebenwirkungen Grad $\frac{3}{4}$ in 81% aufgetreten. Das Gesamtüberleben ist mit 6.9 versus 4.6 Monaten signifikant verlängert (p=0.04) ebenso wie das progressionsfreie Überleben (p<0.001), die Ansprechrage (p<0.0001) und die Krankheitskontrolle (Otto 2010). Hier zeigt sich bei einer mittleren Nachsorge im Vinflunine Arm von 42 Monaten und im Kontrollarm von 45 Monaten ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von 6.9 Monaten versus 4.3 Monaten, p=0.02 (Culine et al.2010).Patienten

mit Lymphknotenmetastasen haben im Vergleich zu Organmetastasen ein besseres Gesamtüberleben (Niegisch et al.2011).

Wertung:

In der Erstlinienbehandlung ist die Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit Standard; alternativ Methotrexat, Cisplatin. Im second line Ansatz ist Vinflunine Standardtherapie mit signifikanter Überlebenszeitverlängerung.

Neue Substanzen

Cytostatika

Nab Paclitaxel

Die Substanz zeigt im second line Ansatz ein vielversprechendes Ansprechen von 58% bei 36 Patienten (CR+PR n=12, SD n=9), Sridhar et al.2011.

Paclitaxel-PM(polymeric micelle)

Im Rahmen eines second line Ansatzes findet sich bei 37 Patienten ein progressionsfreies Überleben von 2.7 Monaten, ein medianes Überleben von 5.7 Monaten und eine Responserate von 19% (Lee et al.2011). Eine Effektivität lässt sich daraus nicht ableiten.

targeted therapy / small molecules

Neue Behandlungsoptionen bieten sich über die Hemmung der Rezeptor Tyrosinkinasen sowie mTOR an.

Pazopanib

die italienische Arbeitsgruppe um Necchi berichtet auf der Basis einer second line Therapie bei 18 Patienten über einen klinischen Nutzen (4/18 PR, 11/18 SD) bei 15/18 Patienten (83%, Necchi et al.2011). Die Pazopanib Monotherapie ist im Rahmen einer amerikanischen Phase II Studie hingegen ohne Effekt. Die progressionsfreie Zeit beträgt 1.9 Monate ohne dass ein Ansprechen zu beobachten war (Pili et al.2011). Trotz der kleinen Fallzahl geben die diskrepanten und positiven Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Necchi Anlass zur kritischen Überprüfung.

Im second line Ansatz wird die Kombination von Pazopanib und Vinflunine im Rahmen einer Phase I/II Studie geprüft. (Anfragen beantwortet der Verfasser).

Sunitinib

77 Patienten sind mit 2 unterschiedlichen Sunitinib Dosierungen behandelt worden. Dosisunabhängig ist das Ansprechen der Therapie gering (4/77 PR) bei einem medianen Überleben von 7 Monaten. Eine Effektivität lässt sich aus dieser Untersuchung nicht ableiten (Gallagher et al. 2010).

In der Kombination mit Gemcitabine und Carboplatin zeigt sich bei 17 Patienten 1 CR, 4 PR und weitere 8 SD. Aufgrund von zahlreichen meist hämatologischen Nebenwirkungen ist eine Dosisanpassung erforderlich gewesen (Mehnert et al.2011).

PIK1 Inhibitor Volasertib

Eine Phase II Studie im second line Ansatz zeigt hämatologische Grad3/4 Toxizitäten (15/31) bei 6/31 PR und weiteren 16/31 SD (Stadler et al.2011).

Temsirolimus, Everolimus

Everolimus hat im Rahmen einer Phase II Prüfung ein progressionsfreies Überleben von 2.9 Monaten bei einer PR Rate von 1/33 gezeigt (Milowsky et al.2011). Eine Effektivität lässt sich daraus nicht ableiten.

Der mTOR Inhibitor wird zur Zeit im Rahmen von weiteren second line Phase II Studien unter den Zielgrößen Gesamtüberleben und Lebensqualität geprüft (Auskünfte über den Autor)

Weitere valide randomisierte Studien sind auf der Basis von jeweils Sorafenib und Temsirolimus im second line Ansatz konzipiert.

Antikörpertherapie

Bevacizumab

Eine sehr kleine Untersuchung an 7 Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zeigt bei 4/7 Patienten eine komplette Remission und bei 3/7 Patienten eine partielle Remission (Gupta et al.2011). Im Rahmen einer Phase II Studie an 51 Patienten besteht unter der Kombination von Gemcitabine, Carboplatin und Bevacizumab ein Ansprechen von 46% und eine Grad $\frac{3}{4}$ Toxizität von 39%. Thromboembolische Komplikationen sind bei 18% der Patienten festgestellt worden (Balar et al.2011). Neoadjuvant vor Cystektomie ist Bevacizumab in Kombination mit Gemcitabine, Cisplatin bei 15 Patienten geprüft worden. Unabhängig von der Beobachtung von 3 pT0 Befunden im Cystektomiepräparat, haben 42% der Patienten schwerwiegende postoperative Komplikationen entwickelt (Chaudhary et al.2011).

Trastuzumab

Ein potentieller Ansatz ist die Target orientierte Behandlung mit Antikörpern gerichtet gegen HER-2 neu. Die Arbeitsgruppe um Bolenz hat eine HER-2 neu Überexpression bei 55/198 Harnblasenkarzinomen ermittelt (Bolenz et al.2010). Vergleichbar zum Mammakarzinom bieten sich hier Studienansätze an. Zu bedenken sind jedoch auch hier 10 Jahre zurück liegende Studienansätze , die aufgrund einer wesentlich niedrigeren Prävalenz HER 2 neu positiver Harnblasenkarzinome bereits im Ansatz gescheitert sind. Dennoch bleibt hier ein individueller Therapieansatz, der im Anschluss an dieses Kapitel (Targetorientiertes Therapieprogramm) beschrieben wird.

Vakzinierung

Eine autologe Peptidvakzinierung bei 22 Patienten ist im Rahmen einer Phase I/II Studie sicher und zeigt eine immunologische Reaktion. Das mediane Überleben von 8.9 Monate lässt keine Rückschlüsse zu (Seukane et al.2011).

T- Zell Immuntherapie

Im Rahmen einer Phase I/II Studie wird ein bislang nebenwirkungsfreier Ansatz zur T- Zelltherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom beschrieben (Sherif et al.2010). Die T-Lymphocyten werden aus den tumorbefallenen Lymphknoten entnommen. Vor Planung solcher Maßnahmen sollten die alten und frustranen Untersuchungen zur T- Zellvakzinierung in der Uro Onkologie Beachtung finden.

Wertung:

Die systemische Chemotherapie ist bei metastasierter Erkrankung palliativ ausgerichtet. Standard ist die Kombination von Gemcitabine und Cisplatin.

Vinflunine ist Standardtherapie im second line Ansatz des Cisplatin refraktären Harnblasenkarzinoms.

Besondere Indikationen

Therapie seltener Harnblasentumore

Das plasmazytoide und mikropapilläre Urothelkarzinom

Der seltene Tumore tritt in <1% der Fälle auf. Über 32 Patienten mit dieser seltenen Entität wird berichtet (Keck et al.2011). Frauen werden nur selten betroffen. Die Mehrzahl der Tumore wächst organüberschreitend (87%) und lymphogen metastasierend (60%). Die Patienten sind mit 59 Jahren jung. Die Therapie orientiert sich an der Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. Alle Tumore weisen eine abnorme CK20 Expression auf.

Pharmakogenomische Therapie

(Wang ert al. Genomics and Drug response, NEnglJMed 364:1144-1153,2011,weiterführende Informationen zum Therapieprogramm über: thomas_otto@lukasneuss.de)

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen, symptomatischen und therapierefraktären Karzinomen der Harnblase ist extrem ungünstig. Gleiches gilt für seltene Tumore der Harnblase. Hier fehlen Studienergebnisse für jedwede Therapieform. Fortschritte auf dem Gebiet der Molekularbiologie, Pharmakologie und molekularen Pathologie lassen neue Therapieansätze über den Nachweis von Rezeptoren und eine daran geknüpfte Therapie vermuten. Eine sogenannte „Target“ gesteuerte Therapie erfolgt im Rahmen dieses Konzeptes bei immunhistochemischer Überexpression von

- HER2-neu
- EGF-R
- c-Kit und
- VEGF
- COX-2 an.

Als spezifischer Therapieansatz steht bei nachgewiesener Überexpression der genannten Rezeptoren

- Herceptin (Trastuzumab)
- Erbix (Cetuximab)
- Glivec (Imatinib)
- Bevacizumab (Avastin)
- Celecoxib (Celebrex) oder Etoricoxib (Arcoxia) zur Verfügung.

Bestätigung unserer Vorgehensweise ist die FDA Zulassung der Biomarker mit pharmokodynamischem Effekt für die entsprechend assoziierten Medikamente (www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm). Voraussetzung ist eine Definition von Hochrisikopatienten durch die immunhistochemische Bestimmung der genannten Targets ggf. in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie .Das geforderte spezifische Expressionsmuster lässt eine Indikationsstellung und Anwendung der skizzierten Therapie bislang ausschließlich im Rahmen eines dokumentierten individuellen Heilversuches zu.

Rechtliche Voraussetzungen der Kostenübernahme im Rahmen des „off lable use“

Die Frage der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen ist vom Bundesverfassungsgericht (Az.: 1BvR 347/98) eindeutig beantwortet worden. *„Krankenkassen dürfen ihren Mitgliedern alternative Behandlungsmethoden nicht vorenthalten. Voraussetzung für die Kostenübernahme ist, dass es keine anerkannten schulmedizinischen Behandlungsmethoden mehr gebe und dass es sich um eine lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Erkrankung handle“.*

Literatur

Ahmed A et al. Impact Of Extended (e) Versus Standard Lymph Node Dissection (sIND) On Post-Cystectomy Survival (PCS).AUA:1896,2011

Ahmad MS et al. Challenging the advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis.EAU:646,2011

Alguacil J et al. Urinary pH, Cigarette Smoking and Bladder Cancer Risk. Oxford Uni Press,2011

Arce J et al. Can we identify those patients who will benefit from prostate-sparing surgery? Can J Urol. 18(1):5529-36,2011

Balar AV et al. Phase II trial of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in chemotherapy-naive patients.J Clin Oncol 7:248,2011.

Bamias A et al. Prospective randomized phase III study comparing two intensified regimens in patients with inoperable or recurrent urothelial cancer. ASCO:4510,2011.

Bartsch G et al. Urinary function evaluation in female cystectomy patients with orthotopic diversion utilising a validated health related quality of life questionnaire. J.Urol 183(4):755,2010.

Bas WG et al. Molecular Grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC Risk Scores Are Predictive in Primary Non- Muscle- Invasive Bladder Cancer. EUR UROL 58:433-441,2010

Bassi PF et al Paclitaxel-Hyaluronic Acid for Intravesical Therapy of Bacillus Calmette-Guérin Refractory Carcinoma In Situ of the Bladder. J Urol. 185:445-449,2011

Bellmunt J et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. J Clin Oncol 28:1850-1855,2010

Bhaskar K et al. Quality of Life With Urinary Diversion.EUR UROL 9:763-771,2010

Bolenz CB et al. HER-2 expression status provides independent prognostic information in patients with urothelial carcinoma of the bladder : a rationale for targeted therapy. EAU:327,2010.

Brausi M et al. Radical cystectomy and orthotopic neobladder in women : long term evaluation. J.Urol 183(4):756,2010.

Bruce J et al. Prospective Validation of the Clinical Usefulness of Reflex Fluorescence In Situ Hybridization Assay. J Urol 183:62-67,2010

Budäus L et al. Impact of hospital and surgeons volume on complication rates after radical cystectomy: population based study. J.Urol 183(4):113,2010.

Cao D et al. Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization Grading Systems. doi:10.1016/j.urol.2010.01.032

Chade DC et al. Clinical Outcome of Primary Versus Secondary Bladder Carcinoma In Situ. J Urol.

184:464-469,2010

Chaudhary UB et al. Phase II trial of neoadjuvant cisplatin gemcitabine and bevacizumab followed by radical cystectomy (RC). *J Clin Oncol* 7:276,2011

Cheng-Tsung Hou J et al. Discordance between trends of bladder cancer incidence and cigarette consumption in the US. *AUA*:1065,2011.

Choi H et al. Chewing gum has a stimulatory effect on bowel motility in patients after open or robotic radical Cystectomy for bladder cancer. *EAU*:872,2011

Cookson M et al. National assessment of non muscle invasive bladder cancer practice pattern. *AUA*:1656,2011.

Culine S et al.

Updated survival results of the phase III trial comparing vinflunine to best supportive care in advanced TCC after failure of a prior platinum-containing regimen. *EAU*:13,2010.

De Santis M et al.

Randomized phase II/III trial comparing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine with advanced urothelial cancer unfit for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 28(7s):4519,2010.

De Santis M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carbo and methotrexate/carboplatin/vinblastine. *J Clin Oncol* 1:28(25):e441-2,2010

Derya T et al. State pT0 at Radical Cystectomy Confers Improved Survival. *J Urol.* 184:888-894,2010

Divrik RT et al. Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma. *EUR UROL* 58:185-190,2010

Drouin SJ et al. Oncologic outcomes and evolution in patients with pT0 disease following radical cystectomy for bladder cancer. *EAU*: 757,2011

Eisenberg M et al. Cystectomy after high dose pelvic radiation: does type of urinary diversion affect late complications? *J.Urol* 183(4):760,2010.

Enokida H et al. Micro RNA's detection serves as urine markers in patients with urothelial carcinoma. *AUA*:357,2011.

Favaretto RL et al. The Effect of Tumor Location on Prognosis in Patients Treated With Radical Nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *EUR UROL* 58:574-580,2010

Fedeli U et al. Treatment of Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol.* 185:72-78,2011

Ferguson J et al. Cost Analysis of Robotic-Assisted Radical Cystectomy vs. Open Radical Cystectomy. *AUA*:82,2011

Fitzgerald J et al. Perioperative outcomes and Oncological Efficacy Results of a Single-Institution Randomized Controlled Trial of Open Versus Robotic Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *AUA*:933,2011

Fornara P, Greco F

Re: Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncological outcomes from a randomized prospective study. *Eur Urol* 57(6):1118,2010.

Frobisher C et al. Risk of bladder tumors after childhood cancer. *BJU* doi:10.1111, 2010.

Garcia-Rojo D. et al. The effects of urination frequency, water intake and smoking status on bladder cancer risk. *EAU*:42,2010.

Jain S et al. Radical cystectomy improves overall survival in elderly patients with muscle invasive bladder cancer. AUA :1599,2011.

Gakis G et al. Ileal Neobladder and Its Variants. EUR UROL 9:745-753,2010

Gallagher DJ et al. Phase II Study of Sunitinib in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol 28:1373-1379,2010

Giannarini G et al. Urethral recurrence after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution: can urethra be spared? AUA:980,2011.

Golka K et al. Genetic variants in urinary bladder cancer: collective power of the "wimp SNPs" DOI:10.1007/s00204-011-0676-3

Gore JL et al. Hospital level variation in disposition and readmission after surgery for urologic cancers. J.Urol 183(4):112,2010.

Gupta A et al. Risk and predictors of fractures after radical cystectomy and urinary diversion. J.Urol 183(4):944,2010.

Gupta S et al. Positive response to bevacizumab with selective bladder conservation in recurrent and metastatic bladder cancer.EAU:653,2011

Geavlete B et al. Treatment changes and long term recurrence rates after HAL fluorescence cystoscopy. AUA:1648,2011.

Hayn MH et al. Complications after robot assisted radical cystectomy using standardized reporting methodology. AUA:36,2011.

Hotaling J et al. Long term use of supplemental Vitamin C/D/E does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the vitamins and lifestyle study. J.Urol 183(4):1162,2010.

Jacobsen NEB et al Is Retroperitoneal Histology Predictive of Liver Histology at Concurrent Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection and Hepatic Resection? J Urol.184:949-953,2010

Jäger W et al. Delay of radical cystectomy due to repeat TURB deteriorates cancer specific survival in high risk non muscle invasive bladder cancer. EAU:200,2010.

James ND et al.

Results of a phase III randomized trial of synchronous chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in muscle invasive bladder cancer. J Clin Oncol 28(7s):4517,2010.

James M et al. Long-Term Rse of Supplemental Vitamins and Minerals Does Not Reduce the Risk of Urothelial Cell Carcinoma of the Bladder. J Urol. 185:1210-1215,2011

JoAnn E et al. Vitamin D and Prevention of Cancer- Ready for Prime Time? Med364:15,2011

Justin R et al. Effect of Preoperative Nutritional Deficiency on Mortality After Radical for Bladder Cancer. J Urol 185, 90-96,2011

Kaag MG et al. Changes in Renal Function Following Nephroureterectomy may effect the Use of Perioperative Chemotherapy. EUR UROL 58:581-587,2010

Kang SH et al. Robot assisted radical cystectomy and pelcvic lymphadenectomy: a multi-institutional study from Korea. EAU:1020,2010.

Kappa S et al. Use of robotic assisted cystectomy versus open radical cystectomy for bladder cancer is associated with decreased blood loss and perioperative transfusion rate. AUA :939,2011.

Karam J et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol : reducing costs while maximizing sensitivity. J.Urol 183(4):1177,2010.

Keck B et al. Das plasmazytoide und mikropapillere Urothelkarzinom. Uro 50:217-220,2011

Khaled H et al. Low-dose versus standard-dose gemcitabine infusion and cisplatin for patients with advanced bladder cancer. J Clin Oncol 7:266,2011

Krause FS et al. Validation of clinical parameters on the 15 year long term follow outcome of a trimodality treatment and selective organ preservation for invasive bladder cancer. EAU:11,2010.

Lewinshtein D et al. Impact of age, comorbidity and type of urinary diversion on hospital stay and cost in radical cystectomy patients. J.Urol 183(4):1820,2010.

Lane BR et al. Chronic Kidney Disease After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Cancer 116:2967-2936,2010

Lee J et al. Phase II study of a polyethoxylated castor oil-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel. J Clin Oncol 7:272,2011

Liberman D et al. The rates of metastatic bladder cancer are increasing over time : a population based analysis. EAU:40,2010.

Liberman D et al. Survival after radical cystectomy of non bilharzial squamous cell carcinoma vs urothelial carcinoma. J.Urol 183(4):1828,2010.

Lughezzani G et al. Adenocarcinoma Versus Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. Urol 75:376,2010

Machele Donat S et Al. Radical Cystectomy in Octogenarians. J Urol. 183:2171-2177,2010

Madelon NM et al. Cystoscopy Revisited as the Gold Standard for Detecting Bladder Cancer Recurrence. J Urol 183:76-80,2010

Madermacher S et al. Radical Cystectomy for Bladder Cancer in the 70+ Population. Urol Int 85:287-290,2010

Manuel S et al. Early Complications of Cystectomy After High Dose Pelvic Radiation. J Urol 184:2264-2269,2010

Margel D et al. Stress Proteins and Cytokines are Urinary Biomarkers for Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. EUR UROL 59:113-119,2011

Margulis V et al. Preoperative Multivariable Prognostic Model for Prediction of Nonorgan Confined Urothelial Carcinoma. J Urol 184:453-458,2010

Mark S et al. Long-Term Complications of Conduit Urinary Diversion. J Urol. 185:562-567,2011

Matin SF et al. Incidence of Downstaging and Complete Remission After Neoadjuvant Chemotherapy for High-Risk Upper Tract Transitional Cell Carcinoma. Cancer 116:3127-3134,2010

Matthew H et al. Defining Morbidity of Robot-Assisted Radical Cystectomy Using a Standardized Reporting Methodology. EUR UROL 59 213-218,2011

Matthew H et al. Pathologic and early oncologic outcomes after robot-assisted radical Cystectomy. AUA:1415,2011

Mehnert JM et al. A Phase II trial of gemcitabine (G) carboplatin (C) and Sorafenib (S) in patients with transitional cell carcinoma (TCC). J Clin Oncol 7:278,2011

Messer J et al. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA 1973-2005. J.Urol 183(4):422,2010.

Milowsky MI et al. Phase II study of everolimus (RAD001) in metastatic transitional cell carcinoma (tcc) of the urothelium.J Clin Oncol 7:245,2011

Montironi R et al. Inverted (Endophytic) Noninvasive Lesions and Neoplasms of the Urothelium. EUR UROL 59:225-230,2011

Myung SK et al. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta analysis of randomized controlled trials. Annals of Oncology 21(1):166-179,2010.

Necchi A et al. Phase II study of pazopanib monotherapy for patients with refractory relapsed urothelial cancer. INT70(09,NCT01031875), ESMO 2010.

Nepple KG et al Bacillus Calmette-Guérin With or without Interferon a-2b and Megadose Versus Recommended Daily Allowance Vitamins.J Urol. 184:1915-1919,2010

Nicholas J et al. Surgical Margin Status After Robot Assisted Radical Cystectomy.J Urol 184,87-91,2010

Nix J et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathological results. European Urology 57:196-201,2010.

Novara G et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients with TCC of the upper urinary tract: An international validation study. EAU:38,2010.

Novara G et al. Does Routine Second Transurethral Resection Affect the Long-Term Outcome of Patients with T1 Bladder Cancer.EUR UROL 58.193-194:2010

Novara G et al. Soft tissue Surgical Margin Status is a Powerful Predictor of Outcomes After Radical Cystectomy. J Urol. 183:2165-2170,2010

O'Brien TS et al. A prospective randomised trial of Hexylaminolevulinat (Hexwix) assisted Transurethral resection (TURBT) .EAU:435,2011

Oosterlinck W et al. Sequential Intravesical Chemoimmunotherapy with Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guérin and with Bacillus Calmette-Guérin. EUR UROL 59:438-446,2011

Oosterlinck W et al. Should All Patients Receive an Immediate Chemotherapeutic Drug Instillation After REsection of Papillary Bladder Tumors? EUR UROL 59:374-376,2011

Oosterlinck W et al. Sequential immuno-chemotherapy with MMC and BCG versus BCG alone in patients with TIS of the urinary bladder. EAU:189,2010.

Osawa TO et al. Long term outcome of renal function in bladder cancer patients after radical cystectomy. EAU:407,2010.

Otto T
Harnblasenkarzinom: Therapie nach Platin-Versagen: Definition eines neuen Standards. Thieme Drug Report 4(6):1-12,2010.

Paz Arez LG et al.
Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel,gemcitabine,cisplatin to observation in patients with invasive bladder cancer. J Clin Oncol 28(7s):4518,2010.

Pagliario LC et al. Gemcitabine, paclitaxel and docorubicin for patients with urothelial carcinoma. J Clin Oncol 7:246,2011

Pfister D et al. Gemcitabine based chemotherapy in elderly patients with advanced and metastatic urothelial cancer. J.Urol 183(4):314,2010.

Pili R et al. A phase II safety and efficacy study with the VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor. J Clin Oncol 7:259,2011

Ploeg M et al. Risk of secondary primary cancers after urinary bladder cancer. EAU:321,2011.

Pokala N et al. Stage, treatment, and survival outcome of primary adenocarcinoma of the bladder-analysis of 853 cases. J.Urol 183(4):1827,2010.

Pruthi RS et al. Diagnostic Urology, Urinary Diversion and Perioperative Care. J Am Coll Surg 210:93-99,2010

Raynor M et al. Multi institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes in 227 patients. J.Urol 183(4):1649,2010.

Renzo C et al. Ileal Conduit as the Standard for Urinary Diversion After Radical Cystectomy for Bladder Cancer. EUR UROL 9736-744,2010

Richard E et al. Lessons Learned From 1,000 Neobladders: The 90-Day Complications Rate. J Urol. 184:990-994,2010

Rink M et al. Continent Catheterizable Pouches for Urinary Diversion. EUR UROL 9:754-762,2010

Rink M et al. Palliative radical cystectomy in patients with metastatic bladder cancer-what is worth? J.Urol 183(4):1651,2010.

Rink M et al. Presence of circulating tumor cells in non metastatic bladder cancer is an independent risk factor for worse outcome. AUA:1062,2011.

Roth B et al. Early enteral versus parenteral nutrition following cystectomy and ileal urinary diversion: results of a prospective randomized trial. EAU:1016,2010.

Roth B et al. Redaptation of the Peritoneum Following Extended Pelvic Lymphadenectomy and Cystectomy Has a Significant Beneficial Impact. EUR UROL 59:204-210,2011

Sabir E et al. Impact of hospital volume in local recurrence and distant metastasis in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy in Sweden. EAU:328,2010.

Sandhu G et al. Achieving pT0N0 at radical cystectomy : outcomes of 135 patients treated with radical cystectomy. J.Urol 183(4):1709,2010.

Schumacher MC et al. Transurethral resection of non muscle invasive bladder transitional cell cancers with or without 5 ALA under visible and fluorescent light-multicenter phase III clinical trial. European Urology 57:293-299,2010.

Serretta V et al. Can single dose prulifloxacin improve patients compliance to BCG intravesical therapy? EAU:191,2010.

Serretta V et al. Monthly maintenance after early intravesical chemotherapy. EAU:1041,2010.

Serretta V et al. Positive nmp 22 and absence of evident urological disease in patients followed

for non muscle invasive bladder cancer. Long term outcome. EAU:49,2010.

Shariat SF et al. Advanced Patient Age is Associated With Inferior Cancer-Specific Survival After Radical Nephroureterectomy. *BJU* 105:1672-1677,2010

Shariat SF et al. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in radical cystectomy patients. EAU:323,2010.

Sherif AM et al. Feasibility of adoptive T-cell based immunotherapy in the first twelve patients with advanced urothelial urinary bladder cancer. EAU:15,2010.

Simone G et al. Percutaneous resection of renal pelvis urothelial carcinoma: Indications and analysis of outcome. EAU:1029,2010.

Skolarus TA et al. Regional Differences in Early Stage Bladder Cancer care and Outcomes. doi:10.1016/J. Urol. 2009.12.079

Smith DC et al. A phase II trial of neoadjuvant ABI 007, carboplatin and gemcitabine (ACG). *J Clin Oncol* 7:244.2011

Solsona E et al. Feasibility of Radical Transurethral Resection as Monotherapy for Selected Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 184:475-481.2010

Solsona E et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/ gemcitabine /cisplatin (PGC) to observation. EAU:656,2011

Somani BK et al. Quality of life following cystectomy and urinary diversion depends on pre-op counselling and expectation of patients. EAU:406,2010.

Sridhar SS et al. Results of a phase II study of single-agent nab-paclitaxel in platinum-refractory second-line metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 7:241,2011

Stadler WM et al. Phase II study of single-agent volasertib (BI6727) for second-line treatment of urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 7:253,2011

Stein R et al. Continent urinary diversion by Mainz pouch technique and vitamin B12 deficiency in children. *J. Urol* 183(4):913,2010.

Stenzl A et al. Hexaminolevulinate Guided Fluorescence Cystoscopy Reduces Recurrence. *J Urol*. 184:1907-1914,2010

Stimson CJ et al. Early and Late Perioperative Outcomes Following Radical Cystectomy. *J Urol*. 184:1296-1300,2010

Suekane SA phase II study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients. EAU:652,2011

Sultan S et al. Nonprimary pT1 Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Treated With Bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*. 184:81-86,2010

Sylvester RJ et al. Long term results of the International Phase III Trial BA06 (MRC) 30894 (EORTC). EAU 655,2011

Tanaka N et al. Frequency of Tumor Recurrence. *J Urol* 185:450-455,2011

Todenhoefer T et al. Pre-treatment thrombocytosis portends mixed carcinoma pathology at radical cystectomy and is associated with poor survival. *AUA*:1603,2011.

Totaro A et al. Imaging in Bladder Cancer: Present Role and Future Perspectives. *Urol Int* 85:373-380,2010

Vickers A et al. Whom should we screen for bladder cancer. AUA:1233,2011

Villavicencio H et al. Bladder Preservation Strategy based on Combined Therapy in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. Urol Int 85:281-286,2010

Vom Drop F et al. Correlation of Pathological and Cytological-Cytometric Grading of transitional Cell Carcinoma of the Urinary tract Urol Int 86:36-40,2011

Wang L et al. Genomics and drug Response. Med 364:12,2011

Die internationalen Leitlinien der European Association of Urology zum Harnblasenkarzinom finden sich in der aktualisierten Fassung unter www.uroweb.org

Nierenzellkarzinom

US amerikanische Daten belegen eine Zunahme der Inzidenz von Nierenzellkarzinomen (1988 vs 2006) von 7.6/100.000 auf nunmehr 11.7/100.000. Betrachtet man die Tumorstadien, so findet sich eine Zunahme der Diagnose lokal begrenzter Nierenzellkarzinome und eine Abnahme fortgeschrittener, metastasierter Erkrankungen. Hat die Mortalität für die fortgeschrittenen Erkrankungen abgenommen, so hat überraschenderweise die Mortalität für die lokalisierten Stadien zugenommen (Sun et al.2011).

Markersysteme

Verlässliche Markersysteme sind nicht verfügbar. Ein einfaches Markersystem könnte das im Serum ermittelte CRP sein. Basierend auf einer Analyse an 173 Patienten lassen sich 3 Prognosegruppen (low-intermediate und high risk) definieren. Der jeweilige cut off für CRP (mg/L) beträgt dabei für die 3 Gruppen jeweils: <4, <10, >10, Johnson et al.2011. CRP lässt sich ebenfalls intratumoral, immunhistochemisch ermitteln. Die Messung erfolgt semiquantitativ und ermöglicht anhand von 95 Patienten die Risikoklassifikation in 3 Gruppen mit schwacher, mittlerer und starker Expression (Johnson et al.2011). Prospektive Markerstudien sollten sich anschließen.

Ein Polymorphismus am VEGF Gen in Position 460 hat prognostischen Einfluss auf die mögliche Entstehung eines späteren Nierenzellkarzinoms (Bruyere et al.2010).

Galectin-3 ist ein Lektin und wird bei 55% der schlecht differenzierten, sowie 21% der gut differenzierten Tumore detektiert. Auch distale, d.h. normale Tubuluszellen exprimieren Galectin-3, was den Wert und die Spezifität des Markers einschränkt (Dancer et al.2010). Im Rahmen einer Markerstudie der Phase II werden 2 Proteine im Urin gemessen. Aquaporin-1 (AQP1) und Adipophylin (ADFP). Bei Gesunden finden sich die Proteine nicht. Nach Tumorentfernung zeigt sich im Urin der Patienten eine negative Expression beider Proteine, was den Nutzen als Markersystem unterstreicht. Hier sind vor Einführung weitere prospektive Untersuchungen abzuwarten (Morrissey et al.2010). Im Tumor selbst werden hohe Konzentrationen von Enzymen des Gärstoffwechsels gemessen (PDK-1, DJ-1/PARK7). Dies ist insofern von ätiologischer Bedeutung, da bekanntermaßen Nierenzellkarzinome nicht nur aerob sondern auch anaerob verstoffwechseln (Baumunk et a.2010). Basierend auf diesen grundlagenorientierten Erkenntnissen werden neue diagnostische und evtl. auch therapeutische Ansätze untersucht (Lawrentschuk et al.2010).

Der Stellenwert der Biopsie von Nierentumore belegt, dass die Methode kein Ausschlussverfahren darstellt. 31% der negativen Biopsien sind falsch negativ! (Deshmukh et al.2011). Auch ist die beobachtende Strategie (Surveillance) nicht ohne Risiko. Trotz

fehlenden Wachstums des Primärtumors besteht das Risiko einer Metastasierung! (Smaldone et al.2011).

Lokaltherapie

Die Operation ist die einzige kurative Therapie. Die Lebensqualität wird nach operativer Therapie vorübergehend beeinträchtigt. 1 Jahr nach dem Eingriff haben 80% der Patienten ihr praeoperatives Ausgangsniveau jedoch wieder erreicht (Novara et al.2010).

Die radikale Tumornephrektomie von Nierenzellkarzinomen T2 oder größer ist als Behandlungsverfahren akzeptiert. Das Progressionsrisiko nach Nephrektomie wird durch die Histologie (sarkomatöser Typ) und das Tumorstadium bestimmt (Abel et al.2010).

Die bislang einzige randomisierte Studie zur Frage der organerhaltenden Nierentumorresektion im Vergleich zur Nephrektomie zeigt eine signifikant höhere Morbidität beim organerhaltenden Vorgehen. Aussagen zur Tumorsterblichkeit können aufgrund der günstigen Patientenselektion und damit insgesamt nur 12 am Tumor verstorbenen Patienten nicht gemacht werden. Allerdings ist das Überleben nach einer mittleren Nachsorge von 9.3 Jahren größer in der Nephrektomiegruppe (81.1% vs 75.7%, $p=0.03$, van Poppel et al.2010). Der Vergleich organerhaltenden Vorgehens mit der Nephrektomie belegt keine Nachteile (Operationszeit, Blutverlust, Komplikationsrate) für das organerhaltende Vorgehen bei älteren Patienten (Lowrance et al. 2010). Etabliert ist das organerhaltende Vorgehen bei bilateralen und multifokalen Tumoren. Das Gesamtüberleben und die Metastasierungshäufigkeit ist im retrospektiven Vergleich den solitären Tumoren ähnlich (Gupta et al.2010).

Bei einem Patientenkollektiv von 311 Patienten ist im Rahmen der organerhaltenden Nierentumorresektion auf das Abklemmen der Hilusgefäße in 88% verzichtet worden und somit ohne Ischämie operiert worden. Der Blutverlust ist bei 42% der Patienten $< 400\text{ml}$ (Kurteva et al. 2008). Das Vorgehen ohne Hilusabklemmung ist unter Berücksichtigung der späteren Nierenfunktion von prognostischer Bedeutung und der bislang einzig beeinflussbare prognostische Faktor für eine gute spätere Nierenfunktion. Die Daten sind an 1228 Patienten ermittelt worden und somit von statistischer Relevanz (Clark et al.2010). Im Besonderen ist dies bei Einzelniere oder Restniere zu beachten (Thompson et al.2010). Unterstützt wird die Hypothese durch Untersuchungen der Mayo Clinic, die die Warmischämiezeit als entscheidenden negativen Faktor für die Entstehung einer späteren Niereninsuffizienz ansehen (Thompson et al.2010). Noch eindrücklicher ist der Einfluss bei Rest-/ oder Einzelnieren zu beobachten. Hier sollte nach Möglichkeit auf eine Hilusabklemmung verzichtet werden, bzw. die Zeit der Ischämie so kurz wie möglich gehalten werden (Thompson et al.2010, Thompson et al.2010). Positiven Effekt hat die Kühlung mittels Kochsalzlösung im Rahmen des laparoskopischen Vorgehens. Die amerikanische Arbeitsgruppe beschreibt an 2 Kasuistiken die technische Durchführbarkeit (Kijvikai et al.2010). Ein weiterer, jedoch nicht beeinflussbarer Faktor für das Entstehen einer Niereninsuffizienz ist das Vorbestehen einer Glomerulosklerose. Hier sollte der Pathologe das Präparat auf eine Glomerulosklerose beurteilen (Gautam et al.2010). Eine Proteinurie signalisiert ebenfalls eine spätere Niereninsuffizienz und hat Einfluss auf das operationstaktische Vorgehen (Organerhalt vs Nephrektomie, Klarenbach et al.2011). Unabhängige Prognosefaktoren für die Progredienz einer Niereninsuffizienz nach organerhaltendem Vorgehen sind:

- Alter
- weibliches Geschlecht
- Tumorgroße
- Gefäßabklemmung (Warmischämiezeit)
- praeoperative erniedrigte GFR

In komplizierten Fällen, die länger Ischämiezeiten erwarten lassen, z.B. bei schwer zugänglichen Tumoren, wird die offene Operation bevorzugt. Eine kühlende Niere in situ, die bei der offenen partiellen Nephrektomie deutlich einfacher ist, gestattet ein größeres Zeitfenster. Sowohl die onkologischen als auch die funktionellen Ergebnissen sind bei beiden Verfahren ähnlich exzellent. Vorteile des laparoskopischen Verfahrens sollen kürzere Hospitalisations- und Rekonvaleszenzzeiten bei allerdings leicht erhöhter Komplikationsrate sein (Lane et al.2010, Breau et al.2010, Mottrie et al.2010, Benway et al.2010). Je größer der Tumor (pT1a vs pT1b), desto größer ist die postoperative Komplikationsrate (12% vs 25.7%) nach laparoskopischer Operation (n= 184, Lifshitz et al.2010). Eine Serie von 446 Roboter assistierten laparoskopischen organerhaltenden Eingriffen belegt für die postoperative Funktion nur die Hilusabklemmzeit als prognostischen Faktor. Allerdings findet sich für die hilusnahen Tumore eine mittlere Warmischämiezeit von 26.3 +/- 7 Minuten (Dulabon et al.2011). Als kritische Zeitgrenze sind 28 Minuten im Rahmen des laparoskopischen Vorgehens ermittelt worden (Choi et al.2010).

Bilaterale Nierentumore (n=220 Patienten) sollten zweizeitig und nach Möglichkeit parenchymchonend, d.h. organerhaltend operiert werden.

Negative Prognosefaktoren für das Überleben sind das Tumorstadium, Tumorgröße >7cm und eine Niereninsuffizienz (Simmons et al.2010). Im Rahmen einer großen Registerstudie an 2402 Patienten ist die spätere Nierenfunktion selbst bei Warmischämiezeiten von > 30 Minuten besser als nach Nephrektomie (Lane et al.2010). Keine Angaben liegen zur Inzidenz einer postoperativen Hypertonie vor. Standard ist die organerhaltende Nierentumorresektion bei Tumore < 4cm (Touijer et al.2010). In den USA ist über den Zeitraum von 1995-2005 die operative Vorgehensweise analysiert worden. Hier zeigt sich eine signifikante Zunahme der laparoskopisch geführten Nephrektomie mit einer nur geringen Zunahme der organerhaltenden Nierentumorresektion. Auf dem Boden dieser Analyse scheint die laparoskopische Vorgehensweise zu Lasten der organerhaltenden Nierentumorresektion zu erfolgen! (Smaldone et al.2011).

Die Tumorenukleation ist aktuell propagiert worden (Minervini et al.2010). Hierbei wird der Tumor aus der Pseudokapsel entfernt. Wir halten die Ergebnisse für nicht überzeugend und raten von einem derartigen Vorgehen zugunsten der organerhaltenden Tumorresektion unter Mitnahme eines gesunden Parenchymrandes ab. Einen wissenschaftlich verwertbaren Vergleich zu laparoskopischen Techniken gibt es bislang nicht. Langzeitergebnisse fehlen und sind vor Einführung in die klinische Routine zu fordern. Gleiches trifft auf ablative Verfahren in minimal invasiver Technik zu. Hier führt die Radiofrequenzablation zu vermehrten Tumoraktivitäten, ermittelt am Proliferationsindex, im Randbereich der Radiofrequenzzonen (Kroeze et al.2010). Für die Cryoablation wird ein perkutanes wie ein laparoskopisches Vorgehen propagiert. Der retrospektive Vergleich der beiden Methoden zeigt bei Tumoren <2.7 cm eine Rezidivrate von 16% vs 6 % zu Ungunsten des perkutanen Vorgehens (Strom et al.2011). Beide Vorgehensweisen sind aus Sicht der Rezidivrate inakzeptabel.

Primärtumorentfernung bei metastasierter Erkrankung:

Entscheidend ist die Biologie der Erkrankung. Hier sind sarkomatoide Tumore besonders ungünstig (You et al.2011). Die operative Therapie muss dem Allgemeinzustand und der individuellen Biologie der Tumorerkrankung Rechnung tragen (Pouliot et al.2010). Unter Berücksichtigung dieser Faktoren profitieren Patienten mit low und intermediate risk Profilen von einer cytoreduktiven Therapie auch in einer multivariaten analyse(p= 0.04, Choueri et al.2011)

Auf der Basis von 6 Risikofaktoren profitieren die Patienten von einer Tumornephrektomie die maximal einen (n=1) Risikofaktor aufweisen. Patienten mit 2 oder mehr Faktoren profitieren von der Operation nicht. Der Risikoscore legt folgende Parameter zugrunde:

- LDH<600IU/L
- Serumalbumin<3.5gr/100ml

- Lebermetastasen
- Ausgedehnter retroperitonealer Tumor (N3)
- Mediastinale Lymphknotenmetastasen
- lokaler Tumor T3b/T4

Im Rahmen einer weiteren retrospektiven Analyse an 110 Patienten signalisieren mediastinale Lymphknoten eine ungünstige Prognose (Winter et al.2010). Ein weiterer Marker ist der vor Therapie ermittelte Quotient aus neutrophilen Granulocyten und Lymphocyten. Ein Quotient <2.7 signalisiert eine günstige Prognose und umgekehrt (Ohno et al.2010).

Metastasenresektion

Lokalrezidive und metachrone solitäre Metastasen sollten operativ entfernt werden.

Unklar ist der Stellenwert der Metastasektomie im Zusammenhang mit einer Target orientierten Behandlung. Neoadjuvante Konzepte im Rahmen von Phase II Studien liegen für Bevacizumab, Sunitinib und Sorafenib vor. Randomisierte Studien gibt es dazu bislang nicht und vereinzelte postoperative schwerwiegende Komplikationen/ Todesfälle sind in einer Zusammenfassung der vorhandenen Daten von Bex et al. beschrieben (Bex et al.2010). Auch ist die Response Beurteilung nach RECIST im Rahmen der Target Therapie in der Diskussion. Zwar verspricht das frühe Ansprechen der Therapie einen besseren Response, wobei eine Abnahme des Tumordurchmessers um $>30\%$ die Ausnahme darstellt (Abel et al.2011). Auch korreliert das Tumoransprechen nicht mit dem Überleben (Imman et George 2011). Valider untersucht ist die adjuvante Targettherapie. Hier sind insgesamt 4 randomisierte Studien zu Sunitinib, Sorafenib und Everolimus initiiert. Erste Resultate sind 2012 zu erwarten (Bex et al.2010). Auf der begrenzten Erfahrung sollte Bevacizumab 3-4 Wochen vor einem operativen Eingriff abgesetzt worden sein. Sunitinib und Sorafenib sind mit 1-2 Tagen Absetzen vor einem operativen Eingriff besser steuerbar. Nach operativen Eingriffen sollte mit der Wiederaufnahme einer Target Therapie bis zur Abheilung gewartet werden. Empfohlen sind auch hier 3-4 Wochen (Karam et Wood 2011).

Wertung:

T1 Karzinome werden in der Regel organerhaltend operiert. Bei größeren Tumoren ist die Entfernung des kompletten Organs (Nephrektomie) Standard. Die Entfernung des Primärtumors ist bei selektionierten Patienten und metastasierter Erkrankung von Vorteil. Ein Risikoscore nach Culp ist bei der Selektion hilfreich. Lokalrezidive und solitäre Metastasen sollten operativ entfernt werden. Neo/adjuvante Therapiekonzepte sind experimentell und bislang ohne belegten klinischen Vorteil.

Immuntherapie

In einer randomisierten Studie ist die kombinierte Immun-/Chemotherapie mit IFN,IL-2,5-FU im Vergleich zu IFN definitiv verworfen worden. Auf der Basis von 1000 randomisierten Patienten besteht ein medianes Gesamtüberleben im Kombinationsarm von 18.8 Monaten gegenüber von 18.6 Monaten im IFN Behandlungsarm (Gore et al.2010). Auch adjuvant hat die Kombination von IFN,IL-2,5-FU im Vergleich zur Kontrolle keinen Effekt auf das Überleben (70% vs 63%) bei signifikant mehr Toxizitäten (Aitchison et al.2011). Vor dem Hintergrund einer mehrfach bewiesenen Überlegenheit einer Target orientierten Therapie gegenüber einer Immuntherapie mit IFN kann die Immuntherapie definitiv ad acta gelegt werden. Die einzigen kompletten Remissionen sind mit einer ebenso toxischen intravenösen

IL-2 Therapie erzielt worden, die aufgrund des hohen Nebenwirkungspotentials weltweit verlassen wurde.

Wertung: Die alleinige Immuntherapie oder Immunchemotherapie basierend auf IFN und oder IL-2 ist mit Einführung der Target orientierten Therapie ohne Bedeutung.

Target orientierte Therapiestrategien

Mit Einführung einer neuen Generation von Medikamenten wie mTOR-Inhibitoren, Angiogeneseinhibitoren oder einem sogenannten „Multi-drug Targeting“ hat sich die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms gewandelt. Eine Übersicht findet sich in den Empfehlungen der EAU (ISBN:978-90-79754-54-0) sowie unter M TOR Inhibitoren-UPDATE 2011, (Uni Med Verlag, Herausgeber Thomas Otto).

Sequenztherapie

Ausschlaggebend für eine spätere second line Therapie ist der Allgemeinzustand vor Behandlung ($p < 0.0001$). Einfluss auf das Überleben scheint die Wahl des second line Therapeutikums nicht zu haben ($p = 0.3$, Vickers et al.2010).

Mittlerweile werden die zugelassenen Produkte außerhalb klinischer Studien auch in der Sequenztherapie angewandt. Überraschend ist dabei die kurze Anwendungszeit der Einzelsubstanz von < 60 Tagen (Filson et al.2010). Dies belegt die „Experimentierfreudigkeit“ der behandelnden Ärzte.

Auf der Basis von 938 Patienten, die 2 oder mehr Target Medikamente erhalten haben, zeigt sich das Kurzzeittherapien häufiger bei Frauen angewandt werden und schneller nach Sorafenib auf eine Folgetherapie umgestellt wird (Filson et al.2011). Im Rahmen der Sequenztherapie außerhalb von Studien zeigen sich folgende Gründe für eine Umstellung nach initialer TKI Gabe (Porta et al.2010):

fehlendes Ansprechen

nur kurzzeitiges Ansprechen

Nebenwirkungen/Intoleranz

Versagen nach initial langem Ansprechen.

Relativ einheitlich ist das Vorgehen nach initial fehlendem Ansprechen auf TKI. Hier wird mit mTOR Inhibitoren second line behandelt. Sprechen die Patienten auf eine initiale TKI Behandlung lange und gut an, so wird auch second line ein TKI verwandt (Porta et al.2010, Porta et al.2010). Aus den retrospektiven Daten kann gefolgert werden, dass zwischen den TKI keine Kreuzresistenz besteht. Temsirolimus ist second line nach Sunitinib gut verträglich (15% Grad $\frac{1}{2}$ Nebenwirkungen, Gerullis et al. Med Oncol doi s12032-009-9220-1). Vergleichbare Daten hat die Berliner Arbeitsgruppe um Weikert erhoben. Bei 22 TKI vorbehandelten Patienten ist ein mittleres Überleben von 18 Monaten bei allerdings $> 50\%$ Grad $\frac{3}{4}$ Nebenwirkungen beobachtet worden, was ein effektives Nebenwirkungsmanagement erforderlich macht (Weikert et al.2010).

In der Therapiesequenz first line Sunitinib, second line mTOR Inhibitor hat Sorafenib in der third line bei 43 Patienten ein Ansprechen gezeigt (23% Ansprechrates, med. Überleben 7 Monate, di Lorenzo et al.2010).

Nebenwirkungen

Target Therapien haben ein spezielles Nebenwirkungs- und Toxizitätsspektrum. Hypertonie, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Fatigue, Myelosuppression, Hauttoxizität (Hand-Fuß-Syndrom) und gastrointestinale Beschwerden werden unter TKI beobachtet (Di Lorenzo et al. 2011). Bei 64 % der Patienten erfolgt dadurch bedingt eine Behandlungsmodifikation (Feinberg et al. 2011) Immunsuppression, metabolische Veränderungen und interstitielle

Pneumonitis stehen bei mTOR Inhibitoren im Vordergrund (Maroto et al. 2011). Das Hand-Fuß-Syndrom ist auch für den Dermatologen eine Herausforderung. Neben Vermeidung von Trauma und Hitze wird die Anwendung einer Keratolyse mit Hanfölsalbe empfohlen (Wollenberg et al.2010). Jede Substanz erfordert ein spezifisches Nebenwirkungsmanagement mit begleitender Patienteninformation und Schulung (Ravaud 2011). Eine Übersicht mit Empfehlungen zur Therapie der Nebenwirkungen findet sich bei Di Lorenzo et al.2011.

Monoklonale Antikörper

Bevacizumab

Escudier hat nach dem sog. französischem Prognosescore die Daten stratifiziert und für die günstige Prognosegruppe einen Überlebensvorteil von 36.1 versus 31.2 Monaten ermittelt. Obgleich der Überlebensvorteil nicht signifikant ist ($p=0.218$), so erscheinen für diese Risikogruppe 4.9 Monate Unterschied beachtlich (Escudier et al.2010). Die Effektivität auf die Tumorprogression von Bevacizumab und IFN ist wissenschaftlich gesichert. Der Effekt ist altersunabhängig bei allerdings einer höheren Rate von Fatigue und Asthenie für die Patienten >65 Jahre. Ein Bezug von Effektivität zum VEGF Spiegel besteht nicht.

Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie basierend auf Temsirolimus scheint möglich, was eine aktuell durchgeführte randomisierte Phase III Studie bedingt, die Temsirolimus in Kombination mit Bevacizumab versus Bevacizumab, Interferon vergleicht. Im Rahmen einer randomisierten 3 armigen Phase II Studie wird die Kombination aus Bevacizumab, Temsirolimus mit Bevacizumab, Interferon und Sunitinib verglichen. Bei insgesamt 171 randomisierten Patienten ist das progressionsfreie Überleben für die Bevacizumab, Interferon behandelten Patienten mit 16.8 Monaten gegen jeweils 8.2 Monate in den beiden anderen Therapiearmen verlängert (Escudier et al.2010). Die Kombination von Sirolimus mit Bevacizumab ist im Rahmen einer Phase I Studie an 28 Patienten geprüft worden. Hier hat sich die Standarddosis von Bevacizumab auch in der Kombination als tolerabel erwiesen (Cohen et al.2011).

Multi Tyrosinkinaseinhibitoren

Sunitinib

Biomarker

Eine Gentranslokation mit Xp11 Translokation signalisiert ein verbessertes Ansprechen auf Sunitinib (Malouf et al.2010). Das Auftreten eines Hypertonus ist ein wichtiges Response Kriterium auf eine Sunitinibtherapie. So besteht ein akut aufgetretener Hypertonus bei 54.8% der Patienten im Gegensatz zu einer objektiven Remission bei nur 8.7% der Patienten ohne Hypertonus unter Sunitinibbehandlung. Noch deutlicher werden die Unterschiede in der Survival Betrachtung (30.9 Monate vs 7.2 Monate). Sollte sich der Hypertonus als einfacher klinisch messbarer Marker für das Ansprechen einer Sunitinib Behandlung bestätigen, so hätte dies Bedeutung für die künftige Therapieplanung (Abel et al.2010). Im Rahmen einer Subgruppe aus der Zulassungsstudie ist der prätherapeutische Plasmalevel von VEGF-A, VEGFR-3 und IL-8 mit dem Gesamtüberleben nach Sunitinib korreliert worden. Hier zeigt sich ein hoher Ausgangswert von VEGF-A und IL-8 als prognostisch ungünstig, wohingegen niedrige VEGFR-3 Werte vorteilhaft sind (Harmon et al.2011).

Studien

eine Nachberechnung unter Berücksichtigung des cross over ist von der Arbeitsgruppe um Motzer vorgenommen worden. Der Log-rank Test belegt nunmehr auch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Sunitinib (HR 0.818, 95% CI, 0.669-0.999, p=0.049, Motzer et al. 2010). Durch Sunitinib kann die Zeit ohne Symptome und ohne Toxizität signifikant im Vergleich zu Interferon alpha verlängert werden (Patil et al. 2010, 4594).

Diskutiert wird die Frage der Dauer einer Therapie nach Auftreten eines Behandlungserfolges. 12 Patienten mit kompletter Remission nach TKI Behandlung haben die weitere Behandlung abgebrochen. 7 Patienten sind bislang krankheitsfrei geblieben und 5 Patienten haben 6 Monate nach Beendigung einen erneuten Progress erlitten. Die dann einsetzende Therapie mit derselben Substanz hat bei 4 von 5 Patienten zu einem erneuten Ansprechen geführt (Johannsen et al. Eur Urol doi:10.1016/j.eururo.2008.10.021).

Die präoperative Gabe von Sunitinib vor Tumornephrektomie ist an 20 Patienten geprüft worden. Grad 3 Toxizitäten haben 6/20 Patienten präoperativ entwickelt. Aus operativer Sicht hat die Vorbehandlung nicht zu vermehrten Komplikationen geführt. Bei 17/20 Patienten ist eine Tumorreduktion (keine PR/CR) beobachtet worden (Hellenthal et al. 2010). Eine dosisreduzierte und kontinuierliche Sunitinibbehandlung wird aktuell mit der Standardtherapie verglichen (Motzer et al. 2011). Hier zeigt sich ein Trend zu Gunsten der Standarddosierung.

Nebenwirkungen/Toxizitäten

Kasuistiken zur Sunitinibtherapie von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion belegen unter Voraussetzung eines sorgfältigen Monitorings keinen Therapieabbruch. Bei ca. der Hälfte der Patienten erfolgt eine Fortführung der Behandlung unter Dosisreduktion (Khan et al. 2010).

Sorafenib

Die Substanz ist ein Multikinaseinhibitor und ist die beim Nierenzellkarzinom erste im Phase III Ansatz geprüfte targetorientierte Substanz. VEGF ermittelt im Serum ist ein für Sorafenib anerkannter Biomarker und hat einen nachgewiesenen prognostischen Wert. Der cut off für VEGF ist bei >131 pg/ml ermittelt worden.

Toxizität und Nebenwirkungen

Beobachtete Toxizitäten sind im randomisierten Vergleich Hautausschläge (30% vs 7%), Hypertonie (8% vs 0%), Hand-Fuß-Syndrom (26% vs 5%). Die Anwendung eines auf Kräutern basierenden Extraktes (LC09) hat im Placebo geführten, randomisierten Vergleich das Hand-Fuß-Syndrom nachhaltig positiv verändert. Im Placebo Arm findet sich ein Ansprechen bei 32.3% der Patienten, wobei LC09 therapierte Patienten in 91.2% der Fälle angesprochen haben. Schmerzen und Lebensqualität der Patienten haben sich signifikant gebessert. (Jia et al. 2011). Interessant ist die Untersuchung zur fehlenden Kardiotoxizität von Sorafenib in der kasuistischen Beschreibung von Patienten mit bekannter Cardiomyopathie (Kamada et Dudek 2010). Desweiteren finden sich kasuistische Darstellungen zur Sorafenibtherapie von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Unter Voraussetzung eines sorgfältigen Monitorings musste bei keinem Patienten die Therapie unterbrochen werden und bei ca. der Hälfte der Patienten erfolgte eine Fortführung der Behandlung unter Dosisreduktion (Khan et al. 2010).

Pazopanib

Pazopanib ist ein oral verfügbarer Multikinase und Angiogenese Inhibitor. Im Plasma ermittelte Biomarker mit prognostischer Bedeutung sind IL-6, HGF, OPN (Liu et al.2011). Im randomisierten Vergleich einer Placebo kontrollierten Studie sind Verträglichkeit und Effektivität von Pazopanib beim lokal fortgeschrittenen und oder metastasiertem Nierenzellkarzinom verglichen worden. Im Rahmen einer 2:1 Randomisierung sind 290 Patienten mit Pazopanib und 145 Patienten mit Placebo behandelt worden. Durch Pazopanib ist das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert worden (9.2 Monate vs 4.2 Monate, $p < 0.0000001$). Der Unterschied ist sowohl für Cytokin vorbehandelte wie bislang unbehandelte Patienten signifikant. Objektive Remissionen sind ebenfalls signifikant häufiger in der Pazopanib Gruppe (30% vs 3%, $p < 0.0000001$, Sternberg et al.2010). Eine Neubewertung der Studie nach Auswertung der cross over Patienten bestätigt die primären Daten (Sternberg et al.2011). Die Aktualisierung der Nebenwirkungen belegt die bekannten Erfahrungen. Grad 4 Nebenwirkungen treten in $< 1\%$ auf. Bei den meisten Nebenwirkungen handelt es sich um Grad $\frac{1}{2}$ Nebenwirkungen wie: Diarrhoe (52%), Hypertonie (40%), Verlust der Haarfarbe (38%), Erbrechen (21%), Appetitlosigkeit (24%, Sternberg et al.2011). Bestätigung finden die Daten im Rahmen einer prospektiven Untersuchung an 155 first line therapierten sowie 70 second line therapierten Patienten. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 52 Wochen. Günstige prognostische Faktoren sind ein guter Allgemeinzustand sowie eine metachrone Metastasierung. Die Nebenwirkungen entsprechen den Angaben aus der Zulassungsstudie (Hutson et al. 2010). Zur Zeit ist eine randomisierte Studie zum Vergleich von Sunitinib mit Pazopanib initiiert. Im second line Ansatz nach Vorbehandlung mit Sunitinib oder Bevacizumab hat Pazopanib ein medianes progressionsfreies Überleben von 9.23 Monaten ($n=44$, Reeves et al.2011).

mTOR Inhibitoren

Temsirolimus

Temsirolimus ist Standardtherapie in der first line Behandlung von Patienten mit einem Hochrisikoprofil und verlängert im Vergleich zu Interferon signifikant das Überleben bei zudem akzeptablem Nebenwirkungsprofil (Staehler et al.2010, Gerullis et al.2010). Die Kombination von Temsirolimus mit Bevacizumab führt bei 46 Patienten in 23% zu einer partiellen Remission und einem mittleren Überleben von 20.6 Monaten. Allerdings ist die Rate von Grad 3-4 Nebenwirkungen mit 61% hoch (Merchan et al.2011).

Eine aktuelle Übersicht über mTOR in der Onkologie findet sich in „mTOR Inhibition-UPDATE 2011, 2. Auflage, Hrsgb. T.Otto, Uni-Med Verlag, 2011“.

Lebensqualität unter Temsirolimus

Die Arbeitsgruppe um Yang hat die Lebensqualitätsdaten der Zulassungsstudie ausgewertet und unter Zugrundelegung validierter Module zur Lebensqualität (EQ-5D, EQ-VAS) einen signifikant verbesserte EQ-5D Index ($p=0.0279$) und EQ-VAS Wert ($p=0.0095$) im Vergleich zu Interferon ermittelt (Yang et al 2010).

Eine objektiv messbare Remission läßt sich in nur 9% der mit Temsirolimus behandelten Patienten beobachten. Im Gegensatz dazu findet sich im randomisierten Vergleich ein um 49% verlängertes Gesamtüberleben. Diese Diskrepanz macht deutlich, dass bisherige Bewertungsmaßstäbe aus der Ära der systemischen Chemotherapie überdacht werden müssen.

Belegt ist im Rahmen der Targettherapie, dass der Nutzen einer Behandlung an klinischen Symptomen der Tumorerkrankung und Toxizitäten abgelesen werden kann.

Die bloße Betrachtung der klinisch messbaren Parameter im Zusammenhang mit einer Temsirolimusbehandlung wie Toxizität und tumorbedingte Symptome macht deutlich, dass unabhängig von bildgebenden Parametern drei völlig unterschiedliche Prognosegruppen definiert werden können. Die beste Prognose haben Patienten ohne klinische Zeichen der Progression und ohne Zeichen einer Toxizität. Diese Zielkriterien werden zunehmend innerhalb und außerhalb von Studien berücksichtigt.

Everolimus

Im Rahmen einer second line Therapie nach Versagen einer Therapie mit Sunitinib/Sorafenib sind die Patienten placebokontrolliert nach einem 2:1 Randomisationsschlüssel mit Everolimus therapiert worden. 272 Patienten haben Everolimus und 138 Patienten ein Placebo erhalten. Hauptzielkriterium ist das progressionsfreie Überleben. 37% (n=101) der mit Everolimus und 65% (n=90) der mit Placebo behandelten Patienten sind progredient geworden. Das mediane progressionsfreie Überleben ist mit 4.0 versus 1.9 Monaten signifikant für die mit Everolimus behandelten Patienten verlängert. Grad $\frac{3}{4}$ Nebenwirkungen sind unter Everolimus in 13% aufgetreten (Stomatitis, Anämie, Asthenie, Hautausschlag). In der Placebogruppe haben 9% der Patienten Grad $\frac{3}{4}$ Nebenwirkungen angegeben. Sekundäres Zielkriterium ist das Gesamtüberleben. Hier kann bei bislang insgesamt 68 verstorbenen Patienten keine Aussage getroffen werden. Aufgrund eines cross over von 80% der Patienten aus der Placebo Gruppe läßt aus methodischen Gründen auch keine Aussage zum Überleben zu. So beträgt durch das cross over das mediane Überleben in der Everolimusgruppe 14.8 Monate vs 14.4 Monate (p=0.162, Motzer et al.2010). Die Aktualisierung der Studiendaten belegt den Progressionsvorteil für die mit Everolimus behandelten Patienten mit nunmehr 4.9 Monaten vs 1.9 Monaten (p<0.001). Der Vorteil besteht für alle Risikogruppen. Eine Subgruppenanalyse alter Patienten (>70 Jahre) belegt den bestehenden Progressionsvorteil (5.1 Monate vs 1.9 Monate) bei allerdings vermehrten Grad $\frac{3}{4}$ Nebenwirkungen (46% vs 5%, Calvo et al.2010). In Bezug auf den Tumor ist die Dosierung von 10mg Everolimus der 5mg Dosierung überlegen (Stein et al.2011). Patienten mit Intoleranz gegen Sorafenib oder Sunitinib (n=50) weisen im Vergleich zur Placebogruppe ein ebenfalls signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben auf (5.5 vs 2.8 Monate, Hutson et al.2011). Zudem signalisiert ein Ansprechen nach Everolimus im Vergleich zu Placebo ein auf 8.4 Monate verlängertes progressionsfreies Überleben (Oudard et al.2011). Die Dosierung von 10mg Everolimus/die hat gegenüber 5mg/die Vorteile im Hinblick auf ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie (Stein et al.2011) Die Kombination von Everolimus mit Sorafenib hat in einer Phase II Studie an 20 Patienten in 20 % Nebenwirkungen (Diarrhoe, Hand Fuß Syndrom, Hypertonie, Hypothyreoidismus und Rash). Weitere 20% der Patienten haben auf die Kombinationsbehandlung angesprochen (Harzstark et al.2011).

Lebensqualität und Nebenwirkungen

Insgesamt kann das Nebenwirkungsprofil von Everolimus im Zusammenhang mit der Schwere der Grunderkrankung sowie der Anzahl vorangegangener Therapien in der Zulassungsstudie als akzeptabel eingestuft werden. Beleg dafür ist die geringe Rate an Therapieabbrüchen und der Vergleich der Lebensqualitätsparameter gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS score.

Trotz einer signifikant höheren Rate unerwünschter Nebenwirkungen im Everolimus-Arm besteht kein negativer Einfluss im Vergleich zur Placebothherapie auf die Lebensqualität. Umgekehrt zeichnet sich unter Everolimus jedoch auch keine verbesserte Lebensqualität ab.

Neue Substanzen

Axitinib

ist second line an 51 Patienten nach Versagen einer Cytokintherapie geprüft worden. Hier beträgt das mittlere Gesamtüberleben nach 5 Jahren 20.6% (Motzer et al.2011). 723 Patienten (Axitinib n=361, Sorafenib n=362) mit metastasiertem Nierenzellkarzinom sind im randomisierten Vergleich mit Sorafenib geprüft worden. Das progressionsfreie Überleben ist nach Axitinib mit 6.7 Monaten vs 4.7 Monaten signifikant verlängert ($p < 0.0001$). Ähnlich ist der Unterschied im Hinblick auf die objektiv messbare Tumorremission (CR/PR, 19.4% vs 9.4%, $p = 0.0001$). Sind die Patienten Cytokin vorbehandelt, so ist der Unterschied mit 12.1 vs 6.5 Monaten, $p < 0.0001$ noch deutlicher. Sind die Patienten Sunitinib vorbehandelt, so ist die Prognose mit einem progressionsfreien Überleben von 4.8 vs 3.4 Monaten schlechter, aber immer noch signifikant zu Gunsten von Axitinib ($p = 0.0107$, Rini et al. JCO:4503,2011). Vorteile hat die Axitinib Therapie im Vergleich zu Sorafenib im Hinblick auf die Lebensqualität, bedingt durch die längere progressionsfreie Zeit (Cella et al.2011).

Tivozanib

Tivozanib ist ein Pan VEGFR Inhibitor und hat im Rahmen einer Phase II Studie eine objektive Ansprechrate von 27% bei einem medianen progressionsfreien Überleben von 11.8 Monaten gezeigt (Bhargava et al ASCO: 4599,2010). Aktuell ist eine Studie im Vergleich zu Sorafenib in der Rekrutierungsphase (Motzer et al.2011). Bei 272 Patienten findet sich ein Ansprechen von 30% bei einer mittleren progressionsfreien Zeit von 11.7 Monaten (Nosov et al.2011).

AMG 386

inhibiert die Angiogenese durch Interaktion mit Angiopoietin 1 und 2. Im Placebo kontrollierten Vergleich zur jeweiligen Kombination mit Sorafenib sowie zur alleinigen AMG 386 Gabe zeigt sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben (Rini et al.2011).

MGN 1601

ist eine allogene Vakzine. Im Rahmen einer Phase I Studie haben sich keine Abbruchkriterien ergeben (Tschaika et al.2011).

Dovitinib (TKI258)

inhibiert die Angiogenese und ist oral verfügbar. Im Rahmen einer Phase II Prüfung an 51 Patienten (RCC,M1,second line) beträgt das Gesamtüberleben 16 Monate bei 8% (4/51) PR (Angevin et al.2011).

Seltene Tumore

Ductus Bellini Karzinome

Die Tumorentität geht von den Sammelrohren aus und entsprechen 0.6% der Nierenkarzinome. Die Prognose ist auf der Basis von 32 Patienten mit einer mittleren Überlebensrate von nur 6.7 Monaten sehr ungünstig. Ein Ansprechen auf eine Systemtherapie ist bislang nicht beobachtet worden (Stahler et al.2010).

Papilläre Nierenzellkarzinome, chromophobe Nierenzellkarzinome

29 Patienten sind bei metastasierter Erkrankung mit Sunitinib behandelt worden (4 Patienten mit chromophobem RCC). 11 Patienten haben eine PR gezeigt, die für 12.7 Monaten Bestand hat. Die mediane Zeit bis zum Progress ist mit 6.4 Monaten ermittelt worden. Temsirolimus hat bei chromophoben metastasierten RCC zu einem Ansprechen bei 25% der Patienten geführt (Paule et Brion 2011).

Sarcomatoide Nierenzellkarzinome

39 Patienten sind in eine Phase II Studie eingeschlossen worden. Die Therapie besteht aus einer Kombination von Doxorubicin und Gemcitabine. 1/39 Patienten hat eine CR und 5/39 Patienten haben eine PR aufgewiesen. Mit 10/39 Grad 3 und 4/39 Grad 4 Toxizitäten ist das Nebenwirkungsspektrum moderat (Haas et al.2011). Eine Kasuistik an 3 Patienten hat eine PR bei 1 Patienten erbracht, die für 14 Monate Bestand hat. Ein weiterer Patient ist unter Temsirolimus für nunmehr 7 Monate ohne Progression (Areses et al.2011).

Wertung

- Die alleinige Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist Vergangenheit.
- Beim metastasierten Nierenzellkarzinom verlängern Temsirolimus, Sunitinib und Sorafenib sowohl das Gesamtüberleben wie das progressionsfreie Überleben.
- Bevacizumab +I FN und Pazopanib haben positiven Einfluss auf das progressionsfreie Überleben bei metastasierter Grunderkrankung.
- Die first line Therapie der Wahl bei poor risk Patienten ist die Behandlung mit Temsirolimus.
- Die first line Therapie der Wahl bei low & intermediate risk Patienten ist die Behandlung mit Sunitinib oder Pazopanib oder Bevacizumab+IFN.
- Everolimus oder Axitinib verlängern im second line Ansatz das progressionsfreie Überleben.
- Neo-adjuvante Therapiekonzepte können bislang außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Literatur

Abel EJ et al. Does targeted therapy result in reliable and meaningful primary tumor downstaging in patients with metastatic renal cell carcinoma? ASCO 318,2010.

Abel EJ et al. Identifying the risk of disease progression after surgery for localized renal cell carcinoma. BJU Intern doi:10.1111/j.1464-410x,2010.

Abel EJ et al. Primary Tumor Responce to Target Agents in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: EUR UROL 59:10-15,2011.

Aitchison M et al. Final results from an EORTC/NCRI randomized phase III trial of adjuvant IL-2,IFNa,5-FU in patients with a high risk of relapse after nephrectomy for RCC. ASCO:4505,2011.

Angevin E et al. A phase II study of dovitinib, an FGFR and VEGFR inhibitor in patients with advanced or metastatic RCC. ASCO:4551,2011.

Areses MC et al. Temsirolimus in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. Med Oncol PMID:21560067,2011

Baumunk D et al. Expression of PDK-1 and DJ-1/PARK7 in renal cell carcinoma and its association with pathology outcome. EAU:571,2010.

Bellmunt J et al. Metronomic therapy-new option for advanced kidney cancer. *Lancet Oncology*, in press.

Benway et al. Robot-Assisted Partial Nephrectomy: An International Experience
Eur. Urol. 2010, Jan 22

Bex A et al. Integrating Surgery with Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma. *EUR UROL* 58:819-828,2010

Breau et al. Outcome of stage T2 or greater renal cell cancer treated with partial nephrectomy
J. Urol. 183(3), 903-908, 2010.

Bruce A et al. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol* Doi10.1007/s12032-011-9922-z

Bruyère F et al. VEGF Polymorphisms are Associated With an Increasing Risk of Developing Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 184:1273-1278,2010

Calvo E et al. Everolimus in RECORD-1 elderly patients with metastatic renal cell carcinoma and management of related adverse events. *EAU:97*,2010.

Cella D et al. Patient reported outcomes in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second line therapy for mRCC. *ASCO:4504*,2011.

Choi JD et al. Renal Damage Caused by Warm Ischaemia During Laparoscopic and Robot-Assisted Partial Nephrectomy. *EUR UROL* 58:900-905,2010

Choieiri TK et al. The Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy. *J Urol.* 185:60-66,2011

Clark MA et al. Chronic Kidney Disease Before and After Partial Nephrectomy. *J Urol* 185:43-48,2011

Cohen EE et al. A phase I study of sirolimus and bevacizumab in patients with advanced malignancies. *Eur J cncr* PMID:21439817, 2011

Dancer JY et al. Expression of Galectin-3 in Renal Neoplasms: A Diagnostic, Possible Prognostic Marker. *J Urol* 184:895-900,2010

Deshmukh SM et al. Percutaneous renal mass biopsy: If they are positive, they are positive, but if they are negative, be careful! *AUA:704*,2011.

Di Lorenzo G et al. Third-Line Sorafenib After Sequential Therapy With sunitinib and mTOR Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *EUR UROL* 58:906-911,2010

Di Lorenzo G et al. Toxicities of Targeted Therapy and Their Management in Kidney Cancer. *EUR UROL* 59:526-540,2011

Dulabon LM et al. Multi-Institutional Analysis of Robotic Partial Nephrectomy for Hilar Versus Nonhilar Lesions in 446 Consecutive Cases. *EUR UROL* 59:325-330,2011

Escudier BJ et al. Analysis of prognostic risk categories in the phase III AVOREN trial of first line Bevacizumab plus IFN in patients with metastatic renal cell carcinoma: French prognostic scoring system. *ASCO:417*,2010.

Filson C et al. Short term and off label use of oral targeted therapy for patients with renal cell carcinoma. *J.Urol* 183(4):345,2010.

Filson CP et al. Initial Patterns of Care With Oral Targeted Therapies .

DOI:10.1016/j.urol.2010.11.003

Gill IS. et al. Small renal mass. NEJM 362:624-634,2010.

Gore ME et al. IFNa versus combination therapy with IFNa,IL-2 and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma : an open labled randomised trial. Lancet 375:641-648,2010.

Gupta GN et al. Oncological Outcomes of Partial Nephrectomy for Multifocal Renal Cell Carcinoma Greater Than 4 cm. J Urol 184:59-63,2010

Haas NB et al . A Phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802 Med Oncol PMID: 21298497,2011.

Harmon CS et al. Circulating protein biomarkers of sunitinib and interferon a efficacy in treatment naïve patients with mRCC. ASCO:10525,2011.

Harzstark AL et al. A phase I study of everolimus and sorafenib for matastatic clear cell renal cell carcinoma. cncrdoi: 10.1002/cncr.25931,2011

Hutson TE et al. Efficacy and Safety of Pazopanib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma.J Clin Oncol 28:475-480,2010

Hutson TE et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma.J Clin Oncol 29(7):312,2011.

Jia L et al. Randomized multicenter phase II trial of compound chinese herbal extract LC09 versus placebo for external treatment of hand foot syndrome induced by anticancer therapy. ASCO:9049,2011.

Johnson T et al. CRP-based classification of localized renal cell carcinoma patients into low, intermediate, and high risk of mortality. AUA:1660,2011.

Johnson T et al. Intratumoral CRP as a biomarker of prognosis in localized renal cell carcinoma. AUA:1661,2011.

Inman BA et al. Is a Tumor Response Important for Renal Carcinoma? EUR UROL 59:1617,2011

Kamada P et al. Sorafenib therapy for metastatic renal carcinoma in patients with low cardiac ejection fraction. Cancer Investigation 1-4,2010.

Karam JA et al. Metastasectomy After Targeted Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. J Urol. 185:439-444,2011

Karam JA et al. The Dark Side of Targeted Therapy.EUR UROL 59:541-542,2011

Khan G et al. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. Annals of Oncology, in press.

Kijvikai K et al. A Simple, Effective Method to Create Laparoscopic Renal Protective Hypothermia. J Urol. 184:1861-1866,2010

Klarenbach S et al. Adverse Renal Outcome in Subjects Undergoing Nephrectomie. EUR UROL 59:333-339,2011

Kroeze SGC et al. Accelerated growth of renal carcinoma cells after radiofrequency ablation : an animal study. EAU:761,2010.

Lane BR et al. Renal Functional Outcomes After Partial Nephrectomie With Extended Ischemic Intervals are Better Than After Radical Nephrectomie. J Urol 184:1286-1290,2010

Lee J et al. Multicenter prospective phase II study of sunitinib in non-clear cell type renal cell

carcinoma. J Clin Oncol 29(7):325,2011

Lifshitz DA et al. Laparoscopic Partial Nephrectomy for Tumors Larger Than 4 cm. J Urol. 24:49-55,2010.

Liu Y et al. Circulating baseline plasma cytokines and angiogenic factors as markers of tumor burden and therapeutic response in a phase III study of pazopanib for mRCC. ASCO:4553,2011.

Lowrance WT et al. Complications After Radical and Partial Nephrectomy as a Function of Age. J Urol. 183:1725-1730,2010

Malouf GG et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma: a report from the juvenile RCC network. Annals of Oncology 10.1093/annonc/mdq029,2010.

Maroto JP et al. Drug -Related Pneumonitis in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol PMID:21444868,2011

Matthew N et al. Surgical Management of Bilateral Synchronous Kidney Tumors. JUrol 184:865-872,2010.

Merchan JR et al. Final phase II safety and efficacy results of study MC0452:Phase I/II trial of CCI 779 and bevacizumab in advanced RCC. ASCO:4548,2011.

Minervi A et al. Local recurrence after simple tumor enucleation for renal cell carcinoma: results of a prospective single center study. EAU:443,2010.

Morrissey JJ et al. Urinary biomarkers for the early diagnosis of kidney cancer. Mayo Clinic Proceedings 85(5),2010.

Mottrie et al. Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. Eur. Urol. 2010.

Motzer RJ et al. A phase III, randomized, controlled study to compare tivozanib with sorafenib. J Clin Oncol 29(7):310,2011

Motzer RJ et al. Phase III Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer DOI10.1002/cncr.25219,2010

Motzer RJ et al. Random phase II multicenter study of the efficacy and safety sunitinib on the 4/2 versus continuous dosing schedule as first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 29(7):308,2011.

Motzer RJ et al. Axitinib second line therapy for mRCC: Five year overall survival data from a phase II trial. ASCO:4547,2011.

Nicholas J et al. Prospective Clinical Trial of Preoperative Sunitinib in Patients With Renal Cell Carcinoma. J Urol.184:859-864,2010

Novara G et al. Factors Predicting Health-Related Quality of Life Recovery in Patients Undergoing Surgical Treatment for Renal Tumors. EUR UROL 57:112-122,2010.

Nosov D et al. Final analysis of the phase II randomized discontinuation trial of tivozanib versus placebo in patients with mRCC. ASCO:4550,2011.

Oudard S et al. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. EAU:719,2011

Ohno Y et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Recurrence. J Urol 184:873-878,2010

Paglino C et al Sequencing or not sequencing multikinase inhibitors in kidney cancer. Oncol Rev

4:1-3,2010

Paule B et al. Temsirolimus in metastatic chromophobe renal cell carcinoma after interferon and sorafenib therapy. *Anticncr Res* 31(1):331.3,2011

Porta C et al. *European Journal of Clinical & Medical Oncology.EJCMO* 2:(4),2010

Pouliot F et al. Contemporary Management of Renal Tumors With Venous Tumor Thrombus. *J Urol* 184:833-841,2010

Powles T et al. Presurgical sunitinib in metastatic clear cell cancer : surgical safety and effect on the primary tumor. *EAU*:101,2010.

Ravaud A. et al. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma. *Oncol.* PMID: 21346038,2011.

Reeves JA et al. Pazopanib in patients with metastatic RCC previously treated with sunitinib or bevacizumab. *ASCO*:4659,2011.

Rini BI et al. AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 29(7):309,2011

Rini BI et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma? *ASCO*:312,2010.

Rini BI et al. Axitinib versus Sorafenib as second line therapy for metastatic renal cell carcinoma : Results of phase III AXIS trial. *ASCO* :4503,2011.

Schmidbauer JR et al. Imprint cytology: an alternative to frozen section diagnosis in renal tumors removed by partial nephrectomies. *EAU*:296,2010.

Smaldone M et al. Has a minimal invasive approach become more important than nephron preservation in the management of the clinically localized renal mass ? *AUA* :66,2011.

Smaldone M et al. Characteristics of small renal masses progressing to metastases while under observation : A pooled analysis. *AUA* :1663,2011.

Staehler M et al. Profile of Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Onco Tar and Ther* 3:191-196,2010

Stein A et al. Dynamic tumor modelling of the RECORD-1 phase III trial of everolimus quantifies relationship between dose and tumor. *EAU*:728,2011.

Stein A et al. Quantifying the effect of everolimus on both tumor growth and new metastases in mRCC. *ASCO*:4602,2011.

Sternberg CN et al. a randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib. *J Clin Oncol* 29(7):313,2011

Sun M et al. Age-Adjusted Incidence, Mortality and Survival Rates of Stage-Specific Renal Cell Carcinoma in North America. *EUR UROL* 59:135-141,2011

Thompson RH et al. Every Minute Counts When the Renal Hilum Is Clamped During Partial Nephrectomie. *EUR UROL* 58:340-345,2010

Thompson RH et al. Comparison of Warm Ischemia Versus No Ischemia During Partial Nephrectomy on a Solitary Kidney. *EUR UROL* 58:331-336,2010

Touijer K et al. The Expanding Role of Partial Nephrectomy: A Critical Analysis of Indications, Results and Complications. *EUR UROL* 57:214-222,2010

Tschaika M et al. Preliminary safety results of an ongoing phase I/II clinical study of MGN1601, a

tumor vaccine comprising allogeneic, gene-modified, and irradiated tumor cells. J Clin Oncol 29(7):392,2011

Van Poppel H et al. A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase III Study. EUR UROI 59:543-552,2011

Vickers MM et al. Clinical Outcome in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients After Failure of Initial Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy. doi:10.1016/ J Urol.2009.12.031

Weikert S et al. Sequential use of temsirolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. EAU:95,2010.

Wollenberg A et al. Kutane Nebenwirkungen der Multikinaseinhibitoren Sorafenib und Sunitinib. Hausarzt 61:662-667,2010

Yang S et al. Quality of life with temsirolimus. Br J Cancer, in press.

You D et al. The Value of Cytoreductive Nephrectomie for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy. J Urol. 185:54-59,2011

Die internationalen Leitlinien der European Association of Urology zum Nierenzellkarzinom finden sich in der aktualisierten Fassung unter www.uroweb.org