

- ▶ **Active Surveillance** hat sich als therapeutische Strategie für kleine Nierentumoren bei Patienten etabliert, bei welchen die Risiken einer chirurgischen Behandlung den onkologischen Benefit einer Resektion überwiegen.
- ▶ Ein signifikanter Anteil der Nierentumoren unter aktiver Überwachung zeigt im Laufe der Zeit **kein Nettowachstum**. Von den in der Literatur beschriebenen Tumoren ohne Nettozuwachs sind keine metastasiert.
- ▶ Bislang sind die Erkenntnisse für die **Wirksamkeit von aktiver Überwachung** verglichen mit chirurgischer Exzision und Ablation begrenzt.
- ▶ Während die Rolle von perkutanen Nierenbiopsien bei der Behandlung von kleinen Nierentumoren umstritten ist, gibt es einen klaren **Stellenwert für ausgewählte Patienten**, welche eine aktive Überwachung in Betracht ziehen oder mit aktiver Überwachung behandelt werden.



Die wachsende Bedeutung der aktiven Überwachung bei kleinen Nierentumoren

Mit erhöhter Verwendung von routinemäßigen Schnittbildverfahren während der letzten 20 Jahre stieg die Rate der zufällig diagnostizierten Nierentumoren deutlich an. Diese hat zu einer Verschiebung der dokumentierten Tumorstadien Richtung lokal begrenzter Nierentumoren im Frühstadium geführt.^{1, 2} Obwohl die chirurgische Exzision die Standardtherapie für die Behandlung von lokal begrenzten Nierentumoren bleibt, gibt es zunehmend Evidenz und Erkenntnisse, dass kleine Nierentumoren häufig niedriggradige Malignitäten sind, von welchen 20–30 % von gutartiger Histologie sind.^{3, 4} Trotz der steigenden Behandlungsraten, welche die zunehmende Diagnoserate widerspiegeln, steigt die Mortalität bei Nierenkrebs kontinuierlich an. Dieses Phänomen ist bekannt als „treatment disconnect“.⁵ Ein aktueller Bericht legt nahe, dass die Imputation bzw. Verzerrung durch fehlende Daten zur Tumorgöße und eine Anpassung an steigende Inzidenzraten zumindest teilweise das Phänomen des „treatment disconnect“ erklären könnten.⁶ Dies impliziert die Tatsache, dass ein Anstieg an Tumorbehandlungen nicht die Mortalität senkt und dass ein Anteil der kleinen Nierentumoren indolente Tumoren darstellt, welche keinen chirurgischen Eingriff benötigen.

Konkurrierende Mortalitätsrisiken

Mit steigender zufälliger Erkennungsrate steigt auch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.⁷ Da ältere Patienten oft an zusätzlichen medizinischen Erkrankungen leiden, welche das Überleben beeinflussen, ist es für eine gemeinsame Entscheidungsfindung notwendig, konkurrierende Mortalitätsrisiken zu quantifizieren. Mithilfe von SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology, and End Results), haben Hollingsworth und Kollegen berichtet, dass bei Patienten über 70 Jahre und bei Tumorgößen von 4 cm oder größer die krebspezifische 5-Jahres-Mortalitätsrate 5,3 % beträgt und die Mortalität durch weitere Risikofaktoren 28,2 %.⁸ Durch die Anwendung von verknüpften SEER-Medicare-Datensätzen und Anpassung an die Belastung durch Komorbiditäten haben Kutikov und Kollegen gezeigt, dass Patienten mit lokal begrenzten, chirurgisch behandelten Nierenzellkarzinomen niedrigere krebspezifische Mortalitätsraten im Vergleich zu konkurrierenden Mortalitätsursachen hatten, nach 3 (4,7 % gegen 10,9 %), 5 (7,5 % gegen 20,1 %) und 10 (11,9 % gegen 44,0 %) Jahren.⁹ Des Weiteren war die krebspezifische Mortalität in einer großen institutionellen Kohorte von 537 Patienten im Alter von

75 Jahren oder älter mit einem Tumorleiden im Stadium 1 niedriger als die Gesamtmortalität, unabhängig von der Behandlungsart (Operation oder Observation). Das wohl interessanteste Ergebnis dieser Studie war, dass die krebspezifische Mortalität von Patienten, die abwartend therapiert wurden, während eines Nachsorgezeitraums von fast 4 Jahren nur 5,8 % betrug. Diese und weitere Erkenntnisse empfehlen, dass eine Reevaluation des derzeitigen Therapieparadigmas kleiner Nierentumoren notwendig ist. Ebenso spiegeln neueste Aktualisierungen der bestehenden Leitlinien den entstehenden Konsens wider, dass die Therapie hinsichtlich weiterer Mortalitätsfaktoren an das Malignitätspotenzial angepasst werden sollte.^{10, 11}

Behandlung kleiner Nierentumoren mit aktiver Überwachung

Die aktive Überwachung umfasst einen anfänglichen Beobachtungszeitraum zur Bestimmung der Tumorkinetik und der optimalen Kandidaten für langfristige Überwachung gegenüber einem späteren Eingriff und hat sich als anerkannte therapeutische Strategie für Patienten mit kleinen Nierentumoren erwiesen, bei welchen die Risiken einer Operation die onkologischen Vorteile einer Resektion



Univ.-Prof. Dr.
Shahrokh F. Shariat



Dr. Dong-Ho
Mun

Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien

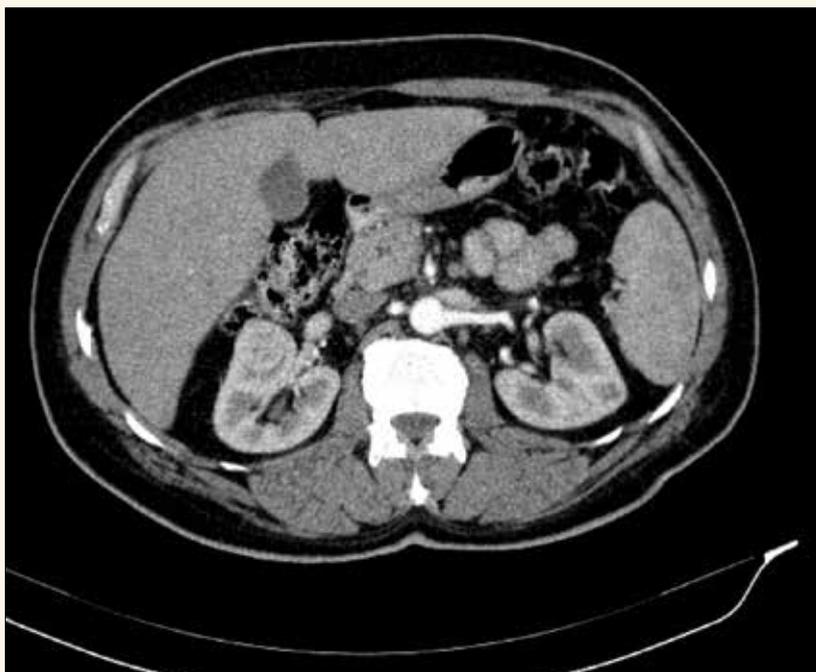
überwiegen.^{9, 12} Die vorhandene Literatur, welche die langfristigen onkologischen Ergebnisse von abwartend therapierten Nierentumoren dokumentiert, ist spärlich. Existierende metaanalytische Daten berichten bestenfalls von mittelfristigen Entwicklungs- und Überlebensdaten. Dadurch werden optimale Ergebnisse, welche die Wirksamkeit aktiver Überwachung bewerten, auf klinische oder radiografische Progression der Krankheiten und den Nachweis von Metastasen zurückgeführt. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die vorhandene Evidenzbasis (a) historische Kohorten umfasst, in welchen Patienten mit kleinen Nierenmassen untersucht wurden, die sich im Verlauf einem späteren Eingriff unterzogen haben, (b) eine Reihe von retrospektiven Daten zu Patienten enthält, die sich bewusst einer aktiver Überwachung unterzogen haben, und (c) prospektive Datenreihen unter Verwendung exakter Definitionen der aktiven Überwachung und Tumorprogression beinhaltet.

Die Tumorgöße ist ein gut erforschter und der am einfachsten zu messende Indikator für das Malignitätspotenzial der Nierentumoren. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen dem maximalen Tumordurchmesser und den Malignitätsmerkmalen zum Zeitpunkt der chirurgischen Resektion gibt, einschließlich klarzelliger Histologie,¹³ fortgeschrittenen Tumorgades³ und Metastasierung.¹⁴ Die Wachstumskinetik kleiner Nierentumoren, welche initial über einen gewissen Zeitraum beobachtet wurden, ist ausführlich dokumentiert. Metaanalysen und gepoolte Analysen mit mittelfristigen Verlaufskontrollen (weniger als 5 Jahre) berichten von jährlichen linearen Wachstumsraten von 0,28 bis 0,31 cm^{15, 16} sowie von einem großen Anteil an Nierentumoren (ca. 10 bis 25 %), welche im Laufe der Zeit nicht wachsen oder schrumpfen.¹⁷

Obwohl bislang keine Studie über den Zusammenhang zwischen linearer Wachstumsrate und anfänglichem maxi-

malem Tumordurchmesser, Histologie oder Komplexität des Tumors berichtet, haben dagegen individuelle retrospektive Studien Zusammenhänge zwischen der linearen Wachstumsrate und der Tumorkomplexität,¹⁸ der zunehmenden Dauer einer aktiven Überwachung¹⁹ und der Symptompräsentation gezeigt.²⁰ Da die Mehrheit der Studien und Metaanalysen nicht in der Lage war, diese Zusammenhänge zu replizieren, bleiben die Prädiktoren des Tumorwachstums während einer Überwachung unklar. Obwohl der Anteil der Patienten in der Literatur, die sich letztendlich einem verzögerten Eingriff unterziehen, gering ist, bleiben die meisten von ihnen für Nephron-schonende Eingriffe (nephron-sparing surgery) geeignet. Crispin et al. berichten, dass mehr als 75 % einer institutionellen Kohorte von 87 Tumoren, bei welchen nach einem Minimum von 12 Monaten der Überwachung die Indikation zur Chirurgie gegeben war, Nephron-schonenden Eingriffen unterzogen wurden.²¹

Die Progressionsraten nach einem Zeitraum der aktiven Überwachung variieren je nachdem, wie Progression definiert ist. In modernen prospektiven Kohorten mit klar bestimmten Eignungskriterien^{22, 23} beträgt die klinische Progressionsrate, definiert als klinische Progression des Tumorstadiums (von cT1a zu cT1b), als schnelles Wachstum oder als Manifestation von Symptomen, etwa 16 %. Derzeit gibt es zwei große prospektiv geführte Register für kleine Nierentumoren, die ihre Ergebnisse veröffentlicht haben. Das kanadische Renal Cell Carcinoma Consortium definiert Progression als Anstieg des maximalen Tumordurchmessers auf 4 cm oder größer, als Verdopplung des Tumolvolumens innerhalb von 12 Monaten oder weniger, oder als Entwicklung von Metastasen.²³ Von 209 Tumoren sind nur 11,9 % lokal fortgeschritten, und bei nur zwei Patienten (1,1 %) kam es zu einer Metastasierung. Die Studie „The Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses“, eine amerikanische multizentrische Kohorte,



Quelle: Case courtesy of Dr Ahmed Abd Rabou, Radiopaedia.org, rID: 50396

Abb.: Nierenzellkarzinom, Stadium T1a

„Derzeit ist das klinisch signifikanteste Ergebnis der aktiven Überwachung das Risiko für die Metastasierung der Erkrankung. Das Risiko der Metastasierung während der aktiven Überwachung wird wahrscheinlich durch einen Mangel an Compliance der Patienten und das Vorhandensein von nichtdiagnostizierten Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der kleinen Nierentumoren beeinflusst.“

definiert Progression als lineare Wachstumsrate größer als 0,5 cm pro Jahr, als einen maximalen Tumordurchmesser größer als 4 cm oder Hämaturie in der Anamnese.²² Von 223 Patienten erfüllten 36 (16 %) die Kriterien der Progression (die Mehrheit aufgrund der linearen Wachstumsrate), und keine Patienten entwickelten Metastasen. Zusätzlich erhielten 21 Patienten (9,4 %) mit aktiver Überwachung einen späteren Eingriff; davon 71 % aufgrund von Patientenpräferenz, was im Einklang mit bestehenden gepoolten Daten steht, welche berichten, dass Patientenpräferenz den Entschluss zum späteren Eingreifen bei 57 % der Patienten beeinflusst hat.¹⁶ Derzeit ist das klinisch signifikanteste Ergebnis der aktiven Überwachung das Risiko für die Metastasierung der Erkrankung. Das Risiko der Metastasierung während der aktiven Überwachung wird wahrscheinlich durch einen Mangel an Compliance der Patienten und das Vorhandensein von nichtdiagnostizierten Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der kleinen Nierentumoren beeinflusst. Die veröffentlichten Metastasierungsraten für kleine Nierentumoren während aktiver Überwachung mit mittelfristiger Nachsorge belaufen sich auf 5,7 %.²⁴ Nach Ausschluss von Studien, in denen reglementierte aktive Über-

wachungsprotokolle nicht verwendet wurden, liegt sie allerdings im Bereich von 1 bis 2 %.^{16, 22, 23}

In einer gepoolten Kohorte von 936 kleinen Nierentumoren waren Patientenalter, initialer und finaler maximaler Tumordurchmesser sowie die lineare Wachstumsrate in univariaten Analysen Prädiktoren für eine Metastasierung.¹⁶ Entscheidend war zudem, dass die Dauer der aktiven Überwachung kein Prädiktor für eine metastatische Fortschreitung ist. Bei Patienten mit Tumoren von weniger als 3 cm, keinem Nettowachstum, einer Wachstumsrate von weniger als 0,1 cm pro Jahr und Dauer der aktiven Überwachung von weniger als 9 Monaten wurden keine Metastasierungen dokumentiert. Basierend auf diesen Daten stellt sich eine anfängliche Phase der aktiven Überwachung, um die Tumorstadiumskinetik zu definieren und die bestmöglichen Patienten für einen späteren Eingriff zu bestimmen, als ein sicheres therapeutisches Konzept dar.

Optimierung aktueller aktiver Überwachungsstrategien

Bislang ist die vorhandene Evidenzbasis, welche die Wirksamkeit von aktiver Überwachung im Vergleich zu chirurgi-

scher Entfernung und Ablation unterstützt, begrenzt.²⁵ Der Mangel an genau definierten Auswahlkriterien und standardisierten Überwachungsprotokollen schränkt die Ergebnisse institutioneller Kohorten-Daten in ihrer Aussagekraft ein. Zudem sind vergleichbare Effektivitätsbewertungen, welche Beobachtungsdaten verwenden, durch den Umstand verzerrt, dass nicht ausreichend zwischen aktiver Überwachung und Beobachten und Abwarten (Watchful Waiting) differenziert wird.^{26, 27} Im unwahrscheinlichen Fall einer fehlenden klinischen Studie ist eine prospektive Evaluation unter Verwendung vorab festgelegter Teilnahme-kriterien und Überwachungsstrategien in einer adhärennten Patientenpopulation erforderlich, um den objektiven Nutzen aktiver Überwachung aufzuzeigen. Es gibt derzeit drei registrierte klinische Studien (zwei mit veröffentlichten Daten und NCT02204800), welche positiv zu bewerten sind, und fortführende Berichte werden gespannt erwartet.^{22, 23} Der Stellenwert der perkutanen Nierentumor-Biopsie bei der Behandlung kleiner Nierentumoren ist umstritten, aber die Biopsie spielt klar eine Rolle bei ausgewählten Patienten, welche eine aktive Überwachung in Betracht ziehen oder bereits mit aktiver Überwachung behandelt werden. Die Nierentumor-Biopsie wurde anfänglich wegen der Gefahr von Blutungen oder Tumorstreuung abgelehnt, doch Verbesserungen der Biopsietechnik haben dazu geführt, dass die Anwendung durchgehend sicher und genau ist.²⁸ Eine aktuelle Metaanalyse von 5.228 Patienten, die einer Nierentumor-Biopsie unterzogen wurden, berichtete über eine Übereinstimmungsrate von 96 % für die histologische Bestätigung der Malignität. Allerdings waren die Übereinstimmungs-raten für Tumorstadien weniger zuverlässig (67 %).²⁹ Ball et al. nehmen an, dass der Übereinstimmungsgrad durch intratumorale Heterogenität in kleinen Nierentumoren erklärt werden kann, besonders jenen mit überwiegend hochgradigen Anteilen.³⁰ Befürworter der Durchführung einer Biopsie bei sämtlichen kleinen Nierentumoren richten ihr Augenmerk auf die Möglichkeit, Patienten anhand von Biopsieresul-

taten einer Risikostratifizierung zu unterziehen. Wenn man jedoch anerkennt, dass eine Biopsie wahrscheinlich nicht die ursprüngliche Behandlungsstrategie älterer Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten, welche eine schlechte Operabilität aufweisen, ändern wird, wäre ein alternativer Ansatz, die Nierentumor-Biopsie für jene Patienten vorzubehalten, die im Laufe der Zeit eine positive Wachstumskinetik vorweisen. Da gutartige Läsionen auch eine positive Wachstumskinetik aufweisen,^{28, 31} könnten Nierentumor-Biopsien bei Patienten mit schlechter Operabilität dazu verwendet werden, ihre Erkrankung idealerweise entweder mit fortlaufender aktiver Überwachung oder Tumorablation zu behandeln.³²

Angesichts der invasiven Art der Nierentumor-Biopsie gibt es ein zunehmendes Interesse, die Histologie und das Tumorstadium anhand radiografischer Eigenschaften zu bestimmen. Kutikov et al. haben durch ihre Forschung über die Verbindung zwischen der anatomischen Komplexität und der Malignität des Tumors ein klinisches Nomogramm mit einem Nephrometrie-Score entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit von Malignität bzw. hochmaligner Pathologie für kleine Nierentumoren zu quantifizieren.³³ Trotz externer Validierung durch eine institutionelle Kohorte³⁴ hat eine Metaanalyse zusammengesetzter Modelle, welche die Wahrscheinlichkeit

von Malignität vorhersagen, ergeben, dass die einzigen Prädiktoren von Malignität zunehmende Tumorgröße und männliches Geschlecht waren. Dagegen haben Nephrometrie, c-Index und präoperative Aspekte sowie Dimensionen, welche für die anatomische Klassifizierung verwendet werden, eine begrenzte prädiktive Funktion.

Es zeigen sich vielversprechende Fortschritte in der nuklearmedizinischen Bildgebung bezüglich der histologischen Differenzierung von Nierentumoren, auch wenn nicht kommerziell verfügbar. In einer offenen, multizentrischen Studie haben Divgi et al. berichtet, dass Iod-124-Girentuximab-PET/CT verwendet werden könnte, um Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom präzise zu identifizieren.³⁵ Des Weiteren haben Forscher der Johns-Hopkins-Universität vor Kurzem die Rolle von Technetium-(99mTc-)Sestambi-Scans bei der Identifizierung von onkozytischen Neoplasien untersucht.³⁶

Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass Nomogramme und nuklearmedizinische Bildgebung das aktuelle Behandlungsschema der aktiven Überwachung ändern werden, kann durchaus angenommen werden, dass sie in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen werden: insbesondere bei Tumorpatienten mit nicht aussagekräftigen Biopsien, die eine rasche Wachstumskinetik aufweisen.

Zusammenfassung

Die aktive Überwachung zur Bestimmung der Tumorwachstumskinetik ist eine geeignete anfängliche Behandlungsstrategie bei älteren Patienten sowie Patienten mit Komorbiditäten und zufällig entdeckten kleinen Nierentumoren. Sie ist eine optionale Vorgehensweise für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten, die eine lokale Behandlung vermeiden möchten. Durch den Mangel von Evidenzen ersten Grades sind exakt definierte Eignungskriterien, strenge Überwachungsschemata und genaue Befolgung dieser durch die Patienten entscheidend, um onkologische Ergebnisse zu dokumentieren und optimale Kandidaten für ein späteres Eingreifen zu ermitteln.

Der Stellenwert der Nierentumor-Biopsie wächst, und es gibt eine Debatte über die Rolle der Biopsie für alle Patienten unter aktiver Überwachung. Obwohl die lineare Wachstumsrate der wahrscheinlich klinisch nützlichste Prädiktor für das Risiko einer Metastase ist, besteht weiterhin kein Konsens bezüglich Kriterien für ein späteres Eingreifen. Gepoolte und prospektive Krebsregisterdaten berichten von niedrigen Metastasierungsraten bei Tumoren, die mit kurz- und mittelfristiger Nachsorge behandelt wurden. Mit der Entwicklung dieser prospektiven Daten wird die Rolle der aktiven Überwachung bei der Behandlung kleiner Nierentumoren genauer bestimmt. ■

1 Chow WH et al., *Jama* 1999; 281:1628–31

2 Kane CJ et al., *Cancer* 2008; 113:78–83

3 Frank I et al., *J Urol* 2003; 170:2217–20

4 Remzi M et al., *J Urol* 2006; 176:896–9

5 Hollingsworth JM et al., *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1331–4

6 Smaildone MC et al., *Med Care Epub* 2016 Nov 4

7 Luciani LG et al., *Urology* 2000; 56:58–62

8 Hollingsworth JM et al., *Cancer* 2007; 109:1763–8

9 Kutikov A et al., *J Urol* 2012; 188:2077–83

10 Campbell SC et al., *J Urol* 2009; 182:1271–9

11 Ljungberg B et al., *Eur Urol* 2015; 67:913–24

12 Kutikov A et al., *J Clin Oncol* 2010; 28:311–7

13 Rothman J et al., *J Urol* 2009; 181:29–33; discussion 33–24

14 Kunkle DA et al., *J Urol* 2007; 177:1692–6; discussion 1697

15 Chawla SN et al., *J Urol* 2006; 175:425–31

16 Smaildone MC et al., *Cancer* 2012; 118:997–1006

17 Kunkle DA et al., *J Urol* 2007; 177:849–53; discussion 853–44

18 Mehrazin R et al., *Urol Oncol* 2015; 33:167.e7–12

19 Abouassaly R et al., *J Urol* 2008; 180:505–8; discussion 508–9

20 Schiavina R et al., *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13:e87–92

21 Crispin PL et al., *Cancer* 2008; 112:1051–7

22 Pierorazio PM et al., *Eur Urol* 2015; 68:408–15

23 Jewett MA et al., *Eur Urol* 2011; 60:39–44

24 Abou Youssef T et al., *Cancer* 2007; 110:1010–4

25 Pierorazio PM et al., *J Urol* 2016; 196:989–99

26 Sun M et al., *Eur Urol* 2014; 65:235–41

27 Smaildone MC et al., *J Clin Oncol* 2014; 32(suppl 4; abstr 444)

28 Richard PO et al., *Eur Urol* 2015; 68:1007–13

29 Marconi L et al., *Eur Urol* 2016; 69:660–73

30 Ball MW et al., *J Urol* 2015; 193:36–40

31 Bhatt JR et al., *Eur Urol* 2016; 70:85–90

32 Kutikov A et al., *Eur Urol* 2016; 70:403–6

33 Kutikov A et al., *Eur Urol* 2011; 60:241–8

34 Ball MW et al., *Urol Oncol* 2015; 33:112.e119–4

35 Divgi CR et al., *J Clin Oncol* 2013; 31:187–94

36 Gorin MA et al., *Eur Urol* 2016; 69:413–6