



Nierenzell- karzinom

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge

Autoren:

H. W. Wechsel	R. D. Kortmann
G. Becker	W. Loeser
K.-H. Bichler	C. Pfannenberger
C. Bokemeyer	H. Preßler
G. Feil	M. Sökler

Erstellt in Absprache mit dem Onkologischen Schwerpunkt
Stuttgart und unter Berücksichtigung der „Kurzgefassten Leitlinien
der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen
Gesellschaft für Urologie“ vom November 1999

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung von
cell pharm GmbH,
Hannover, und
Hoffman-La Roche AG,
Grenzach-Whylen

August 2000

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Bereits erschienen:

- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (10. Aufl., Oktober 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (2. Aufl., Juli 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Mammakarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Magenkarzinom (1. Aufl., Oktober 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

Im Druck:

- Harnblasenkarzinom

In Vorbereitung:

- Schilddrüsenkarzinom
- Hämatologische Neoplasien
- Lymphome
- Prostatakarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynx Tumoren
- Tumoren der Schädelbasis
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (3. Aufl.)
- Solide Hauttumore (2. Aufl.)

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzgrup.html>

Impressum**Herausgeber:**

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-5235/ -5236
Telefax: (07071) 29-5225
E-mail: itz@med.uni-tuebingen.de

Redaktion:

Helmut Braunwald (Geschäftsführer des ITZ)
PD Dr. med. Hans W. Wechsel (Sprecher der Arbeitsgruppe bis 11. 10. 1999)
Dr. med. Wolfgang Loeser (Sprecher der Arbeitsgruppe)
Prof. Dr. med. Karl-Horst Bichler
Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund (Sekretär des ITZ)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

1. Auflage August 2000



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung den Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.

Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29 - 8 52 35 und Telefax 0 70 71/29 -52 25.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort

Das Nierenzellkarzinom (NZK) zeichnet sich im lokalisierten Stadium durch eine gute Operabilität mit ebenso guten 5-Jahres-Überlebensraten aus. Problematisch sind bereits metastasierte NZK und solche, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch nicht metastasiert scheinen, bei denen jedoch im Laufe von vielen Jahren Metastasen auftreten (Spätmetastasierung). Für diese fortgeschrittenen Karzinome gibt es derzeit noch keine suffiziente Therapie [Bichler 1999]. Die Forschung bemüht sich hier um neue Wege (z.B. Angiogenese-Inhibition). Derzeit praktizierte Therapien wie die belastende und nur mit 20–30% Ansprechrate versehene Immunchemotherapie sind den Beweis einer tatsächlichen Lebensverlängerung bis dato schuldig geblieben [Wechsel 1998]. Aus diesem Grunde muß das erste Ziel sein, NZK möglichst frühzeitig, d.h. in einem lokalisierten und damit möglichst organerhaltend-operativ angehbaren Stadium zu detektieren. Als zweites Ziel ist eine suffiziente Metastasentherapie zu inaugurieren.

Die Empfehlungen des ITZ sollen dabei neben der Darstellung des Vorgehens in der Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms sowie wissenschaftlicher Schwerpunkte an der Universitätsklinik Tübingen auch allgemeine Informationen zu dieser Tumorentität geben. Im Einzelfall muß der behandelnde Arzt das Behandlungskonzept festlegen, auch unter Berücksichtigung des Therapiewunsches des Patienten.

Sollten sich Fragen oder Anregungen zu den vorliegenden Empfehlungen ergeben, möchten wir um Rücksprache bitten. Als Ansprechpartner fungieren neben dem Interdisziplinären Tumorzentrum die Autoren.

PD Dr. med. H. W. Wechsel



Inhalt

Vorwort	III
A. Einleitung	1
1. Epidemiologie	1
2. Pathologie	2
3. Genetik	2
B. Diagnostik	4
1. Allgemeines	4
2. Symptomatologie	4
3. Laboruntersuchungen	4
4. Bildgebende Diagnostik des Primärtumors	5
4.1 Sonographie	6
4.2 Intravenöses Pyelogramm (IVP)	6
4.3 Computertomographie (CT)	6
4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)	7
4.5 Angiographie	7
4.6 Cavographie	8
4.7 Nierenfunktionsszintigraphie	8
4.8 Zusammenfassung	8
5. Ausbreitungsdiagnostik	9
5.1 Skelettszintigraphie	9
5.2 Röntgen-Thorax/ CT-Thorax	9
6. Stadieneinteilung	9
C. Therapie	11
1. Chirurgische Therapie des nicht metastasierten, resektablen Nierenzellkarzinoms	11
1.1 Präoperative Vorbehandlung	11
1.2 Operative Zugangswege	11
1.3 Tumornephrektomie	11
1.4 Organerhaltende Operation	11
1.5 Work-bench-Operation	12
1.6 Lymphadenektomie	12
1.7 Thrombektomie	13
2. Perioperative Bestrahlung	13
3. Nierenarterienembolisation	14
4. Therapie des inoperablen fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms	15
4.1 Palliative Tumornephrektomie	15



4.2	Operative Therapie von Fernmetastasen	15
4.3	Hormontherapie	15
4.4	Chemotherapie	16
4.5	Immun- bzw. Immunchemotherapie	16
4.6	Strahlentherapie	17
4.7	Therapie zerebraler Metastasen	18
5.	Therapieergebnisse und Prognose	19
D.	Nachsorge	21
E.	Psychosoziale Betreuung	22
1.	Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums für die psycho- soziale Unterstützung von Tumorpatienten	22
2.	Weitere Unterstützungsangebote in der Region	23
F.	Literatur	25
G.	Mitglieder der AG „Nierenzellkarzinom“	29
H.	Anhang	30



A. Einleitung

1. Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK) zeichnet sich in der Bundesrepublik Deutschland durch folgende Eckdaten aus:

- Neuerkrankungen: 12.200/Jahr.
- Inzidenz: 6–7 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr. Tendenz steigend [Wunderlich 1998].
- Häufigkeit in der Krebsstatistik: Für Männer an 10. Stelle, für Frauen an 14. Stelle [Krebsatlas].
- Verhältnis Männer:Frauen: 2:1

Verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung des NZK wurden beschrieben. Neben dem Nikotinkonsum sind vor allem der Phenacetinabusus, der Genuss von entkoffeiniertem Kaffee u.a. beschrieben worden. Die im Wesentlichen aus tierexperimentellen Untersuchungen resultierenden Erkenntnisse konnten epidemiologisch jedoch nur zum Teil bestätigt werden. Neben den exogenen Faktoren (z.B. Zigarettenrauchen) spielen auch genetische Determinanten eine Rolle. Hier ist insbesondere die polyzystische Nierendegeneration zu nennen und das von Hippel-Lindau-Syndrom.

Zur weiteren genetischen Determination s. u. A. 3. Genetik.

Zum Zeitpunkt der Detektion des Nierenzellkarzinoms sind ca. 40% der Patienten in einem tatsächlich lokalisierten Stadium, ca. 30% in einem scheinbar lokalisierten Stadium mit dem Auftreten von so genannten Spätmetastasen, und weitere ca. 30% weisen bereits eine Metastasierung auf [Thrasher 1993; Chan 1998].

Inzidenz

Risikofaktoren



Grading

Histologie

Metastasierungsmuster

Zytogenetik

2. Pathologie

Neben einer histopathologischen Typisierung (Tab. 1) werden die Nierenzellkarzinome graduiert. Das Grading richtet sich nach der zellulären Entdifferenzierung (G1–3) und ist als solches auch als prognostischer Parameter von Interesse.

Tab. 1: Übersicht der histopathologischen Nierenzellkarzinomtypen [Thoenes 1991; Thoenes 1989]

Nierenzellkarzinom-Art	Häufigkeit	Deskription
klarzelliges NZK	75%	Helles, transparentes Zytoplasma im HE-Schnitt.
chromophilzelliges NZK	11%	Geht im wesentlichen vom proximalen Tubulus aus, ebenso wie die klarzelligen Karzinome.
chromophobzelliges NZK	5%	Dieses in erster Linie vom distalen Tubulus bzw. dem Verbindungsstück zwischen Metanephros und Ureterknospe ausgehende Karzinom zeigt sich im HE-Schnitt ebenfalls mit hellen und transparenten Zytoplasmen, die elektronenmikroskopisch auf der Ansammlung zahlreicher membranöser Vesikel im Zytoplasma beruht. Im Gegensatz dazu zeigt das klarzellige Nierenkarzinom elektronenmikroskopisch als Ursache der Zytoplasmatransparenz die Herauslösung von Glycogen und Fett.
Onkozytom	5%	Geht ebenfalls vom Verbindungsstück zwischen Metanephros und Ureterknospe aus. Das Onkozytom wird als nicht maligner Nierenzelltumor angesehen.
Duct-Bellini-Karzinom	1%	Dieser insgesamt seltene Tumor geht von den Hauptzellen insbesondere des medullären Sammelrohrs aus.

Metastasierungspraedilektion:

Aus Autopsiedaten (z. T. Mehrfachnennung) ergeben sich folgende Metastasierungsmuster:

– Lunge	55%	– Kontralaterale Niere	11%
– Lymphknoten	34%	– ZNS	5,7%
– Leber	33%	– Herz	5%
– Knochen	32%		

3. Genetik

Für die Genese des klarzelligen bzw. nichtpapillären NZK gilt als vorherrschender Mechanismus der Verlust von genetischem Material vom kurzen Arm des Chromosoms 3 (3p). Zu den Genen, die bei der Entstehung klarzelliger NZK eine Rolle spielen könnten, gehört das auf 3p lokalisierte von Hippel-Lindau-Gen (VHL), ein vermeintliches Tumorsuppressorgen. Zytogenetisch ist ein Tumorprogress mit weiteren chromosomalen Aberrationen assoziiert (Abb. 1). Auch für die nichtklarzelligen bzw. papillären NZK wurden charakteristische chromosomale Veränderungen



beschrieben, wie z.B. eine Trisomie der Chromosomen 7, 8, 12 oder 17 sowie der Verlust des Y-Chromosoms [Feil et al. 1999 a; Mirghomizadeh et al. 1999; Kovacs et al. 1991; Dal Cin et al. 1988]. Zur weiter gehenden Spezifizierung der genetischen Aberrationen siehe Kovacs [1994] und Decker [1998].

Eine zytogenetische oder molekulargenetische Diagnostik ist nicht als Standard in der Diagnostik des NZK anzusehen, jedoch unter bestimmten Voraussetzungen als empfehlenswertes Adjuvans.

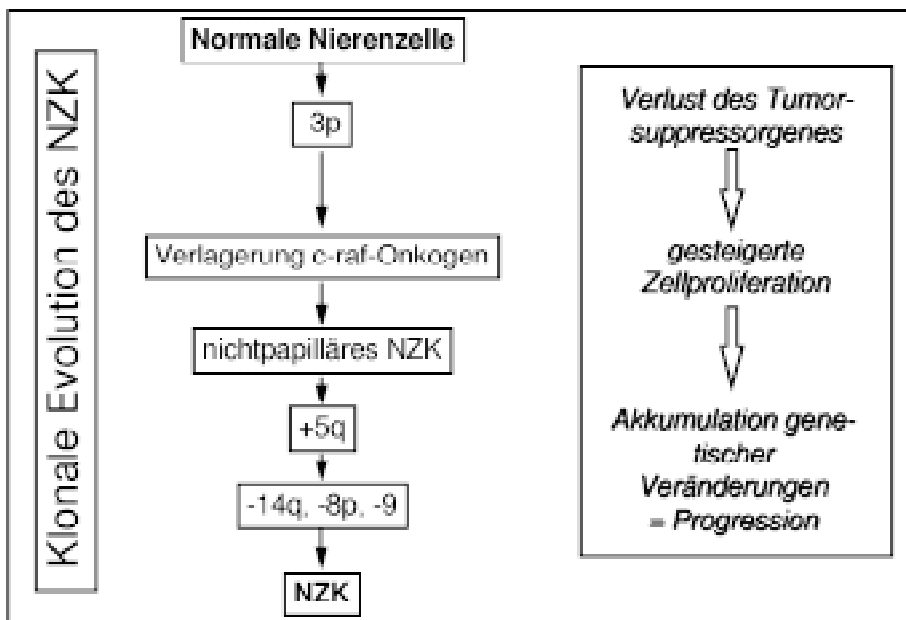
Bei folgender Konstellation beim NZK ist eine Gendiagnostik zu erwägen:

- Bei einem Patientenalter unter 45 J. und/oder
- bei multifokalem oder bilateralem Auftreten des Tumors und/oder
- bei Vorliegen einer familiären Belastung und/oder
- dem Auftreten eines Zweittumors (Nierentumor, Hämangioblastom des zentralen Nervensystems oder des Auges, Phäochromozytom).

In Abhängigkeit von der histopathologischen Diagnose empfiehlt sich für das klarzellige NZK dann eine Gendiagnostik zur Abklärung von Mutationen des von Hippel-Lindau-Gens und beim chromophilzelligen oder papillären NZK hinsichtlich des met-Onkogens, einem auf Chromosom 7 lokalisierten Schlüsselgen.

Bei Nachweis einer genetischen Alteration kann innerhalb der betroffenen Familie ein engmaschiges Screening begründet werden. Es muss jedoch betont werden, dass bis heute kein Gen bekannt ist, das mit der Entstehung eines Nierenzellkarzinoms in Zusammenhang steht. Eine Risikoabschätzung für die nächste Generation ist deshalb nicht möglich.

Abb. 1: Klonale Entwicklung des klarzelligen (nichtpapillären) Nierenzellkarzinoms



Gendiagnostik

Tumorentwicklung



B. Diagnostik

1. Allgemeines

Die Diagnose ist, von den wenigen Fällen der symptomatischen Patienten mit NZK abgesehen, häufig eine Zufallsdiagnose. Bei einem Teil der Patienten findet sich eine Symptomatologie als Folge einer Metastase. Im Rahmen der Primärtumorsuche wird dann das NZK gefunden.

Bei einem Großteil der Patienten findet sich als Zufallsbefund im Rahmen einer hausärztlichen Untersuchung mittels Sonographie eine renale Raumforderung, worauf die weitergehende bildgebende Diagnostik einsetzt. In der Regel sind die bildgebenden Verfahren so aussagekräftig, dass präoperativ eine sichere Diagnosestellung möglich ist. Bestehen Zweifel bezüglich der Diagnose (Differenzialdiagnose z.B. xanthogranulomatöse Pyelonephritis) erbringt erst die intraoperative Schnellschnittuntersuchung die Diagnosesicherung.

Screening

Da es derzeit keinen gesicherten Tumormarker gibt, bliebe als einziges Screening-Instrument die regelmäßige Durchführung einer renalen Sonographie. Dieses Verfahren wird derzeit noch nicht routinemäßig zum Screening eingesetzt, eine gesetzliche Grundlage in Form einer Vorsorgeuntersuchung existiert nicht.

Mit einem regelmäßigen sonographischen Screening könnte wahrscheinlich die Rate der früh erkannten NZK und damit die operativ-kurativen Maßnahmen verbessert werden. Mit der Verbreitung der Sonographie ist die Rate der inzidentellen NZK am Gesamtaufkommen der NZK deutlich größer geworden, sie betrug in der vorsonographischen Ära unter 5% und wird heute mit bis zu 48% angegeben [Sweeney 1996].

2. Symptomatologie

Die klassische Trias der Symptome des NZK besteht aus Flankenschmerz, Hämaturie und tastbarer Raumforderung. Dabei ist zu bemerken, dass sowohl die tastbare Raumforderung (20–30%) als auch der Flankenschmerz (30–40%) erst bei sehr großen Tumoren vorliegen. Die Hämaturie (40–50%) findet sich erst bei Invasion in das Hohlsystem. So werden in ca. 70% der Fälle ein oder zwei dieser 3 Symptome beim NZK gefunden. Nur in 3–10% der Fälle ist die klassische Trias vollständig. In bis zu 30% findet sich ein unspezifischer Gewichtsverlust, Fieber unklarer Genese in bis zu 20%, eine Hypertonie in bis zu 5% ebenso wie eine Varikozele testis bei bis zu 3% aller Tumoren als Primärsymptom.

3. Laboruntersuchungen

70–75% der Patienten mit einem NZK zeigen eine Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [Bichler 1974]. Bei 20–30% der Patienten findet sich eine Anämie mit zusätzlich erniedrigtem Serum-Ferritin.

Insbesondere vor bildgebenden Verfahren mit Kontrastmittelgabe (CT und Urografie) muss die Nierenfunktion überprüft werden (Kreatinin).

BSG
Blutbild



Eine der bekanntesten Paraneoplasien beim Nierenzellkarzinom ist das Stauffer-Syndrom (Leberdysfunktionssyndrom). Die pathologische Laborkonstellation zeigt eine massiv beschleunigte BSG, erhöhte Werte für Alpha-2-Globulin, alkalische Phosphatase und Gamma-GT, eine Hypoalbuminämie, eine Erniedrigung des Quickwertes und eine Hepatomegalie. Als weitere paraneoplastische Syndrome bei Patienten mit NZK wurden erhöhte Serumkonzentrationen von Calcitonin und Parathormon, Veränderungen des Kalziumstoffwechsels sowie Hypertonus beschrieben [Strohmeier 1986]. In der Literatur werden paraneoplastische Veränderungen bei bis zu 20 % der Patienten mit NZK angegeben [Bauer 1982, Salameh et al. 1985]. Andere Autoren kommen zu deutlich geringeren Prävalenzen [Strohmeier 1986]. Hinweise auf die Prognose eines NZK lassen sich aus dem Vorliegen eines paraneoplastischen Syndroms nur in Einzelfällen ableiten. Zum Screening ist am ehesten die BSG hervorzuheben, da bei bis zu 75 % der Patienten eine deutlich beschleunigte Senkung vorliegt [Bichler 1974, Strohmeier 1986]. Der Urin sollte mittels Sedimentuntersuchung und Teststreifen untersucht werden. Wesentlicher Urinbefund ist eine Mikro- oder Makrohämaturie.

Bei Durchführung einer Immuntherapie (s. u. Therapie des fortgeschrittenen NZK) sind Untersuchungen zum Immunstatus (T-, B- und NK-Zellen) des Patienten sowohl prätherapeutisch als auch für das Monitoring optional.

Trotz einer bei Patienten mit NZK reduzierten Lymphozytenaktivität, wie Untersuchungen in Zellkulturen zum Grad der zellvermittelten Immunität zeigten [Bichler et al. 1975, Bichler et al. 1990], ergibt sich aus dem Immunstatus keine direkte therapeutische Konsequenz.

Es gibt derzeit keinen etablierten Tumormarker. Die klinische Bedeutung möglicher Tumormarker wie beispielsweise die inaktive Form der Pyruvatkinase (TuM2PK) ist Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [Wechsel 1997].

4. Bildgebende Diagnostik des Primärtumors

Nach der Detektion einer renalen Raumforderung schließt sich die laborchemische Diagnostik (s.o.) und von wesentlicherer Bedeutung die bildgebende Diagnostik an [McClennan 1994, Günther 1996, Schaefer-Prokop 1998]. Fragestellungen an die bildgebenden Verfahren im Rahmen der Abklärung der Raumforderung und ggf. des präoperativen Stagings sind:

- Nachweis und Charakterisierung der Raumforderung, wenn möglich Aussage zur Dignität
- Bestimmung der lokalen Ausdehnung des Tumors (organüberschreitendes Wachstum, Infiltration von Nachbarorganen)
- Nachweis bzw. Ausschluss eines Tumorthrombus in der V.renalis bzw. V.cava inferior
- Nachweis von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen
- Morphologie und Funktion der kontralateralen Niere

Stauffer-Syndrom

Immunstatus

Tumormarker

präoperative
Diagnostik



Screeningverfahren

hohe Sensitivität

Verfahren der Wahl

4.1 Sonographie

Die Sonographie ist neben ihrer Eignung als Screeningverfahren das Verfahren der ersten Wahl zur Differenzierung zwischen einer soliden und einer liquiden Raumforderung.

Mit der hochauflösenden Sonographie einschließlich Farbdoppler können NZK mit hoher Sensitivität erkannt werden (95% bei einer Größe > 3 cm, 70–80% bei einer Größe < 3 cm). Die Echotextur des NZK ist vielgestaltig (hypo- bis hyperreflexiv). Im lokalen Staging ist die Sonographie der CT jedoch eindeutig unterlegen. Problematisch ist insbesondere die Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen sowie die Abklärung komplizierter (eingebluteter oder infizierter) Zysten.

Beim Nachweis bzw. Ausschluss eines Thrombus in der V. renalis und V. cava inf. kann die Doppler-Sonographie wertvolle zusätzliche Informationen liefern (hohe Spezifität von 95–100%).

4.2 Intravenöses Pyelogramm (IVP)

Das Ausscheidungsurogramm führt ebenfalls gelegentlich zur Zufallsdetektion eines NZK. Insbesondere kleinere Tumoren entgehen jedoch häufig diesem Diagnostikum.

Verkalkungen, Vorbuckelung der Organkontur, Verdrängung, Kompression und Deformierung des Nierenbeckenkelchsystems sowie die „stumme Niere“ können Hinweise für das Vorliegen einer renalen Raumforderung sein.

Da eine weitere Tumordifferenzierung und Aussage über sekundäre Tumorabsiedlungen mit dieser Methode nicht möglich ist, wurde das IVP in Diagnostik und Staging des NZK durch die Schnittbildverfahren (US, CT, MRT) weitestgehend ersetzt.

Präoperativ sollte jedoch grundsätzlich ein IVP angefertigt werden, da es dem Operateur in einer Vielzahl der Fälle Auskunft über die Lagebeziehung des Tumors zum Hohlraum der tumortragenden Niere geben kann und eine Aussage zur Funktion der kontralateralen Niere möglich ist.

4.3 Computertomographie (CT)

Die CT gilt heute als Verfahren der Wahl zur Tumordetektion und -charakterisierung, zum präoperativen Staging und zur Nachsorge beim NZK. Die diagnostische Treffsicherheit liegt bei 90–95%.

Voraussetzung für ein korrektes Staging ist eine adäquate CT-Untersuchungstechnik:

- 1) kurze Scan-Zeiten, bevorzugter Einsatz der Spiral-CT-Technik in Atemstillstand
- 2) Untersuchung vor und nach i.v. Kontrastmittel(KM)-Injektion (maschinell, 100–150 ml), Parenchymphase obligat (fakultativ biphasisches CT)
- 3) dünne Schichten (5mm), insbesondere bei kleinen Tumoren
- 4) korrekte Dichtemessung (HU) zur Charakterisierung des Enhancements der Läsion.



Nativ ist das NZK meist isodens oder leicht hyperdens, nach KM verhält es sich in der Frühphase hyperdens, später hypodens zum umgebenden Nierenparenchym. In 20% sind Verkalkungen bzw. Charakteristika einer Zyste in Teilen des Tumors nachweisbar. Die Beurteilung einer Venenbeteiligung gelingt mit hoher Genauigkeit (positiver Vorhersagewert 92%, negativer Vorhersagewert 96%), wobei die Kenntnis von Flussartefakten Voraussetzung ist.

Lymphknoten hilär bzw. paraaortal gelten ab einer Größe von 1–1,5 cm als suspekt, allerdings ist die mangelnde Treffsicherheit des LK-Stagings unter alleiniger Berücksichtigung des Größenkriteriums zu berücksichtigen.

Insgesamt besitzt die hochauflösende CT beim Staging von Nierentumoren eine Treffsicherheit von 90–95%. Bei kleinen Tumoren (< 3 cm) bleibt jedoch die Differenzierung von benignen und malignen Läsionen ein Problem.

4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Untersuchungstechnisch ist eine Darstellung der Nieren in zwei Ebenen, vor und nach KM (GD-DTPA), mit Fettsuppression und unter Ausnutzung der KM-Dynamik (T1-gew. GRE-Sequenzen) zu fordern.

Morphologisch gelten in der MRT ähnliche Kriterien wie in der CT, mit beiden Methoden können heute Tumoren ab 1 cm sicher nachgewiesen werden. Vorteile der MRT gegenüber der CT ergeben sich bei der Differenzierung komplizierte Zyste/solider Tumor auf Grund der höheren KM-Empfindlichkeit der MRT. Auch hinsichtlich der Beurteilbarkeit einer Infiltration von Perirenalraum und Nachbarorganen sowie im Nachweis von regionalen LK ergibt sich eine leichte Überlegenheit der MRT im Vergleich zur CT.

Bei der Darstellung einer Venenbeteiligung (bevorzugt koronare Schnittebene) erreicht die MRT eine Treffsicherheit von 96%.

Indikationen für eine primäre MRT im Rahmen von Diagnostik und Staging des NZK stellen die KM-Allergie und die Niereninsuffizienz dar. Ansonsten ist die MRT als kostenintensiveres und zeitaufwendigeres Verfahren Problemfällen vorbehalten.

4.5 Angiographie

Infolge der verbesserten Schnittbilddiagnostik mittels CT und MRT ist der Einsatz der Angiographie in der primären Diagnostik des NZK stark zurückgedrängt worden.

Die Sensitivität des Verfahrens ist vom Vaskularisationsgrad und von der Tumorgroße abhängig (hypervaskularisierte Tumoren Sens. > 90%, hypovaskularisierte Tumoren Sens. = 60%).

Die Anwendung der Angiographie erfolgt heute:

- 1) zur Darstellung der Organvaskularisation bei Einzelniere und vor organerhaltender Operation (Tumorenukleation, Heminephrektomie),
- 2) zur Darstellung parasitärer Gefäße bei sehr großen Tumoren,
- 3) vor Embolisation und
- 4) in seltenen Fällen zur Differenzierung renaler Raumforderungen (Pharmakoangiographie).

CT-Sensitivität
CT-spezifität

Indikationen



ausgedehnter
Tumor-Thrombus

4.6 Cavographie

In der Regel wird eine Cava-Thrombose bereits durch sonographische und/oder angiodynographische Untersuchungen ausreichend diagnostiziert. Auch die CT bietet bezüglich eines Cava-Thrombus eine hohe Treffsicherheit, die von der multiplanaren MRT noch übertroffen wird.

Findet sich jedoch ein ausgedehnter Tumor-Thrombus, wird die Cavographie unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik, einerseits, um die Ausdehnung des Cava-Thrombus exakt zu erfassen und damit eine operativ-technische Planung zu ermöglichen, andererseits, um eventuelle Kollateralkreisläufe darzustellen. Bei einem Cava-Thrombus mit Begrenzung unterhalb des Diaphragmas lässt sich ohne entsprechende Öffnung des Thorax eine Thrombektomie durchführen. Bei einer supradiaphragmalen Ausdehnung ist operativ-technisch eine Thorakotomie mit eventuellem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine bei Herausreichen des Cava-Thrombus bis in das rechte Herz zu planen.

Isotopen-
nephrogramm

4.7 Nierenfunktionsszintigrafie

Bei reduzierter Nierenfunktion der betroffenen Seite oder bei eingeschränkter Funktion der kontralateralen, nicht tumortragenden Niere ist eine Nierenfunktionsszintigrafie erforderlich. Hieraus ergibt sich unter Umständen die zwingende Notwendigkeit eines organerhaltenden Vorgehens im Rahmen der Tumorentfernung.

4.8 Zusammenfassung

Die vorbeschriebenen bildgebenden Verfahren erlauben in nahezu allen Fällen eine sichere Unterteilung in solide und nichtsolide Raumforderungen. Bei Tumoren unklarer Dignität ist immer eine operative Nierenfreilegung mit histologischer Schnellschnittuntersuchung indiziert. Da mit Ausnahme des Angiomyolipoms (für Fett typische Dichtewerte im CT) und des sog. Pseudotumors keine sichere Dignitätsaussage bei soliden Tumoren in der Bildgebung möglich ist, werden auch das Onkozytom und Adenom in der Regel einer Resektion zugeführt.

Eine sonographisch oder computertomographisch gesteuerte Punktion einer renalen Raumforderung sollte nicht erfolgen, da aufgrund der Heterogenität des NZK in der Regel keine ausreichend repräsentative Information erwartet werden kann [Arto 1990]. Seltene Ausnahmen stellen der Nachweis bzw. Ausschluss eines akuten/chronischen Abszesses, die Differenzierung eines NZK vom renalen Lymphom und evtl. der Nachweis einer renalen Metastase bei bekannter maligner Grunderkrankung dar.

Nach Sicherung des NZK durch Operation und ggf. therapeutischer Tumorenukleation oder Tumornephrektomie erfolgt die weitergehende bildgebende Diagnostik, soweit sie nicht bereits im praeoperativen Staging bereits durchgeführt wurde, zum Nachweis respektive Ausschluss einer Metastasierung.



5. Ausbreitungsdiagnostik

5.1 Skelettszintigrafie

Die Skelettszintigrafie mit ^{99m}Tc -markierten Phosphorverbindungen wird routinemäßig bei allen Patienten mit NZK zum Ausschluss einer ossären Metastasierung durchgeführt. Das Nuklid wird bevorzugt in Knochenbezirken mit erhöhtem Kalziumstoffwechsel angereichert.

Die Szintigrafie stellt die effektivste Screeningmethode zum Nachweis von Knochenmetastasen dar. Vorteile sind ihre hohe Sensitivität sowie die Darstellung des gesamten Skelettsystems.

Suspekte Mehrbelegungen im Szintigramm sollten durch gezielte Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen und ggf. durch eine Tomographie abgeklärt werden. Eine höhere Spezifität als die Szintigrafie bieten die Schnittbildmethoden CT und MRT, die insbesondere bei unklaren bzw. suspekten szintigrafischen und röntgenologischen Befunden im Achsenskelett ergänzend eingesetzt werden sollten.

Das NZK führt in der Regel eher zu lytischen, seltener zu plastischen Knochenmetastasen.

5.2 Röntgen-Thorax / CT-Thorax

Die häufigsten Metastasenlokalisationen sind Lunge und Mediastinum. Zum Ausschluss bzw. Nachweis von Lungenmetastasen sollte bei jedem Patienten mit NZK eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen bereits präoperativ durchgeführt werden.

Bei unklarem Befund wird eine CT des Thorax (mit i.v. KM) angeschlossen. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die CT die Methode mit der höchsten Sensitivität beim Nachweis von Lungenmetastasen darstellt, wobei die Spiral-Technik (Volumen-Scanning) als Methode der Wahl gilt.

Weitere Prädilektionsorte für eine Metastasierung, wie beispielsweise die Leber, werden bereits im präoperativ durchgeführten CT-Abdomen und im Rahmen der Ultraschalluntersuchung evaluiert.

Aus den genannten Verfahren ergibt sich die Stadieneinteilung.

6. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung richtet sich nach dem TNM-System, welches in seinen neuen Versionen zusätzlich das Fehlen bzw. das Vorhandensein eines Tumor-Thrombus in der Vena renalis respektive der Vena cava angibt. Neben dem TNM-System ist die amerikanische Klassifikation nach Robson (Robson-Klassifikation von 1969) vor allem im angloamerikanischen Schrifttum üblich. Die Gegenüberstellung dieser Klassifikationen findet sich in der Tabelle 2.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind ca. 40% aller NZK in einem lokalisierten Stadium, ca. 30% in einem metastasierten Stadium und ca. 30% scheinen lokali-

Staging

Skelett

Lunge

Leber

TNM-System

Robson-Klassifikation



siert, zeigen im weiteren Verlauf der Erkrankung jedoch eine sog. Spätmetastasierung [Thrasher 1993; Chan et al. 1998].

Tab. 2: Vergleich der Klassifikationen des NZK (Robson- mit der TNM-Klassifikation [Holland 1973; Robson 1969]

Robson	TNM (1997)	Beschreibung
I	T1, N0, M0	Tumor ≤ 2 cm (Robson) bzw. ≤ 7 cm (TNM) in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf eine Niere Keine regionären Lymphknoten, keine Fernmetastasen
	T2, N0, M0	Tumor ≤ 2 cm (Robson) bzw. ≤ 7 cm (TNM) in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf eine Niere Keine regionären Lymphknoten, keine Fernmetastasen
II	T3a, N0, M0	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe (Fettkapsel), aber nicht über die Faszia von Gerota hinaus Keine regionären Lymphknoten, keine Fernmetastasen
IIIa	T3b, N0, M0	Tumor mit Ausbreitung in Nierenvene(n) oder V. cava unterhalb des Zwerchfells Keine regionären Lymphknoten, keine Fernmetastasen
	T3c, N0, M0	Tumor mit Ausbreitung in V. cava oberhalb des Zwerchfells Keine regionären Lymphknoten, keine Fernmetastasen
	T4, N0, M0	Tumor infiltriert über die Faszia von Gerota hinaus (Robson: ohne Beteiligung von Nachbarorganen) Keine regionären Lymphknoten, keine Fernmetastasen
IIIb	T1-3a, N1-2, M0	Metastase in einem oder mehreren regionären Lymphknoten Keine Fernmetastasen
IIIc	T3b-4, N1-2, M0	Veneninvasion zusammen mit regionären Lymphknotenmetastasen (Kombination von Robson IIIa und IIIb)
IVa	T4, N1-2, M0	Organüberschreitendes Tumorstadium mit Infiltration in Nachbarorgane
IVb	T1-4, N1-2, M1	Fernmetastasen



C. Therapie

1. Chirurgische Therapie des nicht metastasierten, resektablen Nierenzellkarzinoms

1.1 Präoperative Vorbehandlung

Weder eine Radiatio noch eine präoperative Embolisation via Arteria renalis zeigen einen klinischen oder operativen Vorteil. Lediglich bei einer sehr großen Tumormasse kann die präoperative Embolisation zur Reduktion einer Blutungsneigung erwogen werden.

1.2 Operative Zugangswege

Als Zugangswege bieten sich neben dem transabdominellen Zugang auch der thorako-retroperitoneale Zugang an. In Abhängigkeit von der Tumorgroße, dem geplanten Eingriff sowie der Notwendigkeit der Lymphadenektomie und Adrenalektomie wird der Operateur nach persönlichen Erfahrungen seinen Zugangsweg wählen. Entscheidend ist es, die so genannte Non-Touch-Technik durchzuführen, d.h. die Unterbindung der zu- und abführenden Blutgefäße vor einer Manipulation der tumortragenden Niere. Dieser Technik liegt das mechanistische Bild einer Tumorzell-aussaat bei Manipulation am Tumor zugrunde.

1.3 Tumornephrektomie

Für unilaterale Tumoren mit einer gesunden kontralateralen Niere ist die Standardbehandlung die radikale Tumornephrektomie. Nach Ligatur erst der Arteria renalis und anschließend der Vena renalis wird die Nephrektomie einschließlich der Entfernung der Nierenfettkapsel durchgeführt. Es erfolgt anschließend die ipsilaterale Adrenalektomie, wobei in der ipsilateralen Nebenniere in bis zu 5% der Fälle eine Metastasierung gefunden wird. Eine ipsilaterale Metastasierung der Nebenniere ist insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren T3 und größer anzutreffen. Ein längeres Überleben der Patienten mit Adrenalektomie gegenüber Patienten ohne Adrenalektomie gilt aber nach dem derzeitigen Kenntnisstand als nicht gesichert, da das Überleben lediglich mit dem primären Tumorstadium zu korrelieren scheint [Kozak W et al. 1996].

1.4 Organerhaltende Operation

Unter bestimmten Voraussetzungen kann bei kleinen, monofokalen Tumoren ohne Beteiligung des Hohlsystems trotz gesunder kontralateraler Niere eine Tumorenukleation durchgeführt werden. Als Grenzgröße zur Tumorenukleation werden zwischen 3 und 5 cm angegeben. Dieser solide, der Niere aufsitzende Tumor darf das Hohlsystem nicht beteiligen. Es muss die komplette Entfernung des Tumors gewährleistet sein. Ein Sicherheitsmarginal muss entfernbar sein, am Rande des

Non-Touch-
Technik

Adrenalektomie

Tumorenukleation



Tumorenukleation

Sicherheitsmarginals muss durch Schnellschnittuntersuchung gewährleistet werden, dass im Gesunden enukleiert wurde. Findet sich intraoperativ im Schnellschnitt noch Malignomgewebe, muss entweder eine entsprechende Nierenteilresektion oder eine Tumornephrektomie durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Tumorenukleation zeigen zumindest für Nachbeobachtungszeiten bis zu 8 Jahren keine schlechteren Daten als die Tumornephrektomie [Licht et al. 1994]. Hier bleibt jedoch ein erheblicher Unsicherheitsfaktor bezüglich der postoperativen Komplikationen wie z.B. Nachblutungen. Die Wertigkeit der Tumorenukleation ist Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und noch nicht hinreichend geklärt. Es bleibt daher eine Individualentscheidung.

Bei fehlender oder gestörter kontralateraler Niere wird die Indikation zur organerhaltenden Tumorentfernung sehr viel weiter gestellt [Leitlinien 1998].

Ex vivo Tumorentfernung

1.5 Work-bench-Operation

Nicht als Standardtherapie etabliert aber als Ultima Ratio unter Umständen anzuwenden ist die sog. Work-bench-Operation. Dabei wird die komplette Niere mit ihren Gefäßen und einem möglichst langen Harnleiterstück entfernt, anschließend erfolgt ex vivo die sterile Tumorentfernung mit Versorgung des Nierenparenchyms und der Nierenkapsel mit nachfolgender autologer Nierentransplantation [Brkovic 1998].

fraglicher Benefit

1.6 Lymphadenektomie

Kontrovers diskutiert wird derzeit die Rolle der ausgedehnten Lymphadenektomie. Die Lymphknotendisektion beinhaltet die Entfernung der Lymphknoten im Bereich des Nierenhilus und des Gefäßbündels mit einer ca. 3–4 cm breiten Zone ober- und unterhalb der Nierengefäße. Die Angaben über die Ausdehnung und Radikalität der Lymphadenektomie schwanken jedoch erheblich. Während beispielsweise Peters und Brown [1980] keinen signifikanten Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate für radikal lymphadenektomierte und nicht lymphadenektomierte Patienten fand, gibt es bisher vereinzelte Arbeiten, die einen Benefit durch eine radikale Lymphadenektomie mit einem ausgedehnten Operationsgebiet zeigen [Giuliani et al. 1990, Schafhauser 1999].

Abgesehen von diesem erst durch wenige Arbeiten belegten Benefit dient die Lymphadenektomie letztlich zum exakten Staging des N-Stadiums. Der Wert dieses Stagings wird jedoch durch die fehlende Konsequenz einer adjuvanten Therapie in Ermangelung eines suffizienten Therapieregimes des metastasierten NZK in Frage gestellt. Andererseits erlaubt das exakte Erfassen des Lymphknotenstadiums eine bessere Prognoseabschätzung. Ebenfalls abhängig vom Lymphknotenstatus können auch kleine lokoregionäre Raumforderungen, die sich möglicherweise in einem Kontroll-CT zeigen, besser der Diagnose „Spätmetastasierung“ zugeordnet werden. Damit ergibt sich u. U. ein früheres Einsetzen der Immunchemotherapie (s. Kap. C.4.5) mit einer verbesserten Ansprechchance.



Da der intraoperative Mehraufwand ebenso wie der zeitliche Mehraufwand mit ca. 15–20 Minuten für die Lymphadenektomie jedoch nur marginal ist, ist diese von begründeten Ausnahmen abgesehen Standard an der Urologischen Abteilung der Eberhard-Karls-Universität.

1.7 Thrombektomie

Bei Nachweis eines Tumorthrombus wird dieser im Rahmen der Tumornephrektomie mitentfernt. Je nach Ausdehnung des Tumorthrombus ist dieses durch Herausziehen unter vorübergehender Abklemmung der Vena cava möglich, bei ausgedehnten Tumor-Thromben muss jedoch u.U. auch eine Operationserweiterung unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine und Hypothermie erfolgen. Die Größe des gewählten Eingriffes ist auch abhängig vom Nachweis eventueller Lymphknotenmetastasen. Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen sollte ein möglichst wenig belastendes Operationsverfahren gewählt werden.

2. Perioperative Bestrahlung

Nachdem in vier älteren prospektiv randomisierten Studien sowohl prä- als auch postoperativ kein Überlebensvorteil einer adjuvanten Strahlenbehandlung gezeigt werden konnte, ist die adjuvante Strahlentherapie verlassen worden. Diese Studien wurden jedoch mit alten strahlentherapeutischen Techniken durchgeführt und es wurden teilweise Patienten in T1- und T2-Stadien eingeschlossen. Zwischenzeitlich konnte durch neue retrospektive Auswertungen für das Stadium T3 N1 ein Einfluss auf das Überleben gezeigt werden [Stein 1992, Kao 1994]. Diese Beobachtungen sind jedoch bisher noch nicht durch prospektiv randomisierte Studien überprüft worden. Unter Berücksichtigung moderner Strahlentherapietechniken, die eine individuelle Applikation der tumoriziden Dosis ermöglichen und basierend auf diesen retrospektiven Analysen, empfiehlt daher das National Cancer Institute in den USA für nachfolgende Einzelfälle die Möglichkeit einer Strahlenbehandlung individuell zu überprüfen:

- nicht resektabler, nicht metastatischer Tumor (neoadjuvante präoperative Strahlenbehandlung)
- inkomplette Resektion mit makroskopischem Tumorrest oder mikroskopisch positiven Resektionsrändern (R1/R2) (postoperative Strahlenbehandlung)
- lokal fortgeschrittener Tumor mit Invasion des perirenalen Fettgewebes oder Invasion der Nebenniere (T3) (postoperative Strahlenbehandlung)
- Lymphknotenmetastasen (postoperative Strahlenbehandlung)

Bevor die perioperative Bestrahlung in diesen Situationen zu einem standardisierten Vorgehen werden kann, muss der Nutzen einer solchen Behandlung in einer multizentrischen prospektiven randomisierten Studie geprüft werden.

Tumorthrombus

Einzelfallprüfung



Bestrahlungs-
planungGesamtdosis und
Fraktionierungs

Brachytherapie

Computergestützte Bestrahlungsplanungen sind zu einem essenziellen Bestandteil der Strahlenbehandlung geworden, um eine maximale Tumorkontrolle bei gleichzeitiger optimaler Schonung benachbarter Risikoorgane (kontralaterale Niere, Pankreas, Magen, Darm, Milz, Leber und Rückenmark) zu erreichen. Dies setzt die neue Entwicklung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung voraus. Über eine individuell geplante Mehrfeldertechnik mit Aussparung der Risikoorgane (Konformationsbestrahlung) kann somit eine tumorizide Dosis bei gleichzeitigem Schutz der umgebenden strahlenempfindlichen Organe appliziert werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 45–55 Gy Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung (5 Einzelsitzungen (Fraktionen) mit 1,8-2,0 Gy pro Woche) mit einer Aufsättigung in makroskopischen Tumorgebieten um weitere 10 bis 15 Gy [Kao 1994]. Durch diese Vorgehensweisen lassen sich die berichteten hohen Nebenwirkungsraten, die bei der historischen Bestrahlungstechnik über ventrodorsale Felder beobachtet wurden, vermeiden.

Eine weitere Bestrahlungsmethode ist die Brachytherapie mit Iridium 192, die unter optimaler Schonung von Risikoorganen eine Dosisescalation im Tumorgebiet ermöglicht und somit eine hohe lokale Tumorkontrolle bei Rezidiven oder ausgehnter Primärerkrankung erreichen kann.

Erste Berichte zeigen, dass die intraoperative Strahlentherapie (IORT) als integraler Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes bei Patienten mit Rezidiv oder residuellem Primärtumor erfolgreich eingesetzt werden kann [Frydenberg 1994].

3. Nierenarterienembolisation

Nierentumoren können aus präoperativer und palliativer Indikation embolisiert werden:

- Die präoperative Embolisation beschränkt sich im Wesentlichen auf große Tumoren mit Einbruch ins perirenale Fett oder in die Vene. Sie soll die Operabilität verbessern und den Blutverlust verringern. Sie sollte mit einem peripher wirkenden Embolisat durchgeführt werden. Der Wert einer präoperativen Tumorembolisation wird kontrovers eingeschätzt. In vielen Zentren ist das Verfahren heute weitgehend verlassen und beschränkt sich auf Einzelfälle.
- Die Indikation zur palliativen Embolisation besteht bei vorhandener Kontraindikation für eine Operation, bei blutenden NZK, bei tumorbedingten starken Flankenschmerzen oder bei paraneoplastischer Hyperkalzämie.

Die Embolisation wird als kapillare Embolisation mit Ethibloc, Alkohol oder Butylzyanoakrylat durchgeführt. Die mitgeteilten Ergebnisse in der Literatur sind sehr unterschiedlich. Der Eingriff sollte in Periduralanaesthesie durchgeführt werden.

Nach Tumorembolisation kommt es in einigen Fällen zum sog. „Postembolisations-syndrom“ mit Fieber, starken Flankenschmerzen und Leukozytose.

präoperative
Embolisationpalliative
Embolisation

4. Therapie des inoperablen fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms

4.1 Palliative Tumornephrektomie

Ein wesentlicher Diskussionspunkt ist, inwieweit eine Notwendigkeit zur palliativen Nephrektomie bei bereits nachgewiesener präoperativer Metastasierung des Karzinoms gegeben ist.

Die Wertigkeit der Tumornephrektomie bei metastasierenden Tumoren wird bislang kontrovers diskutiert. Sie kann in Anbetracht der immunologisch-onkologischen Vorstellung durchgeführt werden, wonach eine Reduktion der Tumormasse zu einer Verbesserung der Immunantwort führt [Bichler 1975]. Gelegentliche Berichte in der Literatur über spontane Metastasenremission nach Entfernung des Primärtumors [Giuliani 1983; Levy 1998; Marcus 1993] können nicht generalisiert werden und sind als Einzelfallbeobachtungen zu sehen. In unserem über mehrere Jahrzehnte überschaubaren Krankengut ist uns kein derartiger Fall bekannt. Wir führen unter der genannten Prämisse insbesondere bei grosser Tumormasse die Nephrektomie durch. Neuere Daten weisen auf einen Überlebensvorteil für nephrektomierte Patienten unter einer Therapie mit Interferon gegenüber Patienten unter Interferon ohne vorherige Nephrektomie hin [Flanigan et al. 2000].

Unstrittig ist die palliative Nephrektomie im metastasierten Zustand bei drohenden Komplikationen durch den Primärtumor. Hierzu zählen insbesondere die massive Blutung, ausgeprägte lokale Schmerzen sowie eine deutliche Allgemeinsymptomatik aufgrund des großen Primärtumors bei geringer Metastasenlast. Bei palliativen Eingriffen sollte ein möglichst wenig belastender Zugang und eine kurze Operationszeit angestrebt werden.

4.2 Operative Therapie von Fernmetastasen

Das Spektrum operativer Fernmetastasen-Behandlung ist breit. Neben einer in kurativer Absicht durchgeführten Resektion von solitären pulmonalen Metastasen und Lebermetastasen ist hier vor allem die Stabilisierung des statikgefährdeten Skelettsystems bei metastatischer Durchwachsung anzugeben. In über 80% der Fälle werden jedoch nach Metastasenchirurgie einer Solitärmetastase innerhalb von 3 Jahren das Auftreten weiterer Metastasen beobachtet. Somit ist insbesondere die Metastasenchirurgie immer eine Individualentscheidung. Je länger das Intervall zwischen Primärdiagnose und Metastasierung ist, desto günstiger erscheinen die Verläufe nach Metastasenchirurgie zu sein (Leitlinien 1998).

4.3 Hormontherapie

Mit hormoneller Therapie wurden verschiedene Therapieansätze durchgeführt. Keinen Effekt hatte beispielsweise die Standarddosierung von Tamoxifen. Obwohl in einzelnen Studien mit hochdosiertem Tamoxifen Remissionsraten von 5–10%

Pro und kontra

Vorteil unter
Immuntherapie

Solitärmetastasen

Tamoxifen



Ansprechen

erzielt wurden, hat die antihormonelle Therapie keinen gesicherten Stellenwert in der Behandlung des metastasierten NZK.

4.4 Chemotherapie

Eine wirksame Chemotherapie des metastasierten NZKs gibt es nicht [Bokemeyer 1999]! Ursächlich hierfür ist eine Multidrug resistance (MDR) des NZK, verursacht durch das P-Glykoprotein 170, welches vom MDR 1-Gen kodiert wird. Durch dieses Glykoprotein p170 wird die intrazelluläre Konzentration und damit die Wirksamkeit von Chemotherapeutika reduziert. Neben diesem MDR 1 existieren verschiedene weitere Resistenzmechanismen.

Eine Metaanalyse von 83 Phase-2-Studien mit insgesamt 4.093 auswertbaren Patienten, die von 1983 bis 1993 vorwiegend mit Monosubstanzen behandelt worden waren, zeigte ein Gesamtansprechen von 6%, davon 1,3% mit „kompletter Remission“ [Beck 1998]. Die einzigen Substanzen, bei denen Ansprechraten von über 10% beschrieben wurden, sind 5-Fluorouracil (5-FU) und Vinblastin.

Hieraus ergibt sich eine fehlende Indikation zur Chemotherapie beim metastasierten NZK, im Rahmen der Immun-Chemotherapie werden als einzige möglicherweise wirksame Substanzen Vinblastin oder 5 FU eingesetzt.

4.5 Immuntherapie bzw. Immunchemotherapie

Verschiedene immunologische Ansätze wurden durchgeführt. Ein früherer Ansatz war die Therapie mit sog. biologischen Response-Modifiern wie Keyhole Lymphet Haemocyanin (KLH) [Bichler et al. 1990]. Neuerdings werden vor allem Interleukin 2 sowie die Interferone Alpha, Beta und Gamma eingesetzt bzw. auch eine Kombination von Zytokinen mit Chemotherapeutika (s. u.).

Interferon

Für Interferon γ -1b zeigte eine Studie gegenüber Placebo keinen therapeutischen Vorteil [Gleave et al. 1998: Placebo 6% Ansprechrates vs. Interferon β -1b 4%]. Keine der anderen Substanzen wurden prospektiv randomisiert gegen Placebo überprüft. Die Ansprechraten verschiedener immuntherapeutischer Kombinationsprotokolle liegen zwischen 4 und 20%, dabei konnte in keiner dieser Studien ein Überlebensvorteil für die Patienten mit einem Ansprechverhalten auf die Immuntherapie nachgewiesen werden (Tab. 3).

Tab. 3: Immun(chemo)therapie [mod. n. Chan et al. 1998]

Referenz	n=	Zytokine	CR/PR
Gebrosky 1997	21	5-FU & IFN- α -2b	4/5 (43%)
Buzi 1997	21	IL-2 & IFN- α	1/3 (17%)
Savage 1997	24	5-FU & IL-2	1/3 (17%)
Hofmockel 1997	23	IFN- α -2b	0/1 (4%)
Negrier 1998	138	IL-2	1/3 (3%)
Negrier 1998	147	IFN- α -2a	2/7 (6%)
Negrier 1998	140	IL-2 & IFN- α -2a	5/14 (14%)



Neben dieser cytokingesteuerten Immuntherapie zielen neuere Strategien auf die Induktion einer T-Zell-vermittelten Immunität ab. Erste Studien mit einer aktiv-spezifischen Immuntherapie (ASI) oder einer kombinierten Behandlung mittels Zytokinen und lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK-Zellen) bzw. tumorinfiltrierenden T-Zellen (TIL) konnten keinen Vorteil gegenüber Zytokinen allein aufzeigen. Jedoch konnte in einer neuen Phase-I-Immunisierungsstudie bei 17 Patienten in der metastatischen Situation mit einer Hybridzell-Vakzinierung aus Tumor- und dendritischen Zellen eine Ansprechrates von 41% gefunden werden, mit 4 kompletten Remissionen (CR), 3 partiellen Remissionen (PR) und einer mixed response [Kugler et al. 2000]. Größere Studien müssen jedoch die therapeutische Effizienz solcher Immunisierungsstudien auf der Grundlage dendritischer Zellen aufzeigen. Dieser Ansatz wird zur Zeit am Universitätsklinikum Tübingen (Abteilung II, Medizinische Klinik und Abteilung Urologie, Chirurgische Klinik) erprobt.

Die derzeit gebräuchlichsten Therapiekonzepte kombinieren eine Immuntherapie mit einer Chemotherapie (s. a. Tab. 3). In diesen Kombinationen schwanken die Ansprechraten zwischen 10 und 40%. Entscheidend für die Ansprechrates ist eine prätherapeutische Selektion. Wenige kleine pulmonale Metastasen sprechen besser an, als viele pulmonale Metastasen, diese wiederum sprechen besser an als extrapulmonale Metastasen und diese wiederum besser als Mehrorgan-Metastasierungen.

Weitere immunologische Prädiktoren werden derzeit auf ihren Vorhersagewert untersucht.

Derzeit gängige Verfahren sind eine Therapie mit Vinblastin und Interferon-Alpha-2a (siehe Abb. 4 im Anhang) oder aus einer Kombination aus 5-FU mit IL-2 und IFN-Alpha und Retinoiden. Mit diesen Therapie-Regimen lassen sich in Abhängigkeit von der Präselektion hohe Ansprechraten erzielen, jedoch konnte für kein Protokoll bislang ein Überlebensvorteil für Patienten unter Therapie gegenüber einer Placebogruppe nachgewiesen werden.

Gemäß den Prognosekriterien (s. Kap. C. 5) werden verschiedene Scores zur Einschätzung der Prognose angewendet. Diese Scores lassen mit entsprechenden Einschränkungen auch Aussagen über das mögliche Verhalten des Tumors unter einer Immunchemotherapie zu. In Konsequenz werden 2 Gruppen gebildet, für deren günstigste die Ansprechrates für eine Immunchemotherapie (Hannoveraner Schema) deutlich besser ist als für die weniger günstige Gruppe [DGCIN 98 Konsensusprotokoll].

4.6 Strahlentherapie

Patienten mit solitären Metastasen zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 24% im Vergleich zu 4% bei Patienten mit ausgedehnter Metastasierung. Solitärmetastasen sollten primär chirurgisch entfernt werden. Nach Ausschöpfung operativer Möglichkeiten, die häufig nicht in sano erfolgen, kann sich eine lokale Strahlenbehandlung anschließen. Nur bei Inoperabilität der Metastasen kann eine palliative Bestrahlung empfohlen werden.

ASI
LAK-Zellen

Vakzinierung

Immun-
Chemotherapie

Prognosescore



Dosierung und Fraktionierung

Die Strahlenbehandlung symptomatischer Metastasen erreicht in 50–75% der Fälle eine ausreichende Kontrolle der subjektiven Beschwerden. Die Symptomkontrolle wird jedoch insbesondere bei ausgedehnten Weichteilprozessen häufig nur in 50% der Fälle von einer röntgenologisch dokumentierbaren Rückbildung der Tumormanifestationen begleitet. Hierbei sind insbesondere die inoperablen Lokalrezidive zu nennen, bei denen zu 50% eine Symptom- und Tumorkontrolle erreicht werden kann [Halperin 1983, Onufrey 1985].

In der palliativen Situation werden bei ausgedehnter Tumorerkrankung 35–40 Gy in Einzeldosierungen zwischen 2,5 und 3,0 Gy als ausreichend angesehen. Bei solitären, inoperablen Metastasen sollten 50–60 Gy angestrebt werden, die nach bisherigen Erfahrungen zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle führen [Halperin 1983, Onufrey 1985].

Prognosefaktoren

4.7 Therapie zerebraler Metastasen

Trotz der grundsätzlich schlechten Prognose beim Auftreten von zerebralen Metastasen sind eindeutige Prognosefaktoren identifiziert worden, die für die Therapieentscheidung ganz wesentlich sind. Die beste Langzeitprognose zeigen Patienten unter 50 Jahren, mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky über 70%, medianes Überleben 325 Tage versus 129), mit solitärer Metastase (MÜL 239 Tage vs. 122 bei > 2 Metastasen), mit langem metastasenfreiem Intervall (MÜL 2279 Tage vs. 304 Tage bei Latenzzeit < 1 Jahr) und ohne extrakranielle Metastasierung (MÜL 295 Tage vs. 189 bei Patienten mit extrakranieller Metastasierung) [Pomer 1997]. Daher sollten die Patienten mit guten Prognosefaktoren möglichst einer neurochirurgischen Therapie zugeführt werden.

Radiochirurgie

Nach bisheriger Datenlage ist für genau diese Patientengruppe eine radiochirurgische Behandlung genauso effektiv wie eine Operation, aber weniger belastend. Prospektive randomisierte Studien zu dieser Fragestellung werden gegenwärtig durchgeführt.

Bei der Radiochirurgie sind unter anderem noch als zusätzliche Prognosefaktoren die Metastasengröße (Progression free survival 87% nach 1 Jahr bei < 3ml vs. 63% < 10ml vs. 25% > 10ml) und die somit applizierbare Dosis (PFS 89% >18 Gy vs. 57% 15–18 Gy vs. 17% <15 Gy) identifiziert worden [Shiau 1997].

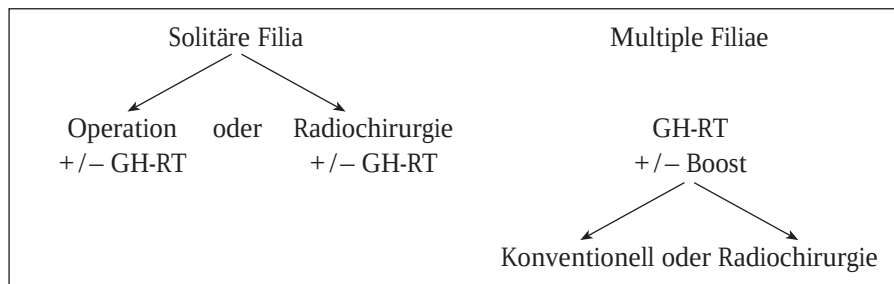
Ansprechen

Die mittels Radiochirurgie erreichbaren Ergebnisse sind lokale Tumorkontrolle 85–95%, Rezidivrate 6–15% und eine Nebenwirkungshäufigkeit von 3 bis 15% [Bekker 1999]. Der Stellenwert von Radiochirurgie mit nachfolgender Ganzhirnbestrahlung ist derzeit noch unklar und wird in prospektiven Studien untersucht.

Patienten mit prognostisch weniger günstigen Krankheitsparametern sollten einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung zugeführt werden.



Abb. 2: Empfohlenes Vorgehen bei zerebraler Metastasierung



GH-RT bedeutet Ganzhirnbestrahlung

5. Therapieergebnisse und Prognose

Die Prognose des NZK ist entscheidend vom Stadium abhängig. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium pT1 bis pT2 ca. 86%, im Stadium pT4 unter 20%. Zu den einzelnen Überlebensraten siehe Tabelle 4.

Für die Prognose ist neben dem Tumorstadium auch eine Anzahl von verschiedenen Risikofaktoren bekannt. Hierzu zählt vor allem der körperliche Allgemeinzustand des Patienten, die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten von Metastasen, die Lokalisation und Anzahl der Metastasen, vorangegangene Immun-Chemotherapien sowie verschiedene molekulare Marker als potenzielle Prognose-Parameter.

Weiterhin sind für die Prognose die BSG und mit Einschränkungen auch das Haptoglobin und das C-reaktive Protein und andere Akutphase-Proteine wesentlich [Bichler 1974, Ljungberg et al. 1995]. Es stellt sich die Frage, ob nicht als gemeinsamer Nenner dieser hepatischen Parameter das Interleukin-6 als Schlüsselsubstanz und damit als der prognostische Parameter anzusehen ist [Wechsel 1999].

Auch andere Prognoseparameter wurden berichtet. So spielt sicher die DNA-Ploidie eine Rolle, da sie mit dem pathologischen Differenzierungsgrad und dem Tumorstadium korreliert [Rainwater et al. 1987]. Patienten mit DNA-diploiden Tumoren hatten in verschiedenen Studien eine bessere Prognose als Patienten mit aneuploidem NZK [Feil et al. 1999 b; Al-Abadi et al. 1988]. Für prognostische Aussagen ist jedoch die intratumorale Heterogenität individueller NZK zu bedenken [Henzler et al. 1992].

Unter Einbindung der o. a. Parameter werden verschiedene Risiko-Scores für die Abschätzung des Überlebens angewendet. Derzeit am gebräuchlichsten ist folgender Risiko-Score:

5-J-ÜLR

Risikofaktoren

Labor

DNA-Zytometrie

Risiko-Score



Gute Prognose: Ausschließlich Lungenmetastasen
 und BSG ≤ 70 / Std.
 und Neutrophile $\leq 6 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$

Eingeschränkte Prognose: Alle anderen Patienten

Tab. 4: 5-Jahres-Überlebensraten beim Nierenzellkarzinom [modifiziert nach [Thrasher 1993]

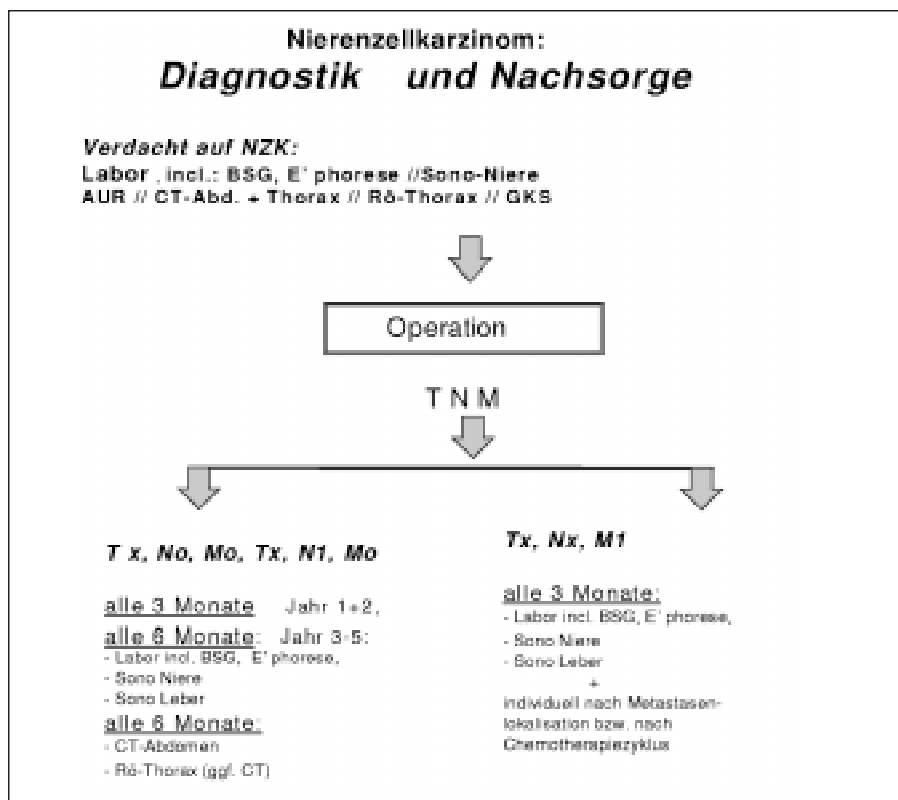
Autor	n=	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
Robson et al.	88	66 %	64 %	42 %	11 %
Skinner et al.	309	65 %	47 %	51 %	8 %
Golimbu et al.	326	88 %	67 %	40 %	2 %
Summe	723	126 / 175 (72 %)	43 / 70 (61 %)	90 / 197 (46 %)	9 / 174 (5 %)



D. Nachsorge

Eine standardisierte NZK-Nachsorge gibt es nicht. Sie ist generell abhängig vom Stadium des NZK, dem Allgemeinzustand des Patienten und weiteren Prognoseparametern. Orientierend kann gemäß dem nachstehenden Schema verfahren werden.

Abb. 3: Nachsorgeschema der Abteilung Urologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen



Nachsorgeprogramme werden bei zahlreichen Tumorentitäten auch vor dem Hintergrund ökonomischer Zwänge zunehmend kritisch diskutiert. Beim NZK bestehen jedoch im Rezidivfall selten chirurgische Therapieoptionen (isolierte Lungenmetastasen) und durch die Immunchemotherapie kann gelegentlich eine Remission erzielt werden. Die Chance, eine Remission zu erreichen, steigt nach den vorliegenden Erkenntnissen je kleiner die Metastasen und je lokalisierter sie sind. Deshalb halten wir eine Nachsorge weiterhin für gerechtfertigt. Als weiteres Argument ist der erhebliche Forschungsbedarf anzuführen.

E. Psychosoziale Betreuung

Für die Mehrzahl der Patienten sind mit der Diagnose Krebs gravierende physische und soziale Belastungen verbunden. Der Weg zur individuell jeweils besten Form der Krankheitsbewältigung kann mit Hilfe psychosozialer Unterstützung durch den behandelnden Arzt, den Psychosozialen Dienst des Tumorzentrums bzw. der Klinik oder gegebenenfalls durch einen Psychotherapeuten gegeben werden.

1. Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums für die psychosoziale Unterstützung von Tumorpatienten

Die vier Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Psychosozialen Dienstes des ITZ bieten für Patienten und Angehörige während und nach dem Klinikaufenthalt Beratung und Begleitung bei der Krankheitsbewältigung. Bei Bedarf werden musisch-kreative Verfahren angewandt oder die Patienten in Entspannungs- und Kräftigungsmethoden angeleitet. Daneben besteht eine offene Gesprächsgruppe für Patienten mit Themenstellungen u.a. auch zu Partnerschaft und Sexualität. Das Angebot des Psychosozialen Dienstes ist kostenlos. Die Gespräche unterliegen selbstverständlich der Schweigepflicht. Unter (07071) 29–87053 und 29–87054 (Anrufbeantworter) können Patienten telefonisch Termine vereinbaren.

Unter dem Dach des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen wurde 1995 ein Arbeitskreis von Psychologen, Psychotherapeuten und Ärzte gegründet, um die ambulante psychoonkologische Betreuung von Tumorpatienten zu verbessern. Die Hausärzte der Region sollen dabei unterstützt werden, für eine psychotherapeutische Betreuung ihrer Tumorpatienten wohnortnah einen qualifizierten Ansprechpartner zu finden. Hausärzte können diesbezügliche Anfragen telefonisch unter 07071/29–85235 an die Geschäftsstelle des Tumorzentrums richten.

Der Arbeitskreis trifft sich vierteljährlich zum Erfahrungsaustausch und veranstaltet jedes Jahr zwei Fortbildungen (Seminarreihe des ITZ Tübingen zu psychosozialen Themen in der Onkologie).

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, das vom ITZ Tübingen mitgetragen ist, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente, pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Telefon: (07071) 206–111.

Psychosozialer
Dienst des ITZ

AK „Psycho-
therapeutische und
psychosoziale
Krebsnachsorge“

„Tübinger Projekt:
Häusliche Betreuung
Schwerkranker“



2. Weitere Unterstützungsangebote in der Region

Verschiedene Initiativen, Selbsthilfegruppen, „Sport nach Krebs“ und Beratungsstellen bieten Orientierungshilfen und Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung an. Selbsthilfegruppen sind ein wichtiger Bestandteil des Nachsorgeprogrammes. Sie verfügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weiter geben können. Auf der emotionalen und seelischen Ebene ergänzt die Selbsthilfe die Arbeit des professionellen Versorgungssystems. Eine ‚soziale Identität‘ oder ‚Lernen am lebenden Modell‘ sind das, was die Selbsthilfe zu bieten hat. Das Gespräch und der Austausch über Krebskrankheiten und die Dinge, die sich darum ranken, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll.

Hilfe zur Selbsthilfe wird für an Harnwegen Operierte in der Regel in den lokalen Gruppen der Selbsthilfeorganisation Deutsche ILCO e.V. angeboten. Lokale Adressen und Ansprechpartner sind:

Gruppe Tübingen

Herr Walter Klett

Gächstr. 30

72138 Kirchentellinsfurt

Tel.: 0 71 21 / 60 14 49

Gruppentreffen: jeden 4. Freitag im Monat, 16 Uhr, Gaststätte „Wienerwald“, Tübingen-Lustnau

Gruppe Reutlingen

Herr Max Brenner

Hirschgässle 2

72555 Metzingen-Glems

Tel.: 0 71 23 / 6 09 24

Gruppentreffen: am 1. Montag jeden ungeraden Monats, 19 Uhr, Gaststätte „Südbahnhof“, Reutlingen

Informationen über die örtliche Gruppe in Ihrer Nähe erhalten Sie beim ILCO Landesverband Baden-Württemberg

Herr Kurt Weisser

Böblinger Str. 96

70199 Stuttgart

Tel.: 07 11 / 6 40 57 02

Selbsthilfegruppen

Deutsche ILCO
e.V.

Tübingen

Reutlingen

ILCO-Landes-
verband
Baden-
Württemberg



Selbsthilfegruppe für Männer

Eine spezielle Selbsthilfegruppe für Männer nach urologischen Krebserkrankungen existiert im Landkreis Villingen-Schwenningen

Herr Hubert Nagel

Rottweiler Str.9

78658 Zimmern

Tel.: 07 41 / 3 21 31

Gruppentreffen: in der Regel an jedem 4. Montag im Monat, ab 19.30 Uhr in den Räumen der Evang. Kirchengemeinde in 78054 Villingen-Schwenningen

Weitere örtliche Angebote können bei der Geschäftsstelle des Tumorzentrums, regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsinformationssdienst (KID) in Heidelberg, Telefon: (06221) 41 01 21, den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Telefon: (0711) 848–2691 und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.

Internet

Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich auch auf den Internetseiten des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen unter <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzpat.html>.



F. Literatur

- Al-Abadi H, Nagel R: Prognostic relevance of ploidy and proliferance activity of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 15: 271–276, 1988
- Atzpodien J, Kirchner H et al.: Biochemotherapy of advanced metastatic renal cell carcinoma: results of the combination of interleukin-2a, alpha-2a-interferon, 5-fluoruracil, vinblastine and 13-cis-retinoic acid. *World J Urol* 13: 174–177, 1995
- Basting R, Corvin S, Händel D, Hinke A, Schmidt D: Adjuvant Interferon Alpha Therapy in Renal Cell Carcinoma (RCC): Prognostic Value of DNA Cytophotometry. *Anticancer Res* 19: 1493–1496, 1999
- Bauer HW: Labordiagnostik und paraneoplastisches Syndrom beim Nierenkarzinom. *Therapiewoche* 32: 486–471, 1982
- Beck HJ, Huber CH: Chemotherapie des metastasierten NZKs. *Der Onkologe* 4: 247–250, 1998
- Becker G, Duffner F, Kortmann R, Weinmann M, Grote EH, Bamberg M: Radiosurgery for the Treatment of Brain Metastases. *Anticancer Res* 19: 1611–1618, 1999
- Benhamou S, Lenfant MH, Ory-Paolett C, Flamant R: Risk factors for renal cell carcinoma in a French case-control study. *Int J Cancer* 55: 32–36, 1993
- Bichler K-H, Porzsolt F, Kirchner Ch: Serumweißbild beim hypernephroiden Karzinom. *Urol Int* 29: 329–340, 1974
- Bichler K-H, Ax W, Tautz C: Cell-mediated immunity in patients with renal adenocarcinoma. *Eur Urol* 1: 231–234, 1975
- Bichler K-H, Kleinknecht S, Strohmaier WL: Immune status and immune therapy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 45: 269–283, 1990
- Bichler KH, Wechsel HW: The problematic nature of metastasized renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 19: 1463–1466, 1999
- Bichler KH, Wechsel HW, Feil G: Angiogenesefaktoren beim Nierenzellkarzinom. *J Urol Urogynäkol* 3: 7–13, 1999
- Brkovic D, Stähler G: Stadiengerechte chirurgische Therapie des Nierenzell-Karzinoms. *Der Onkologe* 4: 237–246, 1988
- Bokemeyer C, Hartmann T: Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 19: 1541–1543, 1999
- Bukowski RM, Novick AC: Clinical practice guidelines: renal cell carcinoma. *Cleveland Clin J Med* 64 (Suppl. 1): 14–144, 1997
- Buzio C, De Palma G, Passalacqua R, Potenzoni D, Ferrozzi F, Cattabiani MA et al.: Effectiveness of very low doses of immunotherapy in advanced cell cancer. *Br J Cancer* 76: 541–544, 1997
- Brunner KT: Immunologie und Krebs. *Schweiz. Med. Wschr.* 103: 1249, 1973
- Chan DY, Marshall FF: Surgery in advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Cur Op in Urol* 8: 369–373, 1998
- David D, Davi E, Jeffrey H, Lumerman D, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD: Complete Renal Embolization Ass An Alternative To Nephrectomy. *J Urol* 161: 24–27, 1999
- Dreicer R, Probert KJ, Kuzel T, Kirwood JM, O'Dwyer PJ, Loehrer PJ: A phase II trial of edatrexate in patients with advanced renal cell carcinoma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 20: 251–253, 1997
- Elsässer D, Stadick H, Stark S, van de Winkel JGJ, Gramatzki M, Valerius T, Schafhauser W: Preclinical studies combining bispecific antibodies with cytokine-stimulated effector cells for immunotherapy of renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 19: 1525–1528, 1999



- Feil G, Leipoldt M, Nelde HJ, Wunderer A, Wechsel HW, Kaiser P, Bichler KH: Loss of chromosomes in clear cell renal cell carcinoma and in corresponding renal parenchyma. *Anticancer Res* 19: 1477–1482, 1999 a
- Feil G, Mittermueller B, Bichler KH, Wunderer A, Wechsel HW, Nelde HJ, Krause F: DNA cytophotometry in renal cell carcinoma: a significant prognostic factor? *Anticancer Res* 19: 1483–1486, 1999 b
- Flanigan RC, Blumenstein BA, Salmon S, Crawford E: Cytorreduction Nephrectomy in metastatic renal cancer: the results of Southwest Oncology group trial 8949. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: #3, 2a, 2000
- Friedel G, Hürtgen M, Penzenstadler M, Kyriss T, Toomes H: Results of Resection of Pulmonary Metastases from Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 19: 1593–1596, 1999
- Frydenberg M, Gunderson LL, Hahn S, Fieck J, Zincke H: Preoperative exernal beam radiotherapy followed by cytorreductive surgery and intraoperative radiotherapy for locally advanced primary or recurrent renal malignancies: *J Urol* 152: 15–21, 1994
- Gebrosky NP, Koukol S, Nseyo UO, Carpenter C, Lamm DL: Treatment of renal cell carcinoma with 5-fluoruracil and alpha-interferon. *Urology* 50: 863–868, 1997
- Giuliani L, Gibeti C, Mortorana G, Rovida S: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors. *J Urol* 143: 468–474, 1990
- Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morles P: Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 27: 291–301, 1986
- Halperin EC, Harisiadis L: The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 51: 614–617, 1983
- Henzler B, Bichler K-H, Nelde HJ, Frosch I: Investigations on the heterogeneity of renal cell cancer (RCC) assessed by DNA single-cell cytometry. *J Urol* 147: 227A, 1992
- Herr HW: Partial Nephrectomy For Unilateral Renal Carcinoma And A Normal Contralateral Kidney: 10-Year Followup. *J Urol* 161: 33–35, 1999
- Holland JM: Cancer of the kidney: Natural History and Staging. *Cancer* 32: 1030, 1973
- Kao ED, Malkowicz SB, Whittington R, D'Amico AV, Wein AJ: Locally advanced renal cell carcinoma: Low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy planned with CT. *Radiology* 193: 725–730, 1994
- Kleinknecht S, Bichler KH, Strohmeier WL: Influence of immunotherapy (IL2+LAK+ inhibition of prostaglandinsynthesis) on peripheral blood immune parameters and in vitro cytokine production in metastatic renal carcinoma. *Urol Int* 50: 121–128, 1993
- Kortmann RD, Becker G, Claßen J, Bamberg M: Future Strategies in External Radiation Therapy of Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 19: 1601–1604, 1999
- Kovacs G: The value of molecular genetic analysis in the diagnosis and prognosis of renal cell tumors. *World J Urol* 12: 64–68, 1994
- Kozak W, Holtl W, Pummer K, Maier U, Jeschke K, Bucher A: Adrenalectomy – still a must in radical renal surgery? *Br J Urol* 77: 27–31, 1996
- Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zoller G, Zobywalski A, Brossart P, Trefzer U, Ullrich S, Muller CA, Becker V, Gross AJ, Hemmerlein B, Kanz L, Muller GA, Ringert RH: Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med.* 6:332–336, 2000
- Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Nierenparenchym Karzinom, 1999
- Kwiatkowski J, Schmidt B, Merkle P, Keller K: Perioperative Brachytherapy as an Additional Therapeutic Option in Patients with Renal Cell carcinoma (RCC) either Inoperable or after Completed Percutaneous Radiotherapy. *Anticancer Res* 19: 1597–1600, 1999



- Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie: Nierenparenchym-Karzinom-Therapie. Urol A 3: 336, 1998
- Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, Ellerhorst J, Dinney CP: Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 159: 1168–1173, 1998
- Licht MR, Novick AC: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. J Urol 149: 1–7, 1993
- Ljungberg B, Henriksson R: Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. Curr Op in Urol 7: 252–258, 1997
- Ljungberg B, Grankvist K, Rasmussen T: Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. Cancer 76: 1436–1439, 1995
- Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Lineham WM, Rosenberg SA, Walther MM: Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. J Urol 150: 463–466, 1993
- McClennan BL, Deyoe LA: The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. Radiol Clin North Am 32: 55–69, 1994
- Mirghomizadeh F, Kupka S, Blin N: Assessing genetic heterogeneity of renal cell tumors. Anticancer Res 19: 1467–1470, 1999
- Onufrey V, Mohiuddin M.: Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11: 2007–2009, 1985
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B: Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain. JAMA 280: 1485–1489, 1998
- Peter PC, Brown GL: The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 7: 705–709, 1980
- Pomer S, Klopp M, Steiner HH, Brkovic D, Staehlerg, Engenhart-Caballie R: Brain metastases in renal cell cancer. Results of treatment and prognosis. Urology A 36: 117–125, 1997
- Rainwater LM, Hosaka Y, Farrow GM, Lieber MM: Well differentiated clear cell renal carcinoma: significance of nuclear deoxyribonucleic acid patterns studied by flow cytometry. J Urol 137: 15–20, 1987
- Rigos D, Wechsel HW, Bichler KH: Treosulfan in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Anticancer Res 19: 1549–1552, 1999
- Robson CJ, Churchill BM, Andersen W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 101: 297, 1969
- Savage P, Costelna D, Moore J, Gore ME: A phase II study of continuous infusional 5-fluorouracil (5-FU) and subcutaneous interleukin-2 (IL-2) in metastatic renal cancer. Eur J Cancer 33: 1149–1151, 1997
- Schaefer-Prokop CM: Bildgebende Diagnostik des Nierenzellkarzinoms. Der Onkologe 3: 221–228, 1998
- Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM: Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. Anticancer Res 19: 1573–1578, 1999
- Shiau CY, Sneed DK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, Nowak P, Petti PL, Smith V, Verhey LJ, Ho M, Park E, Wara WM, Gutin PH, Larson DA: Radiosurgery for brain metastases. Relationship of dose and pattern of enhancement to local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 375–383, 1977
- Stein M, Kuten A, Halpern J, Coachman NM, Cohen Y, Robinson E: The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. Radiother Oncol 24: 41–44, 1992
- Strohmaier WL, Bichler KH, Weckermann D: Paraneoplastisches Syndrom beim hypernephroiden Karzinom. Helv Chir Acta 53: 321–324, 1986



- Strohmaier WL: New Treatment Modalities - The Urologist's View. *Anticancer Res* 19:1605–1610, 1999, in press
- Strohmeyer D: Pathophysiology of tumorangiogenesis and its relevance in renal cell cancer. *Anticancer Res* 19: 1605–1610, 1999
- Sweeney JP, Thornhill JA, Grainger R, Mcdermott TED, Butler MR: Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *Brit J Urol* 78: 351–353, 1996
- Thoenes W, Störkel S: Die Pathologie der benignen und malignen Nierenzelltumoren. *Weiterbildung* 6: 41–50, 1991
- Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic Factors in Renal Cancer. *Urol Clin North Am* 20: 247, 1993
- Wechsel HW, Bichler KH, Feil G, Michels A: Angiogenese des Nierenzellkarzinoms: Ein Überblick. *T&E Urologie-Nephrologie* 10: 195–198, 1998
- Wechsel HW, Feil G, Lahme S, Zumbraegel A, Petri E, Bichler KH: Control of hepatic parameters in renal cell carcinoma (RCC) by interleukin-6 (IL-6)? *Anticancer Res* 19: 2577–2581, 1999



G. Mitglieder interdisziplinären Arbeitsgruppe „Nierenzellkarzinom“

PD Dr. med. H. W. Wechsel (Sprecher der AG bis 11.10.1999), Klinik für Urologie, Reinhard-Nieter-Krankenhaus, Wilhelmshaven

Dr. med. S. Lahme, Abteilung für Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. G. Becker, vormals Abteilung für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, jetzt: Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinik am Eichert, Göppingen

Prof. Dr. med. K.-H. Bichler, Abteilung für Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

PD Dr. med. C. Bokemeyer, Abteilung Inner Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dipl.-Biol. G. Feil, Abteilung für Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

W. Klett, ILCO, Gruppe Tübingen, 72138 Kirchentellinsfurt

PD Dr. med. R.-D. Kortmann, Abteilung für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. W. Loeser, Abteilung für Urologie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen (Sprecher der Arbeitsgemeinschaft)

H. Nagel, Selbsthilfegruppe für Männer nach urologischen Krebserkrankungen, 78658 Zimmern o.H.

Dr. med. A. C. Pfannenberger, Abteilung für Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. L. Plasswilm, Abteilung für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. H. Pressler, Pathologisches Institut der Universität Tübingen

Dr. med. M. Sökler, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen (koordinierender ITZ-Arzt)



H. Anhang

Abb. 4: Schema der Abteilung für Urologie der Universität Tübingen zur Immunchemotherapie des metastasierten NZK

