

Indikation zur Nephrektomie und Metastasen Chirurgie 2011

Steffen Weikert
Klinik für Urologie
Charité

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte



1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

keine

2. Beratungstätigkeit

Bayer

3. Aktienbesitz

keiner

4. Honorare

Bayer, GSK, Novartis, Wyeth/Pfizer

5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Wyeth/Pfizer

6. Gutachtertätigkeit

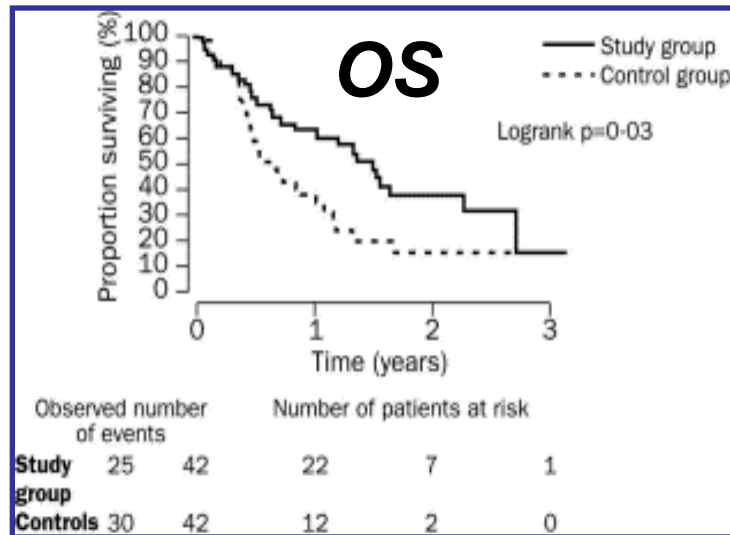
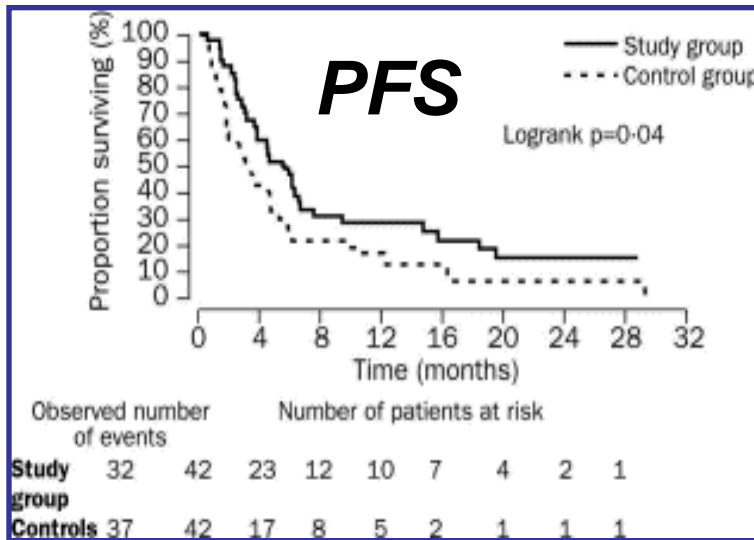
keine

7. Andere finanzielle Beziehungen (Reisekosten)

Bayer, Novartis, Wyeth/Pfizer

Zytoreduktive Nephrektomie (EORTC-30947)

Nephrektomie + IFN-a vs. IFN-a



Mickisch et al. Lancet 2001

Zytoreduktive Nephrektomie (Zytokintherapie)

Randomized trials of benefit of debulking radical nephrectomy for metastatic RCC

| | Southwest Oncology Group-8949 | European Organisation for Research + Treatment of Ca-30947 | Combined Analysis |
|--------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------|
| No. pts | 246 | 85 | 331 |
| % Response: | | | |
| Nephrectomy + IFN- α 2b | 3.6 | 19 | 6.9 |
| IFN alone | 3.3 | 12 | 5.7, p = 0.60 |
| Overall survival (mos): | | | |
| Nephrectomy + IFN- α 2b | 11.1 | 17 | 13.6 |
| IFN alone | 8.1 | 7 | 7.8 |
| p Value | 0.05 | 0.03 | 0.002 |

Design of all trials is nephrectomy, followed by IFN- α 2b vs IFN alone.

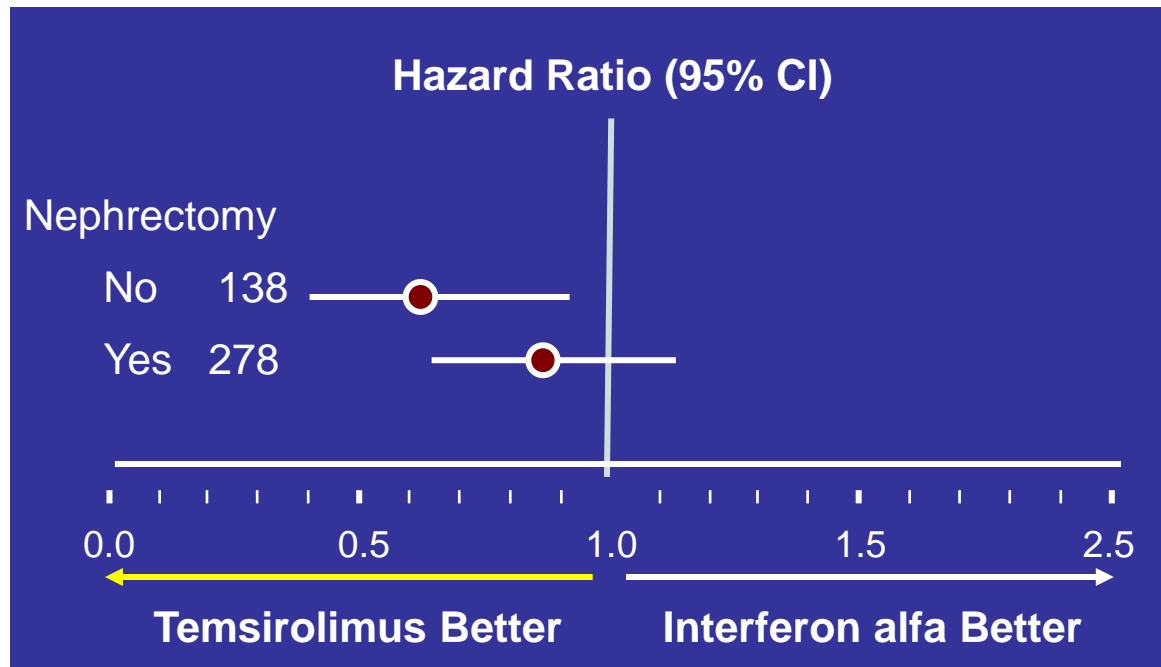
aus: Rini, BI; J Urol 2007

Tumornephrektomie (Targeted Therapie)

| | Sunitinib (n = 375) | IFN α + Beva (AVOREN) (n = 329) | IFN α + Beva (CALGB) (n = 369) | Pazopanib (n = 435) |
|--------------|------------------------|--|---|------------------------|
| PFS (Monate) | 11,2 | 10,2 | 8,5 | 9,2 (11,1) |
| Nephrektomie | 91% | 100% | 85% | 89% |

➤ Phase 3 Studien >80% nephrektomiert

Ausnahme: MSKCC poor risk



Hudes G. NEJM 2007

Tumornephrektomie und targeted Therapie?

Retrospektive Studie (anti-VEGF Therapie)

N = 314 (201 mit Nephrektomie)

Multivariate Analyse adjustiert für Heng (JCO 2009)

HR=0.68 [95% CI: 0.46, 0.99] für Nephrektomiegruppe

Subgruppenanalyse: begrenzt auf gute/intermediäre Prognosegruppe

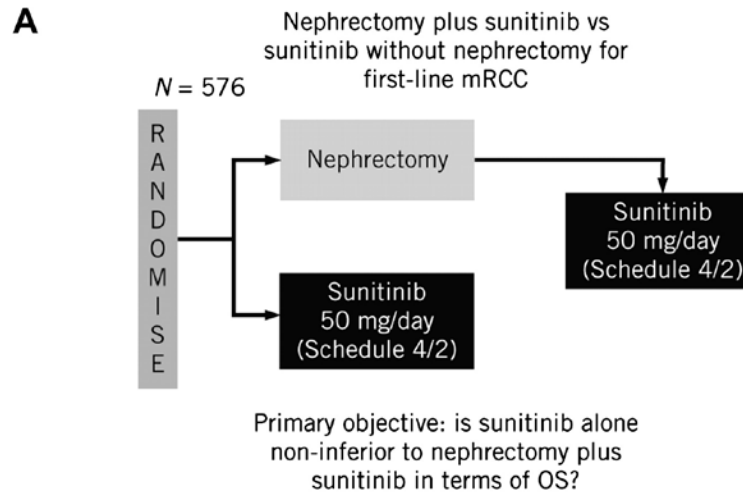
Tumornephrektomie und targeted Therapie? (Zeitpunkt?)

| TT Agent N (%) | ≥ 30% decrease | 10%-30% decrease | -10-10% | 10%-30% increase | ≥ 30% increase |
|-----------------------------|-------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| Sunitinib | 3 (4.9) | 21 (34.4) | 34 (55.7) | 2 (3.3) | 1 (1.6) |
| Bevacizumab | 0 (0) | 4 (14.8) | 22 (81.5) | 0 (0) | 1 (3.7) |
| Bevacizumab +gemcitabine | 0 (0) | 2 (40.0) | 3 (60.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Erlotonib | 0 (0) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 0 (0) |
| Bevacizumab +erlotinib | 1 (3.7) | 13 (48.2) | 12 (44.4) | 1 (3.7) | 0 (0) |
| Bevacizumab +sunitinib | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Temsirolimus | 0 (0) | 1 (9.1) | 9 (81.8) | 1 (9.1) | 0 (0) |
| Sorafenib | 0 (0) | 4 (23.5) | 12 (70.6) | 1 (5.9) | 0 (0) |
| Total | 5 (3.3) | 45 (29.8) | 84 (62.3) | 5 (3.3) | 2 (1.3) |

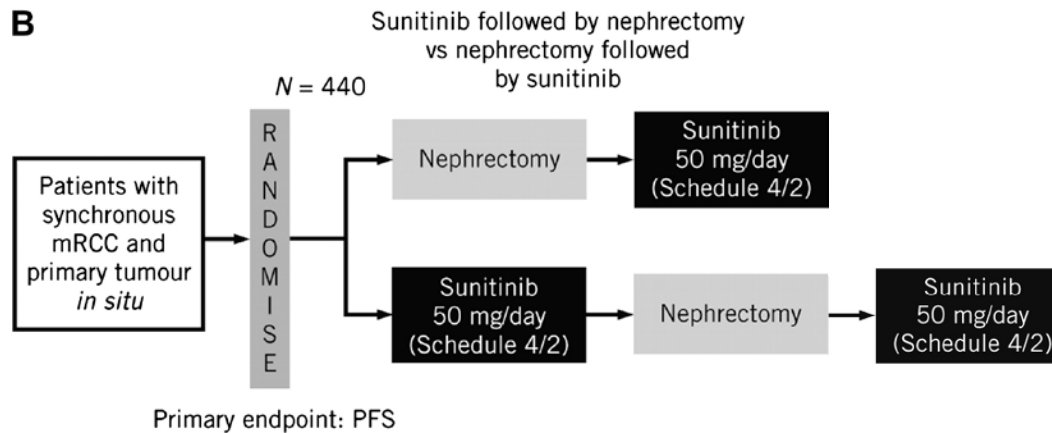
- *Kaum Therapieansprechen nach RECIST^{1,2}*
- *Aber: Komplikationen (nach Sunitinib): 15 %²*
 - 2% Grad III/IV (Wundheilung, Blutung, Nierenversagen)
 - 3% Grad V
 - Median blood loss was 775 mls,

Tumornephrektomie – Aktuelle Studien

CARMENA-trial (non-inferiority)



EORTC-trial



adaptiert aus Bellmunt J; Ann Oncol 2009

Metastasektomie – Datenlage?

Metastasectomy & RCC:

- 49 engl.-sprachige Publikationen seit 1990
 - 29 Reviews!!
 - 14 Case reports / Case series
 - 12 Studien (incl. 1x einarmig prospektiv?)

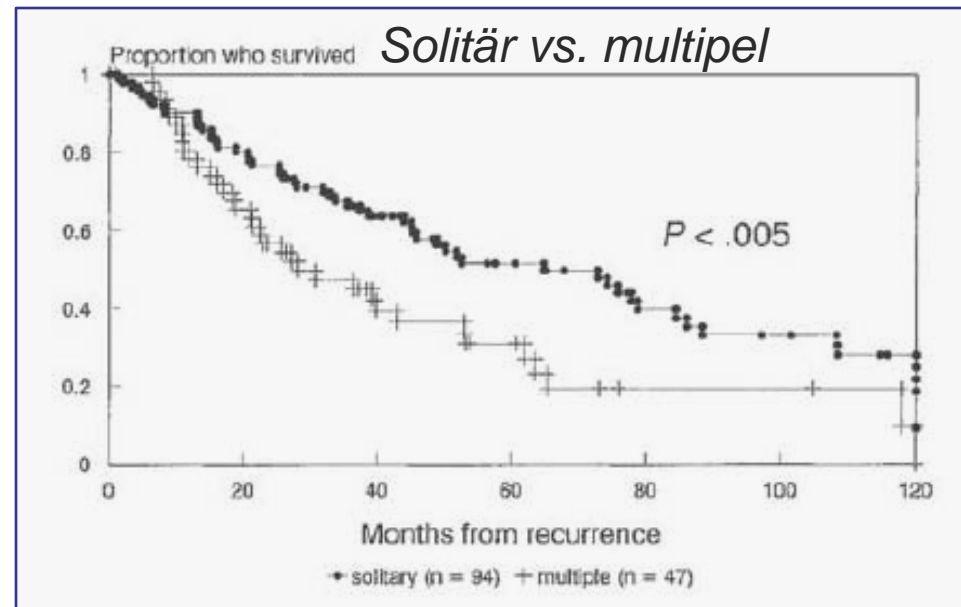
Metastasektomie (Zytokinära)

Retrospektive Studie (1980 - 1993);

Kurative Intention (n = 141): 44% 5-J-ÜL
Zweit-/ Drittrezidiv: 46%/44%
Palliativ (n = 70): 14% 5-J ÜL

Prognostisch für ÜL (multivariat):

- Krankheitsfreies Intervall
- Solitäres/Metachrones Auftreten
- Kurative Resektion



Metastasektomie (Zytokinära)

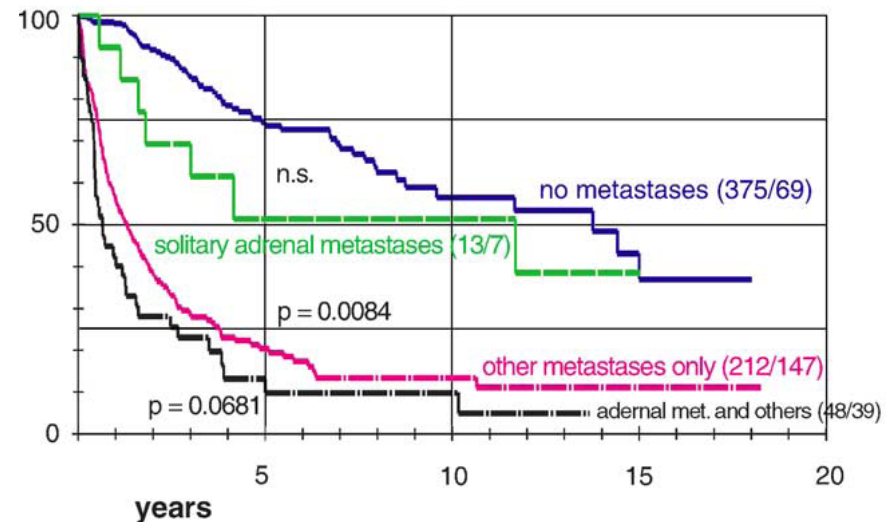
Table 3. Survival of Patients With One Site of Metastasis That Was Completely Resected by Site at First Recurrence *

| Site | No. | 5-Year DFS (%) | 5-Year OS (%) |
|-------------|-----|----------------|---------------|
| Lung | 50 | 44 | 54 |
| Gland | 15 | 42 | 63 |
| Brain | 11 | 20 | 18 |
| Bone | 5 | 40 | 40 |
| Soft tissue | 5 | 50 | 75 |

*

**

Relative overall survival (Synchrone Nebennierenmet.)



*aus Kavolius JP; J Clin Oncol 1998

** aus Kuczyk M; Eur Urol 2005

Metastasektomie (Zytokinära)

Retrospektiv (1976-2006; n = 125)

Komplette Resektion multipler Metastasen

5-J-ÜL

- **Komplette Resektion: 45%**
- Inkomplette Resektion: 23%
- Keine Resektion: 8%

Medianes krankheitsspez. ÜL

Komplette vs. inkomplette Resektion

- Lunge: > 10 vs. 1;6 Jahre
- Andere Lokalisationen: 3,6 vs. 1,3 J.

Metachron vs. synchron >10 J. vs. 1,4 J.

**Alt, ASCO GU 2010, Abstract 317
ASCO GU 2009, Abstract 300**

Metastasektomie (Zytokinära)

Retrospektiv

129 Pat mit metachronen Metastasen

44 mit Metastasenresektion

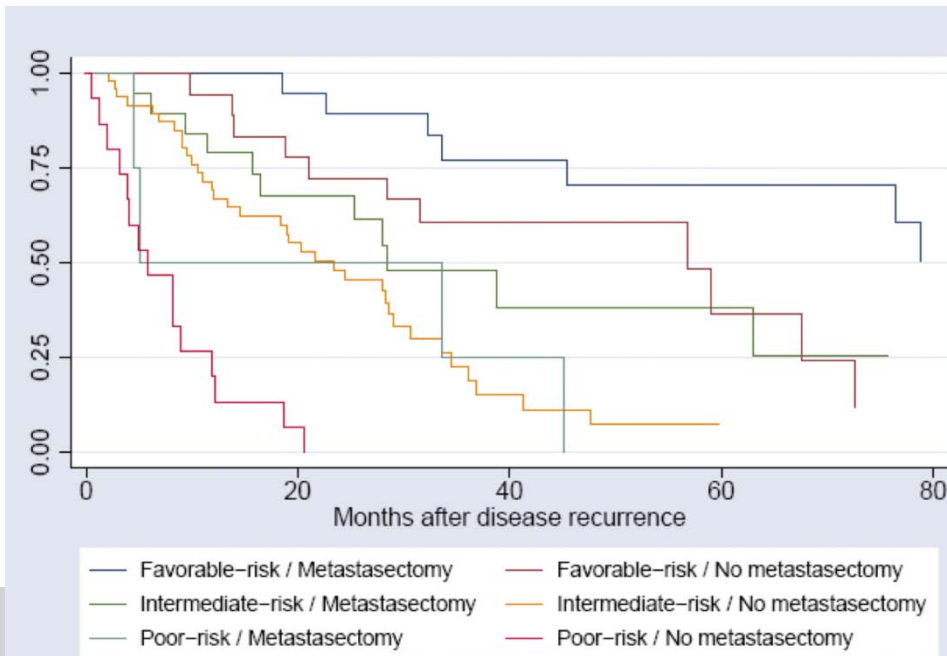
MSKCC und Metastasektomie unabhängig mit ÜL assoziiert

Klinischer Vorteil über alle Risikogruppen

6 Risikokategorien:

2-J-ÜL 0% bis 93%

aus Eggener ; J Urol 2008



Metastasektomie (Zytokinära)

Retrospektiv

99 Pat MRCC (lowdose Zyokintherapie), 43 mit Metastasektomie

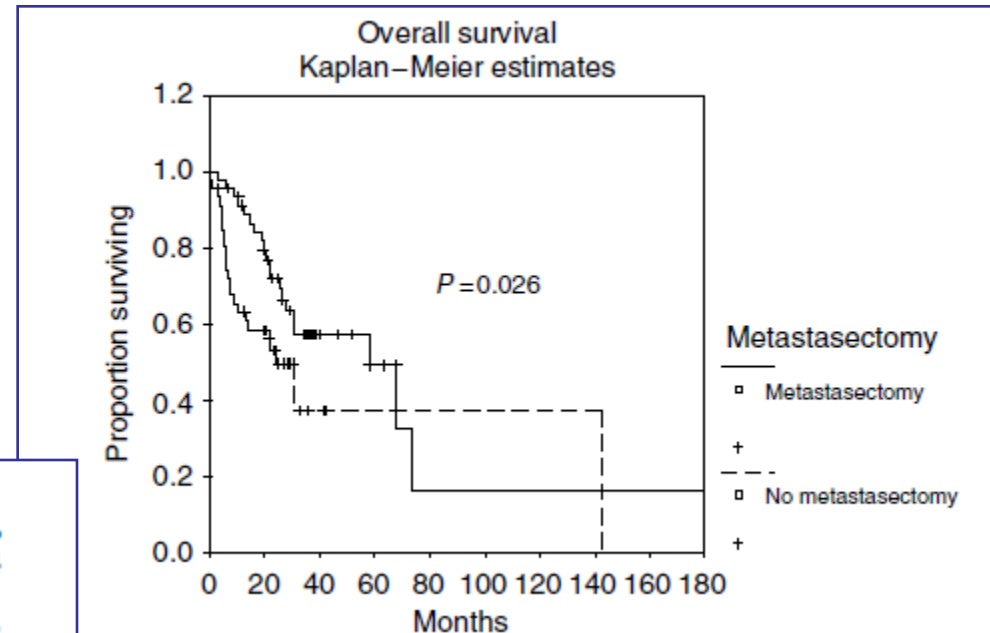
Prognostisch (Multivariable-adjusted):

Nuclear grade

Metastasektomie (auch inkomplett)

CRP

LDH



| Surgery for metastases | | |
|---|----|------|
| No metastasectomy | 56 | 56.6 |
| Metastasectomy | 43 | 43.4 |
| Pulmonary | 11 | 11.1 |
| Bone | 27 | 27.3 |
| Local recurrence surgery | 5 | 5 |
| CNS | 4 | 4 |
| Pancreas | 1 | 1 |
| Patients receiving metastasectomy twice | 5 | 5 |

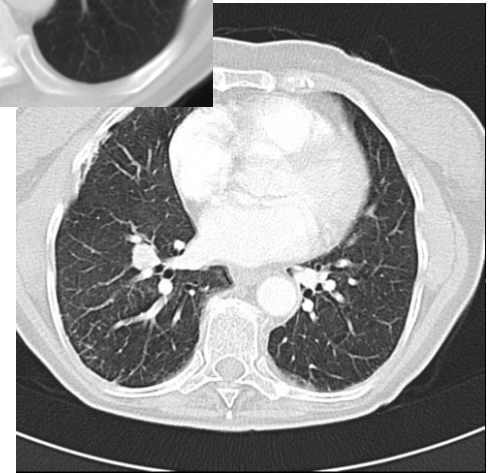
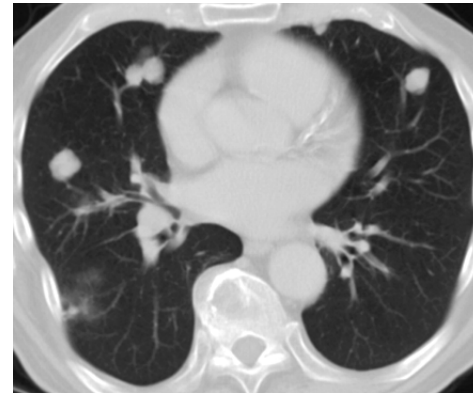
Vogl UM; Br J Cancer 2006

Pulmonale Metastasen

- 5-J-ÜL > 30%

Prognostisch günstig:

- Komplette Resektion (5-J-ÜL ca. 40% vs. <10%)
- Metachrone und solitäre Metastasen



Hofmann HS; Eur Urol 2005
Murphy SC; Ann Thorac Surg 2005

Wer ist geeignet?

- Komplette Resektion mgl.^{1,2,3,4,5}
- Lungenmetastasen^{1,2,3,4}
- Metachrone Metastasen^{1,2,4}
- Solitäre Metastasen^{2,4,5}

Aber: letale Komplikationen beschrieben (2 – 5%)

- 1 *Van der Poel HG; Eur Urol 1999*
- 2 *Kavolius JP J Clin Oncol 1998*
- 3 *Dalani DD; BJU Int 2009*
- 4 *Alt; ASCO GU 2009*
- 5 *Petralia G; EAU 2010*

Metastasektomie im Kontext Targeted Therapie

➤ *Erreichen einer CR, ggf. mit Absetzen der Systemtherapie?!*

- CR (n = 65) mit TKI (French Kidney Cancer Group)*
 - TKI allein: n = 39
 - **TKI + Lokaltherapie: n = 26**
 - Absetzen TKI: n = 23
 - 65% anhaltende CR (medianes FU 11 Monate)
- CR (n = 36) mit Targeted Therapie (deutsche Multicenter-Erhebung)**
 - 33% (n = 12) Rezidiv-frei (medianes FU 12 Monate)
 - Medianes therapiefreies Intervall 7 Monate

➤ *Unabhängiger Effekt auf Überleben unklar*

*Albiges L; ASCO 2010

**Johannsen M; Ann Oncol 2010

- Tumornephrektomie
 - Gute und intermediäre Prognose
 - Aussicht auf komplette Resektion aller Tumorherde
 - Palliation
 - Laparoskopische Operation anstreben
 - Neoadjuvante Therapie nur i. R. klin. Studien

- Metastasenresektion
 - Aussicht auf komplette Resektion aller Tumorherde
 - Insbesondere metachrone und Lungenmetastasen
 - Palliation
 - Erreichen einer CR unter targeted Therapie
 - Nach Prüfung anderer Therapieoptionen (z.B. RFA)