

Müller, L.¹, Goebell, P.J.², Reichert, D.³, Krieger, J.U.⁴, Jänicke M.⁵, Harde, J.⁵, Koska M.⁵, Marschner N.⁶ für die RCC Registergruppe

¹Onkologische Schwerpunktpraxis Leer Emden, Leer, Germany, ²Urologische Universitätsklinik im Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen, Germany, ³Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Westerstede, Germany, ⁴Praxis für Urologie, Chemnitz, Germany, ⁵iOMEDICO, Freiburg, Germany, ⁶Praxis für interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie, Freiburg, Germany

Einleitung

Hirnmetastasen bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC) können auch lange nach der operativen Entfernung des Primärtumors auftreten. Durch die wenigen Behandlungsmöglichkeiten und die vergleichsweise ungünstige Prognose stellen Hirnmetastasen eine therapeutische Herausforderung dar. Patienten mit Hirnmetastasen werden in der Regel von klinischen Studien zu systemischen Therapien ausgeschlossen. Die häufigsten Therapieoptionen sind Radiotherapie und chirurgische Resektion. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit Hirnmetastasen von systemischen Therapien profitieren könnten (Cochran et al., 2012).

Klinische Register geben einen Überblick über Charakteristika unselektierter Patienten und über die Behandlung von Patienten in der alltäglichen Praxis. Sie ermöglichen die Untersuchung von Patientensubgruppen, deren Behandlung und Wirksamkeit.

Methoden

Das Tumorregister fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (RCC-Register) ist eine offene, multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (klinisches Register, ClinicalTrials.gov NCT00610012). In onkologischen und urologischen Schwerpunktpraxen sowie Kliniken in ganz Deutschland werden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) zu Beginn der palliativen, systemischen Erstlinienbehandlung eingeschlossen.

Die Therapieentscheidung liegt bei den behandelnden Ärzten, Vorgaben zur Therapie werden nicht gemacht. Neben Patienten- und Tumorcharakteristika werden Daten zu Metastasen, zu palliativen Operationen und Radiotherapien sowie alle systemischen antitumoralen Behandlungen und Outcome-Parameter dokumentiert. Die Patienten werden bis zu 3 Jahre beobachtet.

Automatische Checks auf Plausibilität und Vollständigkeit sowie regelmäßige Überprüfungen der Einträge im elektronischen Erfassungssystem durch Datenmanager gewährleisten eine hohe Datenqualität.

Das Gesamtüberleben wird vom Beginn der Erstlinienbehandlung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache statistisch auf Basis der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. In Analysen zum Gesamtüberleben gehen ausschließlich Patienten ein, deren Einwilligung nicht länger als sechs Wochen nach Beginn der Erstlinienbehandlung erfolgte (prospektive Dokumentation). So wird eine Überschätzung des Gesamtüberlebens vermieden. Die Beobachtungszeit lebender Patienten wird mit dem Datum des letzten Patientenkontakts zensiert.

Seit Start des Registers im Dezember 2007 haben 114 Zentren (etwa 270 Ärzte) insgesamt 1142 Patienten in das RCC-Register eingebracht. In diese Interimsanalyse gehen Daten von 124 mRCC-Patienten ein, bei denen Hirnmetastasen dokumentiert wurden (Datenstand: 15.05.2014).

	Diagnosezeitpunkt der Hirnmetastase(n)			
	Vor Erstlinie	Während Erstlinie	Nach Erstlinie	Gesamt
Anzahl Patienten n (%)	37 (29,8)	33 (26,6)	54 (43,5)	124
Weiblich (%)	37,8	24,2	33,3	32,3
Alter (Jahre) [MW ± StD] ^a	62,0 [±12,4]	61,6 [±9,8]	63,9 [±10,1]	62,7 [±10,7]
BMI [MW ± StD] ^a	25,7 [±4,0]	26,9 [±4,9]	28,6 [±5,7]	27,4 [±5,2]
Motzer-Score [MW ± StD] ^{a, d}	1,1 [±1,0]	0,8 [±0,9]	0,8 [±0,9]	0,9 [±0,9]
[0] niedriges Risiko (%)	34,4	50,0	45,0	42,7
[1-2] mittleres Risiko (%)	53,1	45,8	50,0	50,0
[3-5] hohes Risiko (%)	12,5	4,2	5,0	7,3
Begleiterkrankungen (%) ^a	62,2	69,7	85,2	74,2
Charlson-Score [0-24] [MW ± StD] ^{a, b}	0,6 [±1,8]	0,5 [±0,9]	0,7 [±1,1]	0,6 [±1,3]
Dauer v. Primärdiagnose bis Therapiebeginn (Monate) [MW ± StD]	26,5 [±38,7]	29,6 [±53,2]	36,3 [±94,8]	31,6 [±71,4]
Tumorstadium [MW ± StD] ^{c, d}	3,5 [±1,0]	3,4 [±1,0]	3,5 [±1,0]	3,5 [±1,0]
Anzahl befallener Lymphknoten [MW ± StD] ^c	0,4 [±1,0]	0,6 [±2,4]	0,2 [±0,5]	0,4 [±1,4]
Nephrektomie (%)	63,9	69,7	83,3	74,0

Tabelle 1: Patientencharakteristika - mRCC-Patienten mit Hirnmetastasen

^a Bei Beginn der Erstlinienbehandlung.
^b Der Charlson-Score gibt an, inwieweit ein Patient zu Therapiebeginn durch Begleiterkrankungen belastet ist.
^c Bei Primärdiagnose.
^d Diese Darstellung, d. h. Mittelwert und Standardabweichung des Tumorstadiums/ Motzer-Scores, erleichtert die Vergleichbarkeit gegenüber der kategorialen Darstellung.

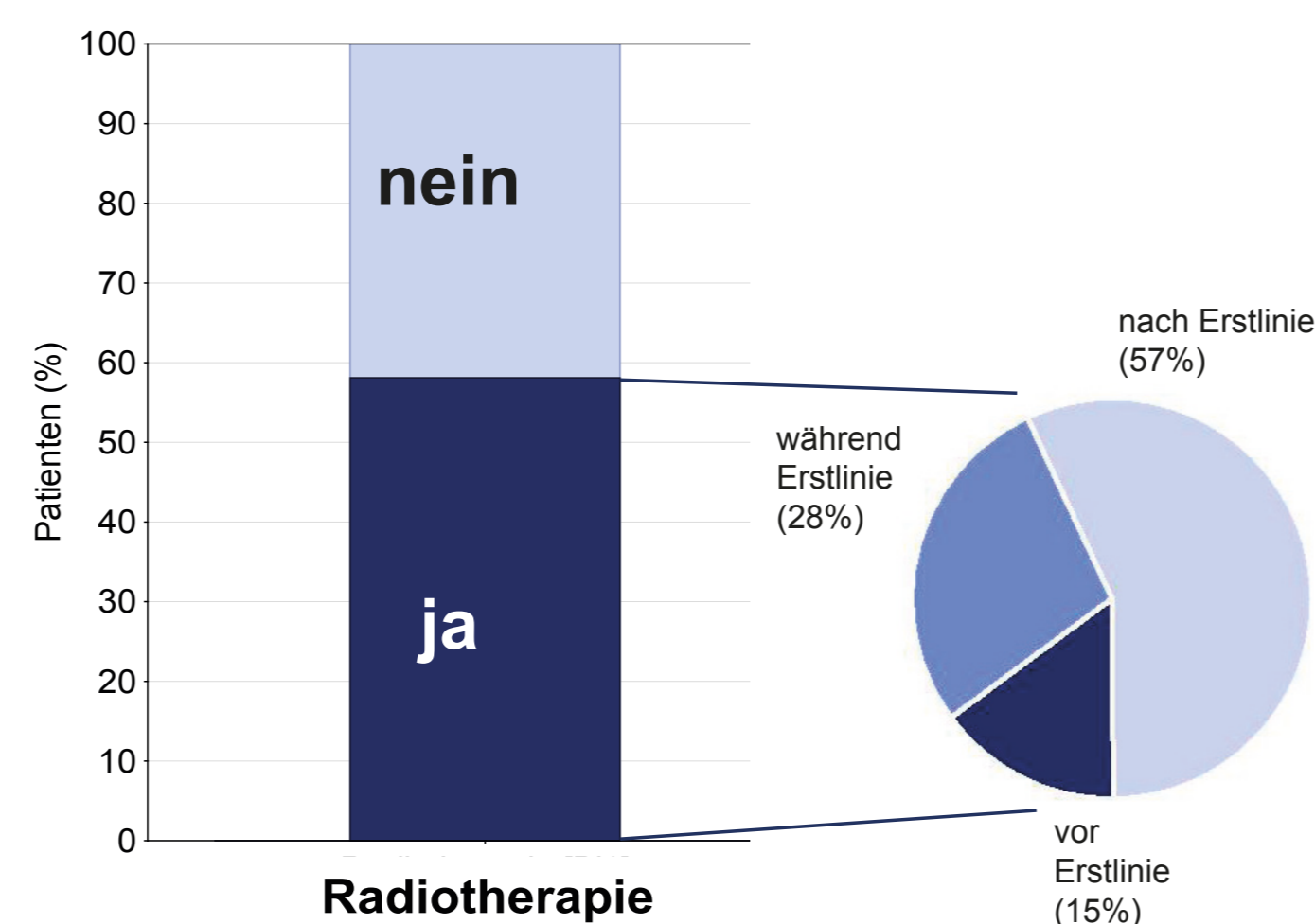


Abbildung 2: Anteil und Zeitpunkt Radiotherapie von Hirnmetastasen

Prozentangaben zum Zeitpunkt beziehen sich auf alle Patienten mit Hirnmetastasen, für die eine Radiotherapie vor, während bzw. nach Ende der Erstlinienbehandlung dokumentiert wurde (Nach Ende der Erstlinienbehandlung kann auch während späterer Therapielinien bedeuten).

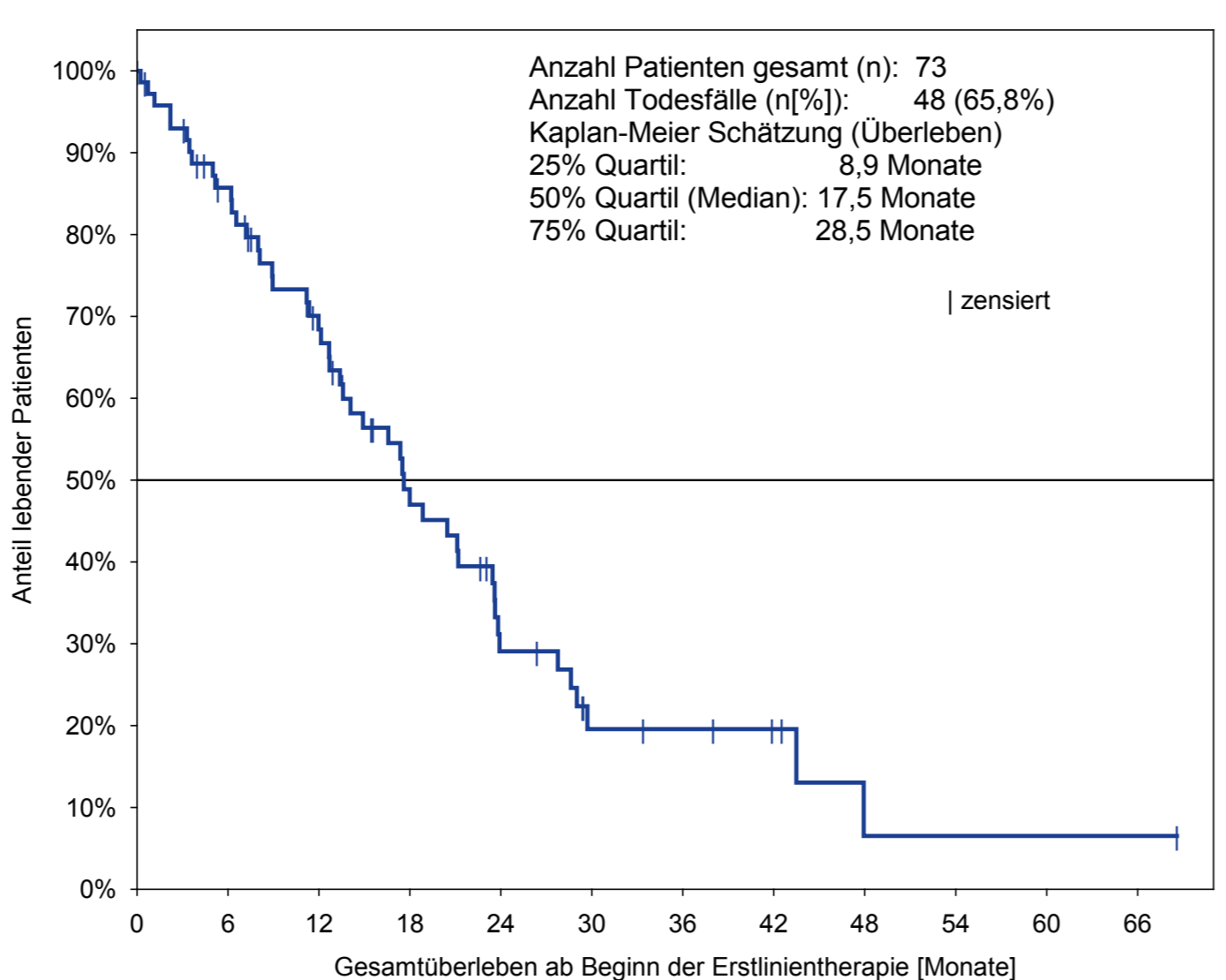


Abbildung 4: Gesamtüberleben - ab Erstlinienbehandlung

Zur Erstlinienbehandlung rekrutierte, prospektiv dokumentierte Patienten mit Hirnmetastasen. Überlebenszeit auf Basis der Kaplan-Meier Methode. Zensurzeitpunkt: letzter Patientenkontakt. Die durchgehende schwarze Linie markiert den Median.

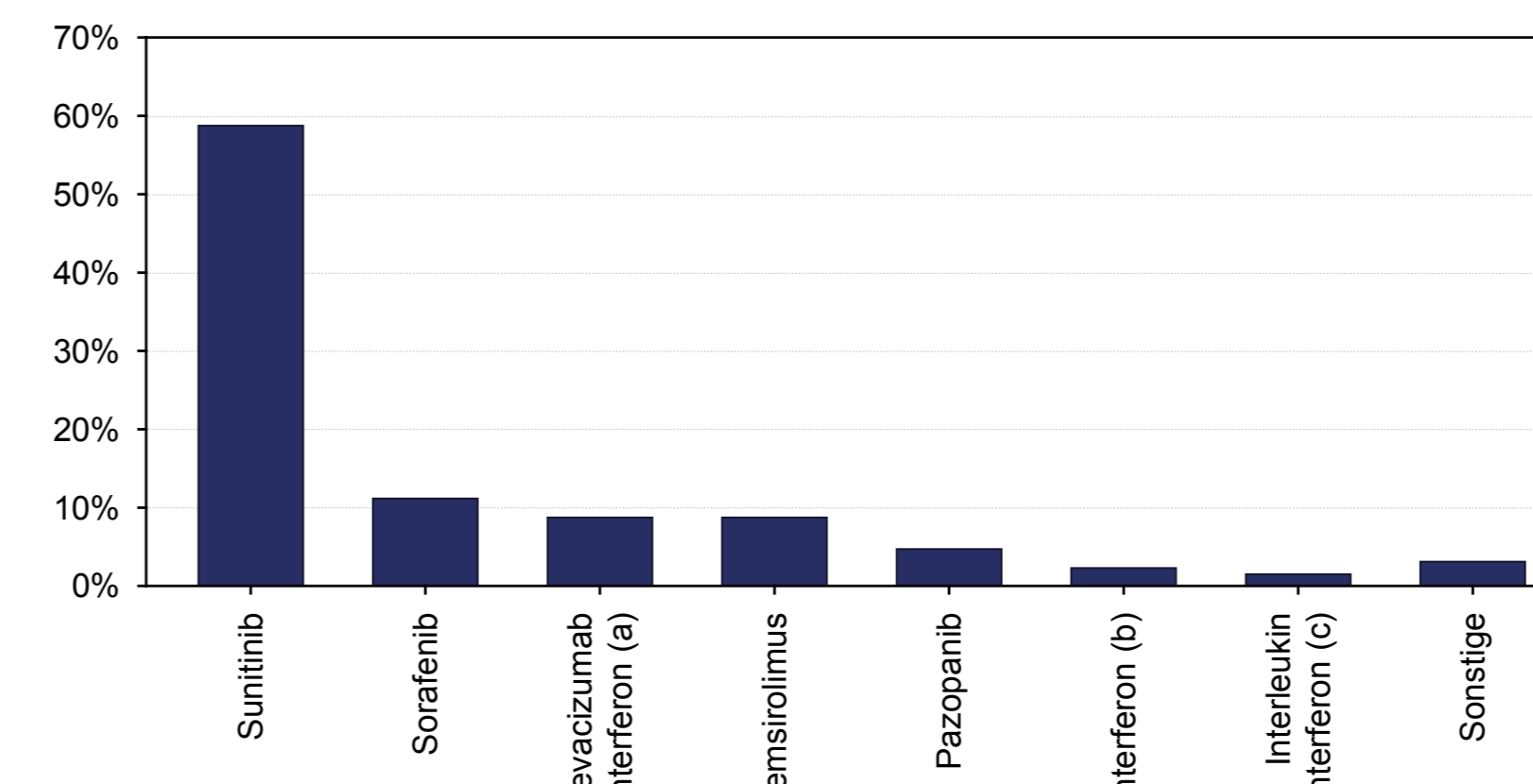


Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der eingesetzten Erstlinienbehandlung - mRCC-Patienten mit Hirnmetastasen, Zeitraum 01.01.2007 - 15.05.2014

Anzahl Behandlungen = 124.
^a einschließlich Bevacizumab Monotherapie.
^b Zusammengefasst wurden Interferon alpha Monotherapie, Interferon alpha mit und ohne 5-FU +/- Folsäure, Interferon alpha plus Vinblastin.
^c mit und ohne 5-FU +/- Folsäure.

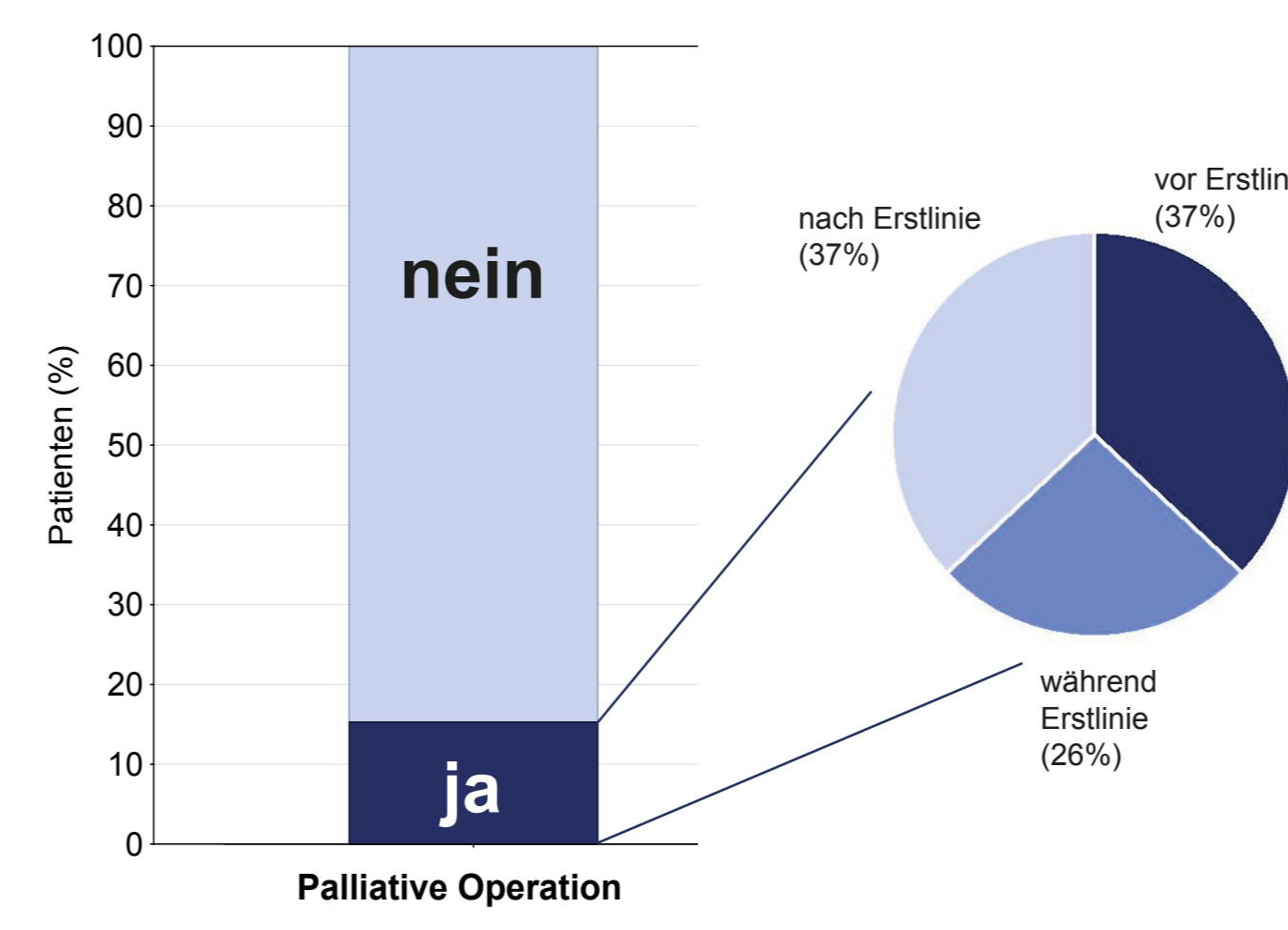


Abbildung 3: Anteil und Zeitpunkt palliative Operation von Hirnmetastasen

Prozentangaben zum Zeitpunkt beziehen sich auf alle Patienten mit Hirnmetastasen, für die eine palliative Operation vor, während bzw. nach Ende der Erstlinienbehandlung dokumentiert wurde (Nach Ende der Erstlinienbehandlung kann auch während späterer Therapielinien bedeuten).

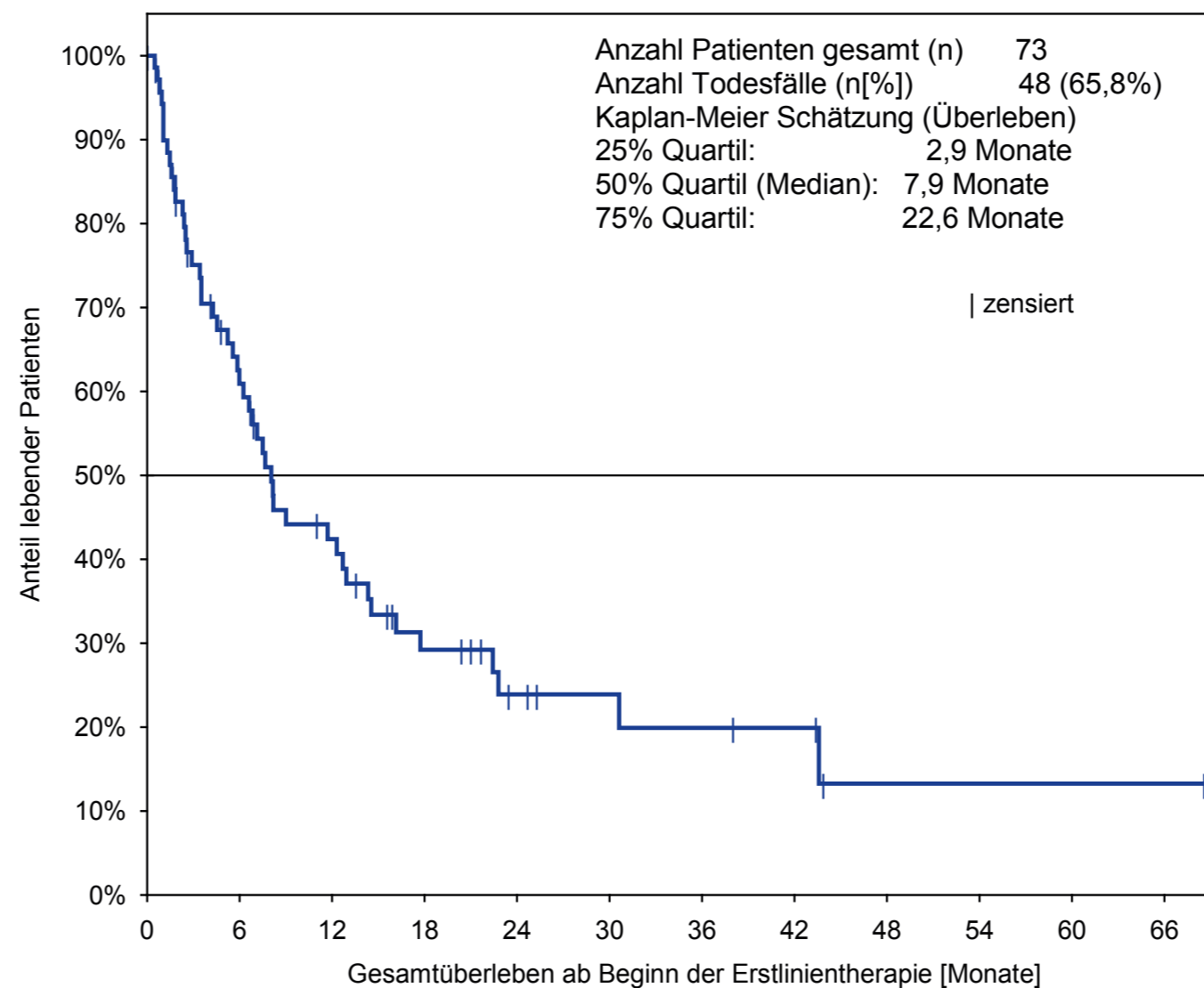


Abbildung 5: Gesamtüberleben - ab Diagnose der Hirnmetastasen

Zur Erstlinienbehandlung rekrutierte, prospektiv dokumentierte Patienten mit Hirnmetastasen. Überlebenszeit auf Basis der Kaplan-Meier Methode. Zensurzeitpunkt: letzter Patientenkontakt. Die durchgehende schwarze Linie markiert den Median.

Ergebnisse

Insgesamt wurden zum Zeitpunkt dieser Interimsanalyse bei 11% der Patienten Hirnmetastasen diagnostiziert (n = 124). Dieser Anteil kann im weiteren Verlauf des Projekts noch steigen, da die Beobachtungszeit vieler Patienten noch nicht abgelaufen ist. Tabelle 1 stellt die Patientencharakteristika dar. Etwa ein Drittel der Patienten wurden vor Beginn der Erstlinientherapie mit Hirnmetastasen diagnostiziert. In den hier untersuchten Patientencharakteristika ist kein deutlicher Unterschied zu erkennen zwischen Patienten, deren Hirnmetastasen vor, während oder nach der Erstlinientherapie diagnostiziert wurden. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Fallzahlen können prozentuale Unterschiede auf wenige Patienten zurückgehen und müssen daher vorsichtig interpretiert werden.

Drei Viertel der Patienten erhalten TKI

Die Mehrheit der Patienten (75%) wurde in der Erstlinientherapie mit einem TKI behandelt (Abbildung 1). Bei etwa 9% der Patienten kam Temsirolimus zum Einsatz. Insgesamt wurde für 58% der Patienten (n=72) eine Radiotherapie aufgrund der Hirnmetastasen dokumentiert, dabei erhielten 28% dieser Patienten die Radiotherapie während ihrer Erstlinienbehandlung, 57% nach der Erstlinientherapie (Abbildung 2). Für lediglich 15% der Patienten (n=19) wurde eine palliative Operation der Hirnmetastasen angegeben, 37% dieser Patienten erhielten die OP bereits vor der ersten Therapielinie (Abbildung 3).

Ab Diagnose der Hirnmetastasen leben die Patienten im Median noch 9 Monate

Insgesamt waren bis zum Zeitpunkt dieser Interimsanalyse etwa 66% der Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit der Patienten beträgt 17,5 Monate ab Beginn der Erstlinienbehandlung. 75% der Patienten leben länger als 9 Monate, 25% der Patienten leben länger als 29 Monate ab Beginn der Erstlinienbehandlung (Abbildung 4). Die Gesamtüberlebenszeit ab Diagnose der ersten Hirnmetastase(n) beträgt im Median 7,9 Monate (Abbildung 5).

Schlussfolgerung

Mindestens jeder zehnte mRCC Patient entwickelt Hirnmetastasen, meist nach Ende der Erstlinientherapie. Diese Patienten haben eine vergleichsweise ungünstige Prognose mit einer Gesamtüberlebenszeit von 18 Monaten und 8 Monaten ab der Diagnose der ersten Hirnmetastasen. Die Registerdaten verdeutlichen die Notwendigkeit von klinischen Studien für dieses spezielle Patientenkollektiv.

Kooperationspartner:



Danksagung

Die RCC-Registergruppe dankt allen teilnehmenden Patienten, Ärzten und Studienteams. Projektidee, -konzeption, -durchführung und -auswertung: iOMEDICO AG.

Das RCC-Register wird in Kooperation mit dem Arbeitskreis Klinische Studien in onkologischen und hämatologischen Praxen e.V. und dem Bund der Urologen e.G. durchgeführt. Das Register wird finanziell unterstützt von Bayer Vital GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und Novartis Pharma GmbH.

Referenz

Cochran DC1, Chan MD, Akililu M, Lovato JF, Alphonse NK, Bourland JD, Urbanic JJ, McMullen KP, Shaw EG, Tatter SB, Ellis TL.: The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery. J Neurosurg. 2012 May;116(5):978-83. doi: 10.3171/2012.2.JNS111353. Epub 2012 Mar 2.

DGHO Jahrestagung, Hamburg 2014

Poster Nummer P287
 Abstract Nr. A-642-0028-00601

Interessenskonflikte:
 keine