

Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformation	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
3.1 Vorbeugung	5
3.2 Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
4.2 Inzidentelle Befunde	5
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	5
5.3 Klassifikation	6
5.3.1 Histologie	6
5.3.2 Stadien	7
5.4 Prognostische Faktoren	8
5.4.1 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom	8
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Lokal begrenzte Stadien	9
6.1.1.1 Operation	9
6.1.1.1.1 Niere	9
6.1.1.1.2 Nebenniere	10
6.1.1.1.3 Lymphknoten	10
6.1.1.2 Andere lokale Therapieverfahren	10
6.1.1.2.1 Embolisierung	10
6.1.1.2.2 Minimal invasive, ablativ Maßnahmen	10
6.1.1.3 Adjuvante Therapie	11
6.1.2 Lokal fortgeschrittene Stadien	11
6.1.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom	11
6.1.3.1 Medikamentöse Therapie	11
6.1.3.1.1 Erstlinientherapie	12
6.1.3.1.2 Zweitlinientherapie	13
6.2 Therapiemodalitäten	14
6.2.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen	14

6.2.1.1	Zytoreduktive Nephrektomie	14
6.2.1.2	Resektion von Metastasen	14
6.2.2	Medikamentöse Therapie (in alphabetischer Reihenfolge)	15
6.2.2.1	Axitinib.....	15
6.2.2.2	Bevacizumab	15
6.2.2.3	Cabozantinib.....	15
6.2.2.4	Everolimus	15
6.2.2.5	Interferon alpha (IFN alpha).....	16
6.2.2.6	Interleukin - 2 (IL-2)	16
6.2.2.7	Ipilimumab.....	16
6.2.2.8	Lenvatinib	16
6.2.2.9	Nivolumab.....	17
6.2.2.10	Pazopanib	17
6.2.2.11	Sorafenib	17
6.2.2.12	Sunitinib.....	17
6.2.2.13	Temsirolimus	18
6.2.2.14	Tivozanib	18
6.2.2.15	Zytostatika.....	18
6.2.3	Sequenztherapie, neue Optionen	18
6.3	Besondere Situationen.....	18
6.3.1	Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom	18
6.3.2	Palliative Therapie-symptomorientiert.....	19
6.3.2.1	Knochenmetastasen	19
6.3.2.2	Leber- und Lungenmetastasen	19
6.3.2.3	Hirnmetastasen	19
8	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	20
8.1	Verlaufskontrolle	20
8.2	Nachsorge postoperativ bei Patienten mit lokal begrenztem Nieren- zellkarzinom	20
9	Literatur	20
11	Therapieprotokolle	22
12	Studienergebnisse.....	22
13	Zulassungsstatus	23
15	Anschriften der Verfasser	23
16	Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	24

Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

ICD-10 C64

Stand März 2019

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Lothar Bergmann, Thomas Bauernhofer, Carsten Bokemeyer, Jochen Casper, Thomas Gauler, Viktor Grünwald, Hartmut H. Kirchner, Markus A. Kuczyk, Friedrich Overkamp, Inga Peters, Manuela Schmidinger, Frank Stenner-Liewen

Vorherige Autoren: Michael Staehler, Maria de Santis

1 Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca. 26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen bei über 70 Jahren. In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.

Die wirksamsten Therapieverfahren sind die Operation besonders im lokalisierten Stadium und die medikamentöse Therapie. Die Operation mit kompletter Tumorentfernung ist die einzige kurative Option. Für die medikamentöse Tumorthherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition zugelassen. In palliativen Situationen, vor allem bei symptomatischen inoperablen Metastasen, kommt auch die Strahlentherapie zum Einsatz.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Das Nierenzellkarzinom macht etwa 85 % der malignen Nierentumore aus. Weitere Formen sind das vom Nierenbecken ausgehende Urothelkarzinom (10 %), Non - Hodgkin Lymphome, Sarkome, sowie im Kindesalter die Nephroblastome (Wilms - Tumor). Thema dieser Leitlinie ist das Nierenzellkarzinom.

2.2 Epidemiologie

In Europa (EU28) wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2018 auf ca. 99.200 und für Deutschland auf 16.400 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5-2mal häufiger als Frauen betroffen. Zusammen mit den Karzinomen des Nierenbeckens und des Harnleiters macht das Nierenzellkarzinom in Deutschland 3,6% der neu diagnostizierten Malignome bei Männern und 2,5% bei Frauen aus. Die Inzidenz stieg bis Mitte der 90er Jahre an, war danach konstant. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen bei über 70 Jahren. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht [2].

2.3 Pathogenese

Das Nierenzellkarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Histologisch dominieren das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Karzinom [3]. Die Pathophysiologie des Nierenzellkarzinoms ist durch die Dysregulation unterschiedlicher Stoffwechselwege gekennzeichnet.

Die klarzelligen Karzinome machen etwa 75-80% der Tumoren aus. Sie zeigen eine große inter- und auch intratumorale Heterogenität. Bei etwa 80% findet sich eine funktionelle Inaktivierung des von-Hippel-Lindau-Gens (VHL). Sie führt zur Aktivierung von Hypoxia-inducible Factor (HIF)-1 α und 2 α , und steigert die Expression von Genen der Neoangiogenese und der Proliferation. Die Inaktivierung des *VHL*-Gens ist für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms jedoch nicht ausreichend. Mutationen finden sich in geringerer Häufigkeit auch im *PBRM1*- (40%), *SETD2*- (15%) und im *BAP1-Gen* (15%) [4]. In einer Subgruppe von klarzelligen Nierenzellkarzinomen sind Komponenten des mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)-Signalübertragungswegs auf verschiedenen Ebenen alteriert.

Papilläre Nierenzellkarzinome (pRCC) Typ 1 sind mit Alterationen des *MET*-Gens assoziiert. Der seltenen hereditären Form liegt eine Keimbahnmutation des *MET* Onkogens auf Chromosom 7 zugrunde. Papilläre Nierenzellkarzinome Typ 2 können genetisch in 3 prognostisch relevante Subgruppen unterschieden werden [5]:

- CDKN2A Mutationen
- ETD2, BAP1 und PBRM1 Mutationen
- CpG Island Methylator Phänotyp (CIMP)

Beim chromophoben Nierenzellkarzinom treten insbesondere Aneuploidien mit Verlust spezifischer Chromosomen auf. Mutationen finden sich gehäuft in *TP53*, *PTEN*, *FAAH2*, *PDHB*, *PDXDC1* und *NZF765*.

Im Microenvironment bieten Neoangiogenese und Immunreaktion Ansatzpunkte für gezielte Therapieformen [6].

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- genetisch [7]
 - von Hippel - Lindau - Syndrom [OMIM, 193300, autosomal dominant]: Prädisposition für ein klarzelliges Nierenzellkarzinom
 - Birt-Hogg-Dubé Syndrom [OMIM 135150, autosomal dominant]: Prädisposition für ein chromophobes Nierenzellkarzinom
- erworben [8]
 - Adipositas
 - chronische Niereninsuffizienz
 - Rauchen
 - antihypertensive Therapie
 - berufliche Exposition: halogenierte Kohlenwasserstoffe, langjährige Röntgenbestrahlung

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten, erworbenen Risikofaktoren:

- nicht rauchen
- Übergewicht vermeiden

3.2 Früherkennung

Es gibt kein Früherkennungsprogramm. Angehörigen von Familien mit Hippel-Lindau-Syndrom sowie jungen Patienten wird eine genetische Beratung empfohlen.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das Nierenzellkarzinom ist symptomarm. Lokal bedingte Symptome können schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele sein. Allgemeine Krankheitszeichen sind Gewichtabnahme, Müdigkeit, Anämie und paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie. Viele Nierenzellkarzinome bleiben über längere Zeit asymptomatisch.

4.2 Inzidentelle Befunde

In den letzten Jahren werden bis zu 50 % der Nierenzellkarzinome zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium. Metastasen - bedingte Symptome entsprechen den Prädilektionsstellen: Knochenschmerzen bei Skelettbefall, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler, neurologische Ausfälle bei zerebraler/spinaler Manifestation.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Sorgfältige Anamnese und komplette körperliche Untersuchung sind Grundlage rationeller Diagnostik. Der nächste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, s. [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Untersuchung	Empfehlung
Sonographie Nieren und Abdomen	Methode der ersten Wahl bei klinischer Symptomatik
CT ¹ Abdomen mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl bei ausreichender Nierenfunktion
MRT ² Abdomen mit Kontrastmittel	Methode der zweiten Wahl bei Niereninsuffizienz oder Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel
Labor - Blut	Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), LDH, Nierenfunktion, Leberwerte einschl. Albumin, Gerinnung

Untersuchung	Empfehlung
Labor - Urin	Status
Labor - Blut und Urin	Kreatinin-Clearance (bei Verdacht auf Niereninsuffizienz)

Legende:

¹ CT - Mehrphasen-Computertomographie; ² MRT - Magnetresonanztomographie;

Wenn sich die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms in der bildgebenden Diagnostik bestätigt hat, ist die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) indiziert, siehe [Tabelle 2](#). Fernmetastasen können in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lunge, Skelett, Leber und Gehirn [9].

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

Untersuchung	Empfehlung
CT ¹ Thorax und Abdomen inklusive kleines Becken	Mehrphasentechnik
Skelettszintigraphie	bei klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen außerhalb der in der Schnittbilddiagnostik bereits untersuchten Bereiche alternativ: Knochen-CT oder MRT
CT oder MRT ² Schädel	bei klinischem Verdacht
Labor - Urin	Status
PET-CT/MRT	kein Stellenwert in der Routine-Diagnostik bzw. -Nachsorge

Legende:

¹ CT - Mehrphasen-Computertomographie; ² MRT - Magnetresonanztomographie;

Eine Biopsie ist indiziert, wenn davon das weitere therapeutische Vorgehen beeinflusst wird, z. B. vor lokal ablativen Verfahren oder vor systemischer Therapie bei primär metastasierter Erkrankung. Ebenso kann eine Biopsie zur Malignitätseinschätzung bei kleinen Nierentumoren <2cm, sog. *small renal masses*, als Basis einer potentiellen aktiven Überwachungsstrategie indiziert sein, insbesondere bei älteren und komorbiden Patienten [10].

Darüber hinaus ist eine histologische Sicherung vor operativer Intervention nicht erforderlich.

5.3 Klassifikation

5.3.1 Histologie

Die histopathologische Einteilung erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifizierung [3, 9], siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Histologische Einteilung der Nierenzellkarzinome

Entität	Häufigkeit (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80
Papilläres Nierenzellkarzinom, Typ I und II	~ 15
Multilokulär zystisches Nierenzellkarzinom niedriger Malignität Hereditäre Leiomyomatosis assoziiertes Nierenzellkarzinom Chromophobes Nierenzellkarzinom Ductus Bellini (Sammelrohr) Karzinom Medulläres Nierenzellkarzinom MiT familiäres Translokationskarzinom der Niere Succinat dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom Tubulozystisches Nierenzellkarzinom Erworbenes zystisches Nierenzellkarzinom Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom Nierenzellkarzinom, unklassifizierbar	jeweils ≤1

Entität	Häufigkeit (%)
Papilläres Adenom	

Eine sarkomatöse Dedifferenzierung kann bei allen histologischen Subgruppen auftreten und sollte dokumentiert werden. Andere pathohistologische Klassifikationen sind prognostisch relevant, haben aber bisher keinen Einfluss auf die operative Strategie oder auf die Formen medikamentöser Therapie.

5.3.2 Stadien

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC Kriterien [11, 12], siehe [Tabelle 4](#) und [Tabelle 5](#).

Tabelle 4: TNM-Klassifikation [11, 12]

Klassifikation		Tumor
T (Tumor)	T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
	T1a	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor > 4 cm bis 7 cm
	T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
	T2a	Tumor > 7 cm bis 10 cm
	T2b	Tumor > 10 cm
	T3	Tumor breitet sich in die größeren Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Fettgewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena Cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena Cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der V. cava
N (regionale Lymphknoten)	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in regionärem Lymphknoten
M (Metastasen)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien [11, 12]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1 T1a T1b	N0	M0
II	T2a T2b	N0	M0
III	T3a T3b T3c	N0	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
	T1-3	N1	M0
IV	T4 alle T	N0, N1 alle N	M0 M1

5.4 Prognostische Faktoren

5.4.1 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Verschiedene Modelle wurden zur Berechnung und zur standardisierten Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Der sogenannte MSKCC oder Motzer Score wurde bei Chemotherapie- und Interferon- behandelten Patienten validiert [13, 14], siehe [Tabelle 6](#).

Tabelle 6: MSKCC (Motzer) Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol / l (> 10 mg / dl)
- LDH > 1,5 des oberen Normwertes

In neueren Studien wird vor allem der IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er wurde in der TKI-Ära entwickelt und basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren, siehe [Tabelle 7](#) [15].

Tabelle 7: IMDC prognostischer Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol / l (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IDMC Score fasst dies zusammen:

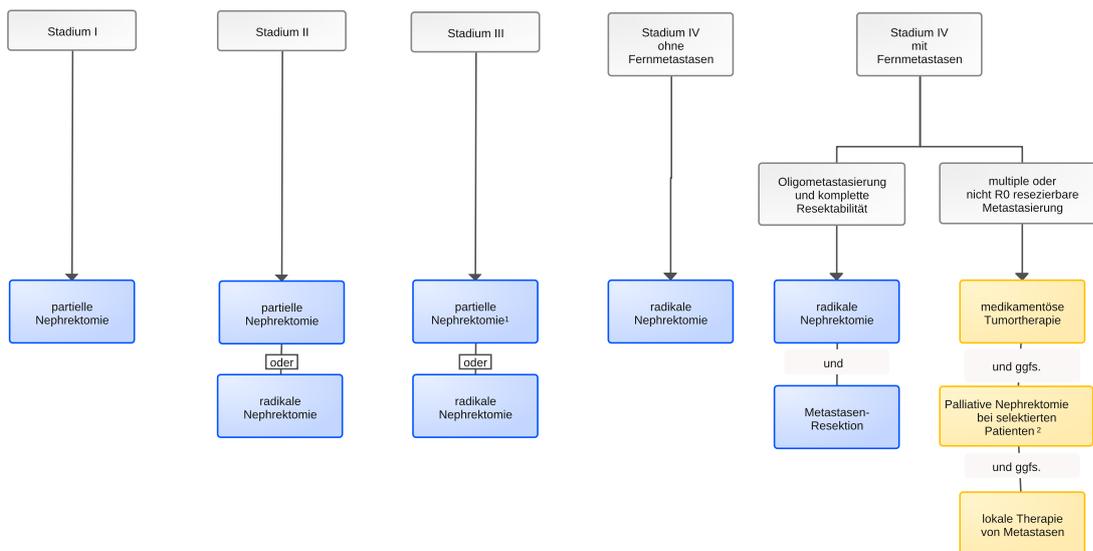
Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median) [15]	Überlebensrate nach 2 Jahren [15]
0	günstig	43,2 Monate	63-81%
1 - 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%
3 - 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die Operation und die medikamentöse Therapie. Die Operation ist die einzige kurative Option. Das Gesamtbehandlungskonzept soll vor der ersten therapeutischen Maßnahme festgelegt werden. Ein Therapie - Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ wenn chirurgisch möglich;

² kein Benefit bei intermediärem und Hochrisiko gegenüber Sunitinib alleine;

³ Details siehe Kapitel 6.2.1.2

6.1.1 Lokal begrenzte Stadien

Therapie der Wahl beim lokal begrenzten Nierenzellkarzinom ist die chirurgische Resektion.

6.1.1.1 Operation

6.1.1.1.1 Niere

Alternativ stehen die radikale und die partielle Nephrektomie zur Verfügung. Der frühere Goldstandard war die offene, radikale Nephrektomie mit Resektion der Gerota - Faszie, der ipsilateralen Nebenniere und der regionalen Lymphknoten. Die partielle Nephrektomie hat das Ziel der Erhaltung funktionsfähigen Nierengewebes. Eine postoperative Niereninsuffizienz ist ein negativer prognostischer Faktor [16].

In einer randomisierten EORTC Studie bei Patienten mit klinischem und bildgebendem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom im Stadium cT1/2 N0 lag die Überlebensrate nach 10 Jahren bei 81,1 % für die radikal vs 75,7% für die partiell nephrektomierten Patienten, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Während in der Intent to Treat (ITT) Analyse ein signifikanter Unterschied (p=0,03) berechnet wurde, war er für die Nierenzellkarzinompatienten nach Überprüfung der Einschlusskriterien nicht signifikant (p=0,07). Aus diesen Daten, aus Phase II Studien mit langer Langzeitbeobachtung und einem systematischen Überblick lassen sich folgende Empfehlungen ableiten:

Indikationen für eine partielle Nephrektomie [17]

- anatomische oder funktionelle Einzelniere
- erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz aus anderer Ursache (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus)

- hereditäre Nierenzellkarzinom - Syndrome
- T1 Stadium

Im Stadium T2 ist der Erfolg einer partiellen Nephrektomie von der sorgfältigen Patientenselektion und der chirurgischen Expertise abhängig.

Sowohl die radikale als auch die partielle Nephrektomie können offen oder endoskopisch (retroperitoneoskopisch, laparoskopisch, Roboter-assistiert) durchgeführt werden. Die laparoskopische Nephrektomie ist weniger invasiv und kann das Risiko perioperativer Morbidität reduzieren [18]. Allerdings fehlen große randomisierte Studien zur Gleichwertigkeit der offenen und der laparoskopischen Nephrektomie unter onkologischen Gesichtspunkten. Endoskopische Verfahren sollten an ausgewählten Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. Wenn immer onkologisch vertretbar, sollte dem Nierenerhalt mittels partieller Nephrektomie der Vorzug gegenüber dem radikalen Verfahren gegeben werden.

6.1.1.1.2 Nebenniere

Die Adrenalektomie ist nur erforderlich bei bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Tumorinfiltration oder Metastasen [19].

6.1.1.1.3 Lymphknoten

Die Lymphknotenresektion hat keinen Einfluss auf die Prognose [20]. Sie wird nur empfohlen bei Patienten mit bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Infiltration zur Sicherung des TNM Stadiums und bei lokalen Symptomen.

6.1.1.2 Andere lokale Therapieverfahren

6.1.1.2.1 Embolisierung

Die Embolisierung des Tumors wird eingesetzt zur Reduktion von Blutungskomplikationen in folgenden Situationen eingesetzt:

- als alleinige palliative Maßnahme bei persistierender Makrohämaturie, wenn weder eine Operation noch eine systemische Therapie aufgrund schlechten Allgemeinzustands möglich ist
- in Einzelfällen vor chirurgischer Resektion lokal fortgeschrittener Tumore
- bei der Resektion von Knochenmetastasen.

6.1.1.2.2 Minimal invasive, ablativ Maßnahmen

Verschiedene physikalische Verfahren werden zur perkutanen, gezielten Therapie unter bildgebender Kontrolle angewandt [9]. Tumorkontrollraten von bis zu 85% nach einem Jahr lassen sich durch die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation erzielen. Die Lasertherapie und der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) sind weniger effektiv. Kontrollierte vergleichende Studien mit Langzeitbeobachtung fehlen. Diese physikalischen Verfahren sind experimentell. Voraussetzung für ihren Einsatz ist die vorherige bioptische Sicherung der Diagnose. Relative Kontraindikationen für lokal ablativ Verfahren sind Lebenserwartung <1 Jahr, multiple Metasta-

sen, geringe Aussicht auf Erfolg, hilusnahe Tumore, Tumore >5 cm, Tumore in unmittelbarer Nähe des Hohlsystems oder des proximalen Ureters. Absolute Kontraindikationen sind Gerinnungsstörungen oder schwere Komorbidität.

6.1.1.3 Adjuvante Therapie

Die meisten Studien in der adjuvanten Situation für diverse Ansätze der Immuntherapie, z. B. Interferon oder Tumorstoffe, waren negativ. Mehrere randomisierte Studien mit Tyrosinkinasehemmern (Assure, S-TRAC, PROTECT) zeigten mit Ausnahme von Sunitinib in der S-TRAC-Studie kein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben (DFS) [21, 22, 23]. Gesamtüberlebensdaten (OS) liegen noch nicht vor. Die klinische Wertigkeit einer adjuvanten Therapie mit Sunitinib wird kontrovers diskutiert, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Ergebnisse von Phase III-Studien mit dieser und weiteren Substanzen, einschließlich Checkpoint-Inhibitoren zur Immuntherapie, stehen aus. Eine adjuvante Therapie ist beim Nierenzellkarzinom derzeit nicht indiziert.

Auch nach kompletter Resektion von Metastasen gibt es derzeit keine Indikation für eine adjuvante Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren.

6.1.2 Lokal fortgeschrittene Stadien

Für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen, bei denen eine komplette Resektabilität aufgrund der bildgebenden Diagnostik fraglich erscheint, stehen wenig evidenzbasierte Daten zur Verfügung. Die Effektivität der neueren Systemtherapien hat zu Konzepten der primären (neoadjuvanten) Systemtherapie mit anschließender Operation geführt. Patienten sollten im Rahmen von entsprechenden Studienkonzepten behandelt werden. Ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte wie Operabilität, progressionsfreies und Gesamtüberleben konnte bisher nicht gezeigt werden. Ebenso ungeklärt ist, welcher der verfügbaren Substanzen der Vorzug zu geben wäre.

6.1.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Im Vordergrund der Behandlung steht die medikamentöse Tumorthherapie, siehe [Abbildung 2](#). Nur bei selektionierten Patienten ist der Stellenwert einer ergänzenden palliativen Nephrektomie zu prüfen. Lokale Therapieverfahren können im Rahmen symptomorientierter Maßnahmen (z.B. Bestrahlung ossärer Metastasen, stereotaktische Bestrahlung) eingesetzt werden, siehe [Abbildung 1](#) sowie Kapitel [6. 2. 1. 1](#) und Kapitel [6. 2. 3](#)

6.1.3.1 Medikamentöse Therapie

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko ohne klinische Symptomatik die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehens geprüft werden, insbesondere bei fehlender Progression in den Verlaufskontrollen mittels Schnittbildgebung. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon-alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multi-tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mTOR - Inhibitoren [24], der Kombination Interferon alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie aktuell durch neuere TKIs und Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Informationen zum Einsatz der Medikamente sind im [Anhang Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.1.3.1.1 Erstlinientherapie

Inzwischen sind zahlreiche Substanzen für die Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen, siehe [Anhang Zulassungsstatus](#). Die meisten Erstlinienstudien schlossen nur klarzellige Nierenzellkarzinome (ccRCC) ein. Es gibt wenige und von den Fallzahlen limitierte Studien bei nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen (nccRCC), so dass hier die Evidenz geringer ist.

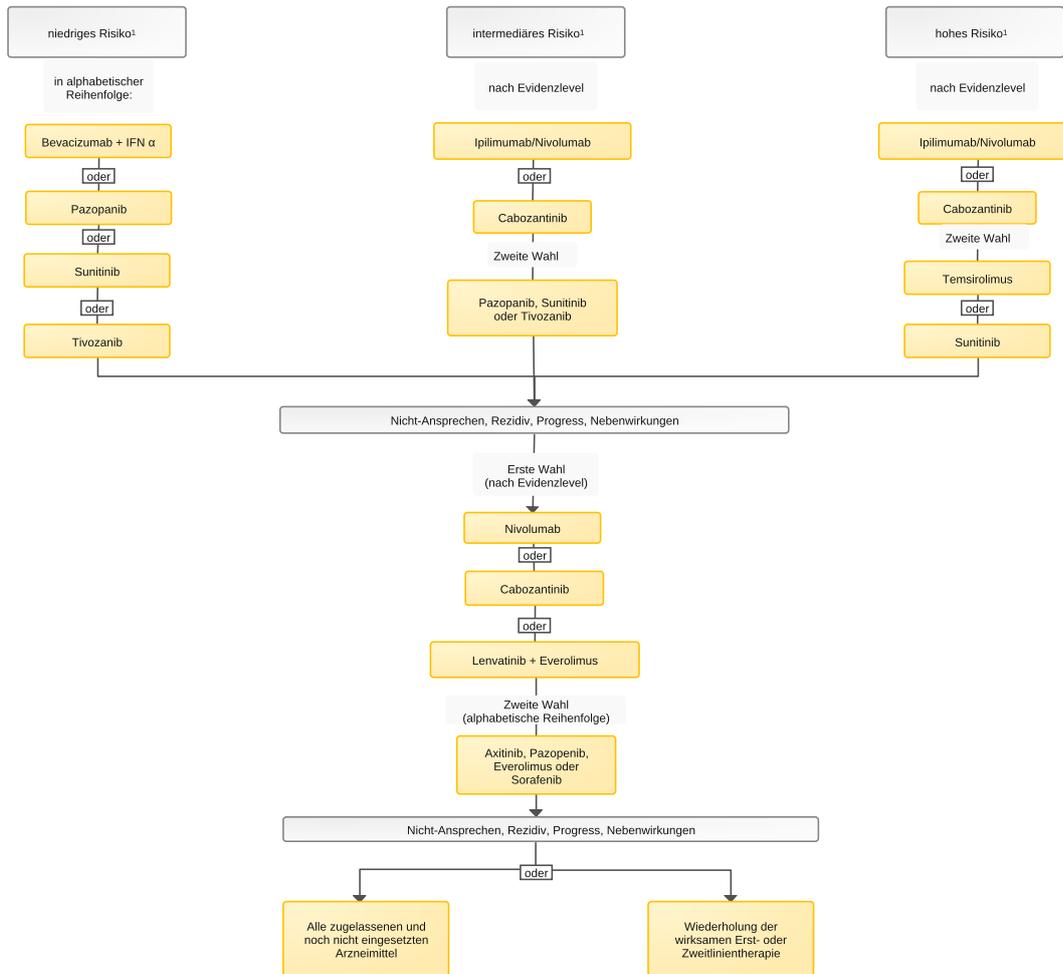
Die meisten zugelassenen Substanzen wurden gegen Interferon-alpha (IFN α) und im Falle von Pazopanib gegen Placebo geprüft. Die neueren Substanzen zeigten ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) gegenüber dem Vergleichsarm, eine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben (OS) wurde für die Tyrosinkinasehemmer Pazopanib, Sunitinib und Tivozanib nicht nachgewiesen, lediglich der mTOR-Inhibitor Temsirolimus zeigte bei Hochrisikopatienten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Interferon. Im direkten Vergleich von Sunitinib und Pazopanib (Nicht-Unterlegenheitsstudie) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität bei etwas unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil [25] Substanzen nur begrenzte Informationen über die Effektivität bei dieser Subgruppe vorliegen.

In einer prospektiv randomisierten Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit Ipilimumab und Nivolumab vs. Sunitinib zeigte sich in der Zwischenauswertung ein signifikanter Vorteil im Ansprechen, progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben für die Kombination von Ipilimumab/Nivolumab gegenüber Sunitinib bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko. Bei Patienten mit günstiger Prognose war die Immunkombination der Behandlung mit Sunitinib hinsichtlich des PFS unterlegen, Daten zum Gesamtüberleben liegen für diese Untergruppe noch nicht vor [26]. Damit gilt die Kombination Ipilimumab/Nivolumab als die erste Wahl bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko.

Bei Patienten mit intermediärem Risiko und Hochrisiko ergab sich in einer kleinen randomisierten Phase-II Studie ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben für Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Das Gesamtüberleben zeigte jedoch nur einen Trend zugunsten von Cabozantinib [27] [28].

Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ Risiko-Scores siehe Kapitel 5.4.1

6.1.3.1.2 Zweitlinientherapie

Zahlreiche Medikamente der Erstlinientherapie sind auch in der Zweitlinientherapie wirksam, andere wurden nur bei vorbehandelten Patienten getestet. Die Therapieempfehlung richtet sich vor allem nach der Art der Vorbehandlung und nach dem Allgemeinzustand des Patienten, siehe [Abbildung 2](#).

Die meisten Patienten sind derzeit primär mit einem TKI therapiert worden. Die Studiendaten zeigen im Vergleich mit Everolimus eine Überlegenheit von Cabozantinib [29] in der Ansprechrate, dem progressionsfreien und dem Gesamtüberleben, und von Nivolumab [30] in der Ansprechrate und dem Gesamtüberleben, jeweils gegenüber Everolimus. Nivolumab ist mit weniger Nebenwirkungen als Cabozantinib belastet. In einer Phase-II Studie ergab sich auch eine Überlegenheit der Kombination von Levantinib und Everolimus gegenüber Everolimus Monotherapie bezüglich Ansprechrate, progressionsfreiem und Gesamtüberleben [31], die Ergebnisse einer confirmatorischen Phase-III-Studie stehen aus.

Bei einer Erstlinientherapie mit einer Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitoren und einem TKI gibt es derzeit keine evidenzbasierten Daten für die weitere Therapiesequenz. Nicht in der

Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweitlinientherapie- und nachfolgenden Therapielinien eingesetzt werden.

Axitinib wurde in einer Phase-III Studie gegenüber Sorafenib bei Patienten mit nachgewiesener Progression geprüft und zeigte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Ansprechrate, nicht der Gesamtüberlebenszeit [32]. Zur Therapie nach mTOR Inhibitoren gibt es keine ausreichenden Daten, TKIs oder Immuncheckpoint-Inhibitoren sind mögliche Therapieoptionen.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen

6.2.1.1 Zytoreduktive Nephrektomie

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom kann die Nephrektomie zur Regression von Metastasen führen, dieses Phänomen wurde aber bei weniger als 2% der Patienten beobachtet. Bei einer Systemtherapie mit Interferon-alpha verlängert die Nephrektomie die mittlere Überlebenszeit um 3 bis 10 Monate, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Die Ergebnisse moderner Therapiestrategien mit TKI oder Immuncheckpointinhibitoren wurden vorwiegend bei nephrektomierten Patienten erzielt. In einer kürzlich vorgestellten Nicht-Unterlegenheitsstudie bei metastasierten Patienten mit intermediärem und hohem Risiko war Sunitinib allein gegenüber palliativer Tumornephrektomie gefolgt von Sunitinib nicht unterlegen, es gab sogar eine Tendenz im OS zugunsten von Sunitinib allein [33]. Die Tumornephrektomie sollte damit selektierten Patienten oder Patienten mit intermediärer Prognose und niedriger Metastasenlast vorbehalten bleiben.

Die Bedeutung der verzögerten Tumornephrektomie im metastasierten Stadium wird durch die Daten der SURTIME Studie unterstützt. In dieser Studie wurde zwar der primäre Endpunkt (progressionsfreies Überleben) nicht erreicht, allerdings hatten Patienten mit einer sequenziellen Tumornephrektomie einen Trend für ein günstigeres Überleben. Durch die Selektion von Patienten mit Ansprechen auf eine TKI-Therapie konnte bei Patienten mit einer ungünstigen Prognose (PD innerhalb von 4 Monaten) die zusätzliche Operation vermieden werden [34]. Dies unterstreicht den Nutzen eines sequenziellen Vorgehens von Systemtherapie und elektiver Tumornephrektomie bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko und synchroner Metastasierung.

6.2.1.2 Resektion von Metastasen

Nach Resektion von Metastasen, vor allem in Lunge, Leber und Gehirn, sind langdauernde Remissionen beobachtet worden. Deshalb wird diese Maßnahme nach sorgfältigem Staging für Patienten empfohlen, bei denen eine R0 Resektion möglich ist [9, 35]. Die Entscheidung zur chirurgischen Therapie ist individuell zu treffen und muss Faktoren wie Komorbiditäten, Prognose und Patientenwunsch berücksichtigen. Eine Verlaufskontrolle zur Detektion von etwaigen neuen Metastasen sollte vor einer Metastasenchirurgie durchgeführt werden, um die Dynamik der Erkrankung und Sinnhaftigkeit einer Metastasenresektion abschätzen zu können. Konzeptionell soll eine chirurgische Metastasenresektion mit dem Ziel der kompletten Resektion der Tumorlast oder aber zur alleinigen Palliation erfolgen. Eine Debulking-Operation soll nur zur Symptomkontrolle oder bei drohender/manifester Komplikation eingesetzt werden. Auch nach systemischer Therapie kann durch eine anschließende komplette Metastasektomie ein langfristiges therapiefreies Intervall erreicht werden. Im Falle einer kompletten Entfernung der Tumorlast ist eine additive Systemtherapie außerhalb von Studien nicht indiziert.

6.2.2 Medikamentöse Therapie (in alphabetischer Reihenfolge)

6.2.2.1 Axitinib

Axitinib ist ein Tyrosinkinase - Inhibitor der zweiten Generation. Er blockt selektiv die VEGF Rezeptoren 1-3. In der Zweitlinientherapie wurden Remissionsraten von 19% und eine gegenüber der Kontrolle signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit erreicht, siehe [Studien-ergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Hypertonie (16%), Diarrhoe (11%) und Fatigue (11%). Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.2 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. Bei Zytokin- vorbehandelten Patienten kann eine Monotherapie den Progress verzögern. In Kombination mit Interferon alpha wurden Remissionsraten von 25 - 30 % und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Monotherapie mit Interferon alpha erreicht. Die Analyse nach prognostischen Subgruppen ergab einen Gewinn für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko Score. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Fatigue (12-35 %), Asthenie (10-17%), Proteinurie (7-13%) und Hypertonie (3-13 %). Seltener kritische Komplikationen sind thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

6.2.2.3 Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Neben den VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen hemmt es auch AXL und MET. Cabozantinib ist beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom als Monotherapie in der Erstlinie (gilt nicht für die Schweiz) für Patienten mit einem intermediären und hohen Risiko und in der Zweitlinie in einer Dosierung von 60 mg/Tag zugelassen. In der Zulassungsstudie führte Cabozantinib gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,67; Median 4,9 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,5 Monate) und zur Steigerung der Remissionsrate. Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Hypertonie (15%) und Fatigue (9%). Die häufigsten, zu Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen unter Cabozantinib waren Diarrhoe (16%), palmoplantare Erythrodysesthesie (11%) und Fatigue (10%). In der Zulassungsstudie war bei 60% der Patienten unter Cabozantinib eine Dosisreduktion erforderlich.

6.2.2.4 Everolimus

Everolimus ist ein oraler mTOR - Inhibitor. Die Zulassungsstudie wurde bei Patienten in der Therapie der zweiten oder späteren Linie nach Vorbehandlung mit Sorafenib und / oder Sunitinib durchgeführt und zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Placebo - Kontrollgruppe. Zwei Drittel der Patienten war auch mit Zytokinen vorbehandelt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren Infektionen (10%) und Dyspnoe (7%). Seltener, aber belastende Nebenwirkung von mTOR - Inhibitoren ist eine Pneumonitis.

6.2.2.5 Interferon alpha (IFN alpha)

IFN alpha ist ein Mitglied der Interferon - Familie. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirksamkeit ist nicht geklärt. IFN alpha stimuliert NK Zellen, steigert die Immunogenität von Tumorzellen, induziert Apoptose, wirkt antiangiogenetisch und über die Induktion Cyclin - abhängiger Kinase - Inhibitoren auch antiproliferativ. In der Monotherapie werden Remissionsraten von 12-13% (0-39) erzielt, komplette Remissionen bei etwa 2-3 % der Patienten. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 13 Monaten (6-28 Monate) [14]. Ein Teil der Studien zur Überlegenheit der neueren Substanzen (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus) wurde im Vergleich zu einer Monotherapie mit IFN alpha durchgeführt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren: Asthenie (4-26 %), Anämie (5-22 %), Fatigue (13%).

6.2.2.6 Interleukin - 2 (IL-2)

Interleukin - 2 wird von aktivierten T Lymphozyten produziert. IL-2 stimuliert T Lymphozyten sowie NK Zellen und ist ein Kofaktor in der Aktivierung von Monozyten / Makrophagen und B Lymphozyten. IL-2 wurde in unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsformen eingesetzt. Durch hochdosierte Therapie wurden längerdauernde Remissionen bei 5-7% der Patienten, in einzelnen Fällen Komplettremissionen mit langer Überlebenszeit erreicht. In randomisierten Studien wurde eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gelegentlich, aber nicht durchgehend beobachtet. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren: Hypotonie (68%), Fieber (43%), Asthenie (36%), Diarrhoe (28%), Anämie (17%), pulmonale Symptome (16%), renale Symptome (15%), neurologische Symptome (12%), kardiale Symptome (12 %), Hautveränderungen (10%) und Infektionen (8%).

6.2.2.7 Ipilimumab

Ipilimumab ist ein gegen das Protein CTLA-4 gerichteter humanisierter monoklonaler Antikörper. Durch seinen Einsatz kann eine negative Immunregulation durch CTLA-4 aufgehoben und durch T-Zell Stimulation eine anti-tumorale Wirkung erzielt werden. Beim Nierenzellkarzinom wurde Ipilimumab in Anlehnung an Studien bei anderen Tumoren, vor allem dem Melanom, in Kombination mit Nivolumab bereits in einer Phase III Studie getestet. Aufgrund der nicht tumorspezifischen Wirkung können schwere autoimmune Reaktionen ausgelöst werden, die ohne entsprechende Gegenmaßnahmen tödlich verlaufen können.

6.2.2.8 Lenvatinib

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt die VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen. Lenvatinib ist beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie als Kombinationstherapie in einer Dosierung von 18 mg/Tag plus Everolimus in einer Dosierung von 5 mg/Tag zugelassen. Basis der frühen Nutzenbewertung war eine dreiarmlige Phase 1b/2-Studie mit insgesamt 153 Patienten. Lenvatinib/Everolimus führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,51; Median 10,1 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,40; Median 9,1 Monate) und der Remissionsrate. Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen war unter Lenvatinib/Everolimus deutlich höher als unter Everolimus. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Diarrhoe (20%), Fatigue (14%), Hypertonie (14%), Erbrechen (8%), Übelkeit (6%), Proteinurie (4%) und Rückenschmerzen (4%).

6.2.2.9 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die Apoptose aktiver T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Nivolumab ist beim metastasierten Nierenzellkarzinom für die Zweitlinientherapie zugelassen. Nivolumab führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,73; Median 5,4 Monate), zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen ist unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Everolimus, die Rate von Therapieabbrüchern ist ebenfalls niedriger. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Nivolumab waren Fatigue (2%), Anämie (2%), Diarrhoe (1%), Dyspnoe (1%), Pneumonitis (1%) und Hyperglykämie (1%). Fatigue (33%), Übelkeit (14%), Pruritus (14%), Diarrhoe (12%), Appetitlosigkeit (12%) und Exanthem/Akne (10%) waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen unter Nivolumab.

6.2.2.10 Pazopanib

Pazopanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase - Inhibitor mit einem etwas anderen Kinase-Profil als Sorafenib und Sunitinib. In die Zulassungsstudie wurden sowohl Patienten in der Erstlinientherapie als auch nach Vorbehandlung mit Zytokinen aufgenommen. Die RR lag bei 30%, die progressionsfreie Überlebenszeit signifikant über der Placebo - Kontrolle. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, gab es nicht. Zu beachten sind regelmäßige Kontrollen von ALT und Bilirubin zur frühzeitigen Erkennung einer hepatischen Toxizität. Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.11 Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Inhibitor mehrerer Tyrosinkinasen, u. a. der VEGF Rezeptoren, von PDGFRB, Flt-3 und c-KIT. In der Signalübertragung blockt es auch Serin-Threonin-Kinasen der Raf Familie im MAPK Weg. In der bisher größten Studie mit Sorafenib wurde diese Substanz als Zweitlinientherapie bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko untersucht. Das progressionsfreie Überleben war signifikant verlängert. In der Erstlinientherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Remissionsrate und im progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Interferon alpha. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftrat, war ein Hand - Fuß - Syndrom (Grad 3/4). Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.12 Sunitinib

Sunitinib ist ein oraler Inhibitor, der auf Tyrosinkinase-Niveau mehrere VEGF, PDGF Rezeptoren sowie c-KIT und Flt-3 blockt. In der Zulassungsstudie wurde Sunitinib bei Patienten in der Erstlinientherapie im Vergleich mit IFN alpha eingesetzt. Die progressionsfreie Überlebenszeit war signifikant länger, die Remissionsrate lag in der Endauswertung bei 47%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren Hypertonie (12%), Fatigue (11%), Diarrhoe (11%), Hand - Fuß - Syndrom (9%) und Asthenie (7%). Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.13 Temsirolimus

Temsirolimus war der erste, zugelassene mTOR Kinase - Inhibitor beim Nierenzellkarzinom. Das Medikament wird intravenös appliziert. Die Wirksamkeit wurde in einer randomisierten Phase III Studie bei Patienten mit mindestens drei von 6 Risikomerkmale ([Tabelle 6](#)) untersucht. Patienten im Vergleichsarm wurden mit IFN alpha, Patienten in einem dritten Arm mit Temsirolimus + IFN Alpha behandelt. Die Therapie mit Temsirolimus führte zu Remissionsraten von 8,6%, das mittlere progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit waren signifikant gegenüber der Monotherapie mit IFN Alpha verlängert. Die Kombination ergab keinen Gewinn gegenüber der Monotherapie mit Temsirolimus, allerdings wurde im Kombinationsarm die Dosis von Temsirolimus auf 15 mg pro Woche reduziert. Bei über 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftretende schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren Anämie (20%), Asthenie (11%), Hyperglykämie (11%) und Dyspnoe (9%). Seltener, aber belastende Nebenwirkung von mTOR Kinase-Inhibitoren ist eine Pneumonitis.

6.2.2.14 Tivozanib

Tivozanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase - Inhibitor mit selektiver Hemmung der VEGF-Rezeptoren. In der Zulassungsstudie wurde Tivozanib gegenüber Sorafenib getestet und führte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Erstlinientherapie von 12,7 vs 9,1 Monaten, insgesamt von 11,9 vs 9,1 Monaten (Hazard Ratio 0,756 für die Erstlinientherapie, $p=0,037$). Die Remissionsrate wurde auf 33,1 gegenüber 23,4% gesteigert. Die Überlebenszeit wurde durch Tivozanib nicht verlängert, die Daten sind aber aufgrund einer Switching-(Crossover-)Rate von 61% aus dem Sorafenib- in den Tivozanib-Arm nur eingeschränkt bewertbar. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten unter Tivozanib in der Zulassungsstudie auftraten, waren Hypertonie (27%), Fatigue (5%) und eine Erhöhung der Lipase (9%). Weitere häufige Nebenwirkung ist eine Dysphonie.

6.2.2.15 Zytostatika

Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit beim Nierenzellkarzinom. Eingesetzt wurden u. a. 5-Fluorouracil in Kombination mit Immuntherapie oder Vinblastin. Die Remissionsraten der Chemotherapie lagen unter 5 %, siehe [Nierenkarzinom Studienergebnisse](#).

6.2.3 Sequenztherapie, neue Optionen

Die neuen medikamentösen Behandlungsoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom haben das Bild der Krankheit und den Umgang mit den Patienten tiefgreifend verändert. Bei einer Mehrzahl von Patienten werden im Krankheitsverlauf mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprofilen als Sequenztherapie zum Einsatz kommen. Die optimale Sequenz ist bisher nicht etabliert [[24](#), [33](#)]. Die Wahl der Medikamente sollte sich daher am Behandlungsziel und am klinischen Allgemeinzustand respektive den Begleiterkrankungen unter dem Aspekt der zu erwartenden therapiebedingten Nebenwirkungen orientieren.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom

Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt histologisch die dominierende Entität dar. Die Mehrzahl der Studien mit den neueren Medikamenten wurde ausschließlich in dieser Entität durchgeführt. Patienten mit papillärem Nierenzellkarzinom Typ II haben einen aggressiveren Verlauf und

eine kürzere Lebenserwartung. Analysen dieser Subgruppe suggerieren, dass sie auf Kinaseinhibitoren und antiangiogenetische Behandlung ansprechen, allerdings mit niedrigeren Remissionsraten und kürzerer progressionsfreier Überlebenszeit. Es wird empfohlen, Patienten mit nicht - klarzelligem Nierenzellkarzinom analog dem Algorithmus der klarzelligen Karzinome zu behandeln. Bei diesen Patienten ist eine kurzfristige Evaluation indiziert, um bei Nicht-Ansprechen einen Wechsel des Wirkmechanismus vornehmen zu können.

6.3.2 Palliative Therapie-symptomorientiert

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom auf.

6.3.2.1 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung. Bei singulärer Knochenmetastase kann eine primär kurativ intentionierte operative Therapie erfolgen. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Sie kann hypofraktioniert unter fortlaufender Systemtherapie erfolgen. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, Anti-RANKL Antikörper). Sie reduzieren das Risiko von Komplikationen und verzögern den Progress der ossären Metastasierung. Prospektiv randomisierte Studien ausschließlich bei Patienten mit Nierenzellkarzinom oder in einem ausreichend großen Kollektiv gibt es nicht. Informationen zum Zulassungsstatus der Knochen-modifizierenden Substanzen finden sich im Anhang [Zulassung Nierenzellkarzinom](#). Bisphosphonate sind auch indiziert bei Hyperkalzämie.

6.3.2.2 Leber- und Lungenmetastasen

Im Mittelpunkt steht die kausale, systemische Therapie. In Einzelfällen kann eine lokale Therapie indiziert sein. Neben der chirurgischen Resektion stehen lokal ablativ Verfahren zur Verfügung. Voraussetzungen sind

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder klinisch limitierendes Zweitkarzinom

Entscheidungen über die lokale Behandlung von Leber- oder Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

6.3.2.3 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen wird die lokale chirurgische Therapie empfohlen. Eine Alternative ist die gezielte lokale, konformale Bestrahlung (stereotaktische Bestrahlung, Gamma-Knife, Cyber-Knife). Eine Teil- oder Ganzhirnbestrahlung kann bei

disseminierten Hirnmetastasen diskutiert werden. Daten zur Wirksamkeit der neueren Medikamente sind auf kleine Patientenkollektive beschränkt [24].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge nach Primärtumorthherapie im nicht fernmetastasierten Stadium soll risikoadaptiert erfolgen [35]. Im ersten Jahr wird eine 3monatliche Kontrolle (klinische Untersuchung, Labor und Sonographie), im 2. Jahr eine halbjährliche Kontrolle und ab Jahr 3-5 eine jährliche Nachsorgekontrolle empfohlen. Insbesondere nach Teilresektion der Niere ist die sonografische Beurteilung komplex und schwierig, daher bietet sich bei diesen Patienten eine risikoadaptierte Schnittbildgebung (CT Abdomen) zur Beurteilung an.

Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung alle 6 bis 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann es initial zu einer Zunahme der tumorösen Raumforderungen kommen, sog. frühe Pseudoprogression [35]. Deshalb ist bei diesen Patienten eine erste Schnittbildgebung oft erst 12 Wochen nach Therapiebeginn sinnvoll.

8.2 Nachsorge postoperativ bei Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom

Ein allgemeingültiges Nachsorgeprogramm gibt es nicht. Das Rezidivrisiko ist abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose. Die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb der ersten zwei Jahre auf. Da die Lebenserwartung im Rezidiv durch die Ausdehnung der Metastasierung beeinflusst wird, erscheint eine Verlaufskontrolle mit Schnittbildverfahren sinnvoll. Allerdings fehlt der Nachweis, dass eine strukturierte Nachsorge im Sinne regelmäßiger Staginguntersuchungen zu einer Verbesserung des Überlebens führt. Ziel von Untersuchungen nach kurativer Therapie ist die Erkennung von Komplikationen und Spätfolgen. Bei Patienten nach Nephrektomie gehören hierzu vor allem die Symptome der Niereninsuffizienz und der Hypertonie.

9 Literatur

1. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. IARC. Lyon 2016
4. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature 499:43-49, 2013. DOI:10.1038/nature12222
5. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of papillary renal cell carcinoma. N Engl J Med 374:135-145, 2016. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505917>
6. Ciccarese C, Brunelli M, Montironi R et al.: The prospect of precision therapy for renal cell carcinoma. Cancer Treat Rev 49:37-44, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.07.003>
7. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G et al.: Hereditary kidney cancer. Cancer 115 (10 suppl):2252-2261,2009. DOI:10.1002/cncr.24230

8. Cho E, Adami HO, Lindblad P: Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 25:651-665, 2011. DOI:10.1016/j.hoc.2011.04.002
9. Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2477-2490, 2005. DOI: 10.1056/NEJMra043172
10. Cheung DC, Finelli A: Active surveillance in small renal masses in the elderly: A Literature Review. *Eur Urol Focus* pii:S2405-4569(17)30261-4, 2017. DOI:10.1016/j.euf.2017.11.005
11. <https://www.uicc.org/tnm>
12. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage [Internet]. Wiley.com. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumore-978-3-527-34280-8>
13. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S et al.: EAU Guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 67:913-924, 2010. DOI:10.1016/j.eururo.2015.01.005
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289-96, 2002. DOI:10.1200/JCO.20.1.289
15. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14:141-148, 2013. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70559-4
16. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF et al.: Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 183:1317-1323, 2010. DOI:10.1016/j.juro.2009.12.030
17. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al.: Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localized renal cancer. *Eur Urol* 61:972-993, 2012. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.039
18. Smith ZL: Current status of minimally invasive surgery for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 17:43, 2016. DOI:10.1007/s11934-016-0599-x
19. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M et al.: Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 64: 799-810, 2013. DOI:10.1016/j.eururo.2013.04.033
20. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM et al.: Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: Final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 55:28-34, 2009. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.052
21. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al.: Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 387:2008-2016, 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00559-6
22. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al.: Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 375:2246-2254, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1611406
23. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al.: Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 35:3916-3923, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.73.5324
24. Bamias A, Escudier B, Sternberg CN et al.: Current Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Critical Evaluation. *Oncologist* 22:667-679, 2017. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0435

25. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369:722-731, 2013. DOI:[10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989)
26. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. DOI: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126)
27. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al.: Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 35:591-597, 2017. DOI:[10.1200/JCO.2016.70.7398](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398)
28. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomized trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115-125. DOI:[10.1016/j.ejca.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012)
29. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al.: Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:917-927, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)
30. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al.: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
31. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multi-centre trial. *Lancet Oncol* 16:1473-1482, 2015. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
32. Rini BI et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 387:1931-1939, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
33. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417-42. DOI:[10.1056/NEJMoa1803675](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675)
34. Bex A, Mulders P, Jewett M, Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 13. DOI:[10.1001/jamaoncol.2018.5543](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543)
35. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2 – April 2017 AWMF-Registernummer: 043-017OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>

11 Therapieprotokolle

- [Nierenzellkarzinom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)
- [Nierenzellkarzinom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Nierenzellkarzinom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)
- [Nierenzellkarzinom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Nierenzellkarzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland](#)
- [Nierenzellkarzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Lothar Bergmann

Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik III
Theodor-Stein-Kai 7
60590 Frankfurt
l.bergmann@em.uni-frankfurt.de

Univ. Prof. Dr. med. Thomas Bauernhofer

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
thomas.bauernhofer@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
c.bokemeyer@uke.de

Prof. Dr. med. Jochen Casper

Klinikum Oldenburg gGmbH
Klinik für Innere Medizin
Onkologie und Hämatologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg
casper.jochen@klinikum-oldenburg.de

Dr. Thomas Gauler

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Thomas.Gauler@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald

Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik
Tumorforschung
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

PD Dr. med. Hartmut H. Kirchner

MVZ am Siloah
Roesebeckstr. 15
30449 Hannover
kirchner@onkologie-hannover.eu

Prof. Dr. med. Markus A. Kuczyk

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Kuczyk.Markus@mh-hannover.de

Dr. med. Friedrich Overkamp

OncoConsult.Hamburg GmbH
Am Kaiserkai 1
20457 Hamburg
overkamp@onkowissen.de

PD Dr. med. Inga Peters

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Peters.Inga@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Manuela Schmidinger

AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

PD Dr. med. Frank Stenner-Liewen

Universitätsspital Basel
Klinik für Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
frank.stenner@usb.ch

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).