

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie | CBF



CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Nierenzellkarzinom

Prof. Dr. Georg Maschmeyer georg.maschmeyer@charite.de

RCC – Leitlinien 2023





S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

293 Seiten

Version 4.0 - Februar 2023

AWMF-Registernummer: 043-017OL

Federführende Fachgesellschaft(en)





Deutsche Gesellschaft für Hämatologie

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. (DGU)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

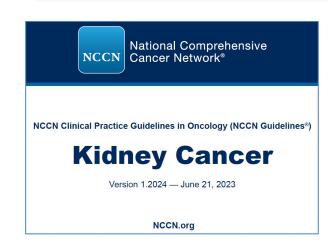
Prof. Dr. Lothar Bergmann PD Dr. Thomas Gauler Prof. Dr. Viktor Grünwald eUpdate 28 September 2021: Update on the use of Immunotherapy in Early Stage and Advanced Renal Cell Carcinoma

eUpdate 30 November 2020: Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Renal Cell Carcinoma (RCC)

eUpdate 26 February 2020: New Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations

eUpdate 07 February 2020: New Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations

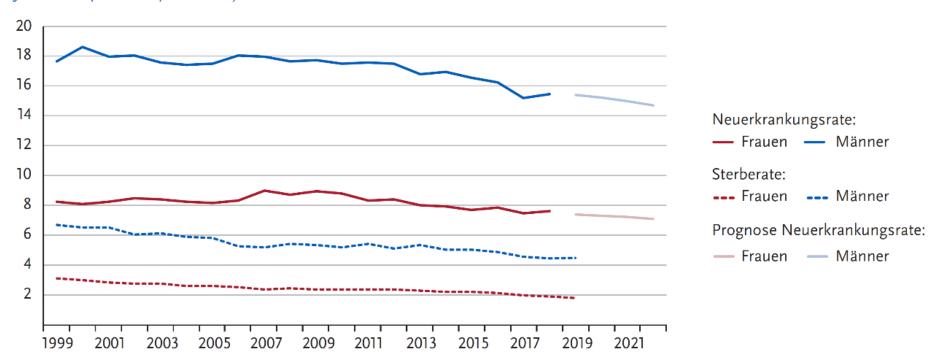
eUpdate 07 February 2020: New Renal Cell Carcinoma Algorithm



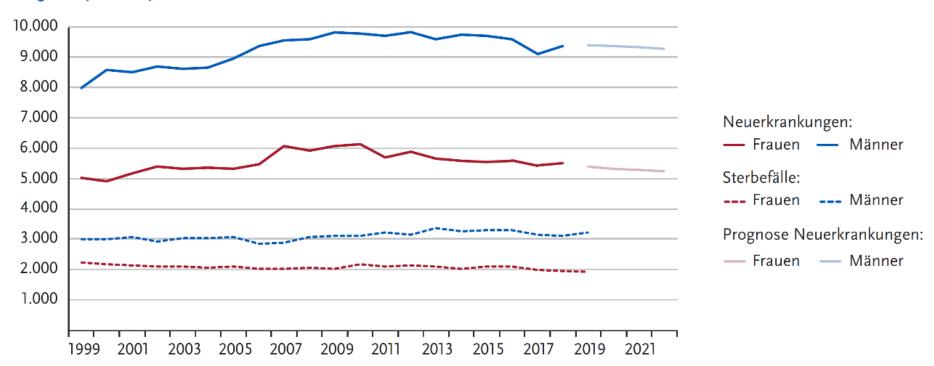
- Pro Jahr in Deutschland ca. 15.000 neue Nierenkrebsfälle, in Österreich etwa 1.350
- 110.000 Menschen leben in Deutschland mit Nierenkrebsdiagnose in den letzten 10 Jahren
- Mehr als 90% aller diagnostizierten Nierenkrebserkrankungen sind histologisch Karzinome, davon ≥ 95% Adenokarzinome
- Ca. 5.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland
- Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen
- Absolute 5-Jahres-Überlebensrate 65% (Männer) bzw. 71% (Frauen)

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022

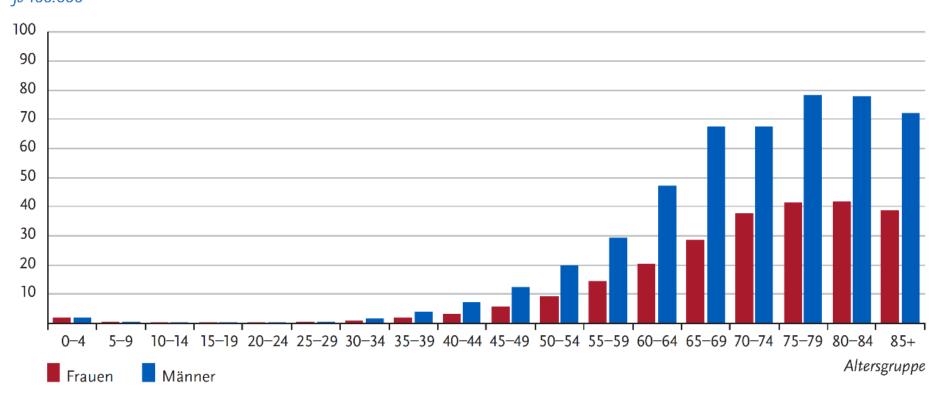
je 100.000 (alter Europastandard)



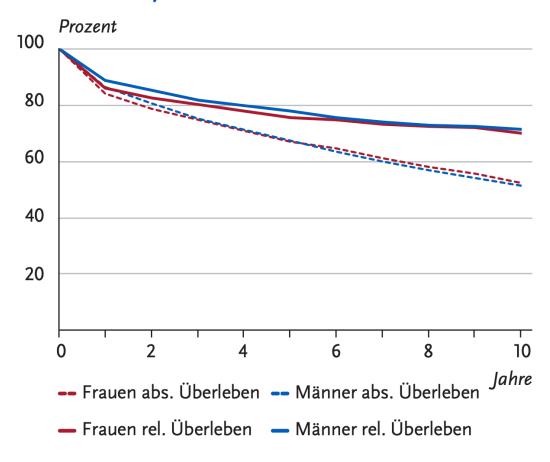
Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022



Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2017–2018 je 100.000

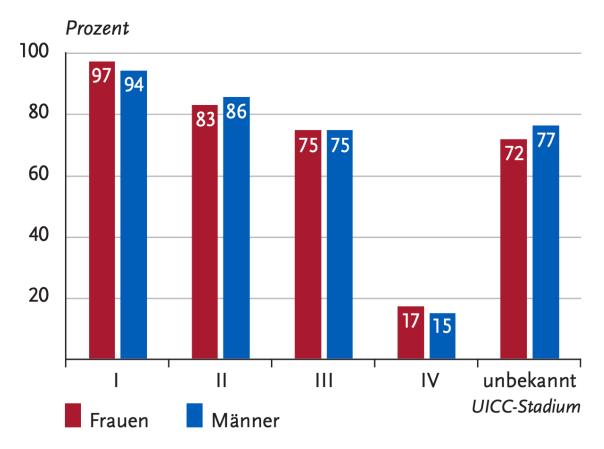


Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2017–2018



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_ 2021/kid_2021_c64_niere.pdf?__blob=publicationFile

Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2016–2018



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_ 2021/kid_2021_c64_niere.pdf?__blob=publicationFile

RCC – Molekularpathologie

- Dysregulation unterschiedlicher Signaltransduktionswege
- Klarzellige Karzinome (75-80%): große inter- als auch intratumorale Heterogenität
- Etwa 80% funktionelle Inaktivierung des von-Hippel-Lindau- (VHL) Gens => Aktivierung von Hypoxia-inducible Factor (HIF)- 1α und 2α , Expression von Genen der Neoangiogenese und der Zellproliferation
- Mutationen in geringerer Häufigkeit auch im PBRM1- (40%), SETD2- (15%) und im BAP1-Gen (15%). In einer Subgruppe von klarzelligen Nierenzellkarzinomen Alterationen von Komponenten des mTOR-Signalübertragungswegs auf verschiedenen Ebenen
- Vielzahl epigenetischer Veränderungen, in Studien teils prognostische und/oder prädiktive Wertigkeit
- Papilläre Nierenzellkarzinome (pRCC) Typ 1: Alterationen des MET-Gens; seltene hereditäre
 Form: Keimbahnmutation des MET-Onkogens auf Chromosom 7
- Papilläre Nierenzellkarzinome Typ 2: 3 prognostisch relevante Subgruppen:
 - CDKN2A Mutationen
 - ETD2, BAP1 und PBRM1 Mutationen
 - CpG Island Methylator Phänotyp (CIMP)
- Chromophobes Nierenzellkarzinom: insbesondere Aneuplodien mit Verlust spezifischer Chromosomen und Mutationen in TP53, PTEN, FAAH2, PDHB, PDXDC1 und NZF765

RCC - Risikofaktoren

Hereditär

- Ca. 5% der Patienten, > 12 genetisch definierte Krankheitsbilder. Bei 6 9% der neudiagnostizierten Nierenzellkarzinome Keimbahnmutationen
- von Hippel-Lindau-Syndrom (autosomal dominant): Prädisposition für ein klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (autosomal dominant): Prädisposition für ein chromophobes Nierenzellkarzinom

Erworben

- Adipositas
- Chronische Niereninsuffizienz
- Rauchen
- Arterielle Hypertonie
- Berufliche Exposition: halogenierte Kohlenwasserstoffe, langjährige Röntgenbestrahlung

RCC – Vorbeugung

- Insgesamt nicht etabliert
- Nikotinkarenz
- Übergewicht vermeiden

RCC – Symptome

- Vielfach über längere Zeit asymptomatisch
- Lokal bedingte Symptome: schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz, tastbare Raumforderung oder neu aufgetretene Varikozele
- Allgemeine Krankheitszeichen (Gewichtabnahme, Müdigkeit, Anämie), paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie
- Metastasen-bedingte Symptome: Knochenschmerzen bei Skelettbefall, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler, neurologische Ausfälle bei zerebraler/spinaler Manifestation

RCC – oft Zufallsbefunde

 Bis zu 50% werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt - tendenziell in einem früheren Stadium

RCC – Diagnostik

Untersuchung	Empfehlung
Sonographie Nieren und	Methode der ersten Wahl bei klinischer Symptomatik
Abdomen	
CT Abdomen mit	Methode der ersten Wahl bei ausreichender
Kontrastmittel	Nierenfunktion
MRT Abdomen mit	Methode der ersten Wahl bei Niereninsuffizienz, Allergie
Kontrastmittel	gegen jodhaltiges Kontrastmittel, V. a. Vena-Cava-
	Infiltration, je nach regionaler Verfügbarkeit
Labor – Blut	Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), LDH, Nierenfunktion,
	Leberwerte einschl. Albumin, Gerinnung
Labor – Urin	Status
Labor – Blut und Urin	eGFR

RCC – Staging

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

Biopsie-Indikationen

- vor lokal ablativen Verfahren
- vor systemischer Therapie bei primär metastasierter Erkrankung
- zur Malignitätseinschätzung bei kleinen Nierentumoren <2cm (als Basis einer potentiellen aktiven Überwachungsstrategie)

RCC – Subtypen

Tabelle 3: Histologische Einteilung der Nierenzellkarzinome

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

RCC - Stadien

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
	T1 T1a T1b	N0	MO
II	T2a T2b	NO	MO
	T3a T3b T3c T1-3	N0 N1	MO
IV	T4 alle T	NO, N1 alle N	M0 M1

RCC – Risikoscores

Tabelle 5: 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 / I (> 10 mg / dl)
- LDH > 1,5 des oberen Normwertes

Tabelle 6: IMDC prognostischer Score

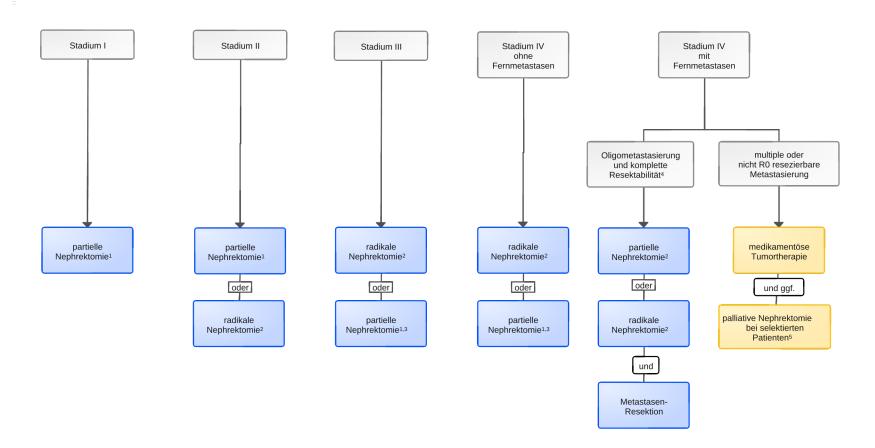
- Karnofsky Performance Status (KPS)
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol / I (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute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

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

Der IMDC Score ist prädiktiv für die Auswahl der systemischen Therapie.

RCC – Primärtherapie 2022

Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

¹ wenn chirurgisch möglich; ² minimal invasiv, wenn möglich; ³ in Einzelfällen; ⁴ Indikationsstellung abhängig von Allgemeinzustand, Risikogruppe, Histologie und weiteren Faktoren; ⁵ kein Benefit bei intermediärem und Hochrisiko gegenüber Sunitinib allein;



kurative Intention; palliative Intention;

RCC - Nierenteilresektion

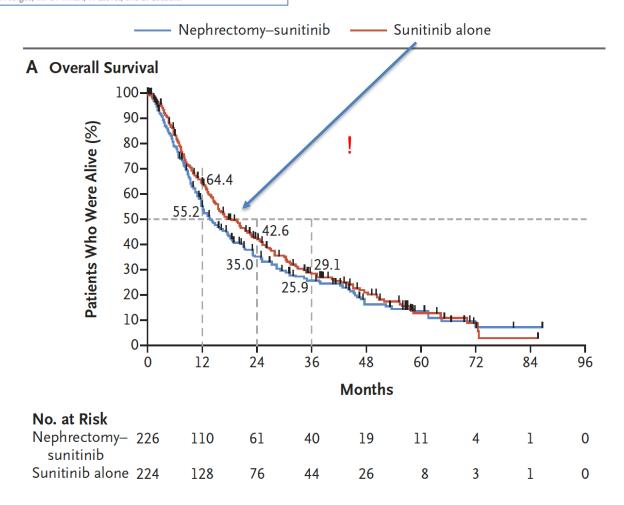
Indikationen für eine partielle Nephrektomie

- Anatomische oder funktionelle Einzelniere
- Erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz aus anderer Ursache (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus)
- Hereditäre Nierenzellkarzinom-Syndrome
- T1 Stadium

RCC – Nephrektomie bei Metastasierung?

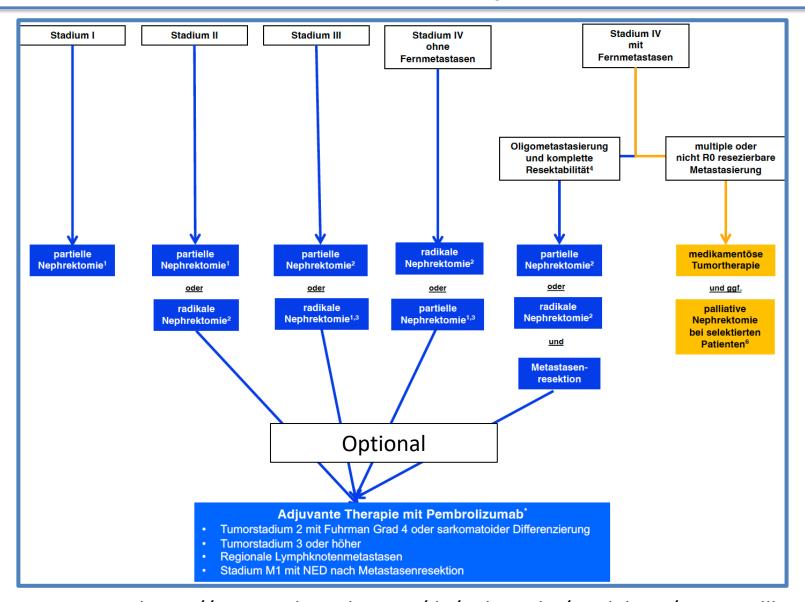
Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma

A. Méjean, A. Ravaud, S. Thezenas, S. Colas, J.-B. Beauval, K. Bensalah, L. Geoffrois, A. Thiery-Vuillemin, L. Cormier, H. Lang, L. Guy, G. Gravis, F. Rolland, C. Linassier, E. Lechevallier, C. Beisland, M. Aitchison, S. Oudard, J.-J. Patard, C. Theodore, C. Chevreau, B. Laguerre, J. Hubert, M. Gross-Goupil, J.-C. Bernhard, L. Albiges, M.-O. Timsit, T. Lebret, and B. Escudier



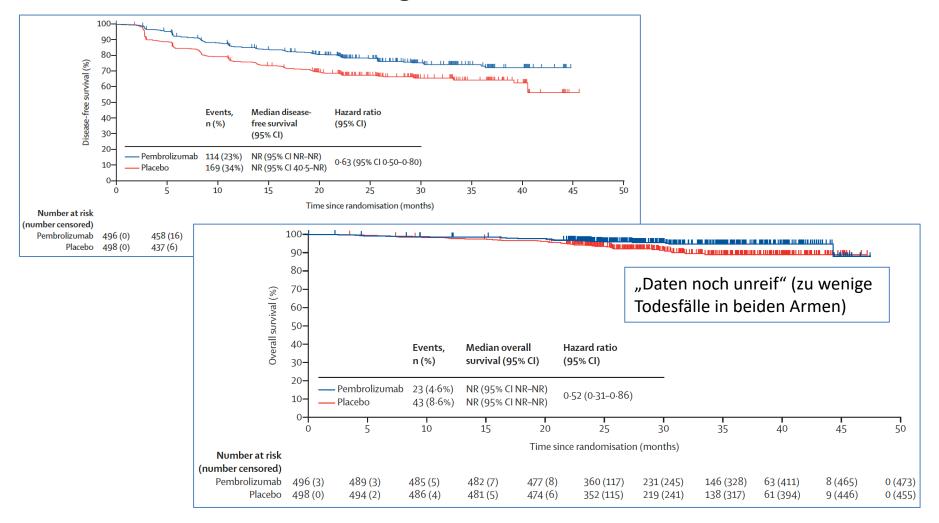
Mèjean et al (CARMENA), N Engl J Med 2018;379:417-427

RCC – Primärtherapie 2023



Pembrolizumab *vs* Placebo adjuvant bei RCC mit erhöhtem Rezidivrisiko

Mediane Nachbeobachtungszeit 30,1 Mo.



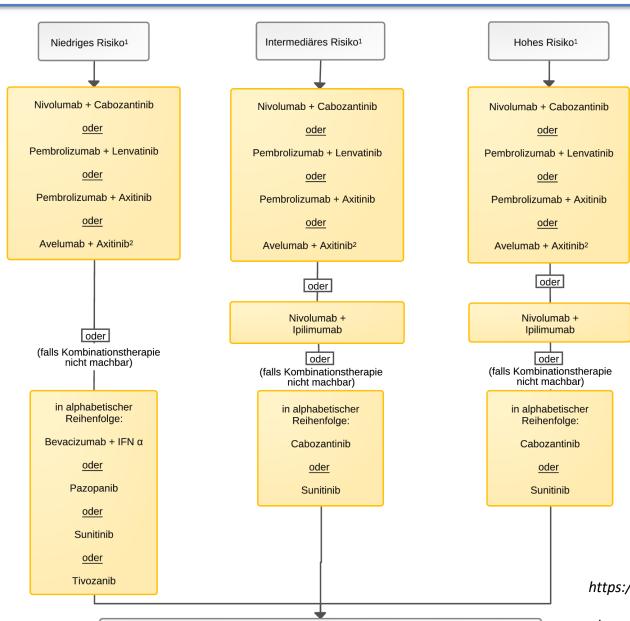
Powles T et al (KEYNOTE-564), Lancet Oncol 2022;23:1133-1144

RCC - Neue Daten 2023

- Negative Studie zur Adjuvanz mit Nivo/Ipi¹
- Negative Adjuvanz-Studie zu Everolimus²
- Negative Studie zur Adjuvanz mit Atezolizumab³
- Ipi/Nivo ± Cabozantinib 1st-line: PFS besser, OS noch nicht berichtet⁴
- Atezo + Cabozantinib vs Cabozantinib mono 2nd-line nach ICI-Versagen => kein benefit⁵
- Pembro/Lenvatinib vs Sunitinib 1st-line => OS-Vorteil im 3-J.-FU⁶

¹Motzer RJ et al (CheckMate-941), Lancet 2023;401:821-832 ²Ryan CW et al (EVEREST), Lancet 2023 Jul 28:S0140-6736(23)00913-3 ³Pal SK et al (IMmotion010), Lancet 2022;400:1103-1116 ⁴Choueiri TK et al (COSMIC-313), N Engl J Med 2023;388:1767-1778 ⁵Pal SK et al (CONTACT-03), Lancet 2023;402:185-195 ⁶Choueiri TK et al (CLEAR), Lancet Oncol 2023;24:228-238

Metastasiertes RCC: 1L-Therapie

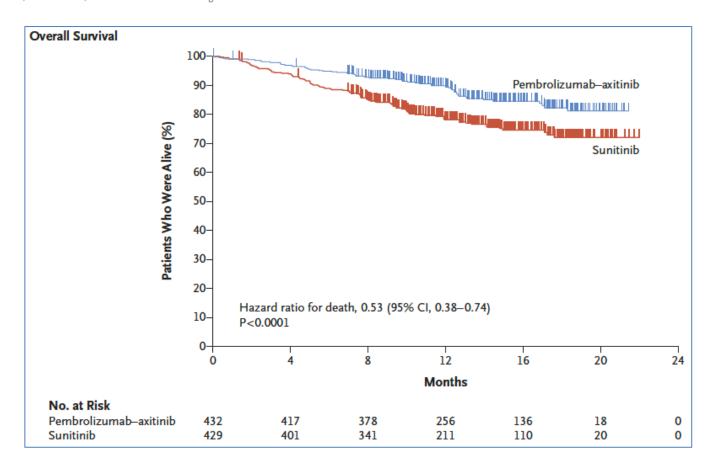


Nichtansprechen, Rezidiv, Progress, Nebenwirkungen

Metastasiertes RCC: Pembro/Axi vs Sunitinib

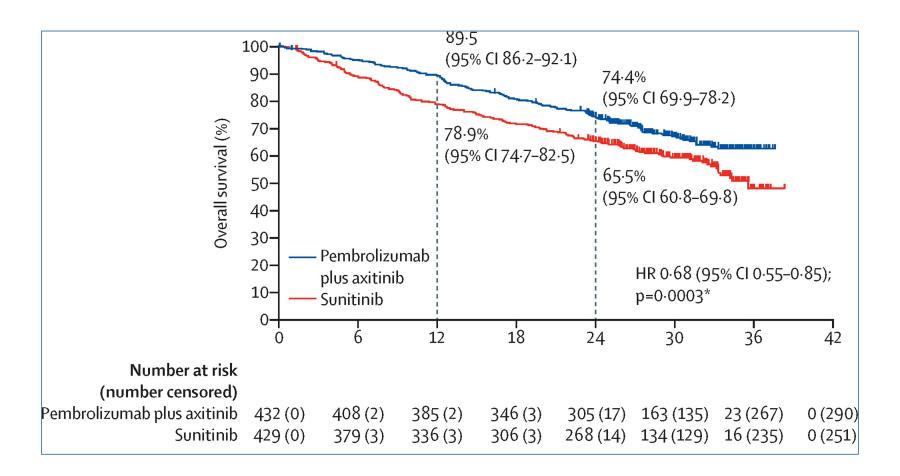
Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

B.I. Rini, E.R. Plimack, V. Stus, R. Gafanov, R. Hawkins, D. Nosov, F. Pouliot,
B. Alekseev, D. Soulières, B. Melichar, I. Vynnychenko, A. Kryzhanivska,
I. Bondarenko, S.J. Azevedo, D. Borchiellini, C. Szczylik, M. Markus,
R.S. McDermott, J. Bedke, S. Tartas, Y.-H. Chang, S. Tamada, Q. Shou, R.F. Perini,
M. Chen, M.B. Atkins, and T. Powles, for the KEYNOTE-426 Investigators*



Metastasiertes RCC: Pembro/Axi vs Sunitinib

- Langzeit-Follow-up (median 30,6 Mo.)
- Langzeit-OS nach ≥ 3 Jahren bei > 60%



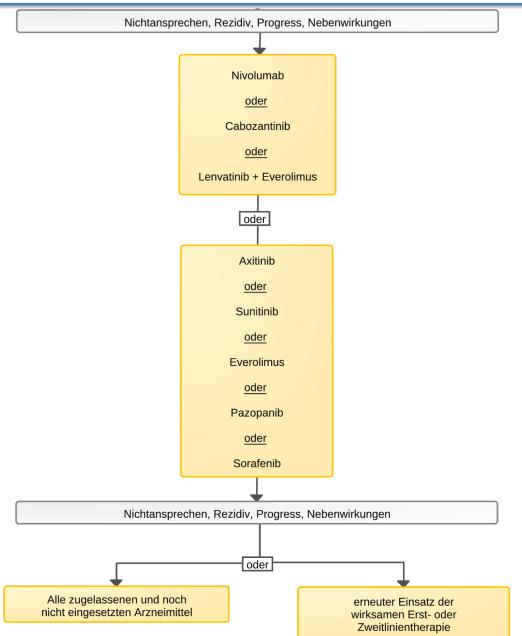
RCC – Studien zur 1L-Therapie

Studie	Checkmate 214	Keynote 426 CLEAR			JAVELIN Renal 101	
Immunkombinations- therapie	Ipilimumab/ Nivolumab*	Nivolumab/ Cabozantinib*	Pembrolizumab/ Axitinib*	Pembrolizumab/ Lenvatinib*	Avelumab/ Axitinib*	
Primäre Studienendpunkte	ORR, PFS, OS bei Pat. mit intermed. und schlechtem Risiko	PFS	OS und PFS in der ITT-Kohorte	PFS	PFS und OS der Pat. mit PD-L1 pos. Tumor (>1% der Immun- zellen)	
ORR (%)	39,0**	55,7	59,3	71,0	51,4	
CR (%)	10,2**	8,0	5,8	16,1	3,4	
Primärer Progress (%)	20**	5,6		5,4	11,5	
Medianes PFS (Monate) Immunkombinations- therapie vs. Sunitinib	12,4** vs 12,3 p < 0,001	16,6 vs 8,3 p < 0,001	15,1 vs 11,1 p < 0,001	23,9 vs 9,2 p < 0,001	13,8 vs 8,4 p < 0,0001	
OS (Monate) Immunkombinations- therapie vs. Sunitinib	NR vs. 32,0 p < 0,001	Median NR p < 0,001	Median NR p < 0,001	Median NR p = 0,005	Median NR n.s.	

^{*} Vergleichsarme: **Sunitinib**

^{**}Ergebnisse für Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko

Metastasiertes RCC: ≥ 2L-Therapie



Metastasiertes RCC: Radiotherapie

Evidenzbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Wenn es ausschließlich um die Behandlung von lokalen Beschwerden geht, sollte eine palliative Radiotherapie (abhängig von der Ausbreitung/dem Ausmaß der Metastasierung und dem Allgemeinzustand des Patienten) durchgeführt werden.

Nicht-klarzellige RCC

- Pat. mit papillärem Nierenzellkarzinom Typ II haben einen aggressiveren Verlauf und eine kürzere Lebenserwartung
- Ansprechen auf Kinaseinhibitoren und antiangiogenetische Behandlung, allerdings niedrigere Remissionsraten und kürzere Progressionsfreiheit
- Es wird empfohlen, Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom analog dem Algorithmus der klarzelligen Karzinome zu behandeln (betrifft auch den Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren)
- Therapie möglichst im Rahmen klinischer Studien

RCC-Therapeutika: Zulassungsstatus 2023 (1)

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Axitinib	•	 Erstlinientherapie in Kombination mit Pembrolizumab Erstlinientherapie in Kombination mit Avelumab Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Sunitinib oder einem Zytokin
Avelumab	•	Erstlinientherapie in Kombination mit Axitinib bei erwachsenen Patienten mit fort- geschrittenem Nierenzellkarzinom
Bevacizumab	•	Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Kombination mit Interferon-alpha2a
Cabozantinib	•	 Erstlinientherapie bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko Erstlinientherapie in Kombination mit Nivolumab Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach zielgerichteter Therapie gegen VEGF
Everolimus	•	Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach zielgerichteter Therapie gegen VEGF
Interferon-alpha	•	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
Interleukin-2	•	Metastasiertes Nierenkarzinom
lpilimumab	•	In Kombination mit Nivolumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Profil
Lenvatinib	•	 Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach zielgerichteter Therapie gegen VEGF, in Kombination mit Everolimus Erstlinientherapie in Kombination mit Pembrolizumab

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/nierenzellkarzinom-zulassungsstatus-von-medikamenten-in-deutschland/@@guideline/html/index.html

RCC-Therapeutika: Zulassungsstatus 2023 (2)

Nivolumab	•	 Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie Erstlinientherapie in Kombination mit Ipilimumab bei fortgeschrittenem Nierenzell- karzinom bei intermediärem/ungünstigem Risikoprofil Erstlinientherapie in Kombination mit Cabozantinib für die Behandlung des fortge schrittenen Nierenzellkarzinoms
Pazopanib	•	Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach einem Zytokin
Pembrolizumab		 Erstlinientherapie in Kombination mit Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen Erstlinientherapie in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen
Sorafenib	•	Zweitlinientherapie nach einem Zytokin oder Kontraindikationen
Sunitinib	•	Fortgeschrittenes und / oder metastasiertes Nierenzellkarzinom
Temsirolimus	•	Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit mindestens 3 von 6 Risikofaktoren
Tivozanib	•	 Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach einem Zytokin und ohne zielgerichtete Vortherapie gegen VEGF oder den mTOR-Signalweg

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/nierenzellkarzinom-zulassungsstatus-von-medikamenten-in-deutschland/@@guideline/html/index.html

RCC: Nachsorge bei <u>niedrigem</u> Rezidivrisiko

Zeitpunkt Untersuchung	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	18 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.
Klinische Untersuchung	x	x	x	x	×	x	x	x
Laborwertkontrolle	x	x	x	x	x	x	x	x
Sonographie Abdomen	x	x	x	x		x		×
CT Thorax			x		x		x	
CT Abdomen	(x)				x		x	

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_4/LL_ Nierenzellkarzinom_Langversion_4.0.pdf

RCC: Nachsorge bei mittlerem Rezidivrisiko

Zeitpunkt Untersuchung	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	18 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.	84 Mon.	108 Mon.
Klinische Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Laborwertkontrolle	X	X	X	X	X	x	x	x	X	X
Sonographie Abdomen	x	x		x	x	x	x			
CT Thorax		X	X		X	x	X	x	X	X
CT Abdomen	(x)		х			х		x	х	х

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_4/LL_ Nierenzellkarzinom_Langversion_4.0.pdf

RCC: Nachsorge bei hohem Rezidivrisiko

Zeitpunkt Untersuchung	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	18 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.	84 Mon.	108 Mon.
Klinische Untersuchung	x	X	X	X	x	X	X	X	X	x
Laborwertkontrolle	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Sonographie Abdomen	x	(x)		X		X	X			
CT Thorax		x	X	X	X	x	X	x	X	X
CT Abdomen	(x)	(x)	X		X			X	X	X

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_4/LL_ Nierenzellkarzinom_Langversion_4.0.pdf

Experte für RCC



Prof. Dr. Lothar Bergmann, Frankfurt/M.