

Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Leitlinie

ICD-10 C64.-

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.....	7
5.4.1 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom	7
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Lokal begrenzte Stadien	8
6.1.1.1 Operation.....	9
6.1.1.1.1 Niere	9
6.1.1.1.2 Nebenniere	9
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 e Maßnahmen.....	10
6.1.1.3 Adjuvante Therapie.....	10
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	11
6.1.3.1.2 Zweitlinientherapie	12

6.2 Therapiemodalitäten.....	13
6.2.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen.....	13
6.2.1.1 Zytoreduktive Nephrektomie.....	13
6.2.1.2 Resektion von Metastasen.....	13
6.2.2 Medikamentöse Therapie (in alphabetischer Reihenfolge).....	14
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.....	18
6.3.2.1 Knochenmetastasen.....	18
6.3.2.2 Leber- und Lungenmetastasen.....	19
6.3.2.3 Hirnmetastasen.....	19
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	19
8.1 Verlaufskontrolle.....	19
8.2 Nachsorge postoperativ bei Patienten mit lokal begrenztem Nieren- zellkarzinom	19
9 Literatur.....	20
11 Therapieprotokolle.....	22
12 Studienergebnisse.....	22
13 Zulassungsstatus.....	22
15 Anschriften der Verfasser.....	22
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	24

Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

ICD-10 C64.-

Stand: Januar 2018

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
Autoren früherer Versionen: Michael Staehler, Maria de Santis

1 Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren des Erwachsenen. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt.

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die Operation und die medikamentöse Therapie. Die Operation 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.

Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.

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 dieses Kapitels ist das Nierenzellkarzinom.

2.2 Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.000 geschätzt [1]. In den Jahren 2012-2014 wurden in Österreich im Durchschnitt 1.263 Neuerkrankte pro Jahr registriert [2], in der Schweiz in den Jahren 2009-2013 im Mittel 608/Jahr [3]. Männer sind etwa 1,5mal 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 über 70 Jahre. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.

2.3 Pathogenese

Das Nierenzellkarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Histologisch dominieren das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Karzinom [4]. Die Pathophysiologie des Nierenzellkarzinoms ist durch die Dysregulation unterschiedlicher Stoffwechselwege gekennzeichnet.

Die klarzelligen Karzinome machen etwa 75-80% der Tumore 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%) [5]. 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 [6]:

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

Beim chromophoben Nierenzellkarzinom treten insbesondere Aneuploidien mit Verlust spezifischer Chromosomen auf [7]. Mutationen finden sich gehäuft in *TP53*, *PTEN*, *FAAH2*, *PDHB*, *PDXDC1* und *NZF765*.

Im Microenvironment bieten Neoangiogenese und Immunreaktion Ansatzpunkte für gezielte Therapieformen.

2.4 Risikofaktoren

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

- genetisch [8]
 - 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 [9]
 - 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 [9]. 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

Untersuchung	Empfehlung
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
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.

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

Untersuchung	Empfehlung
CT ¹ Thorax und Abdomen inklusive des kleinen 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 [11], siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Histologische Einteilung der Nierenzellkarzinome

Entität	Häufigkeit (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80
Papilläres Nierenzellkarzinom, Typ I und II	~ 15

Entität	Häufigkeit (%)
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 Papilläres Adenom	jeweils ≤ 1

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](#).

Tabelle 4: Klassifikation der Tumorstadien [11, 12]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1 T1a T1b	N0	M0
II	T2a T2b	N0	M0
III	T3a T3b T3c T1-3	N0 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 5](#).

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 / 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 6](#) [15].

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 / l (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

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

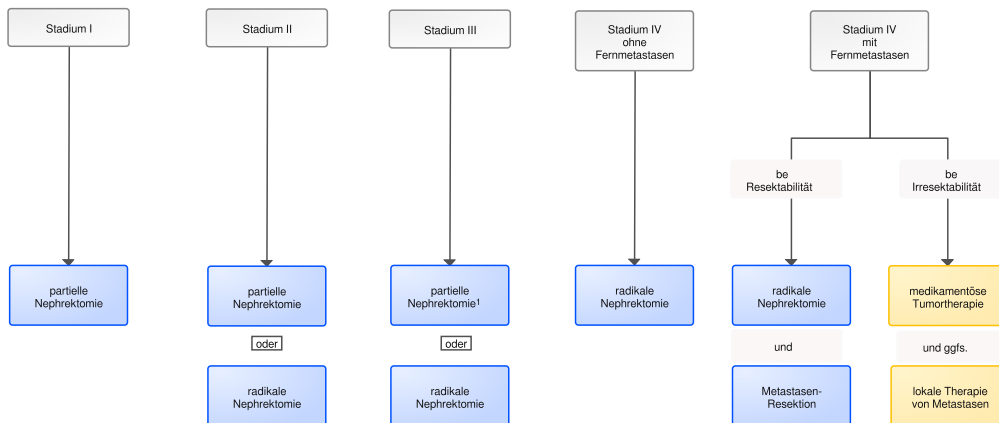
Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median) [15]	Überlebensrate nach 2 Jahren [15]
0	günstig	43,2 Monate	63-81%
1 - 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%
3 - 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%

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

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 [17] 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 [12]. 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 Metastasen, 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.

6.1.2 Lokal fortgeschrittene Stadien

Ein offenes Gebiet ist die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen, bei denen eine komplette Resektabilität aufgrund der bildgebenden Diagnostik fraglich erscheint. Die Effektivität der neueren Systemtherapien hat zu Konzepten der primären (neoadjuvanten) Systemtherapie mit anschließender Operation geführt. Diese Patienten sollen im Rahmen von Studien 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

6.1.3.1 Medikamentöse Therapie

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multityrosinkinase-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 worden. 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 niedriger 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 nicht nachgewiesen mit Ausnahme von Temezolimus bei Hochrisiko-Patienten. Der Anteil von Hochrisiko-Patienten war in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich, so dass für einige Substanzen nur begrenzte Informationen über die Effektivität bei dieser Subgruppe vorliegen.

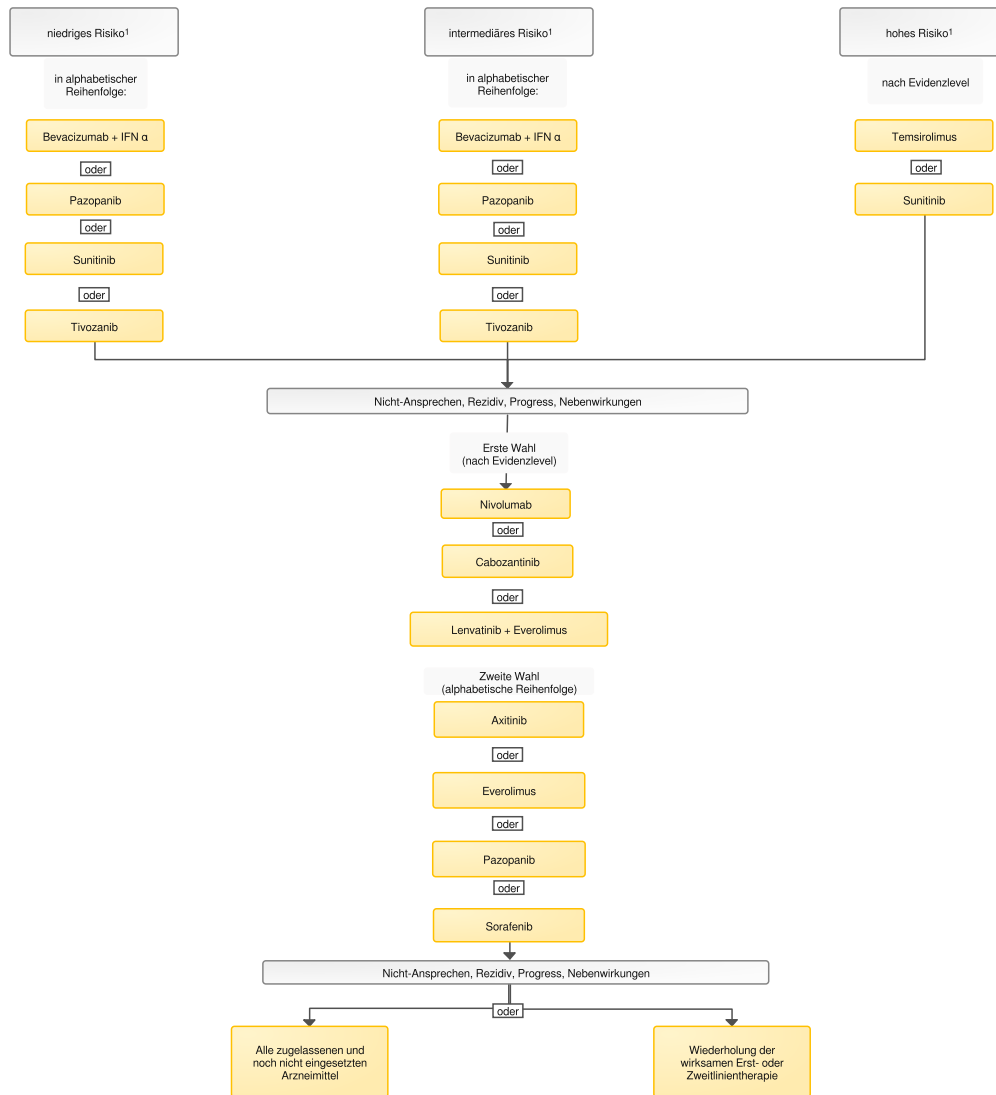
Die in [Tabelle 2](#) dargestellten Therapieoptionen in der Erstlinientherapie sind derzeit mangels ausreichend direkter Vergleiche als gleichwertig anzusehen. Inzwischen liegen aber auch erste direkte Vergleiche zwischen TKIs in der Erstlinie vor. Im direkten Vergleich von Sunitinib und Pazopanib zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität bei etwas unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil [25]. 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. Daten zur Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor [26]. Die FDA hat Cabozantinib in der Erstlinientherapie zugelassen.

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 progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben der

Kombination von Ipilimumab/Nivolumab gegenüber Sunitinib für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko. Bei diesen Patienten kann die kombinierte Immuntherapie der neue Therapiestandard werden. Bei Patienten mit günstiger Prognose war die Immunkombination der Behandlung mit Sunitinib hinsichtlich des PFS unterlegen, Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor [27].

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

In der Zweitlinientherapie sind zahlreiche Medikamente der Erstlinie 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](#). Für Patienten nach Erstlinientherapie mit einem Zytokin können Axitinib, Pazopanib Sorafenib oder Tivozanib 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 [28].

Zur Therapie nach mTOR Inhibitoren gibt es keine ausreichenden Daten, aber TKIs können versucht werden. Die meisten Patienten sind derzeit mit einem TKI primär 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.

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, s. [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Ob sich diese Daten auch auf die Systemtherapie mit anderen Substanzen übertragen lassen, ist nicht endgültig geklärt. In einer retrospektiven Studie an 314 Patienten aus der Ära der neuen Medikamente war die zytoreduktive Nephrektomie ebenfalls mit einem längeren Überleben assoziiert und ein unabhängiger prognostischer Faktor [32]. Die Ergebnisse großer randomisierter Studien zu dieser Frage stehen aus. Die Ergebnisse moderner Therapiestrategien stammen vorwiegend von nephrektomierten Patienten.

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 [12, 33]. Die Entscheidung zur chirurgischen Therapie ist individuell zu treffen und muss Faktoren wie Komorbiditäten, Prognose und Patientenwunsch berücksichtigen. 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)

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.

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.

Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Neben den VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen hemmt es auch AXL und MET. Cabozantinib ist beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie als Monotherapie 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.

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.

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 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%).

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%).

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), der progressionsfreien Überlebenszeit (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%).

Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die Apoptose aktivierter 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.

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.

Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Inhibitor mehrerer Tyrosinkinassen, 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.

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.

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 Risikomeerkmalen ([Tabelle 5](#)) 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.

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.

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 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, konfokale 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 [33]. 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 [33]. 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. 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>
2. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/niere/021785.html
3. <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/krebsinzidenz/>
4. 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
5. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature 499:43-49, 2013. DOI:10.1038/nature12222
6. 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>
7. 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>
8. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G et al.: Hereditary kidney cancer. Cancer 115 (10 suppl):2252-2261, 2009. DOI:10.1002/cncr.24230
9. 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
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. 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
13. Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 353:2477-2490, 2005. DOI:10.1056/NEJMra043172
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. 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)
27. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF et al.: CheckMate 214: Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Treatment-Naïve Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma, Including IMDC Risk and PD-L1 Expression Subgroups. ESMO 2017, <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Nivolumab-Plus-Ipilimumab-versus-Sunitinib-in-First-Line-Treatment-for-Advanced-or-Metastatic-RCC>
28. 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)
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
32. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C et al.: The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 185:60-66, 2011. DOI:10.1016/j.juro.2010.09.012
33. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2 - April 2017 AWMF-Registernummer: 043-017OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-017OL.html>

11 Therapieprotokolle

- [Nierenzellkarzinom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

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

13 Zulassungstatus

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

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Lothar Bergmann

Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik III
Theodor-Stein-Kai 7
60590 Frankfurt
Tel: 069 6301-5121
Fax: 069 6301-3876
l.bergmann@em.uni-frankfurt.de

Univ. Prof. Dr. med. Thomas Bauernhofer

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
Tel: 0043 316 385-81307
thomas.bauernhofer@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 7410-53962
Fax: 040 7410-58054
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
Tel: 0441 403-2904
Fax: 0441 403-2654
casper.jochen@klinikum-oldenburg.de

Dr. Thomas Gauler

Universitätsklinikum Essen
(Westdeutsches Tumorzentrum)
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201 723-3116
Fax: 0201 723-5747
Thomas.Gauler@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald

Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Tel: 0201 723-85584
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
Klinik für Urologie und
Urologische Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel: 0511 532-5847
Fax: 0511 532-5634
Kuczyk.Markus@mh-hannover.de

Dr. med. Friedrich Overkamp

OncoConsult.Hamburg GmbH
Am Kaiserkai 1
20457 Hamburg
Tel: 0172 6117603
overkamp@oncoconsult.hamburg

PD Dr. med. Inga Peters

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel: 0511 532-3647
Fax: 0511 532-5634
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
Tel: 0043 1 40400-4429
manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

PD Dr. med. Frank Stenner-Liewen

Universitätsspital Basel
Klinik für Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Tel: 0041 61 26550-74
Fax: 0041 61 26553-16
frank.stenner@usb.ch

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen