



# 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. Carsten Bokemeyer

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Definition und Basisinformation</b> .....	<b>3</b>
1.1 Epidemiologie .....	3
1.2 Risikofaktoren .....	3
<b>2 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>4</b>
2.1 Vorbeugung .....	4
2.2 Früherkennung.....	4
<b>3 Klinisches Bild</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Diagnose</b> .....	<b>4</b>
4.1 Diagnostik.....	4
4.2 Klassifikation.....	5
4.2.1 Stadien .....	5
4.2.2 Histologie.....	5
4.2.3 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom .....	6
<b>5 Therapie</b> .....	<b>6</b>
5.1 Lokal begrenzte Stadien .....	7
5.1.1 Operation.....	7
5.1.1.1 Niere .....	7
5.1.1.2 Nebenniere .....	8
5.1.1.3 Lymphknoten .....	8
5.1.2 Andere lokale Therapieverfahren.....	8
5.1.2.1 Embolisierung.....	8
5.1.2.2 Minimal invasive Maßnahmen.....	8
5.1.3 Adjuvante Therapie.....	8
5.2 Lokal fortgeschrittene Stadien.....	9
5.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom .....	9
5.3.1 Medikamentöse Therapie.....	9
5.3.1.1 Erstlinientherapie.....	9
5.3.1.2 Zweitlinientherapie .....	10
5.3.1.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge).....	10
5.3.1.4 Sequenztherapie, neue Optionen .....	13
5.3.1.5 Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom .....	13
5.3.2 Chirurgische Therapiemaßnahmen.....	13
5.3.2.1 Nephrektomie .....	13
5.3.2.2 Resektion von Metastasen .....	13
5.3.3 Palliative Therapie-symptomorientiert.....	14
5.3.3.1 Knochenmetastasen .....	14

5.3.3.2 Leber- und Lungenmetastasen .....	14
5.3.3.3 Hirnmetastasen .....	14
<b>6 Nachsorge postoperativ bei Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom</b>	<b>15</b>
<b>7 Prognose</b> .....	<b>15</b>
<b>9 Literatur (Zusammenstellung von 20 Referenzen nach Verabschiedung der Textversion)</b> .....	<b>15</b>
<b>10 Aktive Studien</b> .....	<b>16</b>
10.1 Erstlinie .....	16
10.2 Zweitlinie .....	17
<b>11 Medikamentöse Tumorthherapie-Protokolle</b> .....	<b>17</b>
<b>12 Studienergebnisse</b> .....	<b>17</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>17</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>17</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>19</b>

# Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Stand: Februar 2013

Autoren: Hartmut H. Kirchner, Jochen Casper, Thomas Gauler, Friedrich Overkamp, Manuela Schmidinger, Michael Staehler, Frank Stenner-Liewen, Bernhard Wörmann, Maria de Santis

## 1 Definition und Basisinformation

Das Nierenzellkarzinom (früher auch als Hypernephrom bezeichnet) 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.

### 1.1 Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2012 auf 15.000 geschätzt [1]. Im Jahr 2010 wurden in Österreich 1.301 Neuerkrankte registriert [2]. Männer sind etwa 1,5 mal 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 Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren, in Österreich auch die Rate der Neuerkrankten.

### 1.2 Risikofaktoren

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

- genetisch [3]
  - 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 [4]
  - Adipositas
  - chronische Niereninsuffizienz
  - Rauchen
  - arterielle Hypertonie
  - antihypertensive Therapie
  - berufliche Exposition: halogenierte Kohlenwasserstoffe, langjährige Röntgenbestrahlung

## 2 Vorbeugung und Früherkennung

### 2.1 Vorbeugung

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

- nicht rauchen
- Übergewicht vermeiden

### 2.2 Früherkennung

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

## 3 Klinisches Bild

Das Nierenzellkarzinom ist symptomarm. Lokal bedingte Symptome können schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele sein. Allgemeine Krankheitszeichen sind Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Anämie und paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie. Viele Nierenzellkarzinome bleiben über längere Zeit asymptomatisch. 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 [5]. Metastasen-bedingte Symptome entsprechen den Prädilektionsstellen: Knochenschmerzen bei Skelettbefall, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler, neurologische Ausfälle bei zerebraler Manifestation.

## 4 Diagnose

### 4.1 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**

- Sonographie Nieren und Abdomen
- Mehrphasen-Computertomographie (CT) Abdomen mit Kontrastmittel (bei normaler Nierenfunktion)
- Magnetresonanztomographie (MRT) 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)

Wenn sich die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms in der bildgebenden Diagnostik bestätigt hat, ist die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) indiziert, s. [Tabelle 2](#). Fernmetastasen

können in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lunge, Skelett, Leber und Gehirn.

**Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik**

- Computertomographie (CT) Thorax und des Abdomens inklusive des kleinen Becken (Mehrphasentechnik)
- Skelettszintigraphie bei klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen außerhalb der in der Schnittbilddiagnostik bereits untersuchten Bereiche
- CT oder MRT Schädel bei klinischem Verdacht

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. Vor chirurgischer Sicherung der Diagnose durch Freilegung der Niere ist eine Biopsie nicht erforderlich.

## 4.2 Klassifikation

### 4.2.1 Stadien

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC Kriterien [6], siehe [Tabelle 3](#).

**Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (Update 2011)**

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

### 4.2.2 Histologie

Histologisch werden die folgenden häufigeren Subtypen des Nierenzellkarzinoms unterschieden [7]

- klarzellig (80-90%)
- papillär (10-15%) Typ I kleine Zellen mit blassem Zytoplasma,
- niedrig maligne

Typ II große Zellen mit eosinophilem Zytoplasma,

höher maligne

- chromophob (3-5%)
- Ductus Bellini Karzinom (0,6%)

Eine sarkomatöse Dedifferenzierung kann bei allen histologischen Subgruppen auftreten. Andere pathohistologische Klassifikationen sind prognostisch relevant, haben aber bisher weder Einfluss auf das operative Strategie noch auf die Formen systemischer Therapie.

### 4.2.3 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 Interferonbehandelten Patienten validiert [8]. In modifizierter Form diente er zur Stratifikation von Patienten in den randomisierten klinischen Studien zu den neueren Substanzen, s. [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: Memorial Sloan -Kettering Cancer Center Prognostic Score**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH &gt; 1,5 des oberen Normwertes</li> <li>• Karnofsky Index &lt; 80%</li> <li>• Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes</li> <li>• Calcium (korrigierter Wert) &gt; 2,5 mmol / l (&gt; 10 mg / dl)</li> <li>• Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv &lt; 1 Jahr</li> </ul>	
Für jedes Kriterium wird ein Punkt ergeben:	
Anzahl von Risikofaktoren	Prognose
0	günstig
1-2	intermediär
3-5	ungünstig

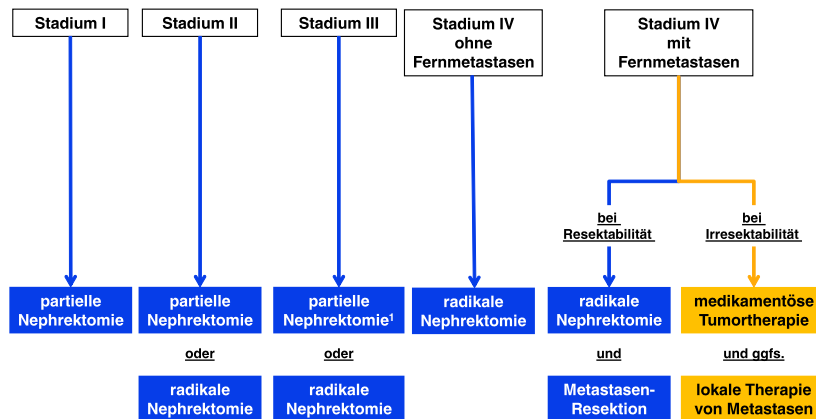
In einer Modifikation dieses Score wurde zusätzlich das Kriterium ‚Metastasen in zwei oder mehr Organen‘ aufgenommen. Danach gelten Patienten mit 3 oder mehr Kriterien als prognostisch ungünstig [9].

## 5 Therapie

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die Operation und die Systemtherapie. 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:

<sup>1</sup>wenn chirurgisch möglich

## 5.1 Lokal begrenzte Stadien

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

### 5.1.1 Operation

#### 5.1.1.1 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 [10].

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 [11] lassen sich folgende Empfehlungen ableiten:

Indikationen für eine partielle Nephrektomie [5]

- anatomische oder funktionelle Einzelniere
- erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz aus anderer Ursache (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus)
- hereditäre Nierenzellkarzinom-Syndrome
- T1

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 [12]. 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.

#### **5.1.1.2 Nebenniere**

Die Adrenalektomie ist nur erforderlich bei bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Tumordinfiltration oder Metastasen [5].

#### **5.1.1.3 Lymphknoten**

Die Lymphknotenresektion hat keinen Einfluss auf die Prognose [13]. Sie wird nur empfohlen bei Patienten mit bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Infiltration zur Sicherung des TNM Stadiums und bei lokalen Symptomen.

### **5.1.2 Andere lokale Therapieverfahren**

#### **5.1.2.1 Embolisierung**

Die Embolisierung des Tumors ist indiziert

- als 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

#### **5.1.2.2 Minimal invasive Maßnahmen**

Verschiedene physikalische Verfahren werden zur perkutanen, gezielten Therapie unter bildgebender Kontrolle angewandt [5]. 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.

### **5.1.3 Adjuvante Therapie**

Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien liegen für verschiedene Ansätze der Immuntherapie vor, siehe [Studienergebnisse](#). Eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos und eine Verlängerung der Überlebenszeit wurde nicht durchgehend erreicht. Ergebnisse von Phase III-

Studien mit den neueren Substanzen stehen aus. Aktuell kann keine Empfehlung für eine adjuvante Therapie außerhalb von klinischen Studien gegeben werden.

## **5.2 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 Nutzen der neoadjuvanten Therapie in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte (Operabilität, progressionsfreies und Gesamtüberleben) konnte bis dato nicht gezeigt werden. Ebenso ungeklärt ist, welcher der verfügbaren Substanzen der Vorzug zu geben wäre.

## **5.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom**

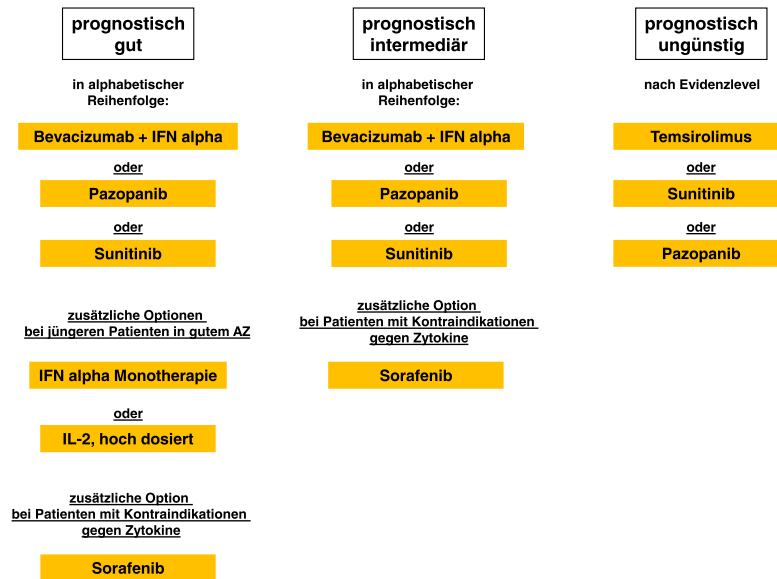
### **5.3.1 Medikamentöse Therapie**

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Standard in den letzten zwei Jahrzehnten war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2, allerdings ist die Wirksamkeit gering [14]. Deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gab es durch die Multikinase-Inhibitoren, die selektiven Angiogenese-Hemmer und die mTOR-Inhibitoren [15], siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Informationen zum Einsatz der Medikamente sind im [Anhang Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

#### **5.3.1.1 Erstlinientherapie**

Die neuen Medikamente wurden zunächst gegenüber Placebo oder gegenüber Interferon alpha getestet. Dabei waren die Einschlusskriterien nicht einheitlich. Aktuell werden Studien durchgeführt und konsekutiv publiziert, in denen die verschiedenen neuen Wirkstoffe untereinander in vergleichbaren Risikogruppen getestet werden. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

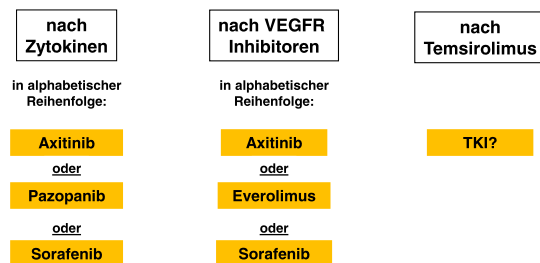
**Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie**



### 5.3.1.2 Zweitlinientherapie

Medikamente der Erst- 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 3](#).

**Abbildung 3: Algorithmus für die medikamentöse Zweitlinientherapie**



### 5.3.1.3 Substanzen (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 Zytokinvorbehandelten 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.

## **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%).

## **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 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.

## **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 Risikomerkmale ([Tabelle 4](#)) 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.

## **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 [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#).

### **5.3.1.4 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. 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.

### **5.3.1.5 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-klarzigem 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.

## **5.3.2 Chirurgische Therapiemaßnahmen**

### **5.3.2.1 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](#). Ob sich diese Daten auch auf die Systemtherapie mit anderen Substanzen übertragen lassen, ist nicht endgültig geklärt. In einer aktuelleren, 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 [17]. Die Ergebnisse großer randomisierter Studien zu dieser Frage stehen aus. Die Ergebnisse moderner Therapiestrategien stammen vorwiegend von nephrektomierten Patienten.

### **5.3.2.2 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 [5]. Auch nach systemischer

Therapie kann durch eine anschließende komplette Metastasektomie ein langfristiges therapiefreies Intervall erreicht werden.

### **5.3.3 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.

#### **5.3.3.1 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 Knochenmodifizierenden 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.

#### **5.3.3.2 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.

#### **5.3.3.3 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 [18].



## 6 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.

## 7 Prognose

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Deutschland zwischen 65 und 75%. Entscheidend für die Prognose sind das Stadium bei Erstdiagnose und der histologische Subtyp. Eine kurative Chance besteht nur durch chirurgische Entfernung des Tumors bei lokal begrenzten Stadien. Patienten mit einem nicht-klarzelligen Karzinom haben eine ungünstigere Prognose. Die mittlere Lebenserwartung von Patienten mit metastasiertem Karzinom hat sich in den letzten Jahren von 6-10 Monate auf 24-30 Monate verlängert.

## 9 Literatur (Zusammenstellung von 20 Referenzen nach Verabschiedung der Textversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert-Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007-2008, Häufigkeiten und Trends: Niere, 8. Auflage 2012; 88-91. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Statistik Austria, [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html)
3. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G et al.: Hereditary kidney cancer. *Cancer* 115 (10 suppl):2252-2261,2009. DOI:10.1002/cncr.24230
4. Cho E, Adami HO, Lindblad P: Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 25:651-665, 2011. PMID:21763961
5. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al.: EAU Guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol* 58:398-406, 2010. PMID:20633979
6. <http://www.uicc.org/tnm>
7. Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2477-2490,2005. PMID:16339096
8. 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
9. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271-2281, 2007. PMID:17538086

10. 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. [PMID:20171688](#)
11. 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. [PMID:22405593](#)
12. Nabi G, Cleves, Shelley M: Surgical management of localised renal cell carcinoma. *Cochrane Collaboration. The Cochrane Library* 2010(5), CD006579. [DOI: 10.1002/14651858.CD006579.pub2](#)
13. 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. [PMID: 18848382](#)
14. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M et al.: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Collaboration. The Cochrane Library* 2008(4), CD001425. [DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2](#)
15. Schmidinger M, Bellmunt J: Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 36:416-424, 2010. [PMID: 20163917](#)
16. Calvo E, Ravaud A, Bellmunt J: What is the optimal treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFR-TKI? *Cancer Treat Rev Cancer Treat Rev* 2012 (Epub). [DOI:10.1016/j.ctrv.2012.06.010](#)
17. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C et al.: The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving endothelial vascular growth factor targeted therapy. *J Urol* 185:60-66, 2011. [DOI:10.1016/j.juro.2010.09.012](#)
18. Bellmunt J, Flodgren P, Roigas J et al.: Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: an algorithm for treatment. *BJU Int* 104:10-18, 2009. [DOI:10.1111/j.1464-410X.2009.08563.x](#)

## 10 Aktive Studien

### 10.1 Erstlinie

- RECORD3: Phase III Studie zur Sequenztherapie von Sunitinib und Everolimus; [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov) identifier: NCT00903175. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00903175?term=RECORD3&rank=2>
- SWITCH: Phase III Studie Phase III Studie zur Sequenztherapie von Sunitinib und Sorafenib; [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov) identifier: NCT00732914. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732914?term=00732914&rank=1>
- CESAR C-II-006: Phase II Studie zum Vergleich von Temsirolimus vs Sunitinib beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom; [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov) identifier: NCT00979966. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00979966?term=00979966&rank=1>

## 10.2 Zweitlinie

- Phase III Studie zum Vergleich von Dovitinib (TKI258) vs Sorafenib nach antiangiogenetischer Therapie; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01223027. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01223027?term=01223027&rank=1>
- START: Phase II Studie zur Sequenztherapie von Pazopanib, Everolimus und Bevacizumab; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01217931. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217931?term=01217931&rank=1>
- MARC-2: Studie zu Everolimus in Zweitlinie nach TKI; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01266837. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01266837?term=01266837&rank=1>

## 11 Medikamentöse Tumorthherapie-Protokolle

- [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

### **PD Dr. med. Hartmut H. Kirchner**

KRH Klinikum Siloah-Oststadt-Heidehaus  
Klinik für Hämatologie, Onkologie  
und Palliativmedizin  
Stadionbrücke 4  
30459 Hannover  
Tel: 0511 927-2300  
Fax: 0511 927-972300  
[hartmut.kirchner@krh.eu](mailto:hartmut.kirchner@krh.eu)

### **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](mailto: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](mailto:Thomas.Gauler@uk-essen.de)

**Dr. med. Friedrich Overkamp**

OncoConsult.Hamburg GmbH  
Am Kaiserkai 1  
20457 Hamburg  
Tel: 0172 6117603  
[overkamp@oncoconsult.hamburg](mailto:overkamp@oncoconsult.hamburg)

**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](mailto:manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. Michael Staehler**

LMU - Klinikum der Stadt München  
Campus Großhadern  
Urologische Klinik und Poliklinik  
Marchioninistr. 15  
81377 München  
Tel: 089 7095-3530  
[michael.staehler@med.uni-muenchen.de](mailto:michael.staehler@med.uni-muenchen.de)

**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](mailto:frank.stenner@usb.ch)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
Tel: 030 450553219  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

**PD Dr. med. Maria de Santis**  
Kaiser Franz Josef-Spital Wien  
Sozialmedizinisches Zentrum Süd  
3. Medizinische Abteilung  
Kundratstr. 3  
A-1100 Wien  
Tel: 0043 1 60191-2308  
[maria.desantis@wienkav.at](mailto:maria.desantis@wienkav.at)

## **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