

F3 Nierenzellkarzinom

F3.1 Grundlagen

Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom macht bei Frauen 3,2 %, bei Männern 4,9 % aller bösartigen Neubildungen aus. Es ist somit zwar eher selten, jedoch nach dem Prostata- und Blasenkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom. Pro Jahr ist in Deutschland mit etwa 11 000 Neuerkrankungen zu rechnen; die Inzidenz nimmt weltweit zu und liegt für Deutschland derzeit bei 22,9 bzw. 12,7/100 000 für Männer bzw. Frauen. Das durchschnittliche Prädilektionsalter beträgt etwa 62 Jahre, die geschätzte Letalität zirka 40 %. Durch den zunehmenden Einsatz der Abdomensonographie werden die Nierenzellkarzinome immer häufiger inzidentell gefunden, inzwischen etwa 40 %. Epidemiologisch scheinen Rauchen, Übergewicht und hormonelle Faktoren eine gewisse Rolle zu spielen. Auch Expositionen mit Cadmium, Dieselabgasen, Blei, petrochemischen Substanzen, Teer, Holzschutzmitteln, Asbest und Thorotrast gelten als Risikofaktoren. Gesicherte Faktoren sind eine chronische Niereninsuffizienz, eine positive Familienanamnese, die von Hippel-Lindau'sche Krankheit und die tuberöse Sklerose.

Pathologie

Solide Tumoren der Niere sind überwiegend (95 %) Nierenzellkarzinome. Differenzialdiagnostisch kommen selten Onkozytome, Urothelkarzinome, Sarkome, Lymphome oder Metastasen anderer Malignome in Betracht. Der häufigste benigne Tumor ist das Angiomyolipom. Die pathologische Typisierung unterscheidet die häufigen hellzelligen Karzinome

(78 %) von den chromophilen bzw. papillären (10–15 %) und den chromophoben Karzinomen (5 %). Das hellzellige und das chromophile Karzinom nehmen ihren Ursprung vom proximalen Tubulus; das chromophobe Karzinom entwickelt sich vom distalen Tubulus. Eine Sonderstellung nimmt das Onkozytom ein (bis 4 % der Tumoren). Es metastasiert nicht und hat eine gute Prognose.

Staging

Die Stadienerfassung (Staging) erfolgt nach dem TNM-System (Tabelle 1). Zu beachten sind zwei Änderungen dieser Klassifizierung in den Jahren 1997 und 2002. Dies muss bei der Interpretation bzw. Auswertung von Befunden berücksichtigt werden.

Prognose

Der entscheidende Faktor für die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist die Metastasierung; die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt ein Jahr nach der Diagnose einer Metastasierung nur noch etwa 50 %. Durch den ubiquitären Einsatz der Sonographie werden die meisten Tumoren heute allerdings in einem frühen Stadium entdeckt; die Prognose hängt dann hauptsächlich vom Lymphknotenstatus ab, weniger von der Tumorkategorie bzw. der Tumorgroße (Tabelle 1).

F3.2 Klinik

Die früher als typisch herausgestellte Symptomtrias Flankenschmerz, tastbarer Tumor und Hämaturie wird heute nur noch selten und bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren angetroffen. Solche Tumoren können wegen ihrer Größe gelegentlich tastbar sein. Einblutung

Tabelle 1. TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und Prognose.

| Stadium | TNM-Gruppen | Prognose (5-Jahres-Überlebensrate) |
|---------|--------------------|------------------------------------|
| I | T1 N0 M0 | 70–90 % |
| II | T2 N0 M0 | 50–60 % |
| III | T1/2 N1 M0 | 20–30 % |
| | T3 N0 M0 | 30–50 % |
| | T3 N1 M0 | 10–20 % |
| IV | T4 jedes N jedes M | 0–10 % |
| | Jedes T N2 jedes M | |
| | Jedes T jedes N M1 | |

T1 Tumor \leq 7 cm, auf die Niere begrenzt

T1a Tumor \leq 4 cm

T1b Tumor $>$ 4 cm, aber nicht $>$ 7 cm

T2 Tumor $>$ 7 cm, auf die Niere begrenzt

T3 Invasion in Nebenniere, perirenales Fettgewebe (T3a) oder größere Venen (T3b, T3c) ohne Überschreitung der Fascia gerota

T4 Durchbruch der Fascia gerota

N1 Metastase in einem solitären regionären Lymphknoten

N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten

M1 Fernmetastasen

oder Nekrosen und Infiltration können zu Schmerzen führen. Eine Hämaturie ist eher Spätsymptom (Infiltration des Tumors in das Nierenhohlraumsystem). Dies gilt auch für subfebrile Temperaturen bzw. allgemeine Tumorsymptome (Leistungsminderung, Gewichtsverlust, paraneoplastische Syndrome), die meist Folge einer bereits eingetretenen Metastasierung sind.

F3.3 Diagnostik

Sonographie

Die meisten Nierentumoren werden heute primär sonographisch diagnostiziert, oft als Zufallsbefund bei abdominalen, orientierenden Sonographien. Typische Zeichen sind die vermehrte, unregelmäßige Echogenität des suspekten Areals und die Aufhebung der glatten Nierenkontur. Besonders ist auf Unterschiede der Echogenität im Vergleich zum benachbarten normalen Nierenparenchym zu achten, jedoch können Nierentumoren sonographisch auch schwer darstellbar sein. Die Darstellung von atypischen Nierenzysten (keine glatte Zystenwand, teilweise echoreiche Binnenstruktur)

muss den Verdacht auf eine sogenannte komplizierte Zyste mit der Möglichkeit eines Zystenwandkarzinoms lenken. Der sonographische Nachweis einer soliden Raumforderung an der Niere bedingt die Durchführung einer abdominalen Computertomographie in Nativtechnik mit anschließender Kontrastmittelserie oder einer Magnetresonanztomographie.

Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Die abdominale Computertomographie wird in Nativtechnik mit anschließender Kontrastmittelserie durchgeführt. Bestätigt sich dabei der Verdacht auf einen Nierentumor, so kann zu diesem Zeitpunkt bereits die Indikation zur operativen Therapie gestellt werden. Zur Darstellung von vergrößerten Lymphknoten sind die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie gut geeignet, ebenso zum Nachweis eines venösen Tumorthrombus. Die Magnetresonanztomographie hat den Vorteil der Anwendbarkeit auch bei schwerer Allergie auf jodhaltige Kontrastmittel oder bei Nierensuffizienz. Sie ist bezüglich Sensitivität und

Spezifität der Computertomographie nicht überlegen, bietet jedoch den Vorteil der frontalen Abbildungsebene, was im Einzelfall bei Vorliegen eines Tumorzapfens in der V. cava für die Operationsplanung hilfreich sein kann.

Ausscheidungsurographie

Die Ausscheidungsurographie mit Kontrastmittel ist zwar weiterhin urologisches Basisdiagnostikum bei Verdacht auf einen Tumor des Harntrakts, hat aber ihre Bedeutung für die Indikation zur Operation eines Nierentumors eingebüßt. Prinzipiell gelingt mit der Ausscheidungsurographie die Darstellung von Verdrängungen des Nierenhohlraums bzw. von Aufhebungen der Nierenkontur. Die Ausscheidungsurographie ist jedoch bei einer Hämaturie (in Kombination mit der Zystoskopie) oder nicht eindeutigem Schnittbildbefund weiterhin zwingend indiziert, um differenzialdiagnostisch ein Urothelkarzinom der ableitenden Harnwege bzw. der Blase auszuschließen.

Labordiagnostik

Für das Nierenzellkarzinom existiert bis heute kein Tumormarker. Laborbefunde sind eher untypisch (BSG-Erhöhung) und oft Ausdruck einer bereits vorliegenden Fernmetastasierung und damit der fortgeschrittenen Erkrankung (Anämie, Hyperkalzämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Vorliegen von Knochenmetastasen).

Sonstige

Zur Beurteilung einer Tumorerkrankung in die Nierenvene bzw. V. cava eignen sich primär auch die abdominale Sonographie und die farbkodierte Duplexsonographie. Liegt der Verdacht auf eine atriale Tumorthrombusbildung vor, bieten sich zusätzlich die transösophageale Sonographie oder die Echokardiographie zur Diagnostik an. Die weitere bildgebende Diagnostik dient dem Ausschluss von Fernmetastasen. Routinemäßig wird dazu eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchgeführt. Eine

Skelettszintigraphie sollte nur symptom- bzw. stadiumorientiert zur Anwendung kommen. Die selektive bzw. superselektive digitale Subtraktionsangiographie ist kein Routineverfahren und nur noch bei speziellen Fragestellungen indiziert. Hierzu gehört im Einzelfall die Abgrenzung zu benignen Nierentumoren (Angiomyolipom) oder die präoperative Gefäßdarstellung bei besonders aufwendigen Operationstechniken zur organerhaltenden Nierentumoroperation. Die Kontrastmitteldarstellung der Hohlvene (Cavographie) bei sonographischem oder computertomographischem Verdacht auf einen intravasalen Tumorzapfen ist der Magnetresonanztomographie nicht überlegen und sollte wegen ihrer Invasivität (Gefahr der iatrogenen Tumormobilisierung bei unterer Cavographie) nur durchgeführt werden, wenn sich präoperativ die (umstrittene) Indikation zur Einlage eines Cavaschirms stellt (obere Cavographie). Eine Feinnadelbiopsie ist in der Regel nicht indiziert (Möglichkeit der Tumorzellverschleppung). Im Einzelfall (z. B. zur Differenzialdiagnose primäres Nierenzellkarzinom – Metastase eines anderen bekannten Tumors) kann sie jedoch hilfreich sein. Die offene Biopsie (Schnellschnittuntersuchung) im Rahmen der operativen Freilegung kann bei komplizierten Zysten mit Verdacht auf ein Zystenkarzinom indiziert sein. Generell ist bei unklaren Befunden eine Nierenfreilegung mit Tumorexzision und Schnellschnittdiagnostik und in Abhängigkeit vom Ergebnis gegebenenfalls die Tumornephrektomie erforderlich.

F3.4 Therapie

Einleitung

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose ist die Frage, ob es sich um ein lokal begrenztes oder ein metastasierendes Nierenzellkarzinom handelt. Dies unterstreicht die Bedeutung der Früherkennung. Beim Nierenzellkarzinom ist die operative Therapie die einzige kurative Behandlungsoption. Chemo-

Strahlen- und Hormontherapien sind bisher nur wenig wirksam und haben palliativen Charakter. Beim metastasierten Tumor kann die Entfernung des Primärtumors aus palliativen Gründen erforderlich sein oder in einem kombinierten Behandlungskonzept erfolgen. Der Reduzierung der Tumorlast durch die Tumornephrektomie kann dann eine systemische Therapie (Immuntherapie, Antikörpertherapie

oder Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren) oder auch eine weitergehende chirurgische Behandlung (Resektion von Metastasen) folgen. Durch solche kombinierten Behandlungskonzepte können in Einzelfällen signifikante Verlängerungen der Überlebenszeit erreicht werden (Abbildung 1).

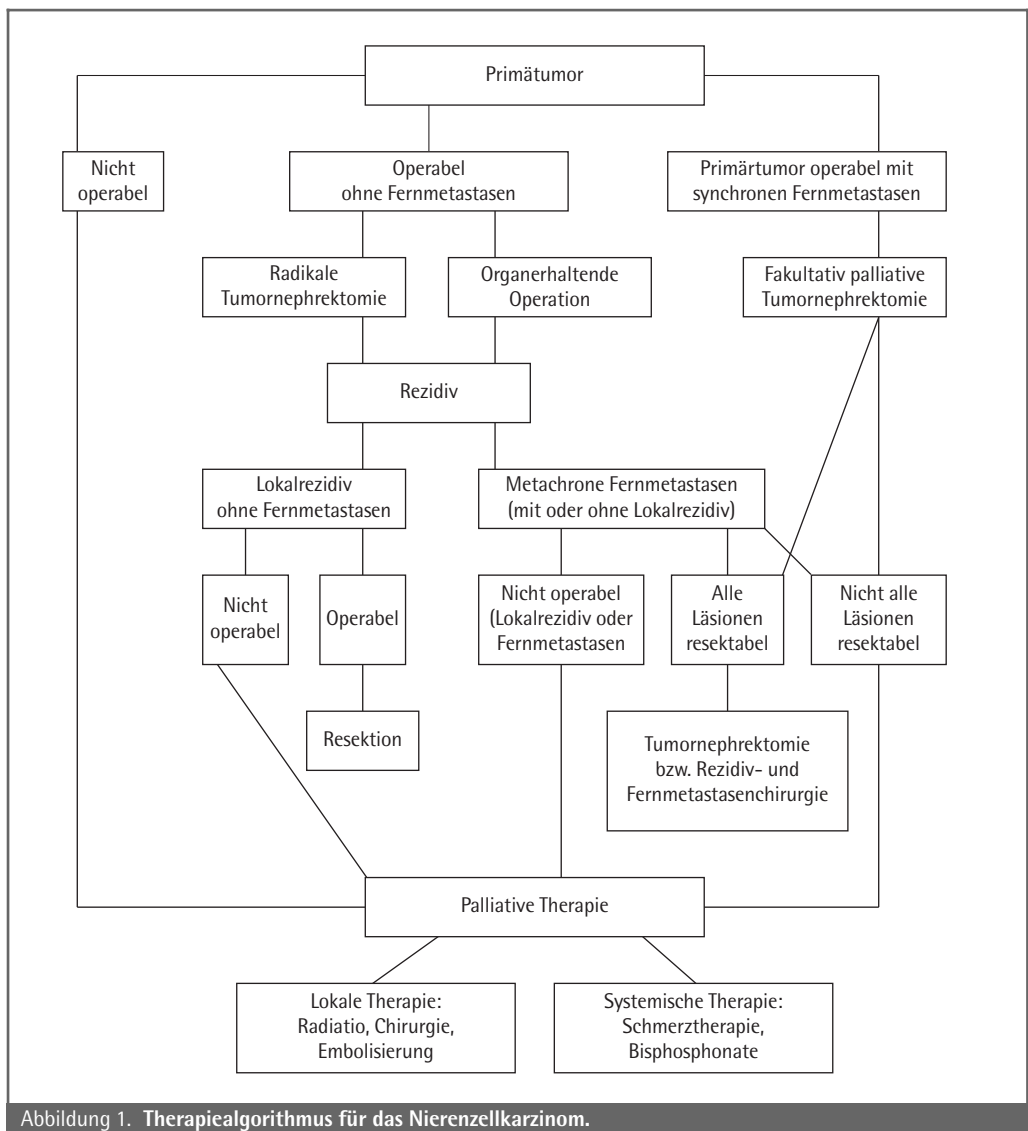


Abbildung 1. Therapiealgorithmus für das Nierenzellkarzinom.

Operative Therapie

■ Primärtumor

Radikale Tumornephrektomie: Die radikale Tumornephrektomie mit regionärer Lymphadenektomie stellt bei gesunder kontralateraler Niere die Therapie der Wahl des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms dar, wenn ein organerhaltendes Vorgehen nicht indiziert ist. Bei konventionell-offen chirurgischem Vorgehen erscheint der transperitoneale Zugang bezüglich der onkologischen Ergebnisse einem retroperitonealen bzw. thorakoabdominalen Zugang gleichwertig zu sein, auch bei der laparoskopischen Entfernung des Tumors (transperitonealer bzw. retroperitonealer Zugang) ergibt sich kein Unterschied im Hinblick auf das onkologische Outcome. Die prinzipiellen Operationsschritte des laparoskopischen Eingriffs entsprechen dem offen-chirurgischen Vorgehen. Nach primärer Versorgung der Nierengefäße werden die Niere mit Fettkapsel und Gerota'scher Faszia inklusive der regionären Lymphknoten entfernt.

Nierenerhaltende Operationen: Die imperative Indikation für ein organerhaltendes Verfahren ist beim Nierenzellkarzinom nur bei Einzelnieren, bilateralen Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gegeben. Je nach Lage und Größe des Tumors werden lokale Tumorexzision, Polamputation, Heminephrektomie und selten Exzisionen unter *In-situ*-Perfusion mit organprotektiven Lösungen durchgeführt. Dadurch kann eine Workbench-Chirurgie fast immer vermieden werden. Unter elektiver Indikation (gesunde Gegenniere) führt ein organerhaltendes Vorgehen bei Tumoren bis zu 4 cm Durchmesser zu onkologisch vergleichbaren Ergebnissen wie eine konventionelle Tumornephrektomie. Obwohl in Sektionsstatistiken relativ häufig (bis zu 20 %) ein multifokaler Tumor gefunden wird, ist die Lokalrezidivrate in klinischen Studien deutlich geringer (unter 1–3 %). Dies kann mit einer unterschiedlichen biologischen Aggressivität der Satellitentumoren erklärt werden. Auch die organerhaltenden Nierentu-

moresektionen können laparoskopisch durchgeführt werden. Technisch ist die laparoskopische Nierenteilresektion im Vergleich zur offenen jedoch deutlich schwieriger und bei größeren oder zentral gelegenen Tumoren auch komplikationsreicher.

■ Adrenalektomie

Die Notwendigkeit einer im Rahmen der radikalen Tumornephrektomie routinemäßigen Adrenalektomie wird heute kaum noch gesehen. Der Befall der Nebenniere (bei 1–3 %) ist praktisch nie Ausdruck eines Tumorwachstums per continuitatem, sondern Zeichen der Metastasierung. Zudem liegt die Sicherheit der Bildgebung mittels CT bei 97 %; nur bei bildgebendem Nachweis oder intraoperativem Verdacht eines Nebennierenbefalls besteht die Notwendigkeit zur Adrenalektomie.

■ Lymphadenektomie

Mindeststandard bei palpatorisch unauffälligen Lymphknoten ist die ipsilaterale hiläre und paraaortale (linksseitiger Tumor) bzw. paracavale (rechtsseitiger Tumor) Lymphadenektomie. Die 10-Jahres-Überlebensrate nach erfolgreicher Resektion befallener Lymphknoten liegt zwischen 17 % und 30 %, wenn keine weiteren Metastasen nachweisbar sind. Bei nicht-resektablen Lymphknotenmetastasen liegt diese bei 0 %. Die Indikation zu einer extensiven Lymphadenektomie besteht nicht. Autopsiestudien konnten zeigen, dass bei einer Lymphknotenmetastasierung fast immer auch (klinisch okkulte) Fernmetastasen vorliegen.

■ Venöser Tumorthrombus

Das Vorgehen richtet sich nach dem Ausmaß des Venenbefalls. Überschreitet ein venöser Thrombus die Leberpforte, so ist in der Regel der operative Aufwand hoch und erfordert zumindest die Bereitstellung der Herzlungenmaschine. Erstreckt sich der Thrombus in der V. cava bis in den Vorhof, ist ein extrakorporaler Kreislauf erforderlich. Die Überlebenszeit der so operierten Patienten korreliert nicht mit der Größe des Cavathrombus (bei negativen

Lymphknoten). Auch bei Tumorthromben mit Ausdehnung bis in den rechten Vorhof ist die Heilungschance mit zirka 30% nicht geringer als bei solchen unterhalb der Lebervenen. Die chirurgische Therapie von ausgedehnten Cavathromben sollte nur interdisziplinär in Zentren (Urologie, Herzchirurgie, Intensivmedizin) erfolgen.

■ Lokalrezidiv

Das isolierte Lokalrezidiv des Nierenzellkarzinoms ist ein seltenes Ereignis (etwa 2 % aller progredienten Fälle). Es sollte nach Möglichkeit immer chirurgisch reseziert werden.

■ Palliative Nephrektomie und Metastasenresektion

Bei primär metastasierten Nierenzellkarzinomen ergibt sich die Indikation zur palliativen Tumornephrektomie aufgrund einer anders nicht beherrschbaren Symptomatik (z. B. Hämaturie, Schmerzen). Ein Überlebensvorteil für die palliative Nephrektomie konnte für Patienten, die eine Interferon-basierte Immuntherapie erhielten, im Vergleich zu Nicht-Nephrektomierten gezeigt werden. Liegen nur wenige (bis drei) umschriebene Metastasen (vor allem pulmonal) vor, kann die zusätzliche komplette Metastasenresektion zu einem deutlichen Überlebensvorteil führen. Bei pulmonaler Metastasierung kann im Einzelfall die Zahl der resezierten Läsionen deutlich höher liegen. Bei ossärer Metastasierung sind Überlebenszeitverlängerungen nur in Einzelfällen beschrieben. Unter rein palliativer Indikation können aufwendige Metastasenresektionen in Einzelfällen (z. B. Gefahr der pathologischen Fraktur oder Querschnittlähmung) sinnvoll sein.

■ Tumorembolisation

Die Tumorembolisation kann bei symptomatischen Primärtumoren (Hämaturie) indiziert sein, wenn die palliative Tumornephrektomie wegen eines schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich ist (sehr selten). Tumorremissionen oder eine Verlängerung der Überlebenszeit

sind nicht zu erwarten. Die Embolisation kann zu erheblichen lokalen Komplikationen, insbesondere starken Schmerzen, führen, eine effektive Schmerztherapie nach Embolisation muss deshalb stets eingeplant werden.

■ Strahlentherapie

Nierenzellkarzinome gehören zu den wenig strahlensensiblen Tumoren. Prä-, peri- und postoperative Bestrahlung des Nierentumors bzw. -bettes führen zu keiner Verbesserung des Überlebens. In Einzelfällen kann die Bestrahlung lokalisierter Metastasen (z. B. Knochen- oder Hirnmetastasen) zur symptomatischen Therapie sinnvoll sein. Bei zahlen- und größenmäßig limitierten Hirnmetastasen lassen sich auch durch stereotaktische Bestrahlungen (Gamma-Knife, Cyber-Knife) sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Metastasenkontrolle erzielen.

■ Energieablative Therapieverfahren

Die energieablativen Verfahren basieren auf der Gewebeerstörung durch Hitze oder Kälte. Die zur Verfügung stehenden Verfahren können minimal invasiv perkutan oder laparoskopisch angewendet werden.

In klinischer Prüfung befinden sich derzeit die Kryotherapie (eher laparoskopisch appliziert), die fokussierte Ultraschall (HIFU) und die zumeist perkutan durchgeführte Radiofrequenzablation (RFA). Der Stellenwert dieser drei Verfahren in der Therapie des Nierenzellkarzinoms wird aufgrund der jeweiligen technischen Besonderheiten wohl limitiert bleiben. Der Einsatz ist beschränkt auf palliative Situationen oder als Alternativverfahren zur Operation bei günstig gelegenen peripheren, kleineren Nierentumoren mit sehr hohem operativen Risiko.

Systemische Therapie

■ Hormontherapie

Gestagene, Androgene, Antiandrogene und Tamoxifen führen beim metastasierten Nierenzellkarzinom nur zu Remissionsraten von we-

niger als 5 %. Ein Überlebensvorteil ist nicht zu erwarten, allenfalls ein gewisser Benefit in der Lebensqualität.

■ Zytostatische Chemotherapie

Die Nierenzellkarzinome weisen gegenüber den meisten zytostatischen Chemotherapien eine primäre Multi-drug-Resistenz auf. Marginale Remissionsraten wurden mit Vinblastin oder 5-Fluorouracil erzielt. Eine signifikante Verbesserung der Prognose durch Chemotherapie ist allerdings auch mit den heute zur Verfügung stehenden Substanzen (Gemcitabine, Taxane) nicht zu erwarten.

■ Immuntherapie

Unter dem Begriff Immuntherapie werden unterschiedliche Therapiekonzepte zusammengefasst. Prinzipiell soll durch die Stimulation des Immunsystems bzw. durch die Veränderung der biologischen Eigenschaften der Tumorzellen eine Zerstörung der Tumorläsionen erreicht oder adjuvant das Auftreten von Rezidiven verhindert werden.

- Zytokintherapien: Interferon-alpha (IFN-alpha) und/oder Interleukin-2 (IL-2), häufig in Kombination mit 5-Fluorouracil, Vinblastin oder Retinoiden
- Zelluläre Vakzinierungen: autologe Tumorzellen, meist mit unspezifischen Adjuvantien und Zytokinen
- Peptidvakzinierungen, Vakzinierungen mit dendritischen Zellen
- Therapie mit Antikörpern

Interferon-alpha und Interleukin-2: Interferon-alpha hat eine nachgewiesene Wirksamkeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom. In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration konnte mit dieser Substanz bei metastasierten Tumoren eine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate um 44 % nachgewiesen werden, die mediane Überlebenszeit konnte um etwa vier Monate verlängert werden. Dabei ist Interferon insbesondere dann gut wirksam, wenn der Primärtumor operativ entfernt wurde. Möglicherweise lässt sich das Ergebnis noch

durch die zusätzliche Gabe von Vinblastin verbessern, wie zumindest in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden konnte. Diese Kombination ist in Deutschland für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen. Nach der bestehenden Datenlage profitieren Patienten mit einem günstigen Prognose-Score nach *Motzer* am ehesten von dieser Therapiekombination.

Interleukin-2 wurde in den USA hauptsächlich intravenös als Hochdosistherapie angewendet, vereinzelt mit lang anhaltenden Remissionen, aber mit teilweise sehr hoher, in Deutschland nie akzeptierter Toxizität. Inzwischen hat dieses Konzept an Bedeutung verloren.

Für die Kombination aus Interleukin-2 mit Interferon-alpha und 5-Fluorouracil konnte in einer deutschen Studie eine Verbesserung der mittleren Überlebenszeit gegenüber der Behandlung mit Interferon und Vinblastin nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse konnten international nicht bestätigt werden. Auch im adjuvanten Setting enttäuschte diese sogenannte Dreierkombination. 5-Fluorouracil ist zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ohnehin nicht zugelassen.

In wenigen Zentren wird bei isolierter Lungenmetastasierung die inhalative Interleukin-2-Therapie eingesetzt, die zu objektiven Remissionen und Langzeitstabilisierungen führen kann. Interleukin-2 ist jedoch für die inhalative Applikation nicht zugelassen (Off label).

Tumorzellvakzine: Autologe Tumorzellvakzine sind trotz vereinzelt beschriebener Remissionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom weitgehend wirkungslos. Möglicherweise kann eine autologe Tumorzellvakzine im adjuvanten Ansatz zu einer Verringerung des Progressionsrisikos führen. Die Datenlage reicht aber noch nicht aus, um von einem Standard im adjuvanten Setting sprechen zu können. Die Behandlung mit anderen Vakzinearten (Peptidvakzine, DC-Vakzine) und spezielle Gentherapien tragen immer noch experimentellen Charakter.

■ „Targeted“ Therapien

Unter dem Begriff „zielgerichtete Therapie“ werden Ansätze zusammengefasst, mit denen die Tumorzellen über die Modifikation von Wachstumssignalen gehemmt bzw. zerstört werden. Hierher gehören die Behandlung mit Antikörpern gegen bestimmte Rezeptoren (unter anderem EGF, VEGF) und die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, die in der Signaltransduktion eine wichtige Rolle spielen.

Antikörpertherapie mit G250/WX-G250: Zellen des Nierenkarzinoms tragen zu über 90 % ein Oberflächenantigen, das im proximalen Tubulusepithel und in anderen Organen normalerweise nicht vorhanden ist. Die prinzipielle Wirksamkeit des erkennenden Antikörpers G250 ist in Phase-II-Studien belegt. Die Therapie mit dem Antikörper G250 wird derzeit nur in klinisch-kontrollierten Studien durchgeführt.

Bevacizumab: In einer randomisierten Studie konnte mit hochdosiertem Bevacizumab (10 mg/kg KG alle zwei Wochen intravenös) die rezidivfreie Überlebenszeit gegenüber einer Placebo-Gruppe signifikant gesteigert werden. Die Zulassung ist in Deutschland noch innerhalb des Jahres 2007 zu erwarten.

Sorafenib: Sorafenib ist ein „multitarget“-Tyrosinkinase-Hemmer, der die Signaltransduktion verschiedener Rezeptoren, unter anderem KIT, VEGF und RAF-Kinase hemmt und oral applizierbar ist. Sorafenib zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von 17,8 Monaten versus 14,3 Monaten gegenüber der Placebo-Kontrolle ($p < 0,028$). Derzeit besteht eine Second-line-Zulassung; bei Zytokin-Unverträglichkeit ist auch eine First-line-Therapie möglich.

Sunitinib: Sunitinib ist ein oraler Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor. Zwei Phase-II-Studien in der Second-line-Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom zeigten partielle Remissionen in 40 % bzw. 38 % und eine Stabilisierung der Erkrankung in 18 % bzw. 25 % der Fälle. Daraufhin erfolgte zunächst die Zulassung

für die Second-line-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Mittlerweile ist Sunitinib auch für die First-line-Therapie zugelassen. In der prospektiv-vergleichenden Therapiestudie von *Motzer* war das mediane progressionsfreie Überleben in der Sunitinib-Gruppe mit elf Monaten signifikant länger als in der Interferon-alpha-Gruppe mit fünf Monaten; das objektive Ansprechen war ebenfalls signifikant höher (31 % versus 6 %).

Temsirolimus: Temsirolimus inhibiert mTOR (mammalian-target-of-repamycin), dem eine Schlüsselrolle bei der Angiogenese und der Zellproliferation zukommt. Aufgrund der nachgewiesenen besseren Antitumorwirkung im Vergleich zu IFN-alpha bei Hochrisikopatienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erfolgte im Sommer 2007 die Zulassung durch die FDA; die Zulassung in Deutschland ist zum Ende des Jahres 2007 zu erwarten. Das Gesamtüberleben unter Therapie mit Temsirolimus wurde in einer dreiarmligen Phase-III-Studie als First-line-Therapie bei Hochrisikopatienten beim metastasierten Nierenzellkarzinoms gegen IFN-alpha mono oder in Kombination mit IFN-alpha geprüft. Dabei konnte eine signifikant längere Überlebenszeit in der Temsirolimusgruppe nachgewiesen werden.

■ Zusammenfassung systemische Therapie

Durch die Zulassung von drei neuen Substanzen für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich eine komplette Neuorientierung ergeben. Aufgrund ihres besseren Nebenwirkungsprofils haben Sunitinib und Sorafenib sowohl in der Second-line-Therapie als auch in der First-line-Therapie gegenüber der Immuntherapie erheblich an Bedeutung gewonnen und verdrängen die IL-2/IFN-alpha-basierten Therapieschemata mehr und mehr. Die noch nicht reifen Überlebensdaten der neuen Substanzen werden sich allerdings noch mit denen der Immuntherapie messen müssen. Eine Heilung des metastasierten Nierenzellkarzinoms bleibt auch heute immer noch

die Ausnahme. Es hat jedoch insofern ein Umdenken stattgefunden, als anhand der neuen Substanzen gezeigt wurde, dass auch Langzeitstabilisierungen Ziel einer onkologischen Therapie sein können. Die Zukunft in der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms wird möglicherweise im kombinierten Einsatz der zur Verfügung stehenden Substanzen liegen.

■ Watchful Waiting

Die mittleren 5-Jahres-Überlebensraten für operierte Nierenzellkarzinome unter 2,5 cm Größe liegen bei 100 %. Hieraus leitet sich die Diskussion eines Watchful Waiting bei solchen kleinen Nierentumoren insbesondere älterer Menschen ab. In diesem Zusammenhang wird die Biopsie solcher kleinen Tumoren zur histologischen Sicherung vor einer Behandlung wieder neu diskutiert. Zum jetzigen Zeitpunkt birgt das konservative Vorgehen aber noch nicht vollständig abschätzbare Risiken und sollte im Einzelfall mit einem Patienten individuell besprochen werden.

Palliative Therapie

■ Lokale, minimal-invasive Maßnahmen

Nicht-resektable Lebermetastasen können mittels Radiofrequenz-induzierter Thermoablation (RITA) behandelt werden. Die Methode ist vor allem auch bei Rezidivtumoren einsetzbar und kann computertomographisch kontrolliert perkutan eingesetzt werden; auch die laparoskopische Applikation ist möglich. Einen vergleichbaren Effekt scheint die Kryoa-

blation zu bieten, die sinnvollerweise unter laparoskopischer Kontrolle angewendet wird. Alle diese Methoden beinhalten aber die Gefahr lokaler Komplikationen, insbesondere auch starker Schmerzen. Sie sind deshalb in der Regel nur bei einzelnen, relativ kleinen Metastasen (bis 3 cm) einsetzbar.

Die symptomorientierte Bestrahlung von Weichteil- oder Knochenmetastasen führt häufig schnell zu einer Schmerzreduktion, gelegentlich auch zu einer Rekalzifizierung osteolytischer Herde. Hirnmetastasen können alternativ zu einer Operation auch stereotaktisch (GammaKnive oder Linearbeschleuniger) bestrahlt werden. In besonderen Fällen ist eine Ganzschädelbestrahlung in Erwägung zu ziehen.

F3.5 Nachsorge

Der Nutzen einer systematischen (strukturierteren) Nachsorge ist bisher nicht erwiesen. Ein mögliches Schema zeigt Tabelle 2.

F3.6 Rehabilitation

Die Rehabilitationsproblematik ist bei diesen Patienten relativ gering. Über die Notwendigkeit stationärer Anschlussheilbehandlungen (AHB) sollte individuell entschieden werden, da es keine krankheitsspezifischen Rehabilitationsmaßnahmen zum Nierenzellkarzinom gibt. Bei der psychischen Krankheitsbewältigung und der Wiedererlangung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit können AHB-Maßnahmen im Einzelfall sinnvoll sein.

Tabelle 2. Nachsorge nach operativer Tumorentfernung (Nephrektomie, nierenerhaltende Operation).

| | |
|-----------------------|---|
| Untersuchungsart | Anamnese und klinischer Befund, Sonographie Abdomen Fakultativ bzw. symptomorientiert: Röntgen-Thorax Bei unklarem Befund: CT Abdomen/Thorax (alternativ MRT) Labor: BSG, AP, Hb |
| Untersuchungsfrequenz | Im ersten und zweiten Jahr alle drei Monate Im dritten und vierten Jahr alle sechs Monate Ab fünftem Jahr einmal jährlich |
| Dauer der Nachsorge | Zehn Jahre |

Literatur

- 1 Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U et al (2004) Interleukin-2- and Interferon Alfa-2a-Based Immunochemotherapy in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22 (7): 1188–1194
- 2 Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U et al (2005) Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomised Trial of the German Cooperative renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 92: 843–846
- 3 Leitlinien der DGU (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Nierenparenchymlkarzinoms. *Urologe (A)* 37: 327–341
- 4 Doehn C, Kausch I, Jocham D (2005) Immuntherapie urologischer Tumoren. *Onkologe* 11: 536–553
- 5 Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al (2007) Sorafenib in Advanced Clear-Cell renal-Cell Carinoma. *N Engl J Med* 356 (2): 125–134
- 6 European Association of Urology (2007) Guidelines on renal cell cancer. Update March 2007
- 7 Gademann G, Huland E, Kath R (2004) Nierenzellkarzinom. *Onkologe* 10: 931–985
- 8 Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al (2007) Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356 (22): 2271–2281
- 9 McDermott DF, Regan MM, Clar JI et al (2005) Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 133–141
- 10 Motzer R, Hutson Th, Tomczak P et al (2007) Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356 (2): 115–124
- 11 Negrier S, Perol D, Ravaud A et al (2005) Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *J Clin Oncol* 23: LBA4511

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die DGU.

Autoren und Leitlinienkoordinatoren: Claus Fischer, Bayreuth (Diagnostik); Ralf Oberneder, München (Therapie)

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DEGAM, DGHO, DGPT, DGP (Pathologie), DGP (Palliativ), DEGRO, DRG, DGCh, DGU (Urologie)
- AEK-P, AIO, ARO, CAO, ASORS, AUO
- ADT