

**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG

CCCF COMPREHENSIVE CANCER CENTER FREIBURG

Nierentumoren

Verantwortlich: Prof. Dr. W. Schultze-Seemann
Freigabe: interdisziplinärer Qualitätszirkel, 06/2019
Version 1.3 gültig bis 03/2021

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OI-I_S3_Nierenzellkarzinom_2017-03.pdf

Diagnostik Bildgebung

Für die präoperative Diagnostik **soll** zum lokalen Staging und zur Resektionsplanung des primären Nierenzellkarzinoms eine Computertomographie nativ von Leberkuppe bis Symphyse sowie mit früharterieller (Nieren bis Beckeneingang) und venöser Phase von Leberkuppe bis Symphyse nach einheitlichen Standards durchgeführt werden.

Patienten mit Verdacht auf Nierenzellkarzinom und Venen- oder Cavabeteiligung **sollten** mit der MRT untersucht werden. Diese sollte nach einheitlichen Standards durchgeführt werden.

Biopsie

Die Biopsie einer unklaren Raumforderung der Niere **sollte** nur erfolgen, wenn dies die Therapiewahl beeinflussen könnte.

Eine Biopsie **soll** vor ablativer Therapie durchgeführt werden.

Zystische Raumforderungen **sollten** nicht biopsiert werden.

Wenn bislang keine histopathologische Sicherung eines Nierenzellkarzinoms und des Subtyps vorliegt, **soll** eine Biopsie aus dem Primarius oder einer Metastase vor systemischer Therapie erfolgen.

Bei metastasierter Erkrankung **kann** vor geplanter zytoreduktiver Nephrektomie eine Biopsie durchgeführt werden.

Die Biopsie **soll** als Stanzzylinderbiopsie erfolgen. Es sollten mindestens 2 Biopsien unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle entnommen werden.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Pathologie

Der histologische Typ des Nierenzellkarzinoms **soll** nach der aktuellen WHO-Klassifikation bestimmt werden. Zusätzliche in der Vancouver-Klassifikation der Nierenzellkarzinome der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) empfohlene Tumortypen **sollen** diagnostiziert werden. Dies betrifft insbesondere folgende neue Kategorien epithelialer Tumoren:

- Tubulozystisches Nierenzellkarzinom,
- Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung,
- Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom,
- Translokations-assoziierte Nierenzellkarzinome,
- Nierenzellkarzinome assoziiert mit einer hereditären Leiomyomatose.

Die aktuellen Empfehlungen der TNM-Klassifikation **sollen** angewendet werden. Der Tumorgrad **soll** bei klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen nach WHO-ISUP-Grading angegeben werden.

Zusätzlich **sollte** der prozentuale Anteil von Tumornekrosen angegeben werden.

Chromophobe Nierenzellkarzinome **sollten** nicht graduiert werden. Das papilläre Nierenzellkarzinom **sollte** in zwei Untergruppen eingeteilt werden (Typ 1 und Typ 2).

Eine sarkomatoide und/oder rhabdoide Differenzierung des Nierenzellkarzinoms **soll** falls vorhanden angegeben werden.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

Bei asymptomatischen Patienten mit malignen Tumoren über 3 cm **sollte** ein Thorax-CT durchgeführt werden.

Bei klinischem Anhalt für ossäre Metastasen **soll** eine Bildgebung durchgeführt werden.
Dabei **soll** der Ganzkörper-CT (Low-Dose) oder der –MRT der Vorzug vor der Skelettszintigraphie gegeben werden.

Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Verdacht auf zerebrale Metastasen **soll** eine kontrastmittelverstärkte Schädel-MRT durchgeführt werden

Eine PET CT Diagnostik beim RCC **soll nicht** zum Staging herangezogen werden

Prognosescores

Performance Status, das Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und vom Ort, Symptome, hämatologische Parameter (Hb-Wert, Anzahl der Thrombozyten, Neutrophilen), LDH sind klinische prognostische Faktoren.

Es existieren für verschiedene Zeitpunkte des Krankheits- und Therapieverlaufs beim Nierenzellkarzinom validierte multifaktorielle Modelle, die in ihrer Aussagegenauigkeit präziser sind als einzelne Tumorcharakteristika.

Bei der Beratung von Patienten mit Nierenzellkarzinom **können** multifaktorielle Modelle zur Prognoseabschätzung Verwendung finden. Die beschriebene bzw. validierte Präzision eines Modells ist hierbei jedoch zu beachten.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms

Aktive Überwachung (Active Surveillance)

Es gibt weder objektive Kriterien zur Selektion adäquater Patienten noch eine einheitliche Definition zur aktiven Überwachung.

Bei Patienten mit hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung **kann** der kleine Nierentumor überwacht werden.

Vor aktiver Überwachung **soll** eine Biopsie erfolgen.

Fokale Therapie des Nierenzellkarzinoms

Ablative Verfahren

Kryoablation und Radiofrequenzablation/Mikrowellentherapie **können** Patienten mit kleinen Nierentumoren und hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung angeboten werden.

Vor Einsatz ablativer Verfahren **soll** eine perkutane Nierentumorbiopsie erfolgen.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Operation bei Teil-/Totalnephrektomie

Zwischen der offenen und der laparoskopischen Nephrektomie wurde kein Unterschied im Gesamt- und tumorspezifischen Überleben gezeigt.
Die Datenlage für die retroperitoneoskopische und die roboterassistierte Nephrektomie ist diesbezüglich nicht ausreichend.

Bei laparoskopischer Nephrektomie sind der intraoperative Blutverlust geringer und der stationäre Aufenthalt kürzer als bei offener Operation.

Die offene Nierenteilresektion stellt den **Standard** bei der organerhaltenden Operation dar.

Bei ausreichender Erfahrung **kann** dieser Eingriff auch minimalinvasiv erfolgen.

Bei der Nierenteilresektion **sollte** die Ischämiedauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Adjuvante Lymphadenektomie

Eine systematische oder extendierte Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms **soll** bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativen Befund nicht erfolgen.

Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten **kann** zum lokalen Staging und zur lokalen Kontrolle eine Lymphadenektomie erfolgen.

Adrenalektomie

Eine Adrenalektomie **soll** bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativem Befund nicht erfolgen.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Organerhaltende Operation

Lokal begrenzte Tumoren im klinischen Stadium T1 **sollen** nierenerhaltend operiert werden.

Lokal begrenzte Tumoren im klinischen Stadium T2 **sollten** nierenerhaltend operiert werden.

Ist eine nierenerhaltende Operation nicht möglich, **sollte** eine Nephrektomie minimalinvasiv durchgeführt werden.

Bedeutung der R1-Befunde

Bei der Nierentumorentfernung **soll** eine R0-Resektion erfolgen.

Eine signifikante Beeinflussung des tumorspezifischen Überlebens durch das Vorliegen von R1-Befunden bei makroskopisch tumorfreiem Resektionsgrund ist nicht nachgewiesen.

Patienten mit einem R1-Befund haben ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv.

Bei Nachweis eines R1-Befundes in der endgültigen histopathologischen Untersuchung **sollte** eine systematische Überwachung und keine Nachoperation erfolgen.

Auf eine Schnellschnittuntersuchung **kann** bei makroskopisch unauffälligem Tumorbett verzichtet werden.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom **soll** eine palliative Chemotherapie **nicht** durchgeführt werden.

Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom **soll** eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN **nicht** durchgeführt werden.

Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom **soll** eine Chemoimmuntherapie **nicht** durchgeführt werden.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Erstlinientherapie

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und **niedrigem Risiko (good risk)** **sollen** in der Erstlinientherapie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab + INF verwendet werden.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und **intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil** **sollen** in der Erstlinientherapie Nivolumab + Ipilimumab oder Cabozantinib verwendet werden

 Starke Empfehlung (soll) A

 Empfehlung (sollte) B

 Empfehlungsgrad (kann) 0

 Statement

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

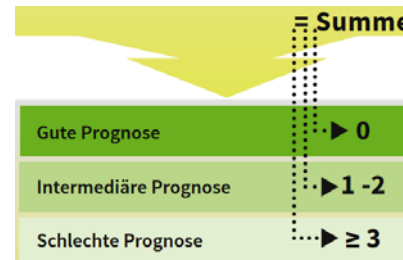
Erstlinientherapie

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom und **niedrigem Risiko (good risk) sollen** in der Erstlinientherapie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab + INF verwendet werden.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom und **intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sollen** in der Erstlinientherapie Nivolumab + Ipilimumab oder Cabozantinib verwendet werden

Die Risikostratifikation sollte nach **IMDC Kriterien** (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) vorgenommen werden

		Ja (1) / Nein (0)
Zeit von der Diagnose bis zur Behandlung	< 1 Jahr	1 / 0
		+
Karnofsky-Index (KI)	< 80%	1 / 0
		+
Niedriger Hämoglobinwert	< LIN	1 / 0
		+
Erhöhter Kalziumwert	> 10mg/dL	1 / 0
		+
Erhöhte Thrombozytenanzahl	> LSN	1 / 0
		+
Erhöhte Anzahl an Neutrophilen	> LSN	1 / 0



Heng DY Xie W Regan MM et al.
 Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5794-5799

■ Starke Empfehlung (soll) A

■ Empfehlung (sollte) B

■ Empfehlungsgrad (kann) 0

Statement

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Zweitlinientherapie

Nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie **soll** die Folgetherapie aus Nivolumab oder Cabozantinib bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden.

Nach Versagen von Nivolumab/Ipilimumab **soll** in der zweiten Linie auf eine TKI Therapie gewechselt werden (z.B.Cabozantinib)

Nach Versagen eines VEGF Inhibitors **kann** die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus zur Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden.

In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen **kann** Axitinib verwendet werden

In der Zweitlinientherapie nach Zytokinen **können** Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden

Nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor und einer Checkpoint-Inhibitor Therapie **kann** ein mTOR Inhibitor (Everolimus) eingesetzt werden

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Zweitlinientherapie

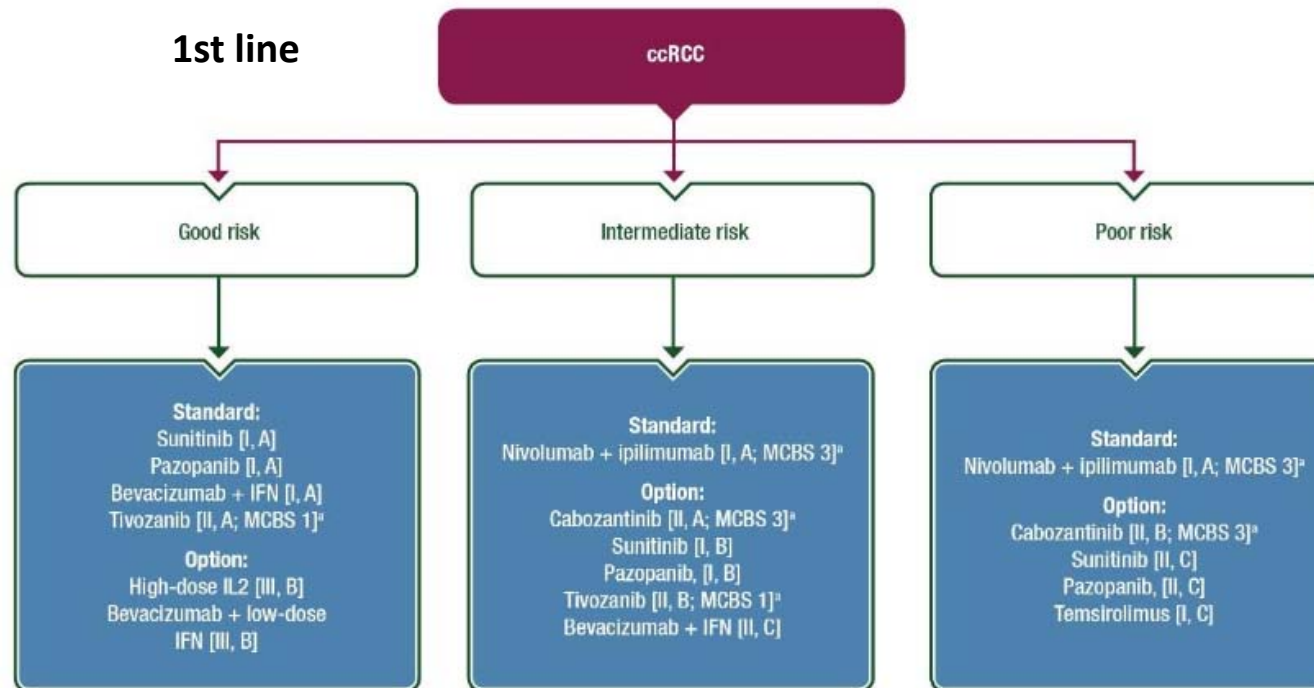
Patienten, die eine Therapie mit Checkpoint Inhibitoren (Nivolumab/Ipilimumab) erhalten **sollen** engmaschig und bis zu 12 Monate nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden.

Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und/oder Hämodialyse **kann** eine Systemtherapie mit einem PD-1 Inhibitor, einem TKI und einem mTOR-Inhibitor durchgeführt werden.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

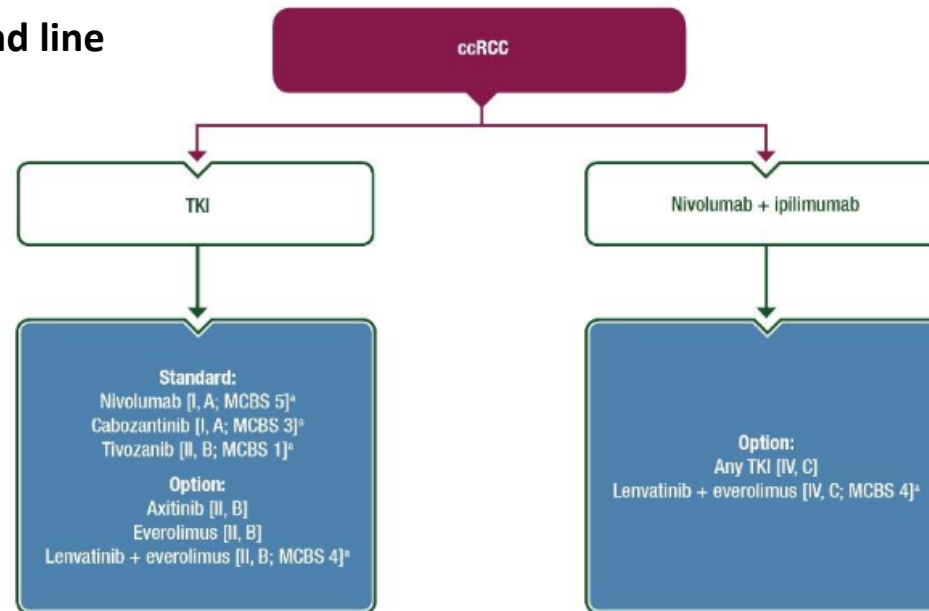
Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms



Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

2nd line



Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Eine sequenzielle Therapie **sollte** nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen Therapie angestrebt werden. Eine spezifische Sequenz von Substanzen **kann** nicht empfohlen werden.

Eine Kombinationstherapie mit zwei Therapien soll derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden mit Ausnahme der Kombination von Nivolumab+ Ipilimumab und Lenvatinib + Everolimus

Beginn, Dauer und Wechsel der systemischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Die Risikostratifikation sollte nach **IMDC Kriterien** (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) vorgenommen werden

Die Auswahl der systemischen Therapie **sollte** individuell anhand der zu erwartenden Effektivität, des Toxizitätsspektrums und der Komorbidität des Patienten erfolgen.

Bei tumorbedingter Symptomatik oder schlechter Prognose **soll** die Behandlung zeitnah beginnen

Bei asymptomatischen Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose **kann** die zielgerichtete Therapie erst bei nachgewiesenem Progress und fehlender lokaler Therapieoption eingeleitet werden.

Die Therapie **sollte** bis zum Progress oder Intoleranz bei adäquater supportiver Therapie erfolgen

Ein Wechsel der laufenden Therapie **sollte** erst nach dokumentiertem gesichertem Progress bei fehlender lokaler Therapiemöglichkeit oder nicht tolerablen Nebenwirkungen erfolgen. Bei Checkpunkt Inhibitoren kann es zu einer transienten Größenzunahme in der ersten Behandlungsphase kommen

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Beginn, Dauer und Wechsel der systemischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Unter einer laufenden Systemtherapie **sollte** eine Schnittbildgebung alle (6) bis 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Checkpoint Inhibitoren sollte zur Vermeidung der Pseudoprogression die erste Tumorkontrolle erst nach 12 Wochen erfolgen.

Bei Patienten mit geringen Symptomen, gutem Performance Status (ECOG 0-1) und guter Verträglichkeit **sollte** eine Progression unter Nivolumab/Ipilimumab mittels Verlaufskontrolle bestätigt werden

Therapiefortsetzung bei stabilen Patienten

Der Einfluss einer Therapiepause auf die Prognose kann derzeit nicht beurteilt werden.

Wenn der Patient eine Therapiepause wünscht, **soll** er über die Konsequenzen und die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung aufgeklärt werden.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Lokale Metastasentherapie

Beim Auftreten von Metastasen **sollte** das weitere Procedere interdisziplinär diskutiert werden.

Bei synchron metastasierten Patienten mit einem guten Performance Status (ECOG 0-1) **sollte** interdisziplinär diskutiert werden, ob der Primärtumor operativ entfernt werden sollte, eine Metastasenresektion möglich ist oder primär eine Systemtherapie eingeleitet wird

Stellenwert lokaler Therapien in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Lokalisation der Metastasierung

Bei metachroner Metastasierung **sollten** solitäre Befunde lokal therapiert werden. Bei kurativer Intention und kompletter Resektabilität **sollte** unabhängig vom Organsystem eine Operation erwogen werden.

Bei einer Oligometastasierung in einem Organsystem und nicht komplett resektablen Metastasen oder Inoperabilität des Patienten **sollte** entweder eine hochdosierte externe Radiotherapie oder eine Radiochirurgie/ Stereotaktische Radiotherapie durchgeführt werden.

Hierbei **soll** mit dem Patienten die Morbidität der Radiotherapie besprochen und ein eventueller Überlebensvorteil individuell abgewogen werden.

Treten metachron mehrere Metastasen in nur einem Organsystem auf, **sollte** eine lokale Behandlung geprüft werden.

Der Stellenwert der lokalen Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen ist unklar.

Stellenwert der perioperativen Systemtherapie bei Metastasen Chirurgie

Zur perioperativen Systemtherapie im Zusammenhang mit einer geplanten Metastasenresektion gibt es keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapie

In der nicht-metastasierten Situation **soll** vor Primärtumorresektion keine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden.

Der Effekt einer neoadjuvanten Therapie auf die Volumenreduktion des Primärtumors oder eines Cava-Thrombus ist klinisch nicht relevant.

Eine neoadjuvante Therapie **soll** nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Behandlung (Checkpointinhibitoren, Multikinase-Inhibitoren) **soll** nur in Studien durchgeführt werden.

Supportive Therapie

Zur palliativen Therapie von ossären Metastasen stehen neben der medikamentösen analgetischen Therapie die lokale Radiotherapie und/oder eine chirurgische Intervention zur Verfügung.

Zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen bei ossären Metastasen **können** Bisphosphonate oder der monoklonale Antikörper Denusomab in Kombination mit Calcium und Vitamin D3 eingesetzt werden.

Zur Prävention von Kieferosteonekrosen **soll** eine zahnärztliche Untersuchung und evtl. zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung in Mundhygiene vor Beginn der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten oder Denusomab erfolgen.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Nachsorge nach Lokalthherapie des Primärtumors im nicht fernmetastasierten Stadium

Die Nachsorge nach Primärtumorthherapie im nicht fernmetastasierten Stadium **soll** risikoadaptiert erfolgen.

Neben der pT- und der pN-Kategorie sowie dem Grading definieren Art der Therapie (Resektion vs. ablative Techniken) und R-Status die Zuordnung in verschiedene Risikogruppen hinsichtlich der Nachsorge.

Zur risikoadaptierten Nachsorge von Patienten nach Lokalthherapie des nicht fernmetastasierten Nierenzellkarzinoms **sollten** angeboten werden:

- Klinische Untersuchung
- Bestimmung von Laborparametern
- Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens/ Beckens und CT des Thorax unter Einbeziehung des Knochenfensters
- Sonographie

Das PET/CT, Schädel-CT und –MRT, konventioneller Röntgen-Thorax sowie die Knochenszintigraphie haben in der Routine-Nachsorge von asymptomatischen Patienten keinen Stellenwert.

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation eines Nierenzellkarzinoms

Risikogruppe	Charakteristika
Low risk (geringes Risiko)	pT1 a/b cN0 cM0 G1-2
Intermediate risk (mittleres Risiko)	pT1 a/b cN0 cM0 G3 pT2 c/pN0 cM0 G1-2 ablative Therapie bzw. R1-Situation eines ansonsten low risk Karzinoms
High risk (hohes Risiko)	pT2 c/pN0 cM0 G3 pT3-4 u./o. pN+

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko

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

Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko

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

Clinical Pathway Nierentumoren v1.3- 06/19

Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit hohem Rezidivrisiko

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

Psychoonkologische Aspekte

Patienten und ihre Zugehörigen **sollen** im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf bedarfsorientiert Zugang zu adäquaten Informationen und aufklärenden Gesprächen haben.

Das niederschwellige Angebot einer psychosozialen Beratung, Begleitung und Behandlung **sollte** allen Betroffenen und ihren Zugehörigen in jeder Phase der Erkrankung, auch langfristig, zur Verfügung stehen.

Während des gesamten Krankheitsverlaufes **sollte** das psychosoziale Befinden der Patienten regelmäßig erfasst werden.