

Urologie 2024 · 63:1151–1154
<https://doi.org/10.1007/s00120-024-02461-w>
 Angenommen: 25. September 2024
 Online publiziert: 4. November 2024
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2024

DGU URO EVIDENCE



Zytoreduktive Nephrektomie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Angelika Mattigk¹ · Friedemann Zengerling^{1,2}

¹ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

² UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

Dahm P, Ergun O, Uhlig A, Bellut L, Risk MC, Lyon JA, Kunath F (2024) Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013773.pub2>

Übersetzung

Hintergrund. Die Nephrektomie ist die chirurgische Entfernung der gesamten Niere oder eines Teils davon. Wenn das Ziel der Nephrektomie darin besteht, die Tumormasse bei Patient*innen mit nachgewiesener metastasierter Erkrankung zu verringern, wird das Verfahren als zytoreduktive Nephrektomie (CN) bezeichnet. CN wird in der Regel mit einer systemischen Krebstherapie (SACT) kombiniert. Die SACT kann vor oder unmittelbar nach der Operation eingeleitet oder bis zum Auftreten radiologischer Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung aufgeschoben werden. Der Nutzen und Schaden von CN ist umstritten.

Ziele. Ziel dieses Reviews war die Bewertung der Wirkungen einer CN in Kombination mit einer SACT im Vergleich zu einer alleinigen SACT oder einer abwartenden Haltung bei neu diagnostiziertem metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC).

Suchmethodik. Wir führten eine umfassende Suche in der Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Scopus, zwei Studienregistern und anderen grauen Literaturquellen bis zum 1. März 2024 durch.

Wir machten keine Einschränkungen hinsichtlich Sprache oder Publikationsstatus.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ein, die SACT und CN im Vergleich zu SACT allein oder „watchful waiting“ untersuchten.

Datensammlung und Datenanalyse.

Zwei Autor*innen wählten unabhängig voneinander Studien aus und extrahierten die Daten. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache und die Lebensqualität. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit, das Ansprechen auf die Behandlung, die behandlungsbedingte Sterblichkeit, der Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die statistischen Analysen wurden mittels Random-effects-Modell durchgeführt. Wir bewerteten die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit dem GRADE-Ansatz.

Hauptergebnisse. Unsere Suche ergab 10 Datensätze von 4 einzelnen RCT, die zwei Vergleiche ermöglichten. In dieser Zusammenfassung konzentrieren wir uns auf die Ergebnisse für die beiden primären Endpunkte.

CN plus SACT vs. alleinige SACT. Für diesen Vergleich wurden 3 RCT herangezogen. Aufgrund der beträchtlichen Heterogenität bei der Zusammenfassung dieser Studien haben wir beschlossen, die Ergebnis-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

se der vordefinierten Untergruppenanalyse getrennt nach Art des systemischen Wirkstoffs zu präsentieren.

CN plus Interferon-Immuntherapie vs. Interferon-Immuntherapie allein.

Die CN plus Interferon-Immuntherapie im Vergleich zu Interferon-Immuntherapie allein verlängert wahrscheinlich die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Hazard Ratio [HR] 0,68; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,51–0,89; $I^2=0\%$; 2 Studien, 326 Teilnehmende; Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit). Unter der Annahme von 820 Todesfällen jeglicher Art bei einer Nachbeobachtung von 2 Jahren pro 1000 Personen, die allein eine Interferon-Immuntherapie erhalten, entspricht die Schätzung der Wirkung 132 weniger Todesfällen jeglicher Art (237 weniger bis 37 weniger) pro 1000 Personen, die CN plus Interferon-Immuntherapie erhalten.

Wir fanden keine Evidenz zur Bewertung der Lebensqualität.

CN plus Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie vs. alleinige TKI-Therapie.

Wir sind sehr unsicher, was die Wirkung von CN plus TKI-Therapie im Vergleich zur alleinigen TKI-Therapie auf die Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache betrifft (HR 1,11; 95 %-KI 0,90–1,37; 1 Studie, 450 Teilnehmende; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Ausgehend von 574 Todesfällen jeglicher Ursache bei 2-jähriger Nachbeobachtung pro 1000 Personen, die allein eine TKI-Therapie erhalten, entspricht die Schätzung der Auswirkungen 38 mehr Todesfälle jeglicher Ursache (38 weniger bis 115 mehr) pro 1000 Personen, die CN plus TKI-Therapie erhalten.

Sofortige CN vs. aufgeschobene CN.

In einer Studie wurde die CN mit anschließender TKI-Therapie (sofortige CN) mit 3 Zyklen TKI-Therapie mit anschließender CN (verzögerte CN) verglichen.

Eine sofortige CN im Vergleich zu einer aufgeschobenen CN verkürzt möglicherweise die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (HR 1,63; 95 %-KI 1,05–2,53; 1 Studie, 99 Teilnehmende; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Geht man von 620 Todesfällen aller Ursachen nach 2 Jahren Nachbeobach-

tung pro 1000 Personen aus, die eine aufgeschobene CN erhalten, so entspricht die Schätzung der Auswirkungen 173 zusätzlichen Todesfällen jeglicher Ursache (18–294 mehr) pro 1000 Personen, die eine sofortige CN erhalten.

Schlussfolgerung der Autoren. Die CN plus SACT in Form einer Interferon-Immuntherapie im Vergleich zu SACT in Form einer Interferon-Immuntherapie allein verlängert wahrscheinlich die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache. Wir sind jedoch sehr unsicher hinsichtlich der Wirkungen von CN plus SACT in Form einer TKI-Therapie gegenüber SACT in Form einer TKI-Therapie allein auf die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache.

Eine sofortige CN gegenüber einer verzögerten ZNS kann die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache verkürzen. Wir haben für keinen dieser drei Vergleiche Daten zur Lebensqualität gefunden. Auch für andere Vergleiche konnten wir keine Evidenz finden, insbesondere nicht für neuere Immuntherapien wie PD-1-/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren, die inzwischen das Rückgrat der SACT beim mRCC bilden.

Es besteht ein dringender Bedarf an RCT, die die Rolle von CN im Zusammenhang mit modernen Formen der systemischen Immuntherapie untersuchen.

Kommentar

Das Nierenzellkarzinom macht ca. 3 % aller bösartigen Neubildungen beim Erwachsenen weltweit aus [1]. Etwa 16 % der Patienten haben bei Erstdiagnose bereits eine regionale Lymphknotenmetastasierung (N+), 15 % bereits eine Fernmetastasierung (M+) [2]. Die entsprechende 5-Jahre-Überlebensrate liegt zwischen 75,1 % (N+) bzw. 18,2 % (M+). Etwa 20–40 % aller Patient:innen mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom entwickeln nach einer Nephrektomie im weiteren Verlauf eine Metastasierung [3].

Die CN ist die Entfernung der Niere und des Primärtumors bei Patienten mit mRCC [4]. Sie galt als Behandlungsstandard für Patienten, die eine Interferon-basierte Therapie erhielten, nachdem randomisierte klinische Studien von Flanigan et al. [5] und Mickisch et al. zeigten, dass CN das Gesamtüberleben (OS) von Patien-

ten mit mRCC, die eine Interferon-Therapie erhielten, signifikant verlängerte [4, 6, 7].

In den letzten Jahrzehnten hat sich das Behandlungsspektrum jedoch rasch weiterentwickelt, sodass zielgerichtete Therapien und Immun-Checkpoint-Inhibitoren als neue Behandlungsstandards bei der Therapie des mRCC im Fokus stehen [8]. Aufgrund dieser wirksamen Systemtherapien wird die Rolle der CN zunehmend infrage gestellt.

Ziel des vorgestellten Cochrane Reviews war es, die Auswirkungen der CN in Kombination mit einer systemischen Krebstherapie („systemic anti cancer therapy“, SACT) im Vergleich zu einer alleinigen SACT bei neu diagnostiziertem mRCC zu bewerten. Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Lebensqualität, sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben, Ansprechen auf die Systemtherapie, therapieassoziierte Todesfälle, Behandlungsabbrüche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Vier randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 880 Teilnehmern wurden in die Analyse des Cochrane Reviews eingeschlossen. Hiervon befanden sich 343 in der intermediären und 205 in der schlechten Risikogruppe. Die CN gefolgt von einer SACT im Vergleich zu einer Erstlinien-SACT beim mRCC wurde in 3 Studien untersucht (CARMENA; EORTC 30947; SWOG 8949). In 2 Studien (EORTC 30947; SWOG 8949) war die systemische Therapie eine Interferon-Immuntherapie, in der anderen Studie (CARMENA) eine TKI-Therapie. CN gefolgt von SACT (sofortige CN) wurde mit einer sofortigen SACT gefolgt von CN, sofern keine Progression auftrat, und anschließender SACT (aufgeschobene CN) in der SURTIME-Studie verglichen. Aufgrund der fehlenden Verblindung in den genannten Studien liegt ein hohes Risiko für eine Verzerrung der Studienergebnisse vor. Zudem waren in drei Studien die Daten über das Behandlungsansprechen nicht vollständig oder fehlend und drei Studien wurden vorzeitig beendet.

Zusammenfassend kann auf Basis der Ergebnisse des Cochrane Reviews über den Einfluss der CN folgendes festgehalten werden:

- Die CN zusätzlich zu einer Interferon-Immuntherapie senkt im Vergleich zu

Tab. 1 Empfehlungen verschiedener aktueller Behandlungsleitlinien zur Anwendung der zytoreduktiven Nephrektomie bei Patient:innen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (eigene Übersetzung der Autoren dieses Artikels)

Leitlinie	Relevante Empfehlungen (teilweise übersetzt)
<i>S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</i> Langversion 3.0 – November 2021, AWM-F-Registernummer: 043/017OL	„Bei synchron metastasierten Patienten mit einem guten Performance Status (ECOG 0-1) sollte der Primärtumor operativ entfernt werden.“
<i>EAU Guidelines 2024</i> Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3	„Bei Patienten mit mittlerem Risiko, die einen asymptomatischen synchronen Primärtumor haben und eine systemische Therapie benötigen, sollte keine sofortige CN durchgeführt werden. Hier sollte die systemische Therapie ohne CN begonnen werden.“ „Eine verzögerte CN sollte mit dem Patienten besprochen werden, die einen klinischen Nutzen aus der systemischen Therapie ziehen.“ „Patienten mit gutem Allgemeinzustand, die keine systemische Therapie benötigen oder Patienten mit Oligometastasen, die vollständig lokal behandelt werden können, sollten eine sofortige CN erhalten.“
<i>Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> Ann Oncol. 2024;35(8):692-706. Powles T, Albiges L, Bex A, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee	„Die sofortige CN wird bei unselektierten Patienten mit intermediärem Risiko und asymptomatischem primären klarzelligen Nierenzellkarzinom (ccRCC) sowie bei allen Patienten mit schlechtem Risiko und asymptomatischem primären ccRCC im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium nicht mehr als Standardbehandlung (SoC) betrachtet. Aufgrund der Einschlusskriterien und der Subgruppenanalyse der CARMENA-Studie kann die CN jedoch weiterhin für Patienten mit geringvolumiger, einzelorganischer Metastasierung und einem großen Primärtumor in Betracht gezogen werden, oder für Patienten, die auf die sofortige systemische Therapie eine nahezu vollständige Remission (CR) gezeigt haben. Diese Patienten könnten nach der CN für eine Beobachtung statt einer systemischen Therapie in Frage kommen, obwohl die Daten zu den langfristigen Ergebnissen in diesem Setting begrenzt sind.“
<i>NCCN Guidelines® Insights – Kidney Cancer</i> Version 2.2024	„Patienten, die Kandidaten für eine CN vor einer systemischen Therapie wären, haben einen ausgezeichneten Allgemeinzustand (ECOG PS < 2) und keine Hirnmetastasen.“ „Patienten mit großvolumigen Fernmetastasen oder Tumoren mit einer hohen Sarkomatoidbelastung sollten vor der CN eine systemische Therapie erhalten.“ „Eine CN vor Systemtherapie kann bei ausgewählten Patienten mit einer potenziell chirurgisch resezierbaren Primärtumormasse in Betracht gezogen werden.“

einer alleinigen Interferon-Therapie das Sterberisiko für Patienten mit mRCC wahrscheinlich um etwa 32 %, basierend auf einer ausreichenden Datenlage.

- Für die Kombination mit einem TKI kann bei letztlich schlechter Evidenzlage kein positiver Effekt der CN auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.
- Die sofortige CN scheint der aufgeschobenen CN auf Basis der Daten aus einer prospektiv randomisierten Studie (SURTIME) in Bezug auf das Gesamtüberleben unterlegen zu sein.
- Für Aussagen zum Einfluss der CN auf die Lebensqualität sind die vorliegenden Daten nicht ausreichend.

Limitierend bei der Übertragung dieser Erkenntnisse auf die aktuelle Behandlungsrealität ist, dass eine Interferon-Therapie heutzutage quasi gar nicht mehr und eine TKI-Monotherapie nur selten in der Erstlinientherapie des mRCC zum Einsatz kommt. Stattdessen kommen Checkpoint-Inhibitor (CPI)-basierte Kombinationstherapien in der überwiegenden Anzahl der Fälle zum Einsatz. Zur Auswirkung der CN auf ei-

ne CPI-basierte Systemtherapie existieren bislang keine prospektiven Daten, obwohl die Annahme naheliegt, dass eine CN bei einer CPI-basierten Immuntherapie einen ähnlich guten Effekt haben könnte wie bei einer Interferon-Immuntherapie. Zu dieser Hypothese existieren bislang nur Daten aus Post-hoc-Analysen, wie z. B. aus der JAVELIN-Renal 101-Studie, einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit der TKI/CPI-Kombination Axitinib + Avelumab gegenüber einer TKI-Monotherapie mit Sunitinib verglich [9]. Interessanterweise hatte in der explorativen Analyse Patienten mit CN im Sunitinib-Arm keinen Überlebensvorteil gezeigt (HR 0,86; 95 %-KI 0,55–1,34), während im Axitinib + Avelumab Arm die CN zu einer Reduktion des Sterberisikos um 41 % (HR 0,59; 95 %-KI 0,38–0,93) führte [10]. Weitere Analysen aus den anderen CPI-basierten Kombinationstherapien aus z. B. Pembrolizumab + Lenvatinib oder Nivolumab + Cabozantinib sind an dieser Stelle wünschenswert, um diese Hypothese der Wirksamkeit der CN in der heutigen medikamentösen Behandlungsrealität weiter zu stützen. Außerdem rekrutiert derzeit die prospektive Phase-III-Studie PROBE (NCT04510597),

die genau die vorliegende Fragestellung untersucht. Die finalen Studienergebnisse werden jedoch erst für das Jahr 2033 erwartet. Solange noch keine prospektiven Daten aus Studien, welche aktuelle medikamentöse Behandlungsstandards beinhalten, verfügbar sind, ist eine differenzierte Abwägung des einzelnen Falles erforderlich. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlung aktueller Behandlungsleitlinien, wie sie in **Tab. 1** angegeben sind, wider.

Fazit für die Praxis

- Basierend auf den verfügbaren Erkenntnissen und den Empfehlungen diverser internationaler Leitlinien sollte die zytoreduktive Nephrektomie (CN) nicht, wie in der letzten Dekade noch üblich, generell, sondern auf Basis von Einzelfallentscheidungen erfolgen.
- Bei Patient:innen mit geringer Metastasenlast und solchen mit lokalen Symptomen wird die CN meist favorisiert, wobei die ideale Patientenpopulation als nicht sicher definierbar gilt und einige Leitlinien eine vorherige Falldiskussion in einem interdisziplinären Tumorboard empfehlen.

Korrespondenzadresse



Friedemann Zengerling
Klinik für Urologie und Kinderurologie,
Universitätsklinikum Ulm
Ulm, Deutschland
friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Mattigk und F. Zengerling geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P (2019) Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 75(1):74–84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>
2. SEER Cancer Stat Facts Kidney and renal pelvis cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>. Zugegriffen: 1. Sept. 2024
3. Pindoria N, Raison N, Blecher G, Catterwell R, Dasgupta P (2017) Cyto-reductive nephrectomy in the era of targeted therapies: a review. *BJU Int* 120(3):320–328. <https://doi.org/10.1111/bju.13860>
4. Larcher A, Wallis CJD, Bex A, Blute ML, Ficarra V, Mejean A, Karam JA, Van Poppel H, Pal SK (2019) Individualised indications for cyto-reductive nephrectomy: which criteria define the optimal candidates? *Eur Urol Oncol* 2(4):365–378. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.04.007>
5. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED (2004) Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 171(3):1071–1076. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae>
6. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 358(9286):966–970. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06103-7)
7. Bhindi B, Graham J, Wells JC, Bakouny Z, Donskov F, Fraccon A, Pasini F, Lee JL, Basappa NS, Hansen A, Kollmannsberger CK, Kanesvaran R, Yuasa T, Ernst DS, Srinivas S, Rini BI, Bowman I,

Pal SK, Choueiri TK, Heng DY (2020) Deferred cytoreductive nephrectomy in patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 78(4):615–623. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.038>

8. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, de Velasco G, Young M, Gillissen S (2024) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 35(8):692–706. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.537>
9. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Gravis-Mescam G, Uemura M, Lee JL, Grimm MO, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Pal SK, Wang J, Mariani M, Krishnaswami S, Cislo P, Chudnovsky A, Fowst C, Huang B, di Pietro A, Albiges L (2020) Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 31(8):1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>
10. Grimm MO, Oya M, Choueiri TK, Motzer RJ, Schmidinger M, Quinn DI, Gravis-Mescam G, Verzoni E, Van den Eertwegh AJM, di Pietro A, Mariani M, Wang J, Thomaidou D, Albiges L (2024) Impact of prior cytoreductive nephrectomy on efficacy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma treated with Avelumab plus Axitinib or Sunitinib: post hoc analysis from the JAVELIN renal 101 phase 3 trial. *Eur Urol* 85(1):8–12. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.09.016>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Weitere Leseempfehlungen*:

November 2024

1. Allaf ME, Kim SE, Master V, et al. Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):1038–1052.

Fazit: Perioperative nivolumab before nephrectomy followed by adjuvant nivolumab did not improve recurrence-free survival versus surgery only followed by surveillance in patients with high-risk renal cell carcinoma.

■ Schwerpunkt: Surgery - Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

■ Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2024 Aug 22;391(8):710–721.

Fazit: Belzutifan showed a significant benefit over everolimus with respect to progression-free survival and objective response in participants with advanced clear-cell renal-cell carcinoma who had previously received immune checkpoint and antiangiogenic therapies. Belzutifan was associated with no new safety signals. (Funded by Merck Sharp and Dohme, a subsidiary of Merck; NCT04195750).

■ Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

■ Ist das neu?: ■■■■■■□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)