

Nierenzellkarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformation	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	5
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
3.1 Vorbeugung	5
3.2 Früherkennung	6
4 Klinisches Bild	6
4.1 Symptome	6
4.2 Inzidentelle Befunde	6
5 Diagnose	6
5.2 Diagnostik	6
5.3 Klassifikation	7
5.3.1 Histologie	7
5.3.2 Stadien	8
5.4 Prognostische Faktoren	8
5.4.1 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom	8
6 Therapie	9
6.1 Therapiestruktur	9
6.1.1 Lokal begrenzte Stadien	10
6.1.1.1 Operation	10
6.1.1.1.1 Niere	10
6.1.1.1.2 Nebenniere	11
6.1.1.1.3 Lymphknoten	11
6.1.1.2 Andere lokale Therapieverfahren	11
6.1.1.2.1 Embolisierung	11
6.1.1.2.2 Minimal invasive, ablativ e Maßnahmen	11
6.1.1.3 Adjuvante Therapie	12
6.1.2 Lokal fortgeschrittene Stadien	12
6.1.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom	12
6.1.3.1 Medikamentöse Therapie	13
6.1.3.1.1 Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	13
6.1.3.1.2 Erstlinientherapie beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom	16
6.1.3.1.3 Zweitlinientherapie	17
6.2 Therapiemodalitäten	18

6.2.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen	18
6.2.1.1 Zytoreduktive Nephrektomie	18
6.2.1.2 Resektion von Metastasen	18
6.2.1.3 Bestrahlung von Metastasen	19
6.2.2 Medikamentöse Therapie (in alphabetischer Reihenfolge)	19
6.2.2.1 Avelumab	19
6.2.2.2 Axitinib	19
6.2.2.3 Belzutifan	20
6.2.2.4 Cabozantinib	20
6.2.2.5 Everolimus	20
6.2.2.6 Ipilimumab	20
6.2.2.7 Lenvatinib	21
6.2.2.8 Nivolumab	21
6.2.2.9 Pazopanib	21
6.2.2.10 Pembrolizumab	22
6.2.2.11 Sorafenib	22
6.2.2.12 Sunitinib	22
6.2.2.13 Temsirolimus	22
6.2.2.14 Tivozanib	23
6.2.2.15 Zytostatika	23
6.2.3 Sequenztherapie, neue Optionen	23
6.3 Besondere Situationen	23
6.3.1 Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom	23
6.3.2 Palliative Therapie - symptomorientiert	24
6.3.2.1 Knochenmetastasen	24
6.3.2.2 Leber- und Lungenmetastasen	24
6.3.2.3 Hirnmetastasen	24
7 Rehabilitation	25
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	25
8.1 Verlaufskontrolle	25
8.2 Nachsorge postoperativ bei Pat. mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom	25
9 Literatur	26
11 Therapieprotokolle	29
13 Zulassungsstatus	30
15 Anschriften der Verfasser	30
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	32

Nierenzellkarzinom

ICD-10: C64

Stand: Juli 2026

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Lothar Bergmann, Thomas Bauernhofer, Carsten Bokemeyer, Jochen Casper, Anne Flörcken, Thomas Gauler, Viktor Grünwald, Wilfried Hoffmann, Karin Kastrati, Klaus Kraywinkel, Markus A. Kuczyk, Inga Peters, Manuela Schmidinger, Sigrid Spitznagel, Frank Stenner-Liewen, Gunhild von Amsberg

Vorherige Autoren: Hartmut H. Kirchner, Friedrich Overkamp, Ron Pritzkeleit, Martin Raida, Michael Staehler, Maria de Santis

1 Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca. 26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren wurden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Seit 2006 sinken die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten leicht.

Die wirksamsten Therapieverfahren sind die Operation besonders im lokalisierten Stadium und die medikamentöse Therapie. Die Operation mit kompletter Tumorentfernung ist die einzige kurative Option. Für die medikamentöse Tumorthherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen. In palliativen Situationen, vor allem bei symptomatischen inoperablen Metastasen, kommt auch die Strahlentherapie zum Einsatz.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Das Nierenzellkarzinom macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. Weitere Formen sind das vom Nierenbecken ausgehende Urothelkarzinom (10 %), Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome, sowie im Kindesalter die Nephroblastome (Wilms-Tumor). Thema dieses Kapitels ist das Nierenzellkarzinom.

2.2 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom macht mehr als 99% aller bösartigen Tumoren der Niere mit spezifischen Angaben zur Histologie aus. Sarkome, Nephroblastome und neuroendokrine Tumoren der Niere sind sehr selten. Im Folgenden werden daher Ergebnisse für bösartige Tumoren der Niere (ICD-10: C64) dargestellt. Pro Jahr werden in Deutschland zuletzt (bis 2023) ca. 15.000 neue Nierenkrebsfälle diagnostiziert [1], in Österreich waren es 1.575 im Jahr 2024 [2], in der Schweiz zuletzt (2018-2022) jährlich rund 1.200 Fälle [3]. Männer sind etwa doppelt so häufig

betroffen wie Frauen. In Deutschland leben etwa 100.000 Menschen, die in den letzten 10 Jahren eine Nierenkrebsdiagnose erhalten haben. Etwas weniger als 5.000 Todesfälle in Deutschland pro Jahr sind auf bösartige Tumoren der Nieren zurückzuführen, in Österreich sind es rund 400, in der Schweiz rund 300 Fälle [4]. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten sind, ebenso wie Sterberaten, bei beiden Geschlechtern rückläufig (Abbildung 1). Auch in Österreich und der Schweiz sind altersstandardisierten Sterberaten in den letzten Jahrzehnten gesunken. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 69% (Männer) bzw. 68% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 80% (Männer) bzw. 77% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 73% (Männer) bzw. 70% (Frauen) [1]. Etwa 60% der Fälle mit ausreichenden Stadienangaben werden im Stadium I diagnostiziert, in diesen Fällen ist die Prognose sehr gut. Selbst im Stadium III liegen die relativen Überlebensraten noch um die 75% (Abbildung 2)

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999-2023 je 100.000 (alter Europastandard)

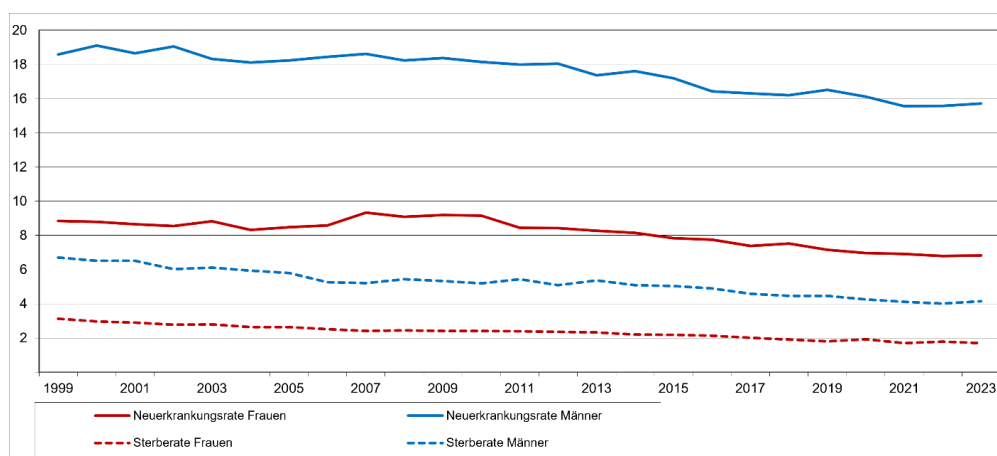
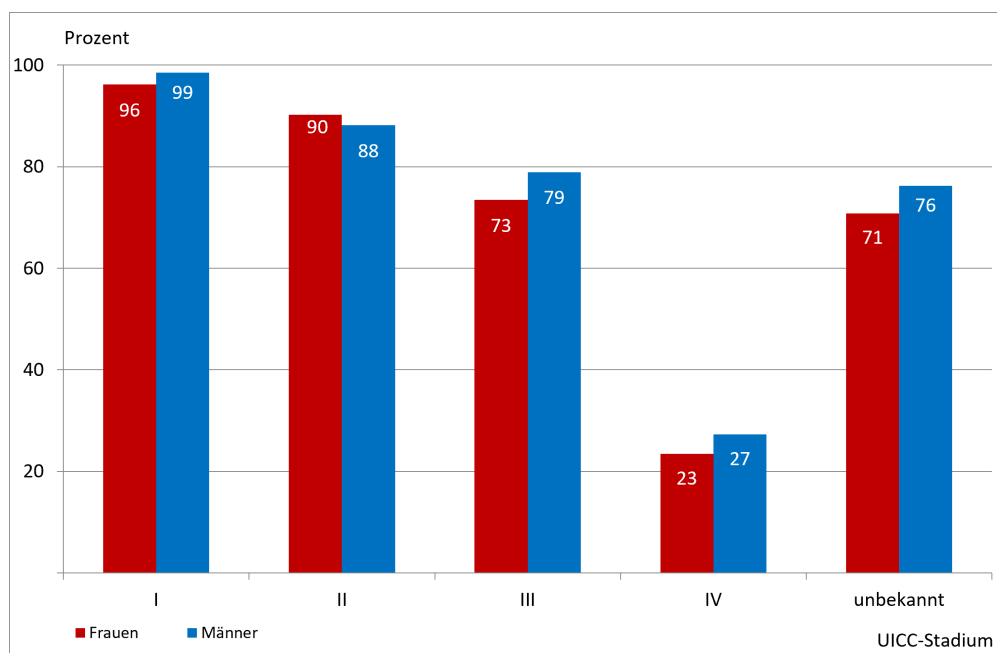


Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2021-2023



2.3 Pathogenese

Das Nierenzellkarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Histologisch dominieren das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Karzinom [5]. Die Pathophysiologie des Nierenzellkar-

zinoms ist durch die Dysregulation unterschiedlicher Signaltransduktionswege gekennzeichnet. klarzelligen Karzinome machen etwa 75-80% der Tumore aus. Sie zeigen eine große inter- als auch intratumorale Heterogenität. Bei etwa 80% findet sich eine funktionelle Inaktivierung des von-Hippel-Lindau- (VHL) Gens. Diese führt zur Aktivierung von Hypoxia-inducible Factor (HIF)-1 α und 2 α , und steigert die Expression von Genen der Neoangiogenese und der Zellproliferation. Die Inaktivierung des *VHL*-Gens ist für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms jedoch nicht ausreichend. Mutationen finden sich in geringerer Häufigkeit auch im *PBRM1*- (40%), *SETD2*- (15%) und im *BAP1*-Gen (15%) [6]. In einer Subgruppe von klarzelligen Nierenzellkarzinomen sind Komponenten des mTOR (mechanistic/mammalian Target Of Rapamycin)-Signalübertragungswegs auf verschiedenen Ebenen alteriert. Weiterhin gibt es eine Vielzahl epigenetischer Veränderungen, die in Studien teils prognostische teils auch prädiktive Wertigkeit zeigten [7].

Papilläre Nierenzellkarzinome (pRCC) sind mit Alterationen des *MET*-Gens assoziiert. Der seltenen hereditären Form liegt eine Keimbahnmutation des *MET*-Onkogens auf Chromosom 7 zugrunde [8].

Beim chromophoben Nierenzellkarzinom treten insbesondere Aneuploidien mit Verlust spezifischer Chromosomen auf [9]. Mutationen finden sich gehäuft in *TP53*, *PTEN*, *FAAH2*, *PDHB*, *PDXDC1* und *NZF765*.

Im Mikroenvironment bieten Neoangiogenese und Immunreaktion Ansatzpunkte für gezielte Therapieformen.

2.4 Risikofaktoren

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

- Hereditär [10, 11, 12]:
 - Hereditäre Nierenzellkarzinome machen etwa 5% der Patientinnen und Patienten (Pat.) aus. Inzwischen wurden mehr als 12 genetisch definierte Krankheitsbilder identifiziert. Bei 6-9% der neudiagnostizierten Nierenzellkarzinome lassen sich Keimbahnmutationen nachweisen [13]. Die bekanntesten Syndrome sind:
 - 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 [14]
 - Adipositas
 - chronische Niereninsuffizienz
 - Rauchen
 - arterielle Hypertonie
 - berufliche Exposition: halogenierte Kohlenwasserstoffe, langjährige Röntgenbestrahlung

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Der Effekt der Prävention ist unklar. Allerdings gelten auf Basis der zugrundeliegenden Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms allgemeine Empfehlungen zur Vorbeugung:

- nicht rauchen (Nikotinkarenz)
- Übergewicht vermeiden

3.2 Früherkennung

Es gibt kein Früherkennungsprogramm. Angehörigen von Familien mit Hippel-Lindau-Syndrom sowie jungen Pat. werden eine genetische Beratung und eine individuelle Überwachungsstrategie empfohlen.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das Nierenzellkarzinom ist symptomarm. Lokal bedingte Symptome können schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele sein. Allgemeine Krankheitszeichen sind Gewichtabnahme, Müdigkeit, Anämie und paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie. Viele Pat. mit Nierenzellkarzinom bleiben über längere Zeit asymptomatisch oder symptomarm.

4.2 Inzidentelle Befunde

In den letzten Jahren werden bis zu 50% der Nierenzellkarzinome zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium [10]. Metastasen - bedingte Symptome entsprechen den Prädilektionsstellen: Knochenschmerzen bei Skelettbefall, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler, neurologische Ausfälle bei zerebraler/spinaler Manifestation.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Sorgfältige Anamnese und komplette körperliche Untersuchung sind Grundlage rationeller Diagnostik. Der nächste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Untersuchung	Empfehlung
Sonographie Nieren und Abdomen	Methode der ersten Wahl bei klinischer Symptomatik
CT ¹ Abdomen mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl bei ausreichender Nierenfunktion
MRT ² Abdomen mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl bei Niereninsuffizienz, Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel, V. a. Vena-Cava-Infiltration, und regionaler Verfügbarkeit
Labor - Blut	Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), LDH, Nierenfunktion, Leberwerte einschl. Albumin, Gerinnung
Labor - Urin	Status
Labor - Blut und Urin	eGFR

Legende:

¹ CT - Mehrphasen-Computertomographie; ² MRT - Magnetresonanztomographie; eGFR - errechnete glomeruläre Filtrationsrate

Wenn sich die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms in der bildgebenden Diagnostik bestätigt hat, ist die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) indiziert, siehe [Tabelle 2](#). Fernmetastasen können in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lunge, Skelett, Leber und Gehirn.

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

Untersuchung	Empfehlung
CT ¹ Thorax und Abdomen inklusive des kleinen Beckens	Mehrphasentechnik
Skelettszintigraphie	bei klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen außerhalb der in der Schnittbilddiagnostik bereits untersuchten Bereiche alternativ: Knochen-CT oder MRT
CT oder MRT ² Schädel	bei klinischem Verdacht
Labor – Urin	Status
PET-CT/MRT	kein Stellenwert in der Routine-Diagnostik bzw. –Nachsorge
PSMA-PET-CT	bedingte Indikation zur Feststellung des Metastasierungsgrades (Stellenwert noch nicht gesichert)
Girentuximab-PET CT ³	Diagnostik für klarzellige Nierenzellkarzinome (CAIX positiv)

Legende:

¹ CT – Mehrphasen-Computertomographie; ² MRT – Magnetresonanztomographie; PSMA – Prostataspezifisches Membranantigen, ³ in Europa bisher keine Zulassung

Eine Biopsie ist indiziert, wenn davon das weitere therapeutische Vorgehen beeinflusst wird, z. B. vor lokal ablativen Verfahren oder vor systemischer Therapie bei primär metastasierter Erkrankung. Ebenso kann eine Biopsie zur Malignitätseinschätzung bei kleinen Nierentumoren <2cm, sog. *small renal masses*, als Basis einer potentiellen aktiven Überwachungsstrategie indiziert sein, insbesondere bei älteren und komorbiden Pat. [15].

Darüber hinaus ist eine histologische Sicherung vor operativer Intervention nicht erforderlich.

5.3 Klassifikation

5.3.1 Histologie

Die histopathologische Einteilung erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifizierung [5], siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Histologische Einteilung der Nierenzellkarzinome (nach WHO 2022)

Entität	Häufigkeit (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80
Papilläres Nierenzellkarzinom, Typ I und II Chromophobes Nierenzellkarzinom	~ 15 ~ 6
Onkozytom Ductus Bellini (Sammelrohr) Karzinom Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom Muzinös tubuläres und Spindelzellkarzinom Tubulozystisches Nierenzellkarzinom Nierenzellkarzinom bei erworbener zystischer Erkrankung Eosinophiles und zystisches Nierenzellkarzinom Nierenzellkarzinom, unklassifizierbar, NOS TFE3-rearrangiertes Nierenzellkarzinom TFEB-alteriertes Nierenzellkarzinom ELOC-mutiertes Nierenzellkarzinom Fumarathydratase-defizientes Nierenzellkarzinom Hereditäre Leiomyomatose und assoziiertes Nierenzellkarzinom Succinatdehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom ALK-rearrangiertes Nierenzellkarzinom Medulläres Karzinom, NOS SMARCB1-defizientes medullär ähnliches Nierenzellkarzinom SMARCB1-defizientes undifferenziertes Nierenzellkarzinom, NOS SMARCB1-defizientes dedifferenziertes Nierenzellkarzinom anderer Subtypen	jeweils ≤ 1

Eine sarkomatöse Dedifferenzierung kann bei allen histologischen Subgruppen auftreten und sollte dokumentiert werden. Andere pathohistologische Klassifikationen sind prognostisch relevant, haben aber bisher keinen Einfluss auf die operative Strategie oder auf die Formen medikamentöser Therapie.

5.3.2 Stadien

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC-Kriterien [16, 17], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Klassifikation der Tumorstadien [17, 18]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1 T1a T1b	N0	M0
II	T2a T2b	N0	M0
III	T3a T3b T3c T1-3	N0 N1	M0
IV	T4 alle T	N0, N1 alle N	M0 M1

5.4 Prognostische Faktoren

5.4.1 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Verschiedene Modelle wurden zur Berechnung und zur standardisierten Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Der sogenannte MSKCC- oder Motzer-Score wurde bei Chemotherapie- und Interferon- behandelten Pat. validiert [18, 19], siehe [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: MSKCC (Motzer) Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol/l (>10 mg/dl)
- LDH >1,5 des oberen Normwertes

In neueren Studien wird vor allem der IMDC-Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er wurde in der TKI-Ära entwickelt und basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren, siehe [Tabelle 6](#) [20].

Tabelle 6: IMDC prognostischer Score

- Karnofsky Performance Status (KPS)
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol/l (>10 mg/dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IMDC-Score fasst dies zusammen [20].

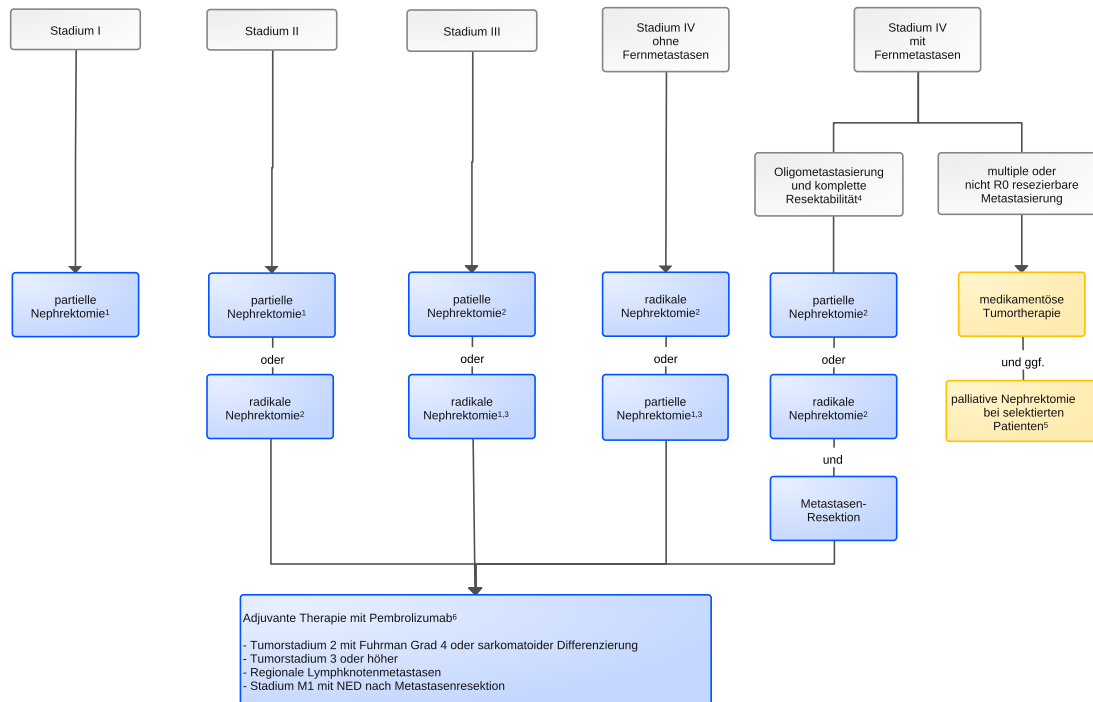
Der IMDC-Score ist prädiktiv für die Auswahl der systemischen Therapie.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die Operation und die medikamentöse Therapie. Die Operation ist die einzige kurative Option. Das Gesamtbehandlungskonzept soll vor der ersten therapeutischen Maßnahme festgelegt werden. Ein Therapie - Algorithmus ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Abbildung 3: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

■ kurative Intention; ■ nicht-kurative Intention;

¹ wenn chirurgisch möglich;

² minimal invasiv, wenn möglich;

³ in Einzelfällen;

⁴ Indikationsstellung abhängig von Allgemeinzustand, Risikogruppe, Histologie und weiteren Faktoren;

⁵ kein Benefit bei intermediärem und Hochrisiko gegenüber Sunitinib allein;

⁶signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und Gesamtüberlebens (OS)

6.1.1 Lokal begrenzte Stadien

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

6.1.1.1 Operation

6.1.1.1.1 Niere

Alternativ stehen die radikale und die partielle Nephrektomie zur Verfügung. Der frühere Goldstandard war die offene, radikale Nephrektomie mit Resektion der Gerota-Faszie, der ipsilateralen Nebenniere und der regionalen Lymphknoten. Die partielle Nephrektomie hat das Ziel der Erhaltung funktionsfähigen Nierengewebes. Eine postoperative Niereninsuffizienz ist ein negativer prognostischer Faktor [22].

In einer randomisierten EORTC-Studie bei Pat. 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 Pat. Während in der Intention-to-Treat (ITT) Analyse ein signifikanter Unterschied ($p=0,03$) berechnet wurde, war er für die Nierenzellkarzinompat. nach Überprüfung der Einschlusskriterien nicht signifikant ($p=0,07$). Aus diesen Daten, aus Phase-II-Studien mit langer Langzeitbeobachtung und einem systematischen Überblick [23] lassen sich folgende Empfehlungen ableiten:

Indikationen für eine partielle Nephrektomie [23]:

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

Im Stadium T2 ist der Erfolg einer partiellen Nephrektomie von der sorgfältigen Patientenselektion und der chirurgischen Expertise abhängig.

Sowohl die radikale als auch die partielle Nephrektomie können offen oder minimal invasiv (retroperitoneoskopisch, laparoskopisch, Roboter-assistiert) durchgeführt werden. Die laparoskopische Nephrektomie ist weniger invasiv und kann das Risiko perioperativer Morbidität reduzieren [24]. Allerdings fehlen große randomisierte Studien zur Gleichwertigkeit der offenen und der laparoskopischen, partiellen Nephrektomie unter onkologischen Gesichtspunkten. Endoskopische Verfahren sollten an ausgewählten Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. Wenn immer onkologisch vertretbar, sollte dem Nierenerhalt mittels partieller Nephrektomie der Vorzug gegenüber dem radikalen Verfahren gegeben werden.

6.1.1.1.2 Nebenniere

Die Adrenalektomie ist nur erforderlich bei bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Tumordinfiltration oder Metastasen [24].

6.1.1.1.3 Lymphknoten

Die Lymphknotenresektion hat keinen Einfluss auf die Prognose [25, 26]. Sie wird nur empfohlen bei Pat. mit bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Infiltration zur Sicherung des TNM-Stadiums und bei lokalen Symptomen.

6.1.1.2 Andere lokale Therapieverfahren

6.1.1.2.1 Embolisierung

Die Embolisierung des Tumors wird eingesetzt zur Reduktion von Blutungskomplikationen in folgenden Situationen eingesetzt:

- als alleinige palliative Maßnahme bei persistierender Makrohämaturie, wenn weder eine Operation noch eine systemische Therapie aufgrund schlechten Allgemeinzustands möglich ist
- in Einzelfällen vor chirurgischer Resektion lokal fortgeschrittener Tumore
- bei der Resektion von Knochenmetastasen.

6.1.1.2.2 Minimal invasive, ablativ Maßnahmen

Verschiedene physikalische Verfahren werden zur perkutanen, gezielten Therapie unter bildgebender Kontrolle angewandt [26, 27]. Tumorkontrollraten von bis zu 85% nach einem Jahr lassen sich durch die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation erzielen. Die Lasertherapie und

der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) sind weniger effektiv. Kontrollierte vergleichende Studien mit Langzeitbeobachtung fehlen. Diese physikalischen Verfahren sind experimentell. Voraussetzung für ihren Einsatz ist die vorherige bioptische Sicherung der Diagnose. Relative Kontraindikationen für lokal ablativ Verfahren sind Lebenserwartung <1 Jahr, multiple Metastasen, geringe Aussicht auf Erfolg, hilusnahe Tumore, Tumore >5 cm, Tumore in unmittelbarer Nähe des Hohlsystems oder des proximalen Ureters. Absolute Kontraindikationen sind Gerinnungsstörungen oder schwere Komorbidität.

6.1.1.3 Adjuvante Therapie

Die meisten Studien in der adjuvanten Situation für diverse Ansätze der Immuntherapie, z. B. Interferon oder Tumorstadium 2 mit Fuhrman Grad 4 oder sarkomatoider Differenzierung; Tumorstadium 3 oder höher, regionale Lymphknotenmetastasen oder Stadium M1 mit NED nach Metastasenresektion) nach Tumornephrektomie ergab sich eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber Placebo (HR 0,68 (0,53-0,87), $p=0,002$) [31]. Nach 24 Monaten lag die Rate an krankheitsfreiem Überleben bei 77,3% vs. 68,1%. Die Studie wurde nur bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen durchgeführt. Inzwischen zeichnet sich auch im Gesamtüberleben ein Vorteil für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ab [32].

Eine adjuvante Therapie sollte daher bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko (i.e., Tumorstadium 2 mit Fuhrman Grad 4 oder sarkomatoider Differenzierung; Tumorstadium 3 oder höher, regionale Lymphknotenmetastasen oder Stadium M1 mit NED nach Metastasenresektion) beim Nierenzellkarzinom mit Pembrolizumab durchgeführt werden [33].

Weitere Phase-III-Studien in der adjuvanten Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren wie Atezolizumab [33], oder Nivolumab plus Ipilimumab [34] zeigten keinen Vorteil im DFS und OS gegenüber Placebo. Die prospektiv randomisierte Litespark-22 Studie mit der Kombination Pembrolizumab/Belzutifan vs. Pembrolizumab allein bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko ergab eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens von 80,7% vs. 73,7% nach 24 Monaten, aber keinen OS-Überlebensvorteil [35]. Andere Studien sind noch nicht abgeschlossen.

Ein offenes Gebiet ist die Behandlung von Pat. 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 Pat. sollen im Rahmen von Studien behandelt werden. Ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie in Bezug auf pat.-relevante Endpunkte wie Operabilität, progressionsfreies und Gesamtüberleben konnte bisher nicht gezeigt werden. Ebenso ungeklärt ist, welcher der verfügbaren Substanzen der Vorzug zu geben wäre.

6.1.2 Lokal fortgeschrittene Stadien

Ein offenes Gebiet ist die Behandlung von Pat. 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 Pat. sollen im Rahmen von Studien behandelt werden. Ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie in Bezug auf pat.-relevante Endpunkte wie Operabilität, progressionsfreies und Gesamtüberleben konnte bisher nicht gezeigt werden. Ebenso ungeklärt ist, welcher der verfügbaren Substanzen der Vorzug zu geben wäre.

6.1.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Im Vordergrund der Behandlung steht die medikamentöse Tumorthherapie, siehe [Abbildung 4](#). Eine ergänzende, zytoreduktive Nephrektomie kann als Element eines multimodalen Therapiekonzeptes in Abhängigkeit vom Progressionsrisiko im interdisziplinären Tumorboard diskutiert

werden, siehe Kapitel [6. 2. 1. 1](#). Zytoreduktive Nephrektomie. Weitere lokale Therapieverfahren wie Bestrahlung ossärer Metastasen oder stereotaktische Bestrahlung können im Rahmen symptomorientierter Maßnahmen eingesetzt werden, siehe Kapitel [6. 2. 3](#). Palliative Therapie – symptomorientiert.

6.1.3.1 Medikamentöse Therapie

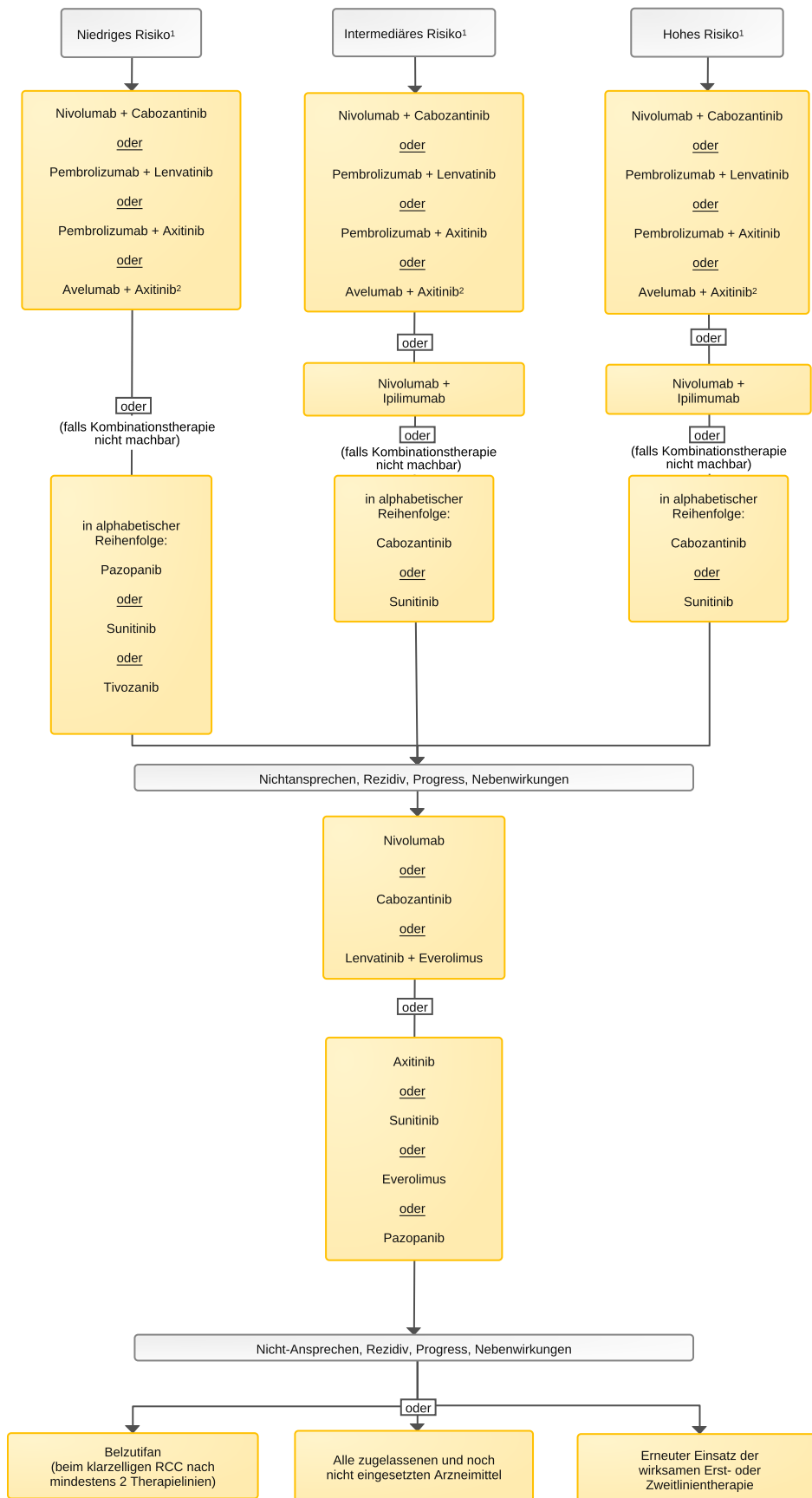
Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte bei Pat. mit niedrigem oder mit intermediärem Risiko ohne klinische Symptomatik die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehens geprüft werden, insbesondere bei fehlender Progression in den Verlaufskontrollen mittels Schnittbildgebung. Bei einem abwartenden Vorgehen sind regelmäßige klinische und bildgebende Kontrollen in mindestens dreimonatigen Abständen empfohlen. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon-alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multityrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mTOR-Inhibitoren [\[35\]](#), der Kombination Interferon-alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie aktuell durch neuere TKIs und Checkpoint-Inhibitoren (ICI) erreicht werden. Informationen zum Einsatz der Medikamente sind im [Anhang Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.1.3.1.1 Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Die Konzepte zur medikamentösen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich in den letzten 2 Jahren grundlegend geändert. Es stehen nun unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. Dabei muss beachtet werden, dass in den meisten Erstlinienstudien nur klarzellige Nierenzellkarzinome (ccRCC) bzw. Nierenzellkarzinome mit klarzelliger Komponente eingeschlossen wurden. Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen (nccRCC) gibt es dagegen nur wenige und von den Fallzahlen limitierte Studien, so dass hier die Evidenz deutlich geringer ist. Allerdings gibt es auch hier Studien, die bevorzugt diese Pat. überwiegend im Phase II Setting eingeschlossen haben. Dabei ergab sich, dass im Wesentlichen die Ansätze, die bei der Therapie des klarzelligen Karzinoms eingesetzt werden, auch bei den anderen Subformen effektiv sind, wenn auch mit etwas geringerer Effektivität als bei der klarzelligen Variante [\[36\]](#).

Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, insbesondere in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit, unterscheidet sich in den verschiedenen Risikogruppen nach dem IMDC-Score. Ein Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Therapie ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms



Legende:

■ kurative Intention; ■ nicht-kurative Intention

¹ Risiko-Scores siehe Kapitel 5.4.1

² Axitinib + Avelumab: OS-Vorteil gegenüber Sunitinib ist nur in der Untergruppe von Pat. mit hohem Risiko gezeigt

Die Mehrzahl der aktuell publizierten, randomisierten Studien vergleicht die jeweils neue Therapie gegenüber einer Sunitinib-Monotherapie. Aufgrund dieser Daten und des Zulassungsstatus gelten die Kombinationen von Nivolumab mit Cabozantinib [37], Pembrolizumab mit Axitinib [38], Pembrolizumab mit Lenvatinib [39] oder mit Einschränkung Avelumab mit Axitinib [40] als neuer Standard in der Erstlinientherapie unabhängig vom Risikofaktor oder histologischer Entität, wenngleich keine ausreichenden Daten für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome und für die Kombination von Axitinib mit Avelumab keine Verbesserung der OS-Daten vorliegen. Für Pat. mit intermediärem und hohem Risiko stellt die Kombination Ipilimumab und Nivolumab [41] eine gleichwertige Alternative dar. Eine Priorisierung kann bei fehlenden Vergleichsstudien derzeit nicht vorgenommen werden. Daten sind in [Tabelle 7](#) zusammengestellt.

Tabelle 7: Vergleich der Studien zur systemischen Erstlinientherapie beim Nierenzellkarzinom

Studie	Checkmate 214 [41]	Checkmate 9ER [37]	Keynote 426 [38]	CLEAR [39]	JAVELIN Renal 101 [40]
Immunkombinations-therapie	Ipilimumab/ Nivolumab	Nivolumab/ Cabozantinib	Pembrolizumab/ Axitinib	Pembrolizumab/ Lenvatinib	Avelumab/ Axitinib
Primäre Studienendpunkte	ORR, PFS, OS bei Pat. mit intermediärem und schlechtem Risiko	PFS	OS und PFS in der ITT-Kohorte	PFS	PFS und OS der Pat. mit PD-L1 pos. Tumor (>1% der Immunzellen)
ORR (%)	39,0*	55,7	59,3	71,0	51,4
CR (%)	10,2*	8,0	5,8	16,1	3,4
Primärer Progress (%)	20*	5,6		5,4	11,5
Medianes PFS (Monate) Immunkombinations-therapie vs. Sunitinib	12,4* vs. 12,3 P<0,001	16,6 vs. 8,3 P<0,001	15,1 vs. 11,1 P<0,001	23,9 vs. 9,2 P<0,001	13,8 vs. 8,4 P<0,0001
DoR (Monate) Immunkombinations-therapie vs. Sunitinib	76,2 vs. 25,1 P<0,001	23,1 vs. 15,1 P=n.a.	23,6 vs. 15,3 P=n.a.	16,7 vs. 14,7 P=n.a.	-
OS (Monate) Immunkombinations-therapie vs. Sunitinib	NR vs. 32,0 P<0,001	Median NR P=0,001	Median NR P<0,001	Median NR P=0,005	Median NR n.s.

Legende:

*Ergebnisse für Pat. mit intermediärem und schlechtem Risiko; ORR – Gesamtansprechrates; CR – komplette Remission; OS – Gesamtüberleben; PFS – progressionsfreies Überleben; ITT – Intention-To-Treat; NR – noch nicht erreicht; DoR – Duration of Response (Dauer des Ansprechens)

Die Ergebnisse für die verschiedenen Risikogruppen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Niedriges Progressionsrisiko
 - Die Kombinationen Nivolumab/Cabozantinib, Axitinib/Pembrolizumab und Pembrolizumab/Lenvatinib führen in der niedrigen Risikogruppe gegenüber Sunitinib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Sunitinib konnte bisher nicht gezeigt werden.
 - Axitinib/Avelumab führt bei niedrigem und intermediärem Risiko gegenüber Sunitinib zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, (eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Sunitinib konnte bisher nicht gezeigt werden)
 - Nivolumab + Ipilimumab ist Sunitinib bei der Remissionsrate und beim progressionsfreien Überleben unterlegen (HR 2,18; Median 9,8 Monate), der Unterschied bei

der Gesamtüberlebenszeit ist nicht signifikant.

Alternativen bei Kontraindikationen bezüglich dieser Kombinationen sind:

- Tyrosinkinase-Inhibitoren: Zugelassen sind Sunitinib, Pazopanib und Tivozanib. Die Vergleichsarme der jeweiligen Zulassungsstudien waren unterschiedlich.
 - Sunitinib führt gegenüber Interferon-alpha zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 6 Monate).
 - Pazopanib zeigt in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie gegenüber Sunitinib keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien und im Gesamtüberleben, aber ein etwas anderes Nebenwirkungsprofil.
 - Tivozanib führt gegenüber Sorafenib zu einer höheren Remissionsrate und zu einem längeren progressionsfreien Überleben (HR 0,795; Median 2,4 Monate), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Intermediäres und hohes Progressionsrisiko
 - Die Kombinationen Nivolumab/Cabozantinib, Axitinib/Pembrolizumab und Pembrolizumab/Lenvatinib führten in der intermediären und hohen Risikogruppe gegenüber Sunitinib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Sunitinib
 - Nivolumab + Ipilimumab führt bei intermediärem Risiko gegenüber Sunitinib zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,697; Median bisher nicht erreicht), der Unterschied beim progressionsfreien Überleben ist nicht signifikant.
 - Axitinib + Avelumab führt bei niedrigem und intermediärem Risiko gegenüber Sunitinib zu Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens), **nicht** der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,87; Median der Überlebenszeit bisher nicht erreicht).

Alternativen bei Kontraindikationen bezüglich dieser Kombinationen sind Tyrosinkinase-Inhibitoren:

- Sunitinib führte gegenüber Interferon-alpha zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 6 Monate).
- Cabozantinib führt in einer kleinen Studie gegenüber Sunitinib zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,48; Median 3,3 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit.

Details der jeweiligen Zulassungsstudien einschl. Bewertung des klinischen Nutzens nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) und der frühen Nutzenbewertung des G-BA finden sich in den [Fact Sheets](#).

6.1.3.1.2 Erstlinientherapie beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom

Die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome können entsprechend der EU-Zulassung trotz geringer Datenlage in randomisierten Studien mit TKI/ICI Kombinationen analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen therapiert werden. Entitätsspezifische Therapieempfehlungen können derzeit nicht gegeben werden.

In einer kleinen prospektiven randomisierten Studie, in der Sunitinib mit Cabozantinib, Crizotinib und Savolitinib verglichen wurde, verlängerte Cabozantinib das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Sunitinib signifikant (9,0 vs. 5,6 Monate), obwohl kein Vorteil im Gesamtüberleben (OS) beobachtet wurde [42].

- Es gibt einige einarmige Studien mit einer TKI/IO Kombination. Eine Phase-II-Studie mit Cabozantinib plus Nivolumab berichtete über eine objektive Ansprechrate (ORR) von 47,5% mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 12,5 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 28 Monaten [43]. Die einarmige NEMESIS-Studie untersuchte Pembrolizumab plus Axitinib als Erstlinientherapie und zeigte eine Krankheitskontrollrate von 78,1% und eine ORR von nahezu 44% bei Pat. mit pRCC und chromophobem RCC; das mediane PFS betrug 10,8 Monate, während das mediane OS noch nicht erreicht wurde [44]. In der Phase-II-Studie KEYNOTE-B61, in der Pembrolizumab plus Lenvatinib als Erstlinientherapie bei verschiedenen nccRCC-Subtypen evaluiert wurde, wiesen 93 von 158 Pat. ein pRCC auf. Die ORR in dieser Subgruppe betrug 54% (9% komplette Remissionen (CR) und 45% partielle Remissionen (PR)) mit einem medianen PFS von 17,5 Monaten. Die 12-Monats-OS-Rate für die gesamte nccRCC-Population betrug 63%, das mediane OS wurde nicht erreicht [45].
- In der prospektiv randomisierten Studie (Sunniforecast) mit Ipilimumab und Nivolumab versus „standard of care“ (SOC) bei 309 Pat. mit nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen wurde eine signifikante Verbesserung der 12-Monatsüberlebensrate von 78% versus 68% ($p=0,026$) und eine nominale Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 33,2 versus 25,2 Monaten gezeigt. Eine explorative Analyse zeigte insbesondere einen Überlebensvorteil für Pat. mit einem CPS-PDL1 Score >1 ($HR=0,56$; $p=0,008$) [46]. Diese randomisierte Studie hat somit bisher die höchste Evidenz. In der papillären Subgruppe, die durch eine Referenzpathologie bestätigt wurde, lag die 12-Monats-OS-Rate bei 74,8% im Ipilimumab/Nivolumab-Arm vs 63,4% im SOC-Arm und das mediane OS bei 24,9 Monate vs. 18,9 Monate [47].

6.1.3.1.3 Zweitlinientherapie

Durch die Einführung von Kombinationstherapien in der Erstlinie und fehlenden kontrollierten Studien in der Zweitlinie nach einer Kombinationstherapie kann eine evidenzbasierte Empfehlung nicht gegeben werden. Die Zweitlinie sollte daher nach individueller Abwägung (z.B. Vortherapie, Ansprechen, Verlauf, Komorbidität) erfolgen.

- Nach einer Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und deren Kombination mit einem TKI oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor gibt es derzeit keine Evidenz-basierten Daten für die weitere Therapiesequenz. Nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden.
- Nivolumab führt bei Pat., die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ($HR\ 0,40$; Median 4,6 vs. 4,2 Monate), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ($HR\ 0,51$; Median 25,5 vs. 19,6 Monate) und zur Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 / 4 [48].
- Cabozantinib führt ebenfalls bei Pat., die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ($HR\ 0,58$; Median 7,4 vs. 3,8 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ($HR\ 0,7$; Median 21,4 vs. 17,1 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 / 4 ist höher [49, 50].
- Lenvatinib + Everolimus führte in einer kleinen Studie bei Pat., die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ($HR\ 0,4$; Median 14,6 vs. 5,5 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ($HR\ 0,51$; Median 25,5 vs. 15,4 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 / 4 ist höher. Daten einer Folgestudie

mit niedrigerer Lenvatinib-Dosierung (14 mg vs. 18 mg) zeigen eine ähnliche Toxizität aber bezüglich ORR, PFS und OS einen Trend zugunsten der höheren Dosierung [51, 52].

Nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden. So darf vermutet werden, dass Medikamente, die in der Erstlinienbehandlung oder nach VEGF-gerichteter Therapie wirksam sind, auch nach den neuen Kombinationen ihre Effektivität beibehalten. Hier werden prospektive Studien oder zumindest Registerdaten dringend benötigt. Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Tivozanib versus Sorafenib bei Pat. nach Vorbehandlung mit VEGFR- und Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigte eine leichte Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,73; Median 1,7 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Aktuell richtet sich die Therapieempfehlung vor allem nach der Art der Vorbehandlung, nach dem Allgemeinzustand des Pat. und nach Nebenwirkungen vorhergehender Therapien, siehe [Abbildung 4](#).

Abhängig von Therapieziel, Komorbidität und Nebenwirkungen vorhergehender Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.

Eine neuere Substanz ist Belzutifan, ein oraler, selektiver HIF-2 α -Inhibitor. Belzutifan ist zugelassen für Pat. mit familiärem Nierenzellkarzinom aufgrund einer von Hippel Lindau (VHL)-Genmutation und für Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach einer vorausgegangenen Therapie mit einem PD1- oder PDL-1-Inhibitor und einem VEGF-TKI [53, 54].

Details der jeweiligen Zulassungsstudien einschl. Bewertung des klinischen Nutzens nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) und der frühen Nutzenbewertung des G-BA finden sich in den [Fact Sheets](#).

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen

6.2.1.1 Zytoreduktive Nephrektomie

Bei Pat. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom kann die Nephrektomie zur Regression von Metastasen führen, dieses Phänomen wurde aber bei weniger als 2% der Pat. beobachtet. Bei einer Systemtherapie mit Interferon-alpha verlängert die Nephrektomie die mittlere Überlebenszeit um 3 bis 10 Monate.

In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie bei metastasierten Pat. mit intermediärem und hohem Risiko war Sunitinib allein gegenüber zytoreduktiver Tumornephrektomie gefolgt von Sunitinib nicht unterlegen, es gab sogar eine Tendenz im OS zugunsten von Sunitinib allein [55]. Der Wert einer sequenziellen Tumornephrektomie wurde auch in der SURTIME-Studie untersucht. Die Studie erreichte den primären Endpunkt nicht, insgesamt wurden 99 Pat. randomisiert [56]. Durch die Selektion für Pat. mit Ansprechen auf die TKI-Therapie konnte bei Pat. mit einer ungünstigen Prognose (PD innerhalb von 4 Monaten) die zusätzliche OP vermieden werden.

Die Ergebnisse moderner Therapiestrategien mit TKI oder Immuncheckpointinhibitoren wurden vorwiegend bei nephrektomierten Pat. erzielt. Zur Wertigkeit und Sequenz einer Tumornephrektomie liegen bisher keine Daten mit Immuncheckpointinhibitoren und Kombinationstherapien (ICI/TKI oder ICI/ICI) vor.

6.2.1.2 Resektion von Metastasen

Nach Resektion von Metastasen, vor allem in Lunge, Leber und Gehirn, wurden langanhaltende Remissionen beobachtet worden. Deshalb wird diese Maßnahme nach sorgfältigem Staging für

Pat. empfohlen, bei denen eine R0 Resektion möglich ist [28, 33, 57, 58, 59]. Die Entscheidung zur chirurgischen Therapie ist individuell zu treffen und muss Faktoren wie Komorbiditäten, Prognose und Patientenwunsch berücksichtigen. Eine Verlaufskontrolle zur Detektion von etwaigen neuen Metastasen sollte vor einer Metastasenchirurgie durchgeführt werden, um die Dynamik der Erkrankung und Sinnhaftigkeit einer Metastasenresektion abschätzen zu können. Konzeptuell soll eine chirurgische Metastasenresektion mit dem Ziel der kompletten Resektion der Tumorlast oder aber zur alleinigen Palliation erfolgen. Eine Debulking-Operation soll nur zur Symptomkontrolle oder bei drohender/manifester Komplikation eingesetzt werden. Auch nach systemischer Therapie kann durch eine anschließende komplette Metastasektomie noch ein langfristiges therapiefreies Intervall erreicht werden.

Bei initial kompletter Resektion des Primarius und der Metastasen („no evidence of disease“, NED) ist eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab indiziert (s.o. Kapitel 6.1.1.3).

6.2.1.3 Bestrahlung von Metastasen

Das Nierenzellkarzinom ist wenig strahlensensibel. Randomisierte Studien liegen nicht vor. Trotzdem können sich bei solitären oder Oligometastasen Indikationen für eine Cyberknife oder stereotaktische Bestrahlung ergeben. Dies betrifft vor allem Hirnmetastasen, oder auch im Einzelfall sonstige Organmetastasen [28, 60, 61, 62, 63].

Aktuelle Daten zeigen, dass auch ein inoperables lokales Nierenzellkarzinom mit stereotaktischer Bestrahlung erfolgreich mit dauerhafter lokaler Kontrolle und geringer Toxizität therapiert kann. Aber auch hierzu fehlen randomisierte Studien, um die Wertigkeit weiter zu bewerten [1].

6.2.2 Medikamentöse Therapie (in alphabetischer Reihenfolge)

6.2.2.1 Avelumab

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper. Er bindet an den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) und verhindert dessen Bindung an seinen Rezeptor PD-1. Eine PD-1/PD-L1-Rezeptoren/Liganden Interaktion führt zur Hemmung von CD8+-T-Zellen und somit zur Hemmung einer Immunabwehr. Avelumab ist in Kombination mit Axitinib für die Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Kombination führt gegenüber Sunitinib zu einer höheren Ansprechrates (51,4% vs. 25,7%) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (13,8 vs. 8,4 Monate; HR 0,69). Nebenwirkungen der Monotherapie von Avelumab sind relativ selten. In der Monotherapie beim Merkelzellkarzinom betrafen schwere Nebenwirkungen im Schweregrad CDTAE Grad 3 / 4 ausschließlich Laborwerte, siehe Avelumab. Häufigste Nebenwirkungen aller Grade waren Fatigue (24%), Infusionsreaktion (17%), Diarrhoe (9%), Asthenie (8%), Exanthem (7%) und Appetitlosigkeit (6%). Mögliche immunvermittelte Reaktionen traten im Grad 1 / 2 auf: Hypothyreose (3%), Hyperthyreose (2%), Pneumonitis (1%), Typ 1 Diabetes mellitus (1%). Die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie entsprechen denen von Axitinib und anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren (siehe auch unter Nivolumab).

6.2.2.2 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. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Hypertonie (16%), Diarrhoe (11%) und Fatigue (11%). Bei längerfristig mit

Multikinase-Inhibitoren behandelten Pat. können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.3 Belzutifan

Belzutifan ist ein Inhibitor des Hypoxie-induzierbaren Faktors 2-alpha (HIF-2 α). Es handelt sich um ein orales sog. „small molecule“ Medikament. Bei Pat. mit einem Nierenzellkarzinom beim VHL-Syndrom zeigte sich ein Gesamtansprechen von 49% (CI 36% bis 62%). Bei vorbehandelten Pat. mit einem PD-1 oder PDL-1 Inhibitor und einem VEGF-TKI war das Gesamtansprechen gegenüber Everolimus mit 21,9% vs. 3,5% signifikant verbessert, ebenso die PFS-Rate nach 12 bzw. 18 Monaten mit 33,7% vs. 17,6% bzw. 22,5% vs. 9,0%. Das OS war nicht signifikant unterschiedlich.

6.2.2.4 Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Neben den VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen hemmt es auch AXL und MET. Cabozantinib ist beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom als Monotherapie in der Erstlinie (gilt nicht für die Schweiz) für Pat. mit einem intermediären und hohen Risiko und in der Zweitlinie in einer Dosierung von 60 mg/Tag zugelassen. In der Zulassungsstudie führte Cabozantinib nach VEGFR-gerichteter Vortherapie gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,67; Median 4,9 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,5 Monate) und zur Steigerung der Remissionsrate. Die Rate schwerer Therapie-assoziierten Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 / 4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Hypertonie (15%) und Fatigue (9%). Die häufigsten, zu Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen unter Cabozantinib waren Diarrhoe (16%), palmo-plantare Erythrodysesthesie (11%) und Fatigue (10%). In der Zulassungsstudie war bei 60% der Pat. unter Cabozantinib eine Dosisreduktion erforderlich.

6.2.2.5 Everolimus

Everolimus ist ein oraler mTOR-Inhibitor. Die Zulassungsstudie wurde bei Pat. 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 Pat. war auch mit Zytokinen vorbehandelt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5% der Pat. in der Zulassungsstudie auftraten, waren Infektionen (10%) und Dyspnoe (7%). Eine seltenere, aber belastende Nebenwirkung von mTOR-Inhibitoren ist eine Pneumonitis.

6.2.2.6 Ipilimumab

Ipilimumab ist ein gegen das Protein CTLA-4 gerichteter humanisierter monoklonaler Antikörper. Durch seinen Einsatz kann eine negative Immunregulation durch CTLA-4 aufgehoben und durch T-Zell Stimulation eine antitumorale Wirkung erzielt werden. Beim Nierenzellkarzinom wurde Ipilimumab in Anlehnung an Studien bei anderen Tumoren, vor allem dem Melanom, in Kombination mit Nivolumab in einer Phase-III-Studie getestet. Die Kombination zeigt bei intermediärem und hohem Risiko gegenüber Sunitinib eine deutlich erhöhte Ansprechrate (42% vs. 27%), verlängertes progressionsfreies (HR 0,83) und gesamtes Überleben (HR 0,63). Bei Pat. mit niedrigem Progressionsrisiko war die Kombination Nivolumab/Ipilimumab dem Sunitinib unterlegen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 / 4, die bei mehr als 1% der Pat. im Nivolumab/Ipilimumab-Arm auftraten, waren Fatigue (4%), Erhöhung der Lipase (10%) und Diarrhoe (4%).

Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Therapie im Nivolumab/Ipilimumab-Arm bei 22% der Pat. abgebrochen.

6.2.2.7 Lenvatinib

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt die VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen. Lenvatinib ist beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erstlinie in Kombination mit Pemrolizumab in einer Dosierung von 20 mg/Tag p.o. in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i.v. alle 21 Tage zugelassen. Die Kombination führt gegenüber Sunitinib zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtansprechens (71,0% vs. 36,1%), des progressionsfreien Überlebens (23,9 Monate vs. 9,2 Monate; HR 0,39:0,32-0,49; $p < 0,001$) und des Gesamtüberlebens (HR 0,66:0,49-0,88; $p = 0,005$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen Grad 3 / 4 waren unter der Kombination etwas höher (82,4% vs. 71,8%), wobei Hypertension (27,6%), Diarrhoen (9,7%) und Gewichtsverlust (8,0%) im Vordergrund standen.

In der Zweitlinie ist Lenvatinib als Kombinationstherapie mit Everolimus in einer Dosierung von 18 mg/Tag plus Everolimus in einer Dosierung von 5 mg/Tag zugelassen. Basis der frühen Nutzenbewertung war eine dreiarmlige Phase-IIb/II-Studie mit insgesamt 153 Pat. Lenvatinib/Everolimus führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,51; Median 10,1 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,40; Median 9,1 Monate) und der Remissionsrate. Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen war unter Lenvatinib/Everolimus deutlich höher als unter Everolimus. Nebenwirkungen im Grad 3 / 4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Diarrhoe (20%), Fatigue (14%), Hypertonie (14%), Erbrechen (8%), Übelkeit (6%), Proteinurie (4%) und Rückenschmerzen (4%).

6.2.2.8 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper. Nivolumab blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Nivolumab ist in der Erstlinientherapie in Kombination mit Ipilimumab zugelassen. Die Kombination Nivolumab + Ipilimumab zeigt bei Pat. mit intermediärem und hohem Progressionsrisiko gegenüber Sunitinib eine deutlich erhöhte Ansprechrates (42% vs. 27%), verlängertes progressionsfreies (HR 0,83) und gesamtes Überleben (HR 0,63). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 / 4, die bei mehr als 1% der Pat. im Nivolumab/Ipilimumab-Arm auftraten, waren Fatigue (4%), Erhöhung der Lipase (10%) und Diarrhoe (4%). Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Therapie im Nivolumab/Ipilimumab-Arm bei 22% der Pat. abgebrochen.

Nivolumab ist als Monotherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom für die Zweitlinientherapie zugelassen. Nivolumab führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,73; Median 5,4 Monate), zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen ist unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Everolimus, die Rate von Therapieabbrüchen ist ebenfalls niedriger. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 / 4 unter Nivolumab waren Fatigue (2%), Anämie (2%), Diarrhoe (1%), Dyspnoe (1%), Pneumonitis (1%) und Hyperglykämie (1%). Fatigue (33%), Übelkeit (14%), Pruritus (14%), Diarrhoe (12%), Appetitlosigkeit (12%) und Exanthem/Akne (10%) waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen unter Nivolumab.

6.2.2.9 Pazopanib

Pazopanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase-Inhibitor mit einem etwas anderen Kinase-Profil als Sorafenib und Sunitinib. In die Zulassungsstudie wurden sowohl Pat. in der Erstlinienthera-

pie 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 Pat. 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 Pat. können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.10 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper. Er bindet an den **programmierten Zelltod**-Rezeptor (PD-1) und verhindert die Bindung seiner Liganden wie PD-L1. Eine PD-1/PD-L1-Rezeptoren/Liganden Interaktion führt zur Hemmung von CD8+-T-Zellen und somit zur Hemmung einer Immunabwehr; Pembrolizumab wirkt dieser negativen Regulation entgegen. Pembrolizumab ist in Kombination mit Axitinib für die Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Kombination führt gegenüber Sunitinib zu einer höheren Ansprechrate (59,3% vs. 35,7%), einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (15,1 vs. 11,1 Monate; HR 0,69) und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,53; Median noch nicht erreicht). Die Nebenwirkungen entsprechen denen von anderen Immuncheckpointinhibitoren (siehe unter Nivolumab).

6.2.2.11 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 Pat. 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 Pat. in der Zulassungsstudie auftrat, war ein Hand-Fuß-Syndrom (Grad 3 / 4). Bei längerfristig mit Multikinase-Inhibitoren behandelten Pat. können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.12 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 Pat. 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 Pat. in der Zulassungsstudie auftraten, waren Hypertonie (12%), Fatigue (11%), Diarrhoe (11%), Hand-Fuß-Syndrom (9%) und Asthenie (7%). Bei längerfristig mit Multikinase-Inhibitoren behandelten Pat. können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.13 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 Pat. mit mindestens 3 von 6 Risikomerkmale (**Tabelle 5**) untersucht. Pat. im Vergleichsarm wurden mit IFN-alpha, Pat. 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 Pat. in den Zulassungsstudien auftretende schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4) waren Anämie (20%), Asthenie (11%), Hyperglykämie (11%) und Dyspnoe (9%). Eine seltenere, aber belastende Nebenwirkung von mTOR-Kinase-Inhibitoren ist eine Pneumonitis.

6.2.2.14 Tivozanib

Tivozanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase-Inhibitor mit selektiver Hemmung der VEGF-Rezeptoren. In der Zulassungsstudie wurde Tivozanib gegenüber Sorafenib getestet und führte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Erstlinientherapie von 12,7 vs. 9,1 Monaten, insgesamt von 11,9 vs. 9,1 Monaten (Hazard Ratio 0,756 für die Erstlinientherapie, $p=0,037$). Die Remissionsrate wurde auf 33,1 gegenüber 23,4% gesteigert. Die Überlebenszeit wurde durch Tivozanib nicht verlängert, die Daten sind aber aufgrund einer Switching-(Crossover-)Rate von 61% aus dem Sorafenib- in den Tivozanib-Arm nur eingeschränkt bewertbar. Nebenwirkungen im Grad 3 / 4, die bei $\geq 5\%$ der Pat. unter Tivozanib in der Zulassungsstudie auftraten, waren Hypertonie (27%), Fatigue (5%) und eine Erhöhung der Lipase (9%). Weitere häufige Nebenwirkung ist eine Dysphonie.

6.2.2.15 Zytostatika

Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit beim Nierenzellkarzinom. Eingesetzt wurden u. a. 5-Fluorouracil in Kombination mit Immuntherapie oder Vinblastin. Die Remissionsraten durch Chemotherapie lagen unter 5%.

6.2.3 Sequenztherapie, neue Optionen

Die neuen medikamentösen Behandlungsoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom haben das Bild der Krankheit und den Umgang mit den Pat. tiefgreifend verändert. Bei einer Mehrzahl von Pat. 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.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom

Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt histologisch die dominierende Entität dar. Die Mehrzahl der Studien mit den neueren Medikamenten wurde ausschließlich in dieser Entität durchgeführt. Pat. 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, Pat. mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom analog dem Algorithmus der klarzelligen Karzinome zu behandeln. Dies betrifft auch den Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Wenn möglich, sollte eine Therapie im Rahmen von klinischen Studien erwogen werden. Bei diesen Pat. ist eine kurzfristige Evaluation indiziert, um bei Nicht-Ansprechen einen Wechsel des Wirkmechanismus vornehmen zu können.

6.3.2 Palliative Therapie - symptomorientiert

Palliative Therapie beinhaltet die individualisierte, symptomorientierte Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden in jeder Phase des Krankheitsverlaufs. Sie erfolgt interdisziplinär und insbesondere eine psychoonkologische Mitbetreuung sollte erwogen werden. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Pat. mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom auf.

6.3.2.1 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Pat. mit Knochenmetastasen stehen neben einer suffizienten und adaptierten Schmerztherapie lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung. Bei singulärer Knochenmetastase soll eine primär kurativ intentionierte operative Therapie erfolgen. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Sie kann hypofraktioniert unter fortlaufender Systemtherapie erfolgen. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, Anti-RANKL-Antikörper). Sie reduzieren das Risiko von Komplikationen und verzögern den Progress der ossären Metastasierung. Prospektiv randomisierte Studien ausschließlich bei Pat. mit Nierenzellkarzinom oder in einem ausreichend großen Kollektiv gibt es nicht. Informationen zum Zulassungsstatus der Knochen-modifizierenden Substanzen finden sich im Anhang [Zulassung Nierenzellkarzinom](#). Bisphosphonate sind auch indiziert bei Hyperkalzämie.

6.3.2.2 Leber- und Lungenmetastasen

Im Mittelpunkt steht die kausale, systemische Therapie. In Einzelfällen kann eine lokale Therapie indiziert sein. Neben der chirurgischen Resektion stehen lokal ablativ Verfahren zur Verfügung. Voraussetzungen sind:

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder klinisch limitierendes Zweitkarzinom

Entscheidungen über die lokale Behandlung von Leber- oder Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

6.3.2.3 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen wird die lokale chirurgische Therapie empfohlen. Eine Alternative ist die gezielte lokale, konformale Bestrahlung (stereotaktische Bestrahlung, Gamma-Knife, Cyberknife). Eine Teil- oder Ganzhirnbestrahlung kann bei disseminierten Hirnmetastasen bei Pat. in gutem Allgemeinzustand ohne extrazerebralen Progress, einer Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten und möglichst mit Hippocampusschonung zur Vermeidung kognitiver Toxizitäten diskutiert werden. Daten zur Wirksamkeit der neue-

ren Medikamente sind auf kleine Pat.-kollektive beschränkt. In der nicht randomisierten CABRA-MET-Studie mit Cabozantinib wurde bei 16/26 (61,5%) Pat. mit Hirnmetastasen eine partielle Remission beschrieben, das mediane Überleben lag bei 15,8 Monaten [64].

7 Rehabilitation

Allen Pat. soll nach Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine fachspezifische Rehabilitation in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB)/Anschlussrehabilitation (ARH, AR) angeboten werden. Bei persistierenden oder neu aufgetretenen Therapiefolgestörungen sollen die Pat. über weitere Rehabilitationsangebote informiert werden. Auch Pat. mit metastasierter Erkrankung profitieren von der fachspezifischen Rehabilitation. Ziele der medizinischen Rehabilitation sind der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit, des selbstbestimmten Alltagslebens, der Verhinderung einer Pflegebedürftigkeit und der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. Die Rehabilitation sollte entsprechend der Komorbidität der Pat. multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen. Im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahme sollte den Pat. eine zielgerichtete Physiotherapie, eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung und eine sozialmedizinische Beratung sowie bei Einschränkungen der Funktionsfähigkeit eine Ergotherapie, angeboten werden. Hinsichtlich der Empfehlung einer Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Pat. (Wunsch- und Wahlrecht nach §9 SGB IX) unter Berücksichtigung des onkologischen Schwerpunktes abgegeben werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge nach Primärtumorthherapie im nicht fernmetastasierten Stadium soll risikoadaptiert erfolgen [33]. Im ersten Jahr wird eine 3monatliche Kontrolle (klinische Untersuchung, Labor und Sonographie), im 2. Jahr eine halbjährliche Kontrolle und ab Jahr 3-5 eine jährliche Nachsorgekontrolle empfohlen. Insbesondere nach Teilresektion der Niere ist die sonografische Beurteilung komplex und schwierig, daher bietet sich bei diesen Pat. eine risikoadaptierte Schnittbildgebung (CT Abdomen) zur Beurteilung an, siehe auch Empfehlungen der S3-Leitlinie [33].

Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung alle 6 bis 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann es initial zu einer Zunahme der tumorösen Raumforderungen kommen, sog. Frühe Pseudoprogression. Deshalb ist bei diesen Pat. eine erste Schnittbildgebung oft erst 12 Wochen nach Therapiebeginn indiziert.

8.2 Nachsorge postoperativ bei Pat. 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 Pat. nach Nephrektomie gehören hierzu vor allem die Symptome der Niereninsuffizienz und der Hypertonie.

9 Literatur

1. https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs_in_deutschland/kid_2025/kid_2025_c64_niere
2. <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
3. <https://nkrs.ch/de/statistiken-und-berichte/statistiken-zu-krebs>
4. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_cd_aro/default/table?lang=en&category=hlth.hlth_cdeath.hlth_cd_gmor
5. Moch H, Amin MB, Berney DM et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs - Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82:458-468. DOI:10.1016/j.eururo.2022.06.016
6. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43-49. DOI:10.1038/nature12222
7. Joosten SC, Smits KM, Aarts MJ et al. Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Urol* 2018;15:430-451. DOI:10.1038/s41585-018-0023-z
8. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of papillary renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:135-145. DOI:10.1056/NEJMoa1505917
9. Ciccamese C, Brunelli M, Montironi R et al. The prospect of precision therapy for renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2016;49:37-44. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.07.003
10. Carlo MI, Hakimi AA, Stewart GD et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. *Eur Urol* 2019;76:754-764. DOI:10.1016/j.eururo.2019.06.015
11. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol* 2014;32:431-437. DOI:10.1200/JCO.2013.50.8192
12. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell* 2018;173: 355-370. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.039
13. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4:1228-1235. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.1986
14. Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:74-84. DOI:10.1016/j.eururo.2018.08.036
15. Cheung DC, Finelli A. Active surveillance in small renal masses in the elderly: a literature review. *Eur Urol Focus* 2017;3:340-351. DOI:10.1016/j.euf.2017.11.005
16. Amin MB, Edge SB, Greene F et al (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017. ISBN 978-3-319-40617-6
17. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477-2490. DOI:10.1056/NEJMra043172
18. 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* 2002;20:289-296. DOI:10.1200/JCO.20.1.289
19. Heng DYC, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-148. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70559-4

20. <https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-model-metastatic-renal-cell-carcinoma>
21. 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* 2010;183:1317-1323. DOI:10.1016/j.juro.2009.12.030
22. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localized renal cancer. *Eur Urol* 2012;61:972-993. DOI:10.1016/j.eururo.2012.02.039
23. Smith ZL. Current status of minimally invasive surgery for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2016;17:43. DOI:10.1007/s11934-016-0599-x
24. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;64:799-810. DOI:10.1016/j.eururo.2013.04.033
25. 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* 2009;55:28-34. DOI:10.1016/j.eururo.2008.09.052
26. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol* 2022;82:399-410. DOI:10.1016/j.eururo.2022.03.006
27. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 5.0 – September 2024, AWMF-Registernummer: 043-017OL. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-017OL>
28. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008-2016. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00559-6
29. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2015;375:2246-2254. DOI:10.1056/NEJMoa1611406
30. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3916-3923. DOI:10.1200/JCO.2017.73.5324
31. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385:683-694. DOI:10.1056/NEJMoa2106391
32. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH et al; KEYNOTE-564 investigators. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390:1359-1371. doi:10.1056/NEJMoa2312695
33. Pal SK, Uzzo R, Karam JA et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (Immotion010): a multicentre, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1103-1116. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01658-0
34. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:821-832. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02574-0
35. Choueiri TK, Motzer RJ, Karam JA et al.; LITESPARK-022 Investigators. Adjuvant pembrolizumab plus belzutifan for renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2026;395:32-43

36. Bergmann L, Weber S, Hartmann A, Ahrens M. Pathology and systemic therapy of non-clear cell renal cell carcinoma: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021;21:1273-1286. DOI:10.1080/14737140.2021.1959319
37. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-841. DOI:10.1056/NEJMoa2026982
38. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-1127. DOI:10.1056/NEJMoa1816714
39. Motzer R, Alekseev B, Rha SY et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289-1300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716
40. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-1115. DOI:10.1056/NEJMoa1816047
41. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-1290. DOI:10.1056/NEJMoa1712126
42. Barata P, Tangen C, Plets M et al. Final overall survival analysis of S1500: a randomized, phase II study comparing sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib in advanced papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42:3911-3916. DOI:10.1200/JCO.24.00767
43. Fitzgerald KN, Lee CH, Voss MH et al. Cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma: updated results from a phase 2 trial. *Eur Urol* 2024;86:90-94. DOI:10.1016/j.eururo.2024.04.025
44. Stellato M, Buti S, Maruzzo M et al. Pembrolizumab plus axitinib for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma: NEMESIA (non clear metastatic renal cell carcinoma pembrolizumab axitinib) study, a subgroup analysis of I-RARE observational study (Meet-URO 23a). *Int J Mol Sci* 2023;24:1096. DOI:10.3390/ijms24021096
45. Albiges L, Gurney H, Atduev V et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:881-891. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00276-0
46. Bergmann L, Albiges L, Ahrens M et al. Prospective randomized phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer - results of the SUNNIFORECAST trial. *Ann Oncol* 2025;36:796-806. DOI:10.1016/j.annonc.2025.03.016
47. Ahrens M, Haanen J, Albiges L et al. Papillary renal cell carcinoma - exploratory results of the SUNNIFORECAST trial comparing Ipilimumab plus Nivolumab vs standard of care as first line therapy based on central pathological review. *Eur J Cancer* 2026;243:116816. DOI:10.1016/j.ejca.2026.116816
48. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. DOI:10.1056/NEJMoa1510665
49. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-1823. DOI:10.1056/NEJMoa1510016
50. Motzer RJ, Escudier B, Powles T et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018;118:1176-1178. DOI:10.1038/s41416-018-0061-6

51. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multi-centre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473-1482. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00290-9
52. Pal SK, Puente J, Heng DYC et al. Assessing the safety and efficacy of two starting doses of lenvatinib plus everolimus in patients with renal cell carcinoma: a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2022;82:283-292. DOI:10.1016/j.eururo.2021.12.024
53. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med* 2021;385:2036-2046. DOI:10.1056/NEJMoa2103425,
54. Choueiri TK, Powles T, Peltola K et al; LITESPARK-005 investigators. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;391:710-721. DOI:10.1056/NEJMoa2313906
55. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-442. DOI:10.1056/NEJMoa1803675
56. Bex A, Mulders P, Jewett M et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:164-170. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5543
57. Blanco-Fernández G, Fondevila-Campo C, Sanjuanbenito A et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma. Postoperative outcome after surgical treatment in a Spanish multicenter study (PANMEKID). *Eur J Surg Oncol* 2022;48:133-141. DOI:10.1016/j.ejso.2021.08.011
58. Meacci E, Nachira D, Zanfrini E et al. Prognostic factors affecting survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Cancers (Basel)* 2021;13:3258. DOI:10.3390/cancers13133258
59. Internò V, De Santis P, Stucci LS et al. Prognostic factors and current treatment strategies for renal cell carcinoma metastatic to the brain: an overview. *Cancers (Basel)* 2021;13:2114. DOI:10.3390/cancers13092114
60. Alongi F, Arcangeli S, Triggiani L et al. Stereotactic ablative radiation therapy in renal cell carcinoma: from oligometastatic to localized disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;117:48-56. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.07.004
61. Miccio JA, Oladeru OT, Jun Ma S, Johung KL. Radiation therapy for patients with advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2020;47:399-411. DOI:10.1016/j.ucl.2020.04.011
62. Yim K, Leeman JE. Radiation therapy in the treatment of localized and advanced renal cancer. *Urol Clin North Am* 2023;50:325-334. DOI:10.1016/j.ucl.2023.01.008
63. Siva S, Ali M, Correa RJM et al. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol* 2022;23:1508-1516. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00656-8
64. Negrier S, Mourey L, Dalban C et al Cabozantinib in patients with non-locally pretreated brain metastases from renal cell carcinoma: Results of the multicenter phase II trial CABRAMET. *Eur J Cancer* 2026;239:116712. DOI:10.1016/j.ejca.2026.116712

11 Therapieprotokolle

- [Nierenzellkarzinom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

13 Zulassungsstatus

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

15 Anschriften der Verfasser

Univ. Prof. Dr. med. Thomas Bauernhofer

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
thomas.bauernhofer@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Lothar Bergmann

Privatpraxis für Onkologie und Hämatologie
Schifferstr. 59
60594 Frankfurt am Main
onkologie@prof-bergmann.de

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
c.bokemeyer@uke.de

Prof. Dr. med. Jochen Casper

Klinikum Oldenburg gGmbH
Klinik für Innere Medizin
Onkologie und Hämatologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg
casper.jochen@klinikum-oldenburg.de

Prof. Dr. med. Anne Flörcken

Charité, Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie, Onkologie, Tumorimmunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
anne.floercken@charite.de

Dr. Thomas Gauler

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Thomas.Gauler@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald

Universitätsklinikum Essen

Innere Klinik

Tumorforschung

Hufelandstr. 55

45147 Essen

Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Dr. med. Wilfried Hoffmann

Onkologische Fachklinik Park-Therme

Hamm Kliniken GmbH

Ernst-Eisenlohr-Str. 6

79410 Badenweiler

wilfried.hoffmann@hamm-kliniken.de

Karin Kastrati

Geschäftsführung Nierenkrebs-Netzwerk Deutschland e.V.

Untergasse 36

61200 Wölfersheim

karin.kastrati@nierenkrebs-netzwerk.de

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten

Robert Koch-Institut

General-Pape-Straße 62-66

12101 Berlin

k.kraywinkel@rki.de

Prof. Dr. med. Markus A. Kuczyk

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

Kuczyk.Markus@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Inga Peters

Krankenhaus Nordwest

Klinik für Urologie

Steinbacher Hohl 2-26

60488 Frankfurt am Main

peters.inga@khnw.de

Prof. Dr. med. Manuela Schmidinger

AKH Wien

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klinische Abteilung für Onkologie

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

Sigrid Spitznagel

Nierenkrebs-Netzwerk Deutschland e.V.

Untergasse 36

61200 Wölfersheim

gruppe-owl@nierenkrebs-netzwerk.de

Prof. Dr. med. Frank Stenner-Liewen

Universitätsspital Basel
Klinik für Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
frank.stenner@usb.ch

Prof. Dr. med. Gunhild von Amsberg

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik
Onkologisches Zentrum
Martinistr. 52
20246 Hamburg
g.von-amsberg@uke.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).