

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Version 4.0 – Februar 2023
AWMF-Registernummer: 043-0170L

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Die folgenden inhaltlichen Änderungen wurden vorgenommen:

- Das [Kapitel 3.2.5](#) ((Sehr hohe beruflichen Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) wurde modifiziert.
- Die Kapitel "Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention", "Diagnostik, Prognosemarker und -scores", "Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms", "Lokale Metastasentherapie", "Palliative Lokaltherapie", "Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien", Rehabilitation und Nachsorge" sowie "Psychoonkologische Aspekte" wurden auf Aktualität überprüft und bestätigt.
- Das [Kapitel 7](#) (Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms) wurde aktualisiert (Nivolumab/Cabozantinib und Pembrolizumab/Lenvatinib integriert).
- Die Empfehlungen zur neoadjuvanten Therapie wurden überprüft und bestätigt ([Kapitel 9.1](#))
- Es wurde eine Negativ-Empfehlung zur adjuvanten Strahlentherapie und zur adjuvanten VEGFR-TKI-Therapie ergänzt ([Kapitel 9.2](#))
- Es wurden eine Empfehlungen zur adjuvanten Immuntherapie mit Pembrolizumab ergänzt ([Kapitel 9.2](#))
- Es wurde ein zur Diagnostik und Therapie des Nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinoms eingefügt ([Kapitel 10](#))

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich im [Kapitel 16.1](#).

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie	8
1.1 Herausgeber	8
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	8
1.3 Finanzierung der Leitlinie	8
1.4 Kontakt	8
1.5 Zitierweise	8
1.6 Besonderer Hinweis	9
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	10
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.9.1 Koordination	11
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	11
1.10 Abkürzungsverzeichnis	11
2 Einführung	15
2.1 Geltungsbereich und Zweck	15
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	15
2.1.2 Adressaten	15
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	15
2.2 Grundlagen der Methodik	16
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	16
3 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention	17
3.1 Epidemiologie	17
3.1.1 Hintergrund	17
3.2 Modifizierbare Risikofaktoren von Nierenzelltumoren	17
3.2.1 Rauchen	17
3.2.2 Übergewicht/Adipositas	17
3.2.3 Bluthochdruck und Einnahme antihypertensiver Medikamente	17

3.2.4	Ernährung.....	18
3.2.5	Sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (Syno-nyme: Trichlorethylen, TRI) .	18
3.3	Nicht modifizierbare Risikofaktoren.....	18
3.3.1	Terminale Niereninsuffizienz/erworbene zystische Nierendegeneration	18
3.3.2	Hereditäre Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen	18
4	Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular).....	19
4.1	Diagnostik	19
4.1.1	Bildgebung	19
4.1.2	Biopsie	19
4.1.3	Pathologie	20
4.1.4	Ausbreitungsdiagnostik	20
4.2	Prognosemarker und -scores	21
4.2.1	Prognosescores	21
4.3	Nomogramme	22
5	Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms.....	22
5.1	Aktive Überwachung (Active Surveillance)	22
5.2	Fokale Therapie des Nierenzellkarzinoms	22
5.2.1	Ablative Verfahren	22
6	Organerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, robotergestützt), Lymphadenektomie, Adenektomie	23
6.1	Offene oder laparoskopische/robotergestützte Operation bei Teil-/Totalnephrektomie	23
6.2	Einsatz von Warm- oder Kaltischämie	24
6.3	Adjuvante Lymphadenektomie.....	24
6.4	Adrenalektomie.....	24
6.5	Bedeutung der R1-Befunde.....	25
7	Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	26
7.1	Einleitung zum metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom	26

7.2	Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms	26
7.3	Zytokintherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms.....	26
7.4	Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	27
7.5	Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms ..	27
7.5.1	Erstlinientherapie.....	27
7.5.2	Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor	28
7.5.3	Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor–Therapie	29
7.5.4	Zweitlinientherapie nach Versagen eines mTOR–Inhibitors.....	29
7.5.5	Drittlinientherapie.....	29
7.5.6	Langzeitkontrolle nach Checkpoint–Inhibitor–Therapie.....	30
7.6	Hintergrund medikamentöse Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	30
7.7	Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	33
7.8	Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz.....	34
7.9	Beginn, Dauer und Wechsel der systemischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom	34
7.9.1	Kontrollbildgebung unter Therapie.....	35
7.9.2	Therapiefortsetzung bei stabilen Patienten.....	35
8	Lokale Metastasentherapie	36
8.1	Allgemeines Vorgehen.....	36
8.2	Stellenwert lokaler Therapien in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Lokalisation der Metastasierung.....	36
8.3	Vorgehen bei speziellen Metastasenlokalisationen	37
8.3.1	Lungenmetastasen.....	37
8.3.2	Knochenmetastasen.....	37
8.3.3	Hirnmetastasen	37
8.3.4	Lebermetastasen.....	39
8.3.5	Pankreasmetastasen	39
8.4	Stellenwert der perioperativen Systemtherapie bei Metastasenchirurgie.....	39
9	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	40
9.1	Neoadjuvante Therapie.....	40
9.2	Adjuvante Therapie	40

10	Nicht-Klarzellige Nierenzellkarzinome	41
10.1	Pathologie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome.....	41
10.2	Therapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome	44
11	Palliative Lokaltherapie.....	45
11.1	Palliative Radiotherapie	45
11.1.1	Knochenmetastasen.....	45
11.1.2	Spinale Kompression.....	46
11.1.3	Multiple Hirnmetastasen	46
12	Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien.....	47
12.1	Supportive Therapie	47
12.1.1	Therapie tumorbedingter Symptome	47
12.1.2	Häufige Probleme in der supportiven Betreuung von Patienten mit Nierenzellkarzinom ...	47
12.1.3	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen	47
12.1.4	Nebenwirkungsmanagement.....	48
12.1.5	Nebenwirkungsmanagement – Checkpointinhibitortherapie.....	48
12.1.6	Empfehlungen zur Palliativversorgung und zur Behandlung am Lebensende von Patienten mit Nierenzellkarzinom.....	48
12.2	Komplementäre Therapie	48
13	Rehabilitation und Nachsorge.....	49
13.1	Rehabilitation nach Akuttherapie	49
13.2	Nachsorge nach Lokaltherapie des Primärtumors im nicht fernmetastasierten Stadium.....	50
14	Psychoonkologische Aspekte.....	53
15	Qualitätsindikatoren	53
16	Anhang.....	54
16.1	Übersicht der Änderungen in Version 4.....	54
16.2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	60
16.2.1	Koordination.....	60
16.2.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	60

16.2.3	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	63
16.2.4	Arbeitsgruppen.....	63
16.2.5	Patientenbeteiligung	65
16.3	Grundlagen der Methodik.....	65
16.3.1	Schema der Evidenzgraduierung	65
16.3.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	66
16.3.3	Statements	66
16.3.4	Expertenkonsens (EK)	67
17	Abbildungsverzeichnis	68
18	Tabellenverzeichnis	68
19	Literaturverzeichnis	69

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)



Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 043-01 70L

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssystemen ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Neben der Kurzversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport
- Evidenzberichte

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>)
- AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Frühere Versionen der Leitlinie sowie der Zusatzdokumente (Leitlinienreport, Evidenztabelle, ggf. Evidenzberichte) sind im [Leitlinienarchiv](#) aufgeführt.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app>



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Prof. Dr. Christian Doehn, Lübeck, Urologikum Lübeck
Prof. Dr. Susanne Krege, Essen, Kliniken Essen Mitte

Leitliniensekretariat (Organisation, Management, Sekretariat):
Frau Heidrun Rexer (MeckEvidence, Schwarz)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Im [Kapitel 17.1.2](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AE	Adverse Events
AHB	Anschlussheilbehandlung
ARH/AR	Anschlussrehabilitation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve
bds	beiderseits
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
C-Index	Concordance-Index
C-Kit	Tyrosine-Protein Kinase Kit, Tyrosin Kinase
ccRCC	klarzelliges Nierenzellkarzinom
CI	Konfidenzintervall
CR	Komplette Remission

Abkürzung	Erläuterung
CSF	Colony Stimulating Factor
CSS	Cause Specific Survival, krebsspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
DFIS	Drug Free Interval Strategy
DSS	krankheitsspezifisches Überleben (disease-specific survival)
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, C= offene Empfehlung
EK	Expertenkonsens
etc	et cetera
FLT	FMS-related Tyrosinkinase, Tyrosin Kinase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIFU	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall
HPRCC	Hereditäres Papilläres Nierenzellkarzinom
HR	Hazard ratio
i. d. R.	in der Regel
IFN	Interferon
IGRT	Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie)
IKCWG	International Kidney Cancer Working Group
IL-2	Interleukin-2
IMDC	International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
INF-alpha	Inferon
IO	Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Abkürzung	Erläuterung
IQR	Interquartilrange
ISUP	International Society of Urologic Pathology, Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie
ITT	Intention To Treat
LDH	Laktatdehydrogenase
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LPN	laparoskopische Nierenteilresektion
MD	Median
mRCC	Metastatic Renal Cell Carcinoma, metastasiertes Nierenzellkarzinom
MRT / MR	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nccRCC	nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPV	Negative Predictive Value
NR	nicht publiziert/nicht berichtet/ nicht erreicht
NSS	Nephron-sparing Surgery
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man, Datenbank der Gene des Menschen und ihrer Mutationen
OP	Operation
OPN	offene Nierenteilresektion
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
ORR	Overall Remission Rate, Gesamtemissionsrate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Erläuterung
PADUA	Padua-Score
PD1	Programmed cell death protein 1
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Rezeptor
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	Receiver Operating Characteristic
RPA	recursive partitioning analysis
RPN	robotische Nierenteilresektion
RR	Relatives Risiko
s. u.	siehe unten
SABR	Stereotactic ablative body radiotherapy
SAE	Severa adverse event, schweres unerwünschtes Ereignis
SD	stable disease
SRM	Small Renall Mass
SRS	Stereotactic radiosurgery
SSIGN-Score	Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis-Score
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VATS	Video-Assisted Thoracoscopy
WIT	Warm ischemic time, warme Ischämiezeit

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

In der Therapie des Nierenzellkarzinoms haben sich sowohl im operativen Bereich durch minimal-invasive und ablativ Verfahren als auch durch innovative zielgerichtete Substanzen insbesondere auch in der systemischen Therapie neue Optionen eröffnet. Bisher gibt es im deutschsprachigen Raum lediglich Expertenempfehlungen, eine durch die Fachgesellschaften getragene Leitlinie ist jedoch nicht verfügbar. Ziel der erstmalig erarbeiteten S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ ist die Empfehlung einer evidenzbasierten Diagnostik und Therapie in Abhängigkeit von Histologie und Tumorstadium, um einheitliche Standards zu entwickeln. Dies gilt insbesondere auch für die spezielle Tumornachsorge beim Nierenzellkarzinom.

Die Leitlinie nimmt insbesondere Stellung zu folgenden Fragestellungen:

- Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention
- Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular)
- Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms
- Organerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, robotergestützt), Lymphadenektomie
- Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms
- Lokale Metastasentherapie
- Neoadjuvante und adjuvante Therapie
- Palliative Lokaltherapie
- Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien
- Rehabilitation und Nachsorge
- Psychoonkologische Aspekte

2.1.2 Adressaten

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich an:

- Niedergelassene und klinisch tätige Urologen, Onkologen etc.,
- Pflegekräfte und Therapieberufe,
- Selbsthilfegruppen,

sowie zur Information an Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung, Kostenträger, Entscheidungsträger im Gesundheitswesen und Organisationen der Patientenberatung.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 3 Jahre. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden Änderungen der Empfehlungen in neuen Leitlinienversionen publiziert. Die Leitliniengruppe behält sich vor, bei akutem Änderungsbedarf, Amendments zur Leitlinie zu erstellen und zu publizieren. Kommentare und Hinweise

für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden: nierenzellkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel [16.3](#) dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Aktualisierungsprozesses eine schriftliche Erklärung zu Sachverhalten und Beziehungen ab, aus denen sich Interessenkonflikte ergeben können. Entsprechend dem AWMF-Regelwerk wurde die Relevanz der offengelegten Interessen für die konsentierten Empfehlungen durch Dritte bewertet und ggf. Maßnahmen zur Reduktion eines Verzerrungsrisikos umgesetzt.

Die offengelegten Angaben zu Interessen sowie das Management der Interessenkonflikte sind jeweils im Leitlinienreport (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>) aufgeführt.

An dieser Stelle möchten wir allen Fachexpert*innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Hintergrund

Das Robert-Koch-Institut (RKI) erhebt und publiziert regelmäßig Daten zur Epidemiologie von Krebserkrankungen. Unter dem ICD-10-Code C64 erfasst das RKI alle bösartigen Erkrankungen der Niere mit Ausnahme der urothelialen Karzinome des Nierenbeckens. Über 90 % dieser Karzinome sind Nierenzellkarzinome. Die aktuelle Statistik zu wichtigen epidemiologischen Maßzahlen des Nierenzellkarzinoms sind unter der Internetseite des RKI (<https://www.krebsdaten.de>) abrufbar. Aktuell liegen die meisten Daten bis zum Jahr 2018 vor. Die Publikation beinhaltet Daten zur altersstandardisierten Inzidenz, zur Prävalenz und zur Mortalität von Nierenkrebserkrankungen. Außerdem werden Daten zur Stadienverteilung, zur Stadien-spezifischen Überlebensraten und zu zeitlichen Trends veröffentlicht.

3.2 Modifizierbare Risikofaktoren von Nierenzelltumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.1	Rauchen, Übergewicht und erhöhter Blutdruck erhöhen das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken.	ST	2++	[1]; [2]; [3]; [4]; [5]; [6]; [7]; [8]; [9]; [10]
3.2	Die adäquate Einstellung des Blutdrucks kann das Erkrankungsrisiko für Nieren-zellkarzinome senken.	ST	2+	[11]; [12]; [13]; [14]; [15]; [16]; [17]; [18]

3.2.1 Rauchen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.2 Übergewicht/Adipositas

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.3 Bluthochdruck und Einnahme antihypertensiver Medikamente

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.4 Ernährung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.5 Sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.3	<p>Eine sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) ist ein Risikofaktor für das Nierenzellkarzinom</p> <p>Das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms nach sehr hoher Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) kann bei Erfüllung der versicherungsrechtlichen Voraussetzungen als Berufserkrankung anerkannt werden.</p>		EK	

3.3 Nicht modifizierbare Risikofaktoren

3.3.1 Terminale Niereninsuffizienz/erworbene zystische Nierendegeneration

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.4	Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen.	ST	2-	[19]

3.3.2 Hereditäre Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.5	Patienten, bei denen der klinische Verdacht auf ein hereditäres Nierenzellkarzinom besteht, sollen auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.		EK	

4 Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular)

4.1 Diagnostik

4.1.1 Bildgebung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	Für die präoperative Diagnostik soll zum lokalen Staging und zur Resektionsplanung des primären Nierenzellkarzinoms eine Computertomographie nativ von Leberkuppe bis Symphyse sowie mit früharterieller (Nieren bis Beckeneingang) und venöser Phase von Leberkuppe bis Symphyse nach einheitlichen Standards durchgeführt werden.	A	1+	[20]; [21]; [22]
4.2	Patienten mit Verdacht auf Nierenzellkarzinom und Venen- oder Cavabeteiligung sollten mit der MRT untersucht werden. Diese sollte nach einheitlichen Standards durchgeführt werden.	B	1+	[23]; [24]; [25]

4.1.2 Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.3	Die Biopsie einer unklaren Raumforderung der Niere sollte nur erfolgen, wenn dies die Therapiewahl beeinflussen könnte.		EK	
4.4	Eine Biopsie soll vor ablativer Therapie durchgeführt werden.		EK	
4.5	Zystische Raumforderungen sollten nicht biopsiert werden.		EK	
4.6	Wenn bislang keine histopathologische Sicherung eines Nierenzellkarzinoms und des Subtyps vorliegt, soll eine Biopsie aus dem Primarius oder einer Metastase vor systemischer Therapie erfolgen.		EK	
4.7	Bei metastasierter Erkrankung kann vor geplanter zytoreduktiver Nephrektomie eine Biopsie durchgeführt werden.		EK	
4.8	Die Biopsie soll als Stanzzyylinderbiopsie erfolgen. Es sollten mindestens 2 Biopsien unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle entnommen werden.		EK	

4.1.3 Pathologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.9	<p>Der histologische Typ des Nierenzellkarzinoms soll nach der aktuellen WHO-Klassifikation bestimmt werden. Zusätzliche in der Vancouver-Klassifikation der Nierenzellkarzinome der Inter-nationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) empfohlene Tumortypen sollen diagnostiziert werden. Dies betrifft insbesondere folgende neue Kategorien epithelialer Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tubulozystisches Nierenzellkarzinom, • Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung, • Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom, • Translokations-assoziierte Nierenzellkarzinome, • Nierenzellkarzinome assoziiert mit einer hereditären Leiomyomatose. 		EK	
4.10	Die aktuellen Empfehlungen der TNM-Klassifikation sollen angewendet werden. Der Tumorgrad soll bei klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen nach WHO-ISUP-Grading angegeben werden. Zusätzlich sollte der prozentuale Anteil von Tumornekrosen angegeben werden.		EK	
4.11	Chromophobe Nierenzellkarzinome sollten nicht graduiert werden.		EK	
4.12	Das papilläre Nierenzellkarzinom sollte in zwei Untergruppen eingeteilt werden (Typ 1 und Typ 2).		EK	
4.13	Eine sarkomatoide und/oder rhabdoide Differenzierung des Nierenzellkarzinoms soll falls vorhanden angegeben werden.		EK	

4.1.4 Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.14	Bei asymptomatischen Patienten mit malignen Tumoren über 3 cm sollte ein Thorax-CT durchgeführt werden.		EK	
4.15	Bei klinischem Anhalt für ossäre Metastasen soll eine Bildgebung durchgeführt werden. Dabei soll der Ganzkörper-CT (Low-Dose) oder der -MRT der Vorzug vor der Skelettszintigraphie gegeben werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.16	Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Verdacht auf cerebrale Metastasen soll eine kontrastmittelverstärkte Schädel-MRT durchgeführt werden.		EK	

4.2 Prognosemarker und -scores

4.2.1 Prognosescores

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.17	Performance Status, das Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und vom Ort, Symptome, hämatologische Parameter (Hb-Wert, Anzahl der Thrombozyten, Neutrophilen), LDH sind klinische prognostische Faktoren.		EK	
4.18	Es existieren für verschiedene Zeitpunkte des Krankheits- und Therapieverlaufs beim Nierenzellkarzinom validierte multifaktorielle Modelle, die in ihrer Aussagegenauigkeit präziser sind als einzelne Tumorcharakteristika.	ST	2++	[26]; [27]; [28]; [29]; [30]; [31]; [32]; [33]; [34]; [35]; [36]; [37]; [38]; [39]; [40]; [41]; [42]; [43]; [44]; [45]; [46]; [47]; [48]; [49]; [50]; [51]; [52]; [53]; [54]; [55]; [56]; [57]; [58]; [59]; [60]; [61]; [62]; [63]; [64]; [65]; [66]; [67]
4.19	Bei der Beratung von Patienten mit Nierenzellkarzinom können multifaktorielle Modelle zur Prognoseabschätzung Verwendung finden. Die beschriebene bzw. validierte Präzision eines Modells ist hierbei jedoch zu beachten.		EK	

4.3 Nomogramme

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.20	Für den Einsatz von molekularen Markern zur Prognosebewertung liegt keine ausreichende Evidenz vor.		EK	

5 Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms

5.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.1	Es gibt weder objektive Kriterien zur Selektion adäquater Patienten noch eine einheitliche Definition zur aktiven Überwachung.		EK	
5.2	Bei Patienten mit hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung kann der kleine Nierentumor überwacht werden.	0	3	[68]; [69]
5.3	Vor aktiver Überwachung soll eine Biopsie erfolgen.		EK	

5.2 Fokale Therapie des Nierenzellkarzinoms

5.2.1 Ablative Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.4	Kryoablation und Radiofrequenzablation können Patienten mit kleinen Nierentumoren und hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung angeboten werden.	0	2	[70]; [71]; [72]
5.5	Vor Einsatz ablativer Verfahren soll eine perkutane Nierentumorbiopsie erfolgen.	A	3	[70]; [73]

6 Organerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, robotergestützt), Lymphadenektomie, Adenektomie

6.1 Offene oder laparoskopische/robotergestützte Operation bei Teil-/Totalnephrektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.1	Zur Kuration soll beim lokalisierten Nierenzellkarzinom eine chirurgische Resektion erfolgen.	A	4	[74]
6.2	Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie T1 sollen nierenerhaltend operiert werden.	A	3	[71]; [75]
6.3	Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie >T1 sollten , wenn technisch möglich, nierenerhaltend operiert werden.	B	3	[71]; [75]
6.4	Die Wahl des Operationsverfahrens für die organerhaltende Operation (offen, laparoskopisch oder robotisch) sollte sich an der Erfahrung des Operateurs orientieren.	EK		
6.5	Nach robotischer Nierenteilresektion werden im Vergleich zur offenen Operation meist geringere Komplikationsraten, ein kürzerer stationärer Aufenthalt und vergleichbare funktionelle als auch onkologische Ergebnisse nachgewiesen.	ST	1-	[76]; [77]; [78]; [79]
6.6	Ist eine organerhaltende Operation nicht möglich, soll eine Nephrektomie erfolgen.	A	3	[71]; [75]
6.7	Die Nephrektomie soll in Abhängigkeit vom Lokalbefund, minimal-invasiv erfolgen.	A	2++	[80]; [81]; [82]; [83]; [84]; [85]; [86]
6.8	Die robotische Nephrektomie ist der laparoskopischen Nephrektomie bei vergleichbaren Komplikationsraten, aber höheren Kosten, nicht überlegen.	ST	2++	[81]; [87]; [88]

6.2 Einsatz von Warm- oder Kaltischämie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.9	Bei der Nierenteilresektion sollte die Ischämiedauer so kurz wie möglich gehalten werden.	B	3	[89]; [90]; [91]; [92]; [93]; [94]; [95]; [96]; [97]; [98]; [99]; [100]; [101]; [102]

6.3 Adjuvante Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.10	Eine systematische oder extendierte Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms soll bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativen Befund nicht erfolgen.	A	1+	[103]
6.11	Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten kann zum lokalen Staging und zur lokalen Kontrolle eine Lymphadenektomie erfolgen.		EK	

6.4 Adrenalektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.12	Eine Adrenalektomie soll bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativem Befund nicht erfolgen.	A	3	[104]

6.5 Bedeutung der R1-Befunde

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.13	Bei der Nierentumorentfernung soll eine R0-Resektion erfolgen.	A	3	[105] ; [106] ; [107] ; [108] ; [109] ; [110]
6.14	Eine signifikante Beeinflussung des tumorspezifischen Überlebens durch das Vorliegen von R1-Befunden bei makroskopisch tumorfreiem Resektionsgrund ist nicht nachgewiesen.	ST	3	[105] ; [106] ; [108] ; [110] ; [111] ; [112]
6.15	Patienten mit einem R1-Befund haben ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv.	ST	3	[107] ; [109] ; [110] ; [113]
6.16	Bei Nachweis eines R1-Befundes in der endgültigen histopathologischen Untersuchung sollte eine systematische Überwachung und keine Nachoperation erfolgen.	B	3	[106] ; [110] ; [111] ; [114] ; [115] ; [116]
6.17	Auf eine Schnellschnittuntersuchung kann bei makroskopisch unauffälligem Tumorbett verzichtet werden.	0	3	[106] ; [117] ; [118] ; [119] ; [120] ; [121] ; [122]

7 Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

7.1 Einleitung zum metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom

Das klarzellige Nierenzellkarzinom macht mit Abstand die größte Gruppe unter den Nierenzellkarzinomen aus (ca. 75-80 %), unter den Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist sein Anteil sogar noch größer [123]. Im lokalisierten Stadium scheint das klarzellige Nierenzellkarzinom eine tendenziell etwas schlechtere Prognose aufzuweisen als die meisten übrigen histopathologischer Subtypen. [124], [125], [126], [127], [128], [129], [130], [131]. Demgegenüber liegen für Patienten im metastasierten Stadium nur wenige und ausnahmslos retrospektive Analysen mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Während einige Autoren keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Überleben zwischen den verschiedenen Subtypen beschrieben [127], deuten aktuellere Arbeiten darauf hin, dass im Fall vorliegender Metastasierung das klarzellige Karzinom mit einem besseren Überleben verbunden ist [131], [132], [133], [134].

7.2 Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.1	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden.	A	1++	[135]; [136]; [137]

7.3 Zytokintherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.2	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokin-therapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden.	A	2++	[138]; [139]; [140]; [141]

7.4 Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.3	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmun-therapie nicht durchgeführt werden.	A	1++	[142]

7.5 Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.5.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.4	Die Studien zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom mit Checkpoint-, Tyrosinkinase oder mTOR- Inhibitoren bzw. VEGF-Antikörpern haben unterschiedliche Patientenkollektive (günstiges, intermediäres und ungünstiges Risiko) eingeschlossen, weshalb die Studienergebnisse nicht vergleichbar sind. In den Empfehlungen wird daher Bezug auf die in den jeweiligen Studien untersuchten Risikogruppen genommen.		EK	
7.5	Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC-Risiko (günstig, intermediär oder ungünstig) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.		EK	
7.6	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll bei allen Risikogruppen eine der folgenden Kombinationstherapien eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab plus Cabozantinib • Pembrolizumab plus Axitinib • Pembrolizumab plus Lenvatinib (alphabetische Reihenfolge)	A	1-	[143]; [144]; [145]
7.7	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom sollte bei allen Risikogruppen, wenn Kombinationen aus Empfehlung 7.6 nicht eingesetzt werden können, die Kombination Avelumab plus Axitinib gegeben werden.	B	1-	[146]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.8	Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko soll die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	A	1-	[145] ; [147]
7.9	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, soll eine risikobasierte alternative Therapie angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit günstigem Risiko: Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib • Bei Patienten mit intermediärem Risiko: Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib • Bei Patienten mit ungünstigem Risiko: Cabozantinib oder Sunitinib (alphabetische Reihenfolge).	A	1++	[138] ; [140] ; [148] ; [149] ; [150]
7.10	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temozolomid als individuelle Therapiestrategie angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	0	1+	[139] ; [148]

7.5.2 Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.11	Nach Versagen einer alleinigen VEGF/R-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Cabozantinib oder Nivolumab bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden (alphabetische Reihenfolge).	A	1-	[151] ; [152] ; [153]
7.12	Nach Versagen eines alleinigen VEGF/R Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus eingesetzt werden.	B	1-	[152] ; [154]
7.13	Wenn nach Versagen einer VEGF/R Therapie keine Standardempfehlung umgesetzt werden kann, kann alternativ die Behandlung mit einem anderen TKI erfolgen.	0	1+	[155] ; [156] ; [157] ; [158] ; [159]

7.5.3 Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.14	Nach Versagen einer Checkpointinhibitor-basierten Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.		EK	
7.15	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). *Nur bei Sunitinib deckt der Zulassungstext auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab. Bei allen anderen TKIs handelt es sich um einen Off-Label-Use.		EK	
7.16	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab+Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). *Bei Sunitinib, Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus deckt der Zulassungstext diese Indikation ab.		EK	

7.5.4 Zweitlinientherapie nach Versagen eines mTOR-Inhibitors

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.17	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors in der Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.		EK	
7.18	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors sollte die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) oder Nivolumab erfolgen.	B	2+	[151] ; [155] ; [156] ; [157] ; [158] ; [159]

7.5.5 Drittlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.19	Für die Drittlinientherapie ist kein Standard etabliert.		EK	
7.20	Die Auswahl der Systemtherapie soll die Vortherapien berücksichtigen.		EK	
7.21	Es sollten Substanzen gegeben werden, die in der Vortherapie nicht enthalten waren.		EK	

7.5.6 Langzeitkontrolle nach Checkpoint-Inhibitor-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.22	Patienten, die eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten, sollen auch nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese in Abhängigkeit der Schwere therapiert werden.	A	4	[146] ; [151] ; [152]

7.6 Hintergrund medikamentöse Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Die Empfehlungen basieren auf einer systematischen Literaturrecherche. Bei der Bewertung der Evidenz wurde prinzipiell der Endpunkt Gesamtüberleben stärker bewertet als das progressionsfreie Überleben. Für Einzelheiten wird auf den Leitlinienreport und die Evidenzberichte zur Leitlinie. Des Weiteren verweisen wir auf die frühe Nutzenbewertung gemäß AMNOG (siehe Langversion).

Tabelle 2: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe (nach Heng 2013)

IMDC-Kriterien
Performance Status < 80 %
Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1 Jahr
Hämoglobin unterhalb des Normwertes
Hyperkalziämie
Neutrophile oberhalb des Normwertes
Thrombozyten oberhalb des Normwertes

Tabelle 3: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie

Prognose nach IMDC-Kriterien	Medianes Gesamtüberleben
Gutes Risikoprofil (0 Risikofaktoren)	43,2 Monate
Intermediäres Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren)	22,5 Monate
Ungünstiges Risikoprofil (\geq 3 Risikofaktoren)	7,8 Monate

Tabelle 4: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie

Therapielinie	Risikoprofil	Standardempfehlung= starke Empfehlung	Option
Erstlinie	Niedrig	Cabozantinib + Nivolumab Pembrolizumab +Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib *Avelumab+Axitinib	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib Tivozanib
	Intermediär	Cabozantinib + Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib *Avelumab+Axitinib	Cabozantinib (B)** Sunitinib (B)** Pazopanib (B)** Tivozanib (B)** Bevacizumab+IFN (0)**
	Ungünstig	Cabozantinib + Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib *Avelumab+Axitinib	Cabozantinib (B)** Sunitinib (B)** Temsirolimus(0)** Pazopanib (0)**
<p>* Zu dieser Kombination liegen noch keine hinreichenden Überlebensdaten vor ** Empfehlungsgrade: (B)=Sollte, (0)=Kann</p>			

Tabelle 5: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
Zweitlinie	VEGF/R-Inhibitor	Cabozantinib Nivolumab	Lenvatinib+Everolimus Alternativ anderer TKI
	CPI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Kombination CPI/TKI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Temsirolimus	-	TKI Nivolumab

VEGF/R: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor/Rezeptor
CPI: Checkpointinhibitor
TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

7.7 Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

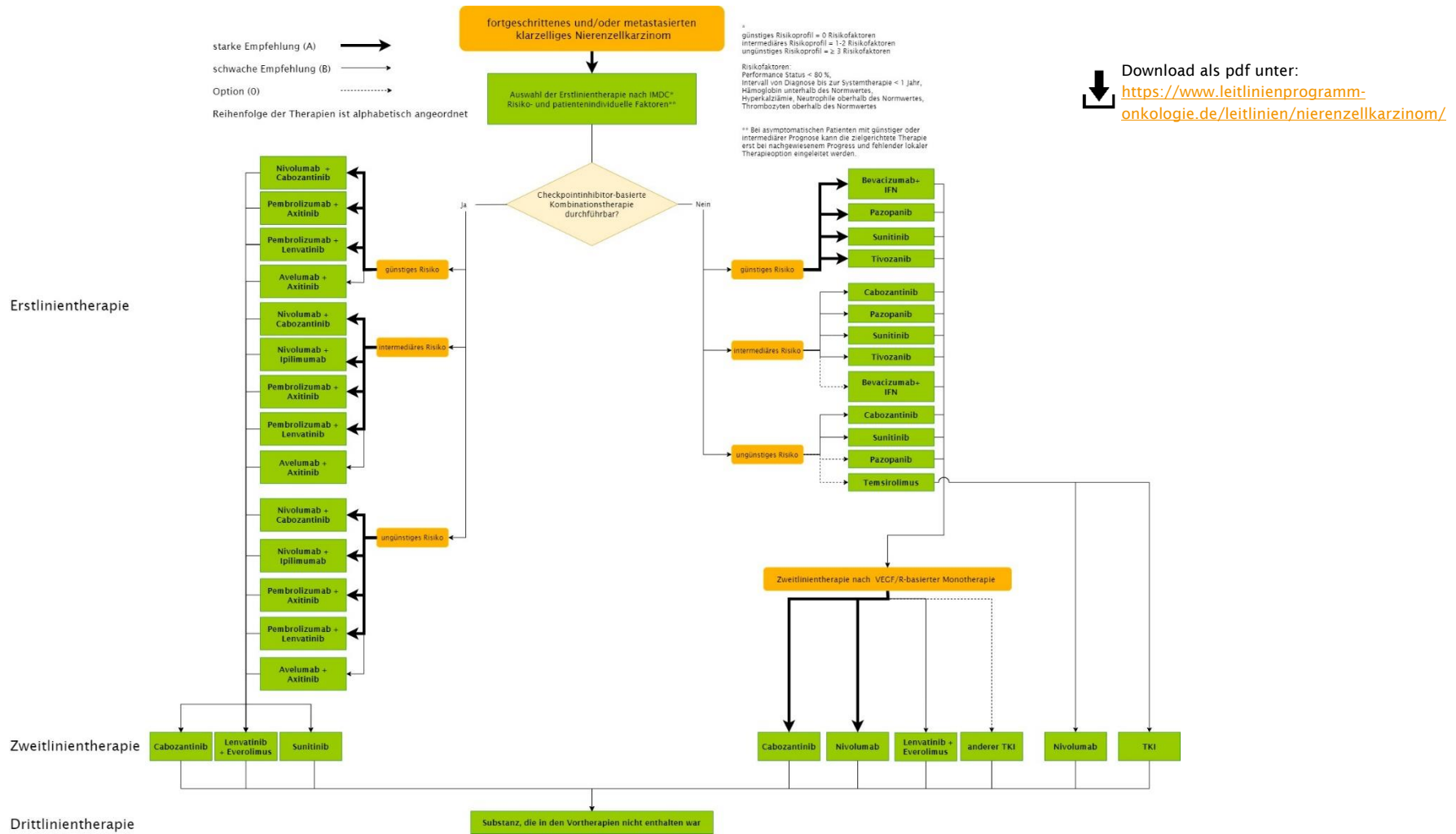


Abbildung 1: Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.8 Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.23	Eine terminale Niereninsuffizienz und/oder Hämodialyse ist keine Kontraindikation gegen eine Systemtherapie mit TKI, Checkpoint- oder mTOR-Inhibitoren.		EK	

7.9 Beginn, Dauer und Wechsel der systemischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.24	Für die Auswahl des Medikamentes in der jeweiligen Therapielinie (Erstlinie oder Folgetherapie) sollten patientenindividuelle Faktoren wie die zu erwartende Effektivität, das Toxizitätsspektrum und die Komorbidität des Patienten berücksichtigt werden.		EK	
7.25	Bei tumorbedingter Symptomatik oder schlechter Prognose soll die Behandlung zeitnah beginnen.		EK	
7.26	Bei asymptomatischen Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kann die zielgerichtete Therapie erst bei nachgewiesenem Progress und fehlender lokaler Therapieoption eingeleitet werden.		EK	
7.27	Ein Wechsel der laufenden Therapie sollte erst nach dokumentiertem gesichertem Progress bei fehlender lokaler Therapiemöglichkeit oder nicht tolerablen Nebenwirkungen erfolgen. Es ist zu berücksichtigen, dass es bei Checkpointinhibitoren zu einer transienten Größenzunahme in der ersten Behandlungsphase kommen kann.		EK	
7.28	Bei Patienten mit geringen Symptomen, gutem Performance Status (ECOG 0-1) und guter Verträglichkeit sollte eine Progression unter Checkpoint-Inhibitoren mittels Verlaufskontrolle bestätigt werden.		EK	

7.9.1 Kontrollbildgebung unter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.29	Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung, vorzugsweise mittels CT, alle 6 bis 12 Wochen durchgeführt werden.		EK	

7.9.2 Therapiefortsetzung bei stabilen Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.30	Der Einfluss einer Therapiepause auf die Prognose kann derzeit nicht beurteilt werden.	ST	2+	[160] ; [161] ; [162] ; [163]
7.31	Wenn der Patient eine Therapiepause wünscht, soll er über die Konsequenzen und die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung aufgeklärt werden.		EK	

8 Lokale Metastasentherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.1 Allgemeines Vorgehen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.1	Beim Auftreten von Metastasen sollte das weitere Procedere interdisziplinär diskutiert werden.		EK	
8.2	Bei synchron metastasierten Patienten mit einem guten Performance Status (ECOG 0-1) sollte der Primärtumor operativ entfernt werden.	B	1++,3	[164]; [165]; [166]

8.2 Stellenwert lokaler Therapien in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Lokalisation der Metastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.3	Bei metachroner Metastasierung sollten solitäre Befunde lokal therapiert werden. Bei kurativer Intention und kompletter Resektabilität sollte unabhängig vom Organsystem eine Operation erwogen werden. Zu Hirnmetastasen siehe auch Empfehlung in Kapitel 8.3.3	B	3	[167]; [168]; [169]; [170]; [171]; [172]; [173]; [174]; [175]; [176]; [177]
8.4	Bei metachroner metastasierung sollten solitäre Befunde lokal therapiert werden. Für operatives Vorgehen: [167], [168], [169] Für Radiotherapie: [177], [170], [171], [172], [173], [173], [174], [175], [176]	B	3	[168]; [169]; [170]; [171]; [172]; [173]; [174]; [175]; [176]; [178]; [179]
8.5	Bei einer Oligometastasierung in einem Organsystem und nicht komplett resektablen Metastasen oder Inoperabilität des Patienten sollte entweder eine hochdosierte externe Radiotherapie oder eine Radiochirurgie/ Stereotaktische Radiotherapie durchgeführt werden. Hierbei soll mit dem Patienten die Morbidität der Radiotherapie besprochen und ein eventueller Überlebensvorteil individuell abgewogen werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.6	Treten metachron mehrere Metastasen in nur einem Organsystem auf, sollte eine lokale Behandlung geprüft werden.	B	3	[167] ; [168] ; [169] ; [170] ; [171] ; [172] ; [173] ; [174] ; [175] ; [176] ; [177]
8.7	Der Stellenwert der lokalen Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen ist unklar.	ST	3	[176] ; [178] ; [177]

8.3 Vorgehen bei speziellen Metastasenlokalisationen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.3.1 Lungenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.8	Resektable Lungenmetastasen sollten wegen der häufigen lymphogenen Metastasierung mit einer systematischen Lymphknotendissektion reseziert werden.	B	3	[180] ; [181]
8.9	Die Lungenmetastasektomie sollte offen erfolgen mit der Möglichkeit der Lungenpalpation.	B	3	[182] ; [183] ; [184]
8.10	Nur bei kleinen, singulären, günstig gelegenen Lungenmetastasen oder zu diagnostischen Zwecken kann die VATS erfolgen.	0	3	[185]
8.11	Eine sekundäre Resektion von Lungenmetastasen nach zielgerichteter Systemtherapie kann erfolgen, wenn dann eine R0-Resektion zu erwarten ist.		EK	

8.3.2 Knochenmetastasen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.3.3 Hirnmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.12	Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und intrakranieller Oligometastasierung soll die Indikation für eine stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden.	A	3	[192]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.13	Bei Patienten mit limitierter Hirnmetastasierung und günstigem Risikoprofil (keine progressive extrakranielle Tumoraktivität) soll eine Radiochirurgie/stereotaktische Radiotherapie ohne anschließende Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden. Die Ganzhirnbestrahlung sollte erst als Salvage-Therapie bei Auftreten multipler Hirnmetastasen angewendet werden. Die Vor- und Nachteile einer WBRT sollen individuell mit dem Patienten besprochen werden.	A	3	[193] ; [194]

Tabelle 6: RPA-Klassen und Prognoseschätzung nach Gaspar et al.

RPA-Klasse	Karnofsky-Performance Index	Alter	Erkrankung	Medianes Überleben in Monaten
1	70-100	<65	Kontrollierter Primärtumor und keine extrakraniellen Metastasen	7.2
2	70-100	Entweder >65	Oder unkontrollierter Primärtumor	4.2
3	<70	alle Altersklassen und Erkrankungs-stadien		2.3

Tabelle 7: GPA-/Sperduto-Index für Summenschorebildung

Kriterien	GPA-Index		
	0 Punkte	1/2 Punkt	1 Punkt
Alter	>60	50-59	<50
Karnofsky-Performance Index	<70	70-80	90-100
Hirnmetastasen	n>3	n=2	n=1
Extrakranielle Erkrankung	vorhanden		keine

Tabelle 8: GPA-/Sperduto-Index und Prognose

GPA-Index	Medianes Überleben in Monaten
0-1 Punkte	2.6
1.5-2.5 Punkte	3.8
3 Punkte	6.9
3.5-4 Punkte	11

8.3.4 Lebermetastasen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.3.5 Pankreasmetastasen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.4 Stellenwert der perioperativen Systemtherapie bei Metastasen Chirurgie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.14	Zur perioperativen Systemtherapie im Zusammenhang mit einer geplanten Metastasenresektion gibt es keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien.		EK	

9 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

9.1 Neoadjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.1	In der nicht-metastasierten Situation soll vor Primärtumorresektion keine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden.			EK
9.2	Der Effekt einer neoadjuvanten Therapie auf die Volumenreduktion des Primärtumors oder eines Cava-Thrombus ist klinisch nicht relevant. LoE 3: [195], [196], [197], [198], [199] LoE 2+: [200] LoE 2-: [201], [202], [203], [204], [205]	ST	2+	[201]; [202]; [203]; [195]; [196]; [197]; [198]; [199]; [200]; [204]; [205]
9.3	Eine neoadjuvante Therapie soll nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.	A	2+	[206]; [207]; [208]; [209]

9.2 Adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.4	Eine postoperative Strahlentherapie soll nicht durchgeführt werden.	A	1++	[210]; [211]
9.5	Eine zielgerichtete Therapie mit VEGFR-TKIs soll nicht durchgeführt werden.	A	1++	[212]; [213]
9.6	Eine adjuvante Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab sollte bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit intermediär-hohem und hohem Risiko, wie in der Studie definiert, durchgeführt werden. Es liegen noch keine validen Gesamtüberlebensdaten vor.			EK
9.7	Eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab kann bei oligotop metastasierten Patienten mit dokumentiert stabiler Erkrankung nach Resektion von Primärtumor und Metastasen durchgeführt werden. Es liegen aber noch keine validen Gesamtüberlebensdaten vor.	0	1-	[214]

10 Nicht-Klarzellige Nierenzellkarzinome

10.1 Pathologie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.1	Die histopathologische Klassifikation der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome soll nach der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation vorgenommen werden.		EK	
10.2	Zur histopathologischen Klassifikation des nccRCC entsprechend der WHO-Klassifikation sollten, wenn notwendig, immunhistochemische und ggf. molekularpathologische Untersuchungen der Tumoren erfolgen.		EK	
10.3	Bei Verdacht auf eine hereditäre Ursache des nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine humangenetische Beratung erfolgen.		EK	

Tabelle 9: WHO Klassifikation der Nierenzellkarzinome 2016

Entität	Häufigkeit (%)	Molekulare Charakteristika
Klarzelliges RCC	75	VHL, KDM6A/UTX, KDM5C/JARID1C, SETD2, PBRM1, BAP1, HIF1A, SQSTM1
Papilläres RCC	10–15	MYC, teilweise MET, VHL, FHIT, gelegentlich TERT-Promotor, CDKN2A, SETD2, TDE3, NRF2-ARE-Signalweg
Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom	5	MET, PTEN, ERBB4 und STK11
Chromophobes RCC	5	p53- und TP53-Zielgene, gelegentlich PTEN; PPARC1A, MT-ND5
Ductus-Bellini-Karzinom	1	ERBB2/HER2, NF2, SETD2, CDKN2A
Medulläres RCC	1	ABL und BCR (selten)
MiTF (Translokationskarzinom der Niere)	1	Unterschiedliche Translokationen, TFE, TFE-Zielgene, MET, TFEB
Multilokuläres zystisches Nierenneoplasma mit niedrigem malignem Potenzial	<=1	Häufig VHL
Hereditäre Leiomyomatosis mit RCC (FH-defizientes RCC)	<=1	Keimbahn- oder somatische Mutation der Fumarathydratase
Succinatdehydrogenase-(SDHB-) defizientes RCC	<=1	SDHA/B/C/D-Keimbahnmutation
Tubulozystisches RCC	<=1	Teilweise FH-Verlust und -Mutation
Erworbenes mit zystischer Nierenerkrankung assoziiertes RCC	<=1	Unklar
Eosinophiles solid-zystisches RCC (ESC)	<= 1	Mutationen in Genen des mTOR-Signalwegs (TSC1/2, mTOR)
Eosinophiles RCC, NOS (LOT, HOT)	1-2	Mutationen in Genen des mTOR-Signalwegs (TSC1/2, mTOR)
NKZ, nicht klassifiziert	<1	Unklar
Quelle: [215]		

Tabelle 10: Hereditäre Syndrome mit unterschiedlichen Nierenzellkarzinomen

Syndrome	Gen	Art des Nierentumors
Von Hippel-Lindau-Syndrome	<i>VHL</i>	Multiple, oft bilaterale klarzellige RCC, häufig zystisch
Papilläres RCC-Syndrome (RCCP1)	<i>MET</i>	Multiple, bilaterale papilläre RCC (G1-2)
<i>BAP1</i> -Tumor Prädispositionssyndrom	<i>BAP1</i>	Klarzelliges RCC
Rhabdoidtumor-Prädispositionssyndrom (RTPS)	<i>SMARCB1</i> , <i>SMARCA4</i>	SMARCB1/INI-defizientes RCC, rhabdoide Tumoren
Hereditäre Leiomyomatosis und RCC (HLRCC)	<i>FH</i>	Fumarathydratase-defizientes RCC
Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom		Papilläres RCC, Onkozytom
Birt-Hogg-Dubé-Syndrome	(<i>BDH</i>) <i>FCLN</i>	Multiple chromophobes RCC, Hybrid chromophob/onkozytärer Tumor, papilläres RCC
Tuberöse Sklerose	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	Multiple, bilaterale Angiomyolipome, Lymphangioliomyomatosis (LAM), selten RCC mit unterschiedlicher Histologie, eosinophiles, solides und zystisches (ESC) RCC, Nierenzysten
PTEN-Hamartoma Tumorssyndrome (PHTS)/ Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrome (BRRS)/Cowden-Syndrom	<i>PTEN</i> , <i>AKT1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>SEC23B</i>	RCC, verschiedene histologische Subtypen
Succinatdehydrogenase (SDH)-Defizienz	<i>SDHA/B/C/D</i>	Succinatdehydrogenase (SDH)-defizientes RCC
Hyperparathyreoidismus-Kiefergelenk-Tumorsyndrome	<i>HRPT2</i>	Gemischter epithelialer und Stromatumor (MEST), papilläres RCC

10.2 Therapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.4	Das diagnostische und operative Vorgehen sowie die Nachsorge soll analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen erfolgen.			EK
10.5	Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome gibt es keine entitätsbezogenen Standards.			EK
10.6	Bei metastasierten nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen soll keine alleinige Zytokin-basierte Therapie durchgeführt werden.	A	1-	[216]
10.7	Die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome sollen außerhalb von Studien mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen behandelt werden.	A	1+	[217]; [218]; [143]; [219]; [220]; [221]; [222]; [223]; [224]; [146]
10.8	Im Falle einer Monotherapie sollten bei metastasiertem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom TKI-Inhibitoren, präferenziell Sunitinib, eingesetzt werden.	B	1+	[225]; [226]; [227]; [158]
10.9	mTOR-Inhibitoren können beim chromophoben Nierenzellkarzinom als Alternative eingesetzt werden.			EK
10.10	Tyrosinkinase-Inhibitoren können beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen eingesetzt werden.	0	2-	[228]; [229]; [230]; [225]; [226]; [227]; [231]; [158]
10.11	Metastasierte Nierenzellkarzinome mit sarkomatoidem Anteil sollen analog der klarzelligen Nierenzellkarzinome mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination behandelt werden.			EK

11 Palliative Lokalthherapie

11.1 Palliative Radiotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.1	<p>Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Hirn-/Knochenmetastasen, spinaler Kompression und anderen symptomatischen Metastasen soll die Indikation für eine palliative Strahlentherapie geprüft werden.</p> <p>Knochenmetastasen und spinale Kompression: Leitlinienadaptation: [177], [232], Literatur: [233], [234], [235], [236], [237] Multiple Hirnmetastasen: Leitlinienadaptation: [177], Literatur: [238], [239], [240]</p>	A	2	[233]; [232]; [234]; [235]; [236]; [237]; [238]; [239]; [240]; [177]
11.2	<p>Wenn es ausschließlich um die Behandlung von lokalen Beschwerden geht, sollte eine palliative Radiotherapie (abhängig von der Ausbreitung/dem Ausmaß der Metastasierung und dem Allgemeinzustand des Patienten) durchgeführt werden.</p> <p>Leitlinienadaptation: [177] Literatur: Level 2: B [241], [242], [243], [244], [245], [246], [247], [248], [249]</p>	B	4	[241]; [242]; [243]; [244]; [245]; [246]; [247]; [248]; [249]; [177]
11.3	<p>Bei einer palliativen Bestrahlung von Patienten mit begrenzter Prognose sollten Kurzzeitkonzepte (z. B. 1 x 8 Gy oder 5 x 4 Gy) angewendet werden. Ist dahingegen von einem längeren Überleben (> 6 Monate) auszugehen, sollte ein Bestrahlungsschema mit höherer Intensität und/oder Dosierung verwendet werden (z. B. 10 x 3 Gy).</p> <p>Leitlinienadaptation: [177] Literatur: [250]</p>	B	4	[250]; [177]

11.1.1 Knochenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.4	<p>Bei Frakturrisiko oder instabiler Fraktur sollte eine stabilisierende Chirurgie vor einer Radiotherapie erwogen werden.</p>	B	4	[251]; [177]

11.1.2 Spinale Kompression

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.5	<p>Bei Patienten mit einer relativ günstigen Prognose und einer Myelonkompression infolge einer begrenzten Wirbelkörpermetastasierung (z. B. maximal 3 Wirbel, nicht spezifisch für das Nierenzellkarzinom) sollte einer chirurgischen Dekompression mit anschließender Radiotherapie (10 x 3 Gy) gegenüber einer alleinigen Radiotherapie der Vorzug gegeben werden.</p> <p>Leitlinienadaptation: [177] Literatur: [251], [233], [237]</p>	B	2	[251] ; [233] ; [237] ; [177]

11.1.3 Multiple Hirnmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.6	Bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen und multiplen (> 4 Hirnmetastasen) und mäßigem bis gutem Karnofsky-Index wird eine Bestrahlung des gesamten Gehirns empfohlen.	B	2	[177]
11.7	Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit > 4 Hirnmetastasen und einem Karnofsky-Performance-Index von mindestens 60-70 % durch die Ganzhirnbestrahlung weniger metastasenbedingte Beschwerden auftreten.	ST	3	[252] ; [253] ; [254] ; [177]
11.8	Das mediane Überleben von unbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen beträgt einen Monat, mit Kortikosteroiden 2 Monate und nach Behandlung mit WBRT 3-6 Monate.	ST	2	[255] ; [256]

12 Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien

12.1 Supportive Therapie

12.1.1 Therapie tumorbedingter Symptome

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

12.1.2 Häufige Probleme in der supportiven Betreuung von Patienten mit Nierenzellkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
12.1	Zur palliativen Therapie von ossären Metastasen stehen neben der medikamentösen analgetischen Therapie die lokale Radiotherapie und/oder eine chirurgische Intervention zur Verfügung.	ST	1++	[257] ; [258]
12.2	Zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen bei ossären Metastasen sollten Bisphosphonate oder der monoklonale Antikörper Denosumab in Kombination mit Calcium und Vitamin D3 eingesetzt werden.	B	1-	[259] ; [258] ; [260] ; [261] ; [262] ; [263] ; [264] ; [265]
12.3	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll eine zahnärztliche Untersuchung und evtl. zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung in Mundhygiene vor Beginn der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab erfolgen.	A	3	[260] ; [262] ; [263]

12.1.3 Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
12.4	Zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms bei Krebspatienten soll ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie durchgeführt werden.	A	1++	[266] ; [267] ; [268] ; [269] ; [270] ; [271] ; [272] ; [273] ; [274] ; [275] ; [276] ; [277] ; [278] ; [279] ; [280] ; [281] ; [282]

12.1.4 Nebenwirkungsmanagement

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

12.1.5 Nebenwirkungsmanagement - Checkpointinhibitortherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

12.1.6 Empfehlungen zur Palliativversorgung und zur Behandlung am Lebensende von Patienten mit Nierenzellkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
12.5	Nierenzellkarzinompatienten sollen Zugang zu Informationen über Hospiz- und Palliativangebote erhalten.		EK	
12.6	Der palliativmedizinische Behandlungsbedarf sollte bei Nierenzellkarzinom-patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wiederholt ermittelt werden.		EK	
12.7	Nierenzellkarzinompatienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sollen bedarfsorientiert palliativmedizinisch mitbetreut werden.		EK	
12.8	Tumorspezifische Medikamente und Maßnahmen sollen in der Sterbephase beendet werden.		EK	
12.9	Die Behandlung am Lebensende soll sich an körperlichen Symptomen und psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnissen und Problemstellungen der Nierenzellkarzinompatienten sowie ihrer nahestehenden Bezugspersonen orientieren.		EK	

12.2 Komplementäre Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
12.10	Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und alternativen Therapien befragt werden.		EK	
12.11	Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden.		EK	

Details zu diesem Kapitel (Aussagen zu Akupunktur, Meditation, Homöopathie, Misteltherapie, Hyperthermie, Beratung) können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Siehe zum Thema auch die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#)

13 Rehabilitation und Nachsorge

13.1 Rehabilitation nach Akuttherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
13.1	Allen Patienten soll nach lokaler Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine fachspezifische Rehabilitation in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB)/ Anschlussrehabilitation (ARH, AR) angeboten werden.		EK	
13.2	Bei fortbestehenden Beschwerden sollen die Patienten über weitere Rehabili-tationsmaßnahmen aufgeklärt werden.		EK	
13.3	Auch Patienten mit systemischer Erkrankung können von der fachspezifischen Rehabilitation profitieren.		EK	
13.4	Die Rehabilitation sollte entsprechend der Komorbidität der Patienten multi-disziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.		EK	
13.5	Patienten mit Nierenzellkarzinom soll im Zuge einer Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbei-tung sowie eine sozialmedizinische Beratung angeboten werden.		EK	
13.6	Patienten mit Nierenzellkarzinom soll im Rahmen einer Rehabilitationsmaß-nahme eine zielgerichtete Physiotherapie und bei Einschränkungen der Funktionsfähigkeit eine Ergotherapie angeboten werden.		EK	

13.2 Nachsorge nach Lokaltherapie des Primärtumors im nicht fernmetastasierten Stadium

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
13.7	Die Nachsorge nach Primärtumortherapie im nicht fernmetastasierten Stadium soll risikoadaptiert erfolgen.		EK	
13.8	Neben der pT- und der pN-Kategorie sowie dem Grading definieren Art der Therapie (Resektion vs. ablativ Techniken) und R-Status die Zuordnung in verschiedene Risikogruppen hinsichtlich der Nachsorge.		EK	
13.9	Zur risikoadaptierten Nachsorge von Patienten nach Lokaltherapie des nicht fern-metastasierten Nierenzellkarzinoms sollten angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Untersuchung • Bestimmung von Laborparametern • Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens/ Beckens und CT des Thorax unter Einbeziehung des Knochenfensters • Sonographie 		EK	
13.10	Das PET/CT, Schädel-CT und -MRT, konventioneller Röntgen-Thorax sowie die Knochenszintigraphie haben in der Routine-Nachsorge von asymptomatischen Patienten keinen Stellenwert.		EK	

Tabelle 11: Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation eines Nierenzell-karzinoms

Risikogruppe	Charakteristika
Low risk (geringes Risiko)	pT1a/b cN0 cM0 G1-2
Intermediate risk (mittleres Risiko)	pT1a/b cN0 cM0 G3 pT2 c/pN0 cM0 G1-2 ablativ Therapie bzw. R1-Situation eines ansonsten low risk Karzinoms
High risk (hohes Risiko)	pT2 c/pN0 cM0 G3 pT3-4 u./o. pN+

Tabelle 12: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko

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

Tabelle 13: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko

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

Tabelle 14: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit hohem Rezidivrisiko

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

14 Psychoonkologische Aspekte

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
14.1	Patienten und ihre Zugehörigen sollen im gesamten Krankheits- und Behandlungs-verlauf bedarfsorientiert Zugang zu adäquaten Informationen und aufklärenden Gesprächen haben.		EK	
14.2	Das niederschwellige Angebot einer psychosozialen Beratung, Begleitung und Behandlung sollte allen Betroffenen und ihren Zugehörigen in jeder Phase der Erkrankung, auch langfristig, zur Verfügung stehen.		EK	
14.3	Während des gesamten Krankheitsverlaufes sollte das psychosoziale Befinden der Patienten regelmäßig erfasst werden.		EK	

15 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [\[283\]](#), [\[284\]](#). Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Onkologischen Leitlinienprogramms erstellt [\[284\]](#). Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienen alle starken (Empfehlungsstärke A, „soll“) Empfehlungen der Leitlinie sowie die Ergebnisse der nationalen/internationalen QI-Recherche. Die Liste der Qualitätsindikatoren, die für das Nierenzellkarzinom definiert wurden, können der Langversion entnommen werden.

16 Anhang

16.1 Übersicht der Änderungen in Version 4

Tabelle 15: Übersicht der Änderungen in Version 4

Version 3.0	Version 4.0	Änderung
	3.3	neu 2022
	<p>Eine sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) ist ein Risikofaktor für das Nierenzellkarzinom</p> <p>Das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms nach sehr hoher Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) kann bei Erfüllung der versicherungsrechtlichen Voraussetzungen als Berufserkrankung anerkannt werden.</p>	
7.5	7.5	modifiziert 2022
Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC Risiko (günstig, intermediär oder schlecht) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.	Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC Risiko (günstig, intermediär oder ungünstig) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.	
7.6	7.6	modifiziert 2022
Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll bei allen Risikogruppen eine der folgenden Kombinationstherapien eingesetzt werden: ·Nivolumab plus Cabozantinib	

Version 3.0	Version 4.0	Änderung
	<ul style="list-style-type: none"> ·Pembrolizumab plus Axitinib ·Pembrolizumab plus Lenvatinib (alphabetische Reihenfolge)	
7.7	7.7	modifiziert 2022
Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom sollte die Kombination Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom sollte bei allen Risikogruppen, wenn Kombinationen aus Empfehlung 7.6 nicht eingesetzt werden können, die Kombination Avelumab plus Axitinib gegeben werden.	
7.8	7.8	modifiziert 2022
Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko soll die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	
7.9	7.9	modifiziert 2022
Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko Bevacizumab + INF, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib verwendet werden	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, soll eine risikobasierte alternative Therapie angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> ·Bei Patienten mit günstigem Risiko: Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib ·Bei Patienten mit intermediärem Risiko: Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib 	

Version 3.0	Version 4.0	Änderung
	·Bei Patienten mit ungünstigem Risiko: Cabozantinib oder Sunitinib (alphabetische Reihenfolge).	
7.19	7.16	modifiziert 2022
Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab+Axitinib oder Avelumab + Axitinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungstatus beachten*).	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab+Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungstatus beachten*).	
	*Bei Sunitinib, Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus deckt der Zulassungstext diese Indikation ab.	
7.25	7.22	modifiziert 2022
Patienten, die eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten, sollen auch nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden.	Patienten, die eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten, sollen auch nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese in Abhängigkeit der Schwere therapiert werden.	
	9.4	neu 2022
	Eine postoperative Strahlentherapie soll nicht durchgeführt werden.	
	9.5	neu 2022

Version 3.0	Version 4.0	Änderung
	Eine zielgerichtete Therapie mit VEGFR-TKIs soll nicht durchgeführt werden.	
9.4	9.6	modifiziert 2022
Eine adjuvante Immuntherapie oder Vakzinierungstherapie soll nicht durchgeführt werden.	Eine adjuvante Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab sollte bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit intermediär-hohem und hohem Risiko, wie in der Studie definiert, durchgeführt werden. Es liegen noch keine validen Gesamtüberlebensdaten vor.	
9.4	9.7	modifiziert 2022
Eine adjuvante Immuntherapie oder Vakzinierungstherapie soll nicht durchgeführt werden.	Eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab kann bei oligotop metastasierten Patienten mit dokumentiert stabiler Erkrankung nach Resektion von Primärtumor und Metastasen durchgeführt werden. Es liegen aber noch keine validen Gesamtüberlebensdaten vor.	
	10.1	neu 2022
	Die histopathologische Klassifikation der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome soll nach der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation vorgenommen werden.	
	10.2	neu 2022

Version 3.0	Version 4.0	Änderung
	Zur histopathologischen Klassifikation des nccRCC entsprechend der WHO-Klassifikation sollten wenn notwendig immunhistochemische und ggf. molekularpathologische Untersuchungen der Tumoren erfolgen.	
	10.3	neu 2022
	Bei Verdacht auf eine hereditäre Ursache des nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine humangenetische Beratung erfolgen.	
	10.4	neu 2022
	Das diagnostische und operative Vorgehen sowie die Nachsorge soll analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen erfolgen.	
	10.5	neu 2022
	Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome gibt es keine entitätsbezogenen Standards.	
	10.6	neu 2022
	Bei metastasierten nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen soll keine alleinige Zytokin-basierte Therapie durchgeführt werden.	
	10.7	neu 2022

Version 3.0	Version 4.0	Änderung
	Die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome sollen außerhalb von Studien mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen behandelt werden.	
	10.8	neu 2022
	Im Falle einer Monotherapie sollten bei metastasiertem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom TKI-Inhibitoren, präferenziell Sunitinib, eingesetzt werden.	
	10.9	neu 2022
	mTOR-Inhibitoren können beim chromophoben Nierenzellkarzinom als Alternative eingesetzt werden.	
	10.10	neu 2022
	Tyrosinkinase-Inhibitoren können beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen eingesetzt werden.	
	10.11	neu 2022
	Metastasierte Nierenzellkarzinome mit sarkomatoidem Anteil sollen analog der klarzelligen Nierenzellkarzinome mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination behandelt werden.	

16.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

16.2.1 Koordination

Prof. Dr. Christian Doehn, Lübeck, Urologikum Lübeck
Prof. Dr. Susanne Krege, Essen, Kliniken Essen Mitte

Leitliniensekretariat (Organisation, Management, Sekretariat):

Frau Heidrun Rexer (MeckEvidence, Schwarz)

16.2.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 16: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Lothar Bergmann PD Dr. Thomas Gauler Prof. Dr. Viktor Grünwald
Arbeitsgemeinschaft Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie (AOT)	Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Theodor Klotz PD Dr. Sebastian Fetscher
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AG PriO)	Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)	Dr. Andreas Ihrig
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Dr. Steffen Appold
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der DGU e.V. (AKR)	Dr. Ingo Knop
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	PD Dr. Martin Raida Prof. Dr. Chris Protzel
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Christian Wittekind

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AUO)	Prof. Dr. Jürgen Gschwend Prof. Dr. Jens Bedke
Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen in der DKG (AET)	PD Dr. Reiner Caspari
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Holger Moch
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)	Prof. Dr. Oliver Micke
Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BvDU)	Dr. Bernt Göckel-Beining
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e.V. (BNHO)	Dr. Gerald Gehbauer
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Holger Moch
Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e.V.	Christiane Maschek
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. Klaus Golka
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Jochen Decker
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. Lothar Bergmann PD Dr. Thomas Gauler Prof. Dr. Viktor Grünwald
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Prof. Dr. Kerstin Amann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Jörg Kotzerke
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Björn Volkmer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Holger Moch
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Juliane Hörner-Rieber

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt PD Dr. Steffen Welter
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	Prof. Dr. Susanne Krege Prof. Dr. Christian Doehn
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Peter Hallscheidt
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Reina Tholen†
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Axel Bex Dr. Zoltan Varga Prof. Dr. Hans Roland Dürr Dr. Ekkehard Ost Prof. Dr. Heiko Wunderlich Prof. Dr. Marcus Schenck PD Dr. Philipp Ivanyi Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N)	PD Dr. Bernhard Brehmer Prof. Dr. Christian Eichelberg PD. Dr. Manfred Johannsen PD Dr. Jon Jones Prof. Dr. Max Scheulen Prof. Dr. Michael Staehler Prof. Dr. Steffen Weikert Prof. Dr. Kerstin Junker Prof. Dr. Jan Roigas Prof. Dr. Barbara Seliger Prof. Dr. Stefan Siemer Prof. Dr. Thomas Steiner
Methodik, Koordination	Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer Dr. Monika Nothacker Dr. Markus Follmann Dr. Franziska Wolff Heidrun Rexer
Selbsthilfegruppe Nierenkrebs-Netzwerk Deutschland e.V.	Sandra Wacker
Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.	Dagmar Rath

Die Arbeitsgemeinschaft Chirurgische Onkologie (CAO) der Deutschen Krebsgesellschaft wurde ebenfalls angefragt, benannte aber keinen Vertreter.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste beratend beteiligt.

Für die Bearbeitung der unterschiedlichen Themenkomplexe wurden insgesamt elf Arbeitsgruppen gebildet. Die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

16.2.3 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

- Frau H. Rexer, MeckEvidence (Organisation, Management, Sekretariat)

16.2.4 Arbeitsgruppen

Tabelle 17: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1-Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	Prof. Dr. Steffen Weikert PD Dr. Reiner Caspari, Dr. Bernt Göckel-Beining, Dr. Christoph Stoll, Prof. Dr. Kerstin Junker, Dagmar Rath
AG 10-Rehabilitation und Nachsorge, Versorgungsstrukturen	Prof. Dr. Thomas Steiner PD Dr. Bernhard Brehmer, PD Dr. Sebastian Fetscher, PD Dr. Martin Raida, Dr. Gerald Gehbauer, Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Dr. Ingo Knop
AG 11-Psycho-onkologische Aspekte	Dr. Kinga Máthé Ulrike Ritterbusch, Kerstin Paradies
AG 12-Qualitätsindikatoren	Dr. Markus Follmann, Ulrike Ritterbusch, Prof. Dr. Stefan Siemer, Prof. Dr. Birgit van Oorschot, Prof. Dr. Oliver Micke, PD. Dr. Manfred Johannsen, PD Dr. Simone Wesselmann
AG 13 - Erbliche Nierentumoren	Prof. Dr. Jochen Decker Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Kerstin Junker, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller, Dagmar Rath, Prof. Dr. Stefan Siemer
AG 2-Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular)	Prof. Dr. Kerstin Junker Prof. Dr. Kerstin Amann, Prof. Dr. Christian Eichelberg, Prof. Dr. Peter Hallscheidt, Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Holger Moch, Prof. Dr. Barbara Seliger, Prof. Dr. Christian Wittekind, Christiane Maschek, Prof. Dr. Heiko Wunderlich, Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Prof. Dr. Glen Kristiansen

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 3-Active Surveillance und Watchful Waiting, Fokale Therapie (Radiofrequenzablation, Kryoablation)	PD Dr. Jon Jones Prof. Dr. Christian Doehn, Prof. Dr. Peter Hallscheidt, Prof. Dr. Jan Roigas, Prof. Dr. Thomas Steiner, Prof. Dr. Heiko Wunderlich, Dr. Steffen Appold, Dagmar Rath
AG 4-Organgerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, Roboter-gestützt), Lymph-adenektomie, Adrenalektomie	Prof. Dr. Stefan Siemer Prof. Dr. Jens Bedke, Prof. Dr. Christian Eichelberg, PD Dr. Jon Jones, Prof. Dr. Steffen Weikert, Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Dagmar Rath
AG 5-Systemtherapie: First-Line Therapie, Second-Line Therapie, Sequenztherapie, Kombinationstherapien	Prof. Dr. Viktor Grünwald PD Dr. Bernhard Brehmer, Prof. Dr. Lothar Bergmann, PD Dr. Thomas Gauler, Dr. Gerald Gehbauer, Prof. Dr. Jürgen Gschwend, PD. Dr. Manfred Johannsen, Prof. Dr. Theodor Klotz, Prof. Dr. Michael Staehler, Dr. Kinga Máthé, Prof. Dr. Chris Protzel, Prof. Dr. Marcus Schenck
AG 6-Bedeutung der Primärtumorentfernung, Stellenwert lokaler Therapien in der metastasierten Situation	Prof. Dr. Michael Staehler Prof. Dr. Jens Bedke, PD Dr. Bernhard Brehmer, Prof. Dr. Susanne Krege, Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt, Prof. Dr. Joachim Schirren, Prof. Dr. Axel Bex, Prof. Dr. Juliane Hörner-Rieber, Dr. Zoltan Varga, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller
AG 7-Neo-adjuvante Therapie, Adjuvante Therapie	Dr. Thomas Gauler Prof. Dr. Christian Doehn, Prof. Dr. Frank Grünwald, Prof. Dr. Susanne Krege, Prof. Dr. Max Scheulen, Prof. Dr. Axel Bex, Dr. Zoltan Varga, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller
AG 8-Palliative Radiotherapie	Prof. Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Oliver Micke, Dr. Zoltan Varga, Dr. Steffen Appold, Prof. Dr. Juliane Hörner-Rieber, Prof. Dr. Theodor Klotz
AG 9-Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien	PD. Dr. Manfred Johannsen Dr. Gerald Gehbauer, Prof. Dr. Theodor Klotz, PD Dr. Martin Raida, Dr. Christoph Stoll, Prof. Dr. Björn Volkmer, Prof. Dr. Birgit van Oorschot, Reina Tholen†
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

16.2.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei bzw. ab 2018 drei Patientenvertretern erstellt.

Die Patientenvertreter waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

16.3 Grundlagen der Methodik

16.3.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in nachfolgender Tabelle aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias).
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist.
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

16.3.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [285]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 16.2.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in der unten aufgeführten Tabelle den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 16.3.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe 16.3.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe die nachfolgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 18: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

Tabelle 19: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

16.3.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im

Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

16.3.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen, die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet. Die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle zur Empfehlungsgraduierung (siehe oben).

17 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms.....	33
---	----

18 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	11
Tabelle 2: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe (nach Heng 2013)	30
Tabelle 3: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie.....	30
Tabelle 4: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie.....	31
Tabelle 5: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie	32
Tabelle 6: RPA-Klassen und Prognoseschätzung nach Gaspar et al.	38
Tabelle 7: GPA-/Sperduto-Index für Summensecorebildung	38
Tabelle 8: GPA-/Sperduto-Index und Prognose	39
Tabelle 9: WHO Klassifikation der Nierenzellkarzinome 2016	42
Tabelle 10: Hereditäre Syndrome mit unterschiedlichen Nierenzellkarzinomen	43
Tabelle 11: Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation eines Nierenzell-karzinoms	50
Tabelle 12: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko.....	51
Tabelle 13: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko	51
Tabelle 14: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit hohem Rezidivrisiko.....	52
Tabelle 15: Übersicht der Änderungen in Version 4	54
Tabelle 16: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	60
Tabelle 17: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	63
Tabelle 18: Schema der Empfehlungsgraduierung	66
Tabelle 19: Konsensusstärke	66

19 Literaturverzeichnis

1. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;168:268-77. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544571>
2. Luo J, Margolis KL, Adami HO, Lopez AM, Lessin L, Ye W, et al. Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). *Am J Epidemiol*. 2007;166:752-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17615089>
3. Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*. 2004;108:115-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618625>
4. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006;118:728-38. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
5. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114:101-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523697>
6. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2008;8:387. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19108730>
7. Hu J, Ugnat AM, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer*. 2005;41:770-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763654>
8. Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 1993;4:101-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8481488>
9. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol*. 2003;13:245-51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684190>
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-78. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
11. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343:1305-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058675>
12. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer*. 2007;97:112-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519895>
13. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167:438-46. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>

14. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol.* 1999;149:521-30. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084241>
15. Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int.* 2005;67:647-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673312>
16. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer.* 1997;79:2171-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179064>
17. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2005;16:1099-106. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184476>
18. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sorensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1302-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812478>
19. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:119-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2787957>
20. Israel GM, Hecht E, Bosniak MA. CT and MR imaging of complications of partial nephrectomy. *Radiographics.* 2006;26:1419-29. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973773>
21. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, et al. Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. *Journal of computer assisted tomography.* 2004;28:333-339
22. Hallscheidt P, Schoenberg S, Schenk JP, Zuna I, Petirsch O, Riedasch G. [Multi-slice CT in the planning of nephron-sparing interventions for renal cell carcinoma: Prospective study correlated with histopathology]. *Röfo.* 2002;174:898-903. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101482>
23. Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181:486-90; discussion 491. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100567>
24. Prando A, Prando D, Prando P. Renal cell carcinoma: unusual imaging manifestations. *Radiographics.* 2006;26:233-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418254>
25. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *Journal of computer assisted tomography.* 2005;29:64-68. URL: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004728-200501000-00012>
26. Hupertan V, Roupert M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, et al. Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer.* 2006;107:2604-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075871>
27. Veeratterapillay R, Rakhra S, El-Sherif A, Johnson M, Soomro N, Heer R. Can the Kattan nomogram still accurately predict prognosis in renal cell carcinoma using the revised 2010 tumor-nodes-metastasis reclassification?. *Int J Urol.* 2012;19:773-6

28. Klatter T, Remzi M, Zigeuner RE, Mannweiler S, Said JW, Kabbinavar FF, et al. Development and external validation of a nomogram predicting disease specific survival after nephrectomy for papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;184:53-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478577>
29. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. 1997;10:537-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195569>
30. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:289-96
31. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:454-63
32. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:832-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681528>
33. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011;22:295-300. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657034>
34. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-9
35. Bamias A, Tzannis K, Beuselinck B, Oudard S, Escudier B, Diosynopoulos D, et al. Development and validation of a prognostic model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a European collaboration. *Br J Cancer*. 2013;109:332-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807171>
36. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, 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;14:141-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>
37. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Negrier S, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5443-50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828239>
38. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*. 2007;110:543-50
39. Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol*. 2002;13:1460-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196373>

40. Escudier B, Ravaud A, Negrier S, Szczylik C, Bellmunt J, Bracarda S. Update on AVOREN trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): efficacy and safety in subgroups of patients (pts) and pharmacokinetic (PK) analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26:Abstr 5025
41. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;98:2566-75. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669275>
42. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*. 2005;174:1759-63; discussion 1763. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217278>
43. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2530-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561319>
44. Karakiewicz PI, Sun M, Bellmunt J, Sneller V, Escudier B. Prediction of progression-free survival rates after bevacizumab plus interferon versus interferon alone in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of a nomogram to the Motzer criteria. *Eur Urol*. 2011;60:48-56. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190790>
45. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2003;92:901-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632843>
46. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*. 2005;104:1362-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599>
47. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, Epstein JI, Marshall FF, Kavoussi LR. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology*. 2001;58:141-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489682>
48. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:1649-57
49. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4559-66. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454113>
50. Zisman A, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Validation of the ucla integrated staging system for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3792-3
51. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*. 2005;174:466-72; discussion 472; quiz 801. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866>
52. Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer*. 2008;113:65-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473356>

53. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3316-22
54. Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ, Janzen NK, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol.* 2003;170:2221-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634383>
55. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Brunelli M, Cavalleri S, Martignoni G, et al. The 'Stage, Size, Grade and Necrosis' score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009;103:165-70
56. Hutterer GC, Patard JJ, Jeldres C, Perrotte P, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with distant metastases from renal cell carcinoma can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *BJU Int.* 2008;101:39-43
57. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, Ionescu C, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer.* 2007;121:2556-61
58. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55:287-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>
59. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol.* 2007;25:1316-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
60. Cindolo L, Chiodini P, Brookman-May S, De Cobelli O, May M, Squillacciotti S, et al. Assessing the accuracy and generalizability of the preoperative and postoperative Karakiewicz nomograms for renal cell carcinoma: results from a multicentre European and US study. *BJU Int.* 2013;112:578-84. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470199>
61. Tan MH, Li H, Choong CV, Chia KS, Toh CK, Tang T, et al. The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011;117:5314-24
62. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002;168:2395-400. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
63. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol.* 2010;57:102-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
64. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003;97:1663-71
65. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma at a single European center applying routine pathology. *J Urol.* 2011;186:1773-7

66. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108:901-7
67. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166:63-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
68. Novick A, Campbell S, Beldegrun A, Blute M, Chow G, Derweesh I, et al. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass. 2009;1-76
69. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118:997-1006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302>
70. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*. 2012;110:510-6
71. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;61:972-93
72. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;110:E737-43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107102>
73. Van Poppel H, Joniau S. Is surveillance an option for the treatment of small renal masses?. *Eur Urol*. 2007;52:1323-30
74. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. 2013
75. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;62:1097-117. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841673>
76. Xia L, Wang X, Xu T, Guzzo T. Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies Reporting Perioperative Outcomes of Robot-Assisted Partial Nephrectomy Versus Open Partial Nephrectomy. *J Endourol*. 2017;31(9):893-909. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305835/>
77. Cacciamani G, Gill T, Medina L, Ashrafi A, Winter M, Sotelo R, et al. Impact of Host Factors on Robotic Partial Nephrectomy Outcomes: Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2018;200(4):716-730. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730203/>
78. Grivas N, Kalampokis N, Larcher A, Tyrantzis S, Rha K, Ficarra V, et al. Robot-assisted versus open partial nephrectomy: comparison of outcomes A systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2019;71(2):113-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895768/>
79. Tsai S, Tseng P, Sherer B, Lai Y, Lin P, Wu C, et al. Open versus robotic partial nephrectomy: Systematic review and meta-analysis of contemporary studies. *Int J Med Robot*. 2019;15(1):e1963. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265760/>
80. Bragayrac L, Abbotoy D, Attwood K, Darwiche F, Hoffmeyer J, Kauffman E, et al. Outcomes of Minimal Invasive vs Open Radical Nephrectomy for the Treatment of Locally Advanced Renal-Cell Carcinoma. *J Endourol*. 2016;30(8):871-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203682/>

81. Golombos D, Chughtai B, Trinh Q, Mao J, Te A, O'Malley P, et al. Adoption of Technology and Its Impact on Nephrectomy Outcomes, a US Population-Based Analysis (2008-2012). *J Endourol.* 2017;31(1):91-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809567/>
82. Golombos D, Chughtai B, Trinh Q, Thomas D, Mao J, Te A, et al. Minimally invasive vs open nephrectomy in the modern era: does approach matter?. *World J Urol.* 2017;35(10):1557-1568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477204/>
83. Khan M, Patel R, Jain N, Balakrishnan A, Venkataraman M. Prospective analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal tumours more than 7 cm. *J Minim Access Surg.* 15(1):14-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582796/>
84. Lee H, Lee C, Yoo J, Sung H, Jeong B, Jeon S, et al. Comparisons of oncological outcomes and perioperative complications between laparoscopic and open radical nephrectomies in patients with clinical T2 renal cell carcinoma (≥7cm). *PLoS One.* 2018;13(1):e0191786. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364958/>
85. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol.* 2007;177:862-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
86. Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N, Nabi G. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surg Endosc.* 2011;25:3154-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21594741>
87. Jeong I, Khandwala Y, Kim J, Han D, Li S, Wang Y, et al. Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. *JAMA.* 2017;318(16):1561-1568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067427/>
88. Anele U, Marchioni M, Yang B, Simone G, Uzzo R, Lau C, et al. Robotic versus laparoscopic radical nephrectomy: a large multi-institutional analysis (ROSULA Collaborative Group). *World J Urol.* 2019;37(11):2439-2450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734072/>
89. Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am.* 1983;10:637-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6356550>
90. Raman JD, Raj GV, Lucas SM, Williams SK, Lauer EM, Ahrar K, et al. Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int.* 2010;105:496-500. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681900>
91. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi K, Bazzi WM, Patterson AL, Derweesh IH. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy-a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology.* 2012;80:865-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951008>
92. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Sassa N, Fujita T, Gotoh M. Effect of warm ischemia on renal function during partial nephrectomy: assessment with new 99mTc-mercaptoacetyl triglycine scintigraphy parameter. *Urology.* 2012;79:160-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070892>
93. Shao P, Qin C, Yin C, Meng X, Ju X, Li J, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *Eur Urol.* 2011;59:849-55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146917>
94. Wang L, Li M, Chen W, Wu Z, Cai C, Xiang C, et al. Is diameter-axial-polar scoring predictive of renal functional damage in patients undergoing partial nephrectomy? An evaluation using technetium Tc 99m ((9)(9)Tcm) diethylene-triamine-penta-acetic acid (DTPA) glomerular filtration rate. *BJU Int.* 2013;111:1191-8

95. Hillyer SP, Autorino R, Laydner H, Yang B, Altunrende F, White M, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for bilateral synchronous kidney tumors: single-institution comparative analysis. *Urology*. 2011;78:808-12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855967>
96. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrassamee K, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol*. 2013;189:1236-42
97. Lee S, Oh J, Hong SK, Lee SE, Byun SS. Open versus robot-assisted partial nephrectomy: effect on clinical outcome. *J Endourol*. 2011;25:1181-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21657825>
98. Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA, Ong AM, Allaf ME, Trock BJ, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol*. 2004;172:1264-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371820>
99. Kane CJ, Mitchell JA, Meng MV, Anast J, Carroll PR, Stoller ML. Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes. *Urology*. 2004;63:241-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972462>
100. Krane LS, Mufarrij PW, Manny TB, Hemal AK. Comparison of clamping technique in robotic partial nephrectomy: does unclamped partial nephrectomy improve perioperative outcomes and renal function?. *Can J Urol*. 2013;20:6662-7
101. Hillyer SP, Bhayani SB, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Tanagho Y, et al. Robotic partial nephrectomy for solitary kidney: a multi-institutional analysis. *Urology*. 2013;81:93-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153935>
102. Lane BR, Novick AC, Babineau D, Fergany AF, Kaouk JH, Gill IS. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol*. 2008;179:847-51; discussion 852. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221958>
103. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, 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
104. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;64:799-810. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>
105. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*. 2009;55:1171-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
106. Marszalek M, Carini M, Chlostka P, Jeschke K, Kirkali Z, Knuchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2012;61:757-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136987>
107. Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferriere JM, Bellec L, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2010;57:1080-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188458>
108. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*. 2009;181:35-41

109. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int.* 2007;99:286-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17155985>
110. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2010;57:466-71
111. Permpongkosol S, Colombo JR, Gill IS, Kavoussi LR. Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes. *J Urol.* 2006;176:2401-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085113>
112. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol.* 2008;179:2158-63
113. Khalifeh A, Kaouk JH, Bhayani S, Rogers C, Stifelman M, Tanagho YS, et al. Positive surgical margins in robot-assisted partial nephrectomy: a multi-institutional analysis of oncologic outcomes (leave no tumor behind). *J Urol.* 2013;190:1674-9
114. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant?. *Urology.* 2011;77:1400-3
115. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology.* 2010;75:277-80
116. Ray ER, Turney BW, Singh R, Chandra A, Cranston DW, O'Brien TS. Open partial nephrectomy: outcomes from two UK centres. *BJU Int.* 2006;97:1211-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686713>
117. Timsit MO, Bazin JP, Thiounn N, Fontaine E, Chretien Y, Dufour B, et al. Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. *Urology.* 2006;67:923-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635521>
118. Palermo SM, Dechet C, Trenti E, Mian C, Lodde M, Comploj E, et al. Cytology as an alternative to frozen section at the time of nephron-sparing surgery to evaluate surgical margin status. *Urology.* 2013;82:1071-5
119. Sterious SN, Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter D, Wameedh E, et al. Is there a benefit to frozen section analysis at the time of partial nephrectomy?. *Can J Urol.* 2013;20:6778-84
120. Hillyer SP, Yakoubi R, Autorino R, Isac W, Miocinovic R, Laydner H, et al. Utility of intraoperative frozen section during robot-assisted partial nephrectomy: a single institution experience. *J Endourol.* 2013;27:324-7
121. Hagemann IS, Lewis JS. A retrospective comparison of 2 methods of intraoperative margin evaluation during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181:500-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084870>
122. Venigalla S, Wu G, Miyamoto H. The impact of frozen section analysis during partial nephrectomy on surgical margin status and tumor recurrence: a clinicopathologic study of 433 cases. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11:527-36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871293>

123. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58:398-406. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633979>
124. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:612-24
125. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1976;38:2469-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1000477>
126. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:281-91. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859199>
127. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005;23:2763-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
128. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol.* 2005;48:593-600
129. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Swanson DA, Wood CG. Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008;112:1480-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240184>
130. Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, Hegele A, Rustemeier J, Timmesfeld N, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:799-805. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023595>
131. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer.* 2012;48:2347-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698386>
132. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol.* 2002;20:2376-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981011>
133. Herrmann E, Brinkmann OA, Bode ME, Bierer S, Kopke T, Bogemann M, et al. Histologic subtype of metastatic renal cell carcinoma predicts response to combined immunochemotherapy with interleukin 2, interferon alpha and 5-fluorouracil. *Eur Urol.* 2007;51:1625-31; discussion 1631-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113215>
134. Schrader AJ, Olbert PJ, Hegele A, Varga Z, Hofmann R. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options. *BJU Int.* 2008;101:1343-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241246>
135. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000;27:177-86. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596>
136. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:1928-35. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784634>
137. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs.* 2013;24:535-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552469>

138. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
139. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-81
140. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylk C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370:2103-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
141. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26:5422-8
142. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375:641-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
143. Motzer R, Alekseev B, Rha S, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289-1300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616314/>
144. Choueiri T, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon M, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657295/>
145. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>
146. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115
147. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277-1290. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562145>
148. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369:722-731. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>
149. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31:3791-3799. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019545>
150. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-125. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550566>
151. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>

152. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1814-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
153. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:917-927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>
154. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2016;17:e4-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758760>
155. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:552-62. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>
156. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-56. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
157. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2015;68:837-47. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25952317>
158. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:2765-72. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/32/25/2765.full.pdf>
159. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). *Eur J Cancer*. 2019;107:37-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30529901>
160. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:2505-12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636341>
161. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, Lyulko AA, Anischenko AA, Chacko RT, et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:1678-85
162. Johannsen M, Florcken A, Bex A, Roigas J, Cosentino M, Ficarra V, et al. Can tyrosine kinase inhibitors be discontinued in patients with metastatic renal cell carcinoma and a complete response to treatment? A multicentre, retrospective analysis. *Eur Urol*. 2009;55:1430-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950936>
163. Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:482-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231040>

164. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:1655-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759643>
165. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for R, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:966-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583750>
166. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004;171:1071-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
167. Kierney PC, van Heerden JA, Segura JW, Weaver AL. Surgeon's role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:345-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850534>
168. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:2261-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229>
169. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol.* 1999;35:197-203. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072620>
170. Wersaell PJ, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, Linder C, Lundell G, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2005;77:88-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972239>
171. Svedman C, Sandstrom P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, et al. A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2006;45:870-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982552>
172. Teh B, Bloch C, Galli-Guevara M, Doh L, Richardson S, Chiang S, et al. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J.* 2007;3:e6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21614267>
173. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol.* 2011;6:34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477295>
174. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1744-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489>
175. Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, Hasselle MD, Liau SL, Stadler WM, et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2013;36:589-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868242>
176. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e170-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694640>
177. Tumoren LWU. Renal cell carcinoma Nation-wide guideline, Version: 20. 2010

178. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117:2873-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048>
179. Tumoren LWU. Renal cell carcinoma Nation-wide guideline, Version: 20. 2010
180. Renaud S, Falcoz PE, Alifano M, Olland A, Magdeleinat P, Pages O, et al. Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: an 18 years of experience. *J Surg Oncol*. 2014;109:823-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619772>
181. Winter H, Meimarakis G, Angele MK, Hummel M, Staehler M, Hoffmann RT, et al. Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;184:1888-94. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846691>
182. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary?. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78:1910-1918
183. Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1696-700; discussion 1700-1. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619965>
184. Thoracoscopic or open surgery for pulmonary metastasectomy: an observer blinded study. 2014; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928676>
185. Greenwood A, West D. Is a thoracotomy rather than thoracoscopic resection associated with improved survival after pulmonary metastasectomy?. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2013;17:720-4
186. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1653-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12440625>
187. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma?. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:996-1003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734422>
188. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2005;48:77-81; discussion 81-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967255>
189. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:167-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591686>
190. Meimarakis G, Angele M, Staehler M, Clevert DA, Crispin A, Ruttinger D, et al. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. *Am J Surg*. 2011;202:158-67. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810496>
191. Kudelin N, Boeluekbas S, Eberlein M, Schirren J. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:265-70; discussion 270-1. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731615>

192. Schouten LJ, Rutten J, Huvencuers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94:2698-705. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173339>
193. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:134-41
194. Soffiotti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31:65-72
195. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;181:518-23; discussion 523
196. Bex A, van der Veldt AA, Blank C, van den Eertwegh AJ, Boven E, Horenblas S, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol*. 2009;27:533-9
197. Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176:1990-5; discussion 1995
198. Bex A, Horenblas S, Meinhardt W, Verra N, de Gast GC. The role of initial immunotherapy as selection for nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma and the primary tumor in situ. *Eur Urol*. 2002;42:570-4; discussion 575-6
199. Wagner JR, Walther MM, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Yang JC. Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J Urol*. 1999;162:43-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379736>
200. Klatte T, Ittenson A, Rohl FW, Ecke M, Allhoff EP, Bohm M. Perioperative immunomodulation with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma: results of a controlled phase II trial. *Br J Cancer*. 2006;95:1167-73
201. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1502-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159822>
202. Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;184:859-64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643461>
203. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:4076-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636008>
204. Powles T, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*. 2011;60:448-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612860>
205. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, Boleti E, Jones RJ, Protheroe A, et al. Pazopanib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer: a clinical and biomarker study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: URL: <https://meetinglibrary.asco.org/record/85447/abstract>

206. Thillai K, Allan S, Powles T, Rudman S, Chowdhury S. Neoadjuvant and adjuvant treatment of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12:765-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716493>
207. Sciarra A, Cattarino S, Salciccia S, Alfarone A, Gentilucci A, Parente U, et al. The emerging role of targeted therapy in renal cell carcinoma (RCC): is it time for a neoadjuvant or an adjuvant approach?. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81:151-62
208. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG, Haas NB. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:765-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763967>
209. Rathmell WK, Pruthi R, Wallen E. Neoadjuvant treatment of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2010;28:69-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123351>
210. Rodríguez-Fernández I, Rodríguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, Gonzalez-Conchas G, Verdines-Perez A, Templeton A, et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(4):448-455. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277782/>
211. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2010;21:1839-45
212. Bai Y, Li S, Jia Z, Ding Y, Gu C, Yang J. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Urol Oncol.* 2018;36(2):79.e1-79.e10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110942/>
213. Lenis A, Donin N, Johnson D, Faiena I, Salmasi A, Drakaki A, et al. Adjuvant Therapy for High Risk Localized Kidney Cancer: Emerging Evidence and Future Clinical Trials. *J Urol.* 2018;199(1):43-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479237/>
214. Choueiri T, Tomczak P, Park S, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-694. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407342/>
215. Moch H, Cubilla A, Humphrey P, Reuter V, Ulbright T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/>
216. Dutcher J, de Souza P, McDermott D, Figlin R, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol.* 2009;26(2):202-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229667/>
217. Motzer R, Tannir N, McDermott D, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri T, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/>
218. Tannir N, Signoretti S, Choueiri T, McDermott D, Motzer R, Flaifel A, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(1):78-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873572/>
219. Ruiz-Bañobre J, Anido U, Abdulkader I, Antúñez-López J, López-López R, García-González J. Long-term Response to Nivolumab and Acute Renal Failure in a Patient with Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma and a PD-L1 Tumor Expression Increased with Sunitinib Therapy: A Case Report. *Front Oncol.* 2016;6:250. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921007/>

220. Adrianzen Herrera D, Fleisig S, Gartrell B. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: On-label but without evidence. *Invest New Drugs*. 2017;35(5):665-668. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466375/>
221. Koshkin V, Barata P, Zhang T, George D, Atkins M, Kelly W, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378660/>
222. Mizutani K, Horie K, Nagai S, Tsuchiya T, Saigo C, Kobayashi K, et al. Response to nivolumab in metastatic collecting duct carcinoma expressing PD-L1: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(6):988-990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285361/>
223. Chahoud J, Msaouel P, Campbell M, Bathala T, Xiao L, Gao J, et al. Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis. *Oncologist*. 2020;25(3):252-258. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162795/>
224. McDermott D, Lee J, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev V, et al. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1029-1039. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529058/>
225. Tannir N, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng C, Matin S, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016;69(5):866-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626617/>
226. Armstrong A, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler W, Jones R, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378-388. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794930/>
227. Bergmann L, Grünwald V, Maute L, Grimm M, Weikert S, Schleicher J, et al. A Randomized Phase IIa Trial with Temsirolimus versus Sunitinib in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Intergroup Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and the Interdisciplinary Working Group on Renal Cell Cancer (IAGN) of the German Cancer Society. *Oncol Res Treat*. 2020;43(7-8):333-339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32541143/>
228. Bersanelli M, Brunelli M, Gnetti L, Maestroni U, Buti S. Pazopanib as a possible option for the treatment of metastatic non-clear cell renal carcinoma patients: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920915303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550862/>
229. Choueiri T, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):127-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165647/>
230. Martínez Chanzá N, Xie W, Asim Bilen M, Dzimitrowicz H, Burkart J, Geynisman D, et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):581-590. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827746/>
231. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67:740-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882670/>

232. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;79:965-976
233. Hunter GK, Balagamwala EH, Koefman SA, Bledsoe T, Sheplan LJ, Reddy CA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2:e95-e100. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192>
234. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:112-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130630>
235. Lutz S. The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:300-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576786>
236. Prewett S, Venkitaraman R. Metastatic spinal cord compression: review of the evidence for a radiotherapy dose fractionation schedule. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:222-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138487>
237. Rades D, Weber A, Bartscht T, Bajrovic A, Karstens JH, Schild SE. A new prognostic factor for the survival of patients with renal cell carcinoma developing metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol*. 2014;190:667-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535650>
238. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R. Radiotherapy for Brain Metastases from Renal Cell Cancer: Should Whole-Brain Radiotherapy Be Added to Stereotactic Radiosurgery?. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010;186:210-217
239. A survival score for patients with brain metastases from less radiosensitive tumors treated with whole-brain radiotherapy alone. 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861153>
240. Bennani O, Derrey S, Langlois O, Castel H, Laquerriere A, Freger P, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Neurochirurgie*. 2014;60:12-6
241. Kollender Y, Bickels J, Price WM, Kellar KL, Chen J, Merimsky O, et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol*. 2000;164:1505-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025692>
242. Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg*. 2001;94:18-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
243. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. 1997
244. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lutolf UM. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:401-5
245. Wilson D, Hiller L, Gray L, Grainger M, Stirling A, James N. The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15:400-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570088>
246. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:2007-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414257>
247. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 1983;51:614-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6185207>

248. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol.* 1982;8:340-2
249. Pongracz N, Zimmerman R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. *Semin Surg Oncol.* 1988;4:139-42
250. Kjaer M, Engelholm SA. The clinical course and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1691-8
251. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:643-648. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>
252. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:745-51
253. Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:253-8
254. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:795-803. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098435>
255. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:711-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040016>
256. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 1999;44:275-81
257. Hoeffler D, Lasek R, Berthold H. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)(Hrsg.). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP).* 2007;34
258. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2011
259. Hartenstein R, Kleeberg UR. Schmerztherapie. *Kompodium Internistische Onkologie.* 2006;2162-2179
260. Groetz K, Piesold J, Al-Nawas B. AWMF Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. 2012
261. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-822
262. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD006250. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
263. V. AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome Osteonkologie und Knochengesundheit. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Osteonkologie und Knochengesundheit. 2013

264. Tunn UW, Stenzl A, Schultze-Seemann W, Strauss A, Kindler M, Miller K, et al. Positive effects of zoledronate on skeletal-related events in patients with renal cell cancer and bone metastases. *Can J Urol.* 2012;19:6261-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704310>
265. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1125-1132
266. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients--a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2012;20:221-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989678>
267. Bourke L, Thompson G, Gibson DJ, Daley A, Crank H, Adam I, et al. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:749-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530722>
268. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2011;20:123-133
269. Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Del Moral-Avila R, Fernandez-de-Las-Penas C, Feriche-Fernandez-Castanys MB, Arroyo-Morales M. Effectiveness of core stability exercises and recovery myofascial release massage on fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:620619. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792370>
270. Coleman EA, Goodwin JA, Kennedy R, Coon SK, Richards K, Enderlin C, et al. Effects of exercise on fatigue, sleep, and performance: a randomized trial. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39:468-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940511>
271. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD006145. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152233>
272. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:e70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294757>
273. van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NM, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MW. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2013;93:514-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224217>
274. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol.* 2007;26:660-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18020836>
275. Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:96-110. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640547>
276. Luctkar-Flude MF, Groll DL, Tranmer JE, Woodend K. Fatigue and physical activity in older adults with cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Nurs.* 2007;30:E35-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876176>

277. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054230>
278. McMillan EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2011;36:892-903
279. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD008465
280. Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2012;43:e1-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22813691>
281. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:208-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110159>
282. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Ann Hematol.* 2013;92:1007-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408096>
283. (AZQ) AZfQidM, E G, JD H, G J, A K, al. OGe. Kompendium Q-M-A Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 2008
284. (AZQ) AZfQidM. Manual Qualitätsindikatoren Manual für Autoren. 2009;äzq Schriftenreihe: 36: URL: <https://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>
285. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 2. Auflage 2020;12.12.2021: URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>