

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Kurzversion 1.1 – Februar 2017

AWMF-Registernummer: 043/017-OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Informationen zu dieser Kurzversion | 5 |
| 1.1. | Herausgeber..... | 5 |
| 1.2. | Federführende Fachgesellschaften | 5 |
| 1.3. | Finanzierung der Leitlinie..... | 5 |
| 1.4. | Kontakt..... | 5 |
| 1.5. | Zitierweise | 5 |
| 1.6. | Bisherige Änderungen an der Version 1 | 5 |
| 1.7. | Besonderer Hinweis | 6 |
| 1.8. | Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie..... | 6 |
| 1.9. | Weitere Dokumente zur Leitlinie..... | 7 |
| 1.10. | Zusammensetzung der Leitliniengruppe..... | 7 |
| 1.11. | Verwendete Abkürzungen | 9 |
| 2. | Einführung..... | 10 |
| 2.1. | Geltungsbereich und Zweck | 10 |
| 2.2. | Grundlagen der Methodik | 11 |
| 3. | Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention | 13 |
| 3.1. | Epidemiologie | 13 |
| 3.2. | Modifizierbare Risikofaktoren von Nierenzelltumoren | 14 |
| 3.3. | Nicht modifizierbare Risikofaktoren | 14 |
| 4. | Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular)..... | 15 |
| 4.1. | Diagnostik | 15 |
| 4.2. | Prognosemarker und -scores | 17 |
| 5. | Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms..... | 18 |
| 5.1. | Aktive Überwachung (Active Surveillance)..... | 18 |
| 5.2. | Fokale Therapie des Nierenzellkarzinoms..... | 18 |
| 6. | Organerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, robotergestützt), Lymphadenektomie, Adenektomie..... | 19 |
| 6.1. | Offene oder laparoskopische/robotergestützte Operation bei Teil-/Totalnephrektomie..... | 19 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 6.2. | Einsatz von Warm- oder Kaltischämie..... | 19 |
| 6.3. | Adjuvante Lymphadenektomie..... | 19 |
| 6.4. | Adrenalektomie..... | 20 |
| 6.5. | Bedeutung der R1-Befunde..... | 20 |
| 6.6. | Organerhaltende Operation | 20 |
| 7. | Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms..... | 21 |
| 7.1. | Einleitung zum metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom..... | 21 |
| 7.2. | Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms..... | 21 |
| 7.3. | Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms..... | 21 |
| 7.4. | Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms..... | 21 |
| 7.5. | Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms | 22 |
| 7.6. | Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz..... | 24 |
| 7.7. | Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms | 24 |
| 7.8. | Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms | 24 |
| 7.9. | Beginn, Dauer und Wechsel der systemischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom | 25 |
| 8. | Lokale Metastasentherapie..... | 26 |
| 8.1. | Allgemeines Vorgehen..... | 26 |
| 8.2. | Stellenwert lokaler Therapien in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Lokalisation der Metastasierung | 26 |
| 8.3. | Vorgehen bei speziellen Metastasenlokalisationen | 27 |
| 8.4. | Stellenwert der perioperativen Systemtherapie bei Metastasenchirurgie | 27 |
| 9. | Neoadjuvante und adjuvante Therapie..... | 28 |
| 9.1. | Neoadjuvante Therapie..... | 28 |
| 9.2. | Adjuvante Therapie..... | 28 |
| 10. | Palliative Lokaltherapie..... | 29 |
| 10.1. | Palliative Radiotherapie | 29 |
| 11. | Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien | 30 |
| 11.1. | Supportive Therapie..... | 30 |
| 11.2. | Komplementäre Therapie | 31 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 12. | Rehabilitation und Nachsorge..... | 32 |
| 12.1. | Rehabilitation nach Akuttherapie..... | 32 |
| 12.2. | Nachsorge nach Lokaltherapie des Primärtumors im nicht fernmetastasierten Stadium | 33 |
| 13. | Psychoonkologische Aspekte..... | 35 |
| 14. | Qualitätsindikatoren..... | 36 |
| 15. | Tabellenverzeichnis | 39 |
| 16. | Literatur | 40 |

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

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

1.2. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Urologie
(DGU)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Onkologie (DGHO)



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): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

Februar 2017 Version 1.1:

Aktualisierung der folgenden Kapitel (für Details siehe Anhang 15.1 in der Langversion):

- 7.5. Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms (geänderte/neue Empfehlungen: 7.6., 7.7., 7.8., 7.9., 7.11., 7.13.)
- 7.8 Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (geänderte/neue Empfehlungen: 7.16.)

- 7.9 Beginn, Dauer und Wechsel der systemischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom (geänderte/neue Empfehlungen: 7.21., 7.22., 7.23.)
- 9.2 Adjuvante Therapie (Ergebnisse der ASSURE-Studie ergänzt).

Redaktionelle Überarbeitungen (Rechtschreibung, pathologische Nomenklatur bzgl. TNM)

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit 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.

Die Leitlinie ist in allen ihren 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.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die 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 Gesundheitssystems 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 Organ-tumorzentren.

1.9. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom, welche über folgende Seiten zugänglich ist

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>
- Deutsche Krebsgesellschaft http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert,120884.html
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Neben der Kurzversion wird es die folgenden Dokumente zur Leitlinien geben:

- Leitlinienreport zur Erstellung der Leitlinie
- Langversion
- Patientenleitlinie

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1. Koordination und Redaktion

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

1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und deren Mandatsträger

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) – Prof. Dr. J. Bedke, Prof. Dr. C. Doehn, Prof. Dr. J. Roigas, Prof. Dr. S. Siemer
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) – Prof. Dr. L. Bergmann, PD Dr. T. Gailer, Prof. Dr. V. Grünwald
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) – Prof. Dr. M. Bremer (bis 07/2013), PD Dr. A. C. Müller (ab Sommer 2013), Prof. Dr. M. Guckenberger
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) – Prof. Dr. P. Hallscheidt

- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) – Prof. Dr. M. Bähre
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) – Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. H. Moch, Prof. Dr. S. Störkel
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) – Prof. Dr. J. Pfannschmidt, PD Dr. S. Welter
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPalli) – Prof. Dr. B. Volkmer
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) – Prof. Dr. K. Amann
- Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N) in der DKG – Prof. Dr. D. Arnold, PD Dr. B. Brehmer, PD Dr. C. Eichelberg, PD Dr. M. Johannsen, PD Dr. J. Jones, Prof. Dr. K. Junker, Prof. Dr. M. Scheulen, Prof. Dr. J. A. Schrader, Prof. Dr. M. Staehler, Prof. Dr. S. Weikert
- Berufsverband der deutschen Urologen (BDU) – Dr. B. Göckel-Beining
- Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO) – Dr. G. Gehbauer
- Berufsverband der deutschen Strahlentherapeuten (BVDST) – Prof. Dr. O. Micke
- Berufsverband der deutschen Pathologen (BDP) – Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. H. Moch, Prof. Dr. S. Störkel
- Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE) – A. Müller
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) in der DKG – Prof. Dr. J. Gschwend, Prof. Dr. S. Krege, Prof. Dr. T. Steiner
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der DKG – Prof. Dr. L. Bergmann, PD Dr. T. Gailer, Prof. Dr. V. Grünwald
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (AOP) in der DKG – Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. H. Moch
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie (AOT) in der DKG – Prof. Dr. J. Schirren
- Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM) in der DKG – Prof. Dr. T. Klotz, PD Dr. S. Fetscher, Dr. B. van Oorschot
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) in der DKG – PD Dr. M. Raida, PD Dr. C. Protzel
- Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation urol. u. nephrol. Erkrankungen (AKR) in der DGU – PD Dr. W. Vahlensieck
- Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO) in der DKG – Dr. A. Rose, Dr. A. Flörcken
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) in der DKG – Dr. C. Stoll
- Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen (AET) in der DKG – PD Dr. R. Caspari
- Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO) in der DKG – Prof. Dr. Wittekind
- Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkranken-pflege (KOK) in der DKG – U. Ritterbusch
- Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK) – E. Böhle
- Dachverband der Technologen und Analytiker i. d. Medizin (DVTA) – D. C. Klein
- Selbsthilfegruppe Das Lebenshaus – B. Eberhardt
- Selbsthilfegruppe Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien – G. Alsmeier

1.10.3. **Beteiligte Experten ohne Mandat**

Die folgenden Fachexperten waren ad personam an der Erstellung der Leitlinien beteiligt: Dr. A. Bex, Prof. Dr. H. Dürr, PD Dr. M. Schenck, Dr. J. Schleicher, Prof. Dr. B. Seliger, Dr. Z. Varga, Prof. Dr. H. Wunderlich.

Für weitere Details zur Beteiligung einzelner Personen in den Arbeitsgruppen wird auf die Langversion und den Leitlinienreport verwiesen.

1.10.4. **Patientenbeteiligung**

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertretern erstellt. Frau B. Eberhardt und Herr A. Alsmeier waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

1.10.5. **Methodische Begleitung**

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (DKG)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (DKG)
- Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF)

1.10.6. **Weitere Begleitung**

- Dr. C. Loitsch (Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Recherchen)
- Frau H. Rexer, MeckEvidence (Organisation, Management, Sekretariat)

1.11. **Verwendete Abkürzungen**

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|--|
| AUC | Area under the Curve |
| EG | Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung, |
| HIPEC | Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie |
| HT | Hormontherapie |
| KKP | Klinischer Konsenspunkt |
| LL | Leitlinie |
| LoE | Level of Evidence |
| OL | Leitlinienprogramm Onkologie |
| OP | Operation |
| ST | Statement |
| TVS | Transvaginalsonographie |
| WHO | Welt-Gesundheitsorganisation |

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

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:

- Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung
- Niedergelassene und klinisch tätige Urologen, Onkologen etc.
- Pflegekräfte und Therapieberufe
- Organisationen der Patientenberatung
- Selbsthilfegruppen

Ferner richtet sich die Leitlinie auch an Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung und an Kostenträger zu deren Information.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. 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:

Post: Frau Heidrun Rexer, MeckEvidence, Seestr. 11, 17252 Schwarz
Tel.: 039827/79 677/ Fax: 039827/79 678

Mobil: 0173/907 67 15

E-Mail: Heidrun.Rexer@meckevideance.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 1 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

| 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 |

2.2.2. 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 [1].

Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.10.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) können der Langversion entnommen werden.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe 2.2.1) 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 Tabelle 2), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

2.2.3. 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.

2.2.4. 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 2.

2.2.5. 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 Erstellungsprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) aufgeführt. Details zur Bewertung und zum Umgang mit den offengelegten Interessenkonflikten können der Langversion und dem Leitlinienreport entnommen werden.

3. Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention

3.1. Epidemiologie

3.1.1. Hintergrund

Im Krebsregister des Robert Koch-Instituts (RKI) werden unter dem ICD-10-Code C64 alle bösartigen Erkrankungen der Niere mit Ausnahme der urothelialen Karzinome des Nierenbeckens erfasst. Über 90 % dieser Karzinome sind Nierenzellkarzinome [2].

Der Nierenzellkrebs ist eine Erkrankung älterer Menschen, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre für Männer und 71 Jahre für Frauen [2]. Das Nierenzellkarzinom steht mit 3,5 % aller Krebserkrankungen beim Mann an 8. Stelle aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland 2010. Bei Frauen ist das Nierenzellkarzinom seltener. Es macht 2,5 % aller Krebsneuerkrankungen aus und liegt damit an 10. Stelle der Krebsneuerkrankungen [2].

3.1.2. Inzidenz

Während die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei den Frauen etwa gleich geblieben ist und bei den Männern abgenommen hat, stieg die absolute Zahl an Neuerkrankungen seit Ende der 90er Jahre. Im Jahr 2010 erkrankten 14.520 Menschen (8.950 Männer und 5.570 Frauen) in Deutschland an einem bösartigen Nierentumor. Für 2014 prognostizierte das RKI 15.500 Neuerkrankungen (9.500 Männer und 6.000 Frauen) [2].

3.1.3. Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz wird vom RKI für 2010 mit 33.600 erkrankten Männern und 21.100 erkrankten Frauen angegeben. Für das Jahr 2012 prognostizierte das RKI 31.700 Männer und 20.000 Frauen mit einem Nierenzellkarzinom in den letzten 5 Jahren in Deutschland [2]. In einer Auswertung des RKI, die allerdings auch Nierenbeckenkarzinome und Karzinome des Harnleiters umfasst, wird bei Männern eine Verdoppelung der 5-Jahres-Prävalenz im Zeitraum von 1990 bis 2004 beschrieben, bei Frauen ein Anstieg um ca. 50 %. Auch die 10-Jahres-Prävalenz stieg im untersuchten Zeitraum in gleicher Weise an mit 56.200 erkrankten Männern und 36.600 erkrankten Frauen [3].

3.1.4. Mortalität

Beim Mann verursacht der Nierenzellkrebs 2,6 % und bei den Frauen 2,1 % aller Krebssterbefälle. Im Jahr 2010 waren dies 5.247 Menschen (3.096 Männer und 2.151 Frauen), die an einem malignen Nierentumor in Deutschland verstorben sind [2]. Die absolute Zahl der Sterbefälle ist über die Jahre relativ konstant geblieben, während die altersstandardisierte Sterberate seit 1998 bei Männern und Frauen rückläufig ist [2]. Dies könnte auf eine Diagnosestellung in früheren Stadien zurückzuführen sein.

Die Prognose beim Nierenzellkrebs ist vergleichsweise günstig, die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 75 % bei Männern und 77 % bei Frauen im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen relativ hoch und im Zeitverlauf ansteigend [2]. Allerdings ist die Prognose v. a. vom zugrunde liegenden Tumorstadium abhängig. So sinkt die relative

5-Jahres-Überlebensrate von 97 % im Stadium I über 87 % im Stadium II und 69 % im Stadium III auf nur noch 14 % im Stadium IV ab (Quelle: Tumorregister München; http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C64_G.pdf).

3.1.5. T-Stadien bei Erstdiagnose

Nach den Daten des RKI aus den Jahren 2009/2010 werden etwa drei Viertel der Nierentumoren in den Kategorien T1 und T2 diagnostiziert. T4-Tumoren finden sich bei Erstdiagnose in 2 % der Fälle [2].

3.2. Modifizierbare Risikofaktoren von Nierenzelltumoren

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 3.1. | Rauchen, Übergewicht und erhöhter Blutdruck erhöhen das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken. | ST | 2++ | [4-13] |
| 3.2. | Die adäquate Einstellung des Blutdrucks kann das Erkrankungsrisiko für Nierenzellkarzinome senken. | ST | 2+ | [14-21] |

3.3. Nicht modifizierbare Risikofaktoren

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 3.3. | Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen. | ST | 2- | [22] |
| 3.4. | 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

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | 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+ | [23-25] |
| 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+ | [26-28] |
| 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 | | |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------|
| 4.9. | <p>Der histologische Typ des Nierenzellkarzinoms soll nach der WHO-Klassifikation von 2004 bestimmt werden.</p> <p>Zusätzliche, in der Vancouver-Klassifikation der Nierenzellkarzinome der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) empfohlene Tumortypen sollen diagnostiziert werden.</p> <p>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 |
| 4.14. | 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 |
| 4.16. | Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Verdacht auf zerebrale Metastasen soll eine kontrastmittelverstärkte Schädel-MRT durchgeführt werden. | | | EK |

4.2. Prognosemarker und -scores

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | 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++ | [29-71] |
| 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 | | |
| 4.20. | 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 | EG | 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 | [72, 73] |
| 5.3. | Vor aktiver Überwachung soll eine Biopsie erfolgen. | EK | | |

5.2. Fokale Therapie des Nierenzellkarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----|----------|
| 5.4. | Kryoablation und Radiofrequenzablation können Patienten mit kleinen Nierentumoren und hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung angeboten werden. | 0 | 2 | [74-76] |
| 5.5. | Vor Einsatz ablativer Verfahren soll eine perkutane Nierentumorbiopsie erfolgen. | A | 3 | [74, 77] |

6. Organerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparo- skopisch, robotergestützt), Lymphade- nektomie, Adenektomie

6.1. Offene oder laparoskopische/robotergestützte Ope- ration bei Teil-/Totalnephrektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----|--------------|
| 6.1. | Zur Kuration soll beim lokalisierten Nierenzellkarzinom eine chirurgische Resektion erfolgen. | A | 4 | [78] |
| 6.2. | Zwischen der offenen und der laparoskopischen Nephrektomie wurde kein Unterschied im Gesamt- und tumorspezifischen Überleben gezeigt. Die Datenlage für die retroperitoneoskopische und die roboterassistierte Nephrektomie ist diesbezüglich nicht ausreichend. | ST | 4 | [79, 80] |
| 6.3. | Bei laparoskopischer Nephrektomie sind der intraoperative Blutverlust geringer und der stationäre Aufenthalt kürzer als bei offener Operation. | ST | 3 | [79, 81, 82] |
| 6.4. | Die offene Nierenteilresektion stellt den Standard bei der organerhaltenden Operation dar. | ST | 4 | [83-91] |
| 6.5. | Bei ausreichender Erfahrung kann dieser Eingriff auch minimal-invasiv erfolgen. | 0 | 4 | [83-91] |

6.2. Einsatz von Warm- oder Kaltischämie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|----------|
| 6.6. | Bei der Nierenteilresektion sollte die Ischämiedauer so kurz wie möglich gehalten werden. | B | 3 | [92-105] |

6.3. Adjuvante Lymphadenektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 6.7. | Eine systematische oder extendierte Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms soll bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativen Befund nicht erfolgen. | A | 1+ | [106] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 6.8. | Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten kann zum lokalen Staging und zur lokalen Kontrolle eine Lymphadenektomie erfolgen. | | | EK |

6.4. Adrenalektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----|---------|
| 6.9. | Eine Adrenalektomie soll bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativem Befund nicht erfolgen. | A | 3 | [107] |

6.5. Bedeutung der R1-Befunde

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|--------------------------|
| 6.10. | Bei der Nierentumorentfernung soll eine R0-Resektion erfolgen. | A | 3 | [86, 108-112] |
| 6.11. | Eine signifikante Beeinflussung des tumorspezifischen Überlebens durch das Vorliegen von R1-Befunden bei makroskopisch tumorfreiem Resektionsgrund ist nicht nachgewiesen. | ST | 3 | [86, 108, 110, 112-114] |
| 6.12. | Patienten mit einem R1-Befund haben ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv. | ST | 3 | [109, 111, 112, 115] |
| 6.13. | Bei Nachweis eines R1-Befundes in der endgültigen histopathologischen Untersuchung sollte eine systematische Überwachung und keine Nachoperation erfolgen. | B | 3 | [108, 112, 113, 116-118] |
| 6.14. | Auf eine Schnellschnittuntersuchung kann bei makroskopisch unauffälligem Tumorbett verzichtet werden. | 0 | 3 | [108, 119-124] |

6.6. Organerhaltende Operation

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------|
| 6.15. | Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie T1 sollen nierenerhaltend operiert werden. | A | 3 | [75, 125] |
| 6.16. | Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie T2 sollten nierenerhaltend operiert werden. | B | 3 | [75, 125] |
| 6.17. | Ist eine nierenerhaltende Operation nicht möglich, sollte eine Nephrektomie minimalinvasiv durchgeführt werden. | B | 3 | [75, 125] |

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 [126]. Im lokalisierten Stadium scheint das klarzellige Nierenzellkarzinom eine tendenziell etwas schlechtere Prognose aufzuweisen scheint als die meisten übrigen histopathologischer Subtypen [127-134]. Demgegenüber liegen für Patienten im metastasierten Stadium nur wenige und ausnahmslos retrospektiven Analysen mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Während einige Autoren keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Überleben zwischen den verschiedenen Subtypen beschrieben [130], deuten aktuellere Arbeiten darauf hin, dass im Fall vorliegender Metastasierung das klarzellige Karzinom mit einem besseren Überleben verbunden ist [134-137].

7.2. Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|-----------|
| 7.1. | Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden. | A | 1++ | [138-140] |

7.3. Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|-----------|
| 7.2. | Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden. | A | 2++ | [141-144] |

7.4. Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 7.3. | Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden. | A | 1++ | [145] |

7.5. Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------------|
| 7.4. | Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und niedrigem oder intermediärem Risiko sollen in der Erstlinientherapie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab + INF verwendet werden. | A | 1++ | [141, 143, 146] |
| 7.5. | Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil soll in der Erstlinientherapie Temsirolimus verwendet werden. | A | 1+ | [142] |
| 7.6. | Nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Nivolumab oder Cabozantinib bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden. | A | 1+ | [147, 148] |
| 7.7. | Nach Versagen von Nivolumab oder Cabozantinib kann auf die jeweils andere Substanz gewechselt werden. | 0 | 4 | [147, 148] |
| 7.8. | Nach Versagen eines VEGF Inhibitors kann die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus zur Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden. | 0 | 1- | [149] |
| 7.9. | In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen kann Axitinib verwendet werden. | 0 | 1+ | [150] |
| 7.10. | In der Zweitlinientherapie nach Zytokinen können Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden. | 0 | 1+ | [151, 152] |
| 7.11. | Nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor kann Everolimus eingesetzt werden. | 0 | 1+ | [153] |
| 7.12. | Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) erfolgen. | 0 | 2 | [154] |
| 7.13. | Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab erhalten sollen engmaschig und bis zu 12 Monate nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden. | ST | 4 | [147, 148] |

Für die Bestimmung der Risikogruppe siehe Tabelle 3 und Tabelle 4. Für eine übersichtliche Darstellung der empfohlenen Therapieoptionen in der Erst- und Zweitlinientherapie siehe Tabelle 5 und Tabelle 6.

Tabelle 3: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe [63]

| 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 4: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie [65]

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

Tabelle 5: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie

| Therapielinie | Risikoprofil | Standard | Option |
|---------------|-----------------|---|------------------------|
| Erstlinie | Gut/intermediär | Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib | hochdosiertes IL-2 |
| | ungünstig | Temsirolimus | Pazopanib Sunitinib |

Tabelle 6: Systemtherapieoptionen gemäß Vorthherapie in der Zweitlinientherapie

| Therapielinie | Vorthherapie | Standard | Option |
|---------------|--------------------|---|--|
| Zweitlinie | nach Zytokinen | Axitinib | Pazopanib Sorafenib |
| | nach VEGF-Versagen | Cabozantinib Nivolumab | Axitinib (nach Sunitinib) Everolimus Lenvatinib+Everolimus |
| | nach Temsirolimus | Axitinib Cabozantinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib | |

7.6. Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------|
| 7.14. | Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und/oder Hämodialyse kann eine Systemtherapie basierend auf TKI und mTOR-Inhibitoren durchgeführt werden. | 0 | 4 | [155-158] |

7.7. Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------------|
| 7.15. | Eine sequenzielle Therapie sollte nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen Therapie angestrebt werden. Eine spezifische Sequenz von Substanzen kann nicht empfohlen werden. | B | 1++ | [154, 159, 160] |

7.8. Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|----------------|
| 7.16. | Eine Kombinationstherapie mit zwei zielgerichteten Therapien soll derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden mit Ausnahme der Kombination von Lenvatinib + Everolimus. | A | 2+ | [149, 161-166] |

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

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------|
| 7.17. | Die Auswahl der systemischen Therapie sollte individuell anhand der zu erwartenden Effektivität, des Toxizitätsspektrums und der Komorbidität des Patienten erfolgen. | | | EK |
| 7.18. | Bei tumorbedingter Symptomatik oder schlechter Prognose soll die Behandlung zeitnah beginnen. | | | EK |
| 7.19. | Bei asymptomatischen Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose sollte die zielgerichtete Therapie erst bei nachgewiesenem Progress und fehlender lokaler Therapieoption eingeleitet werden. | | | EK |
| 7.20. | Die Therapie sollte bis zum Progress oder Intoleranz bei adäquater supportiver Therapie erfolgen. | | | EK |
| 7.21. | Ein Wechsel der laufenden Therapie sollte erst nach dokumentiertem gesichertem Progress bei fehlender lokaler Therapiemöglichkeit oder nicht tolerablen Nebenwirkungen erfolgen. Bei Checkpunkt Inhibitoren kann es zu einer transienten Größenzunahme in der ersten Behandlungsphase kommen. | | | EK |
| 7.22. | Bei Patienten mit geringen Symptomen, gutem Performance Status (ECOG 0-1) und guter Verträglichkeit sollte eine Progression unter Nivolumab mittels Verlaufskontrolle bestätigt werden. | | | EK |
| 7.23. | Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung alle 6 bis 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Checkpunkt Inhibitoren sollte zur Vermeidung der Pseudoprogression die erste Tumorkontrolle erst nach 12 Wochen erfolgen. | | | EK |
| 7.24. | Der Einfluss einer Therapiepause auf die Prognose kann derzeit nicht beurteilt werden. | ST | 2+ | [167-170] |
| 7.25. | Wenn der Patient eine Therapiepause wünscht, soll er über die Konsequenzen und die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung aufgeklärt werden. | | | EK |

8. Lokale Metastasentherapie

8.1. Allgemeines Vorgehen

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | 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 | Zytokinbasiert:- [171-173] Targets [174, 175] |

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

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | 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 8.12 und 8.13 | B | 3 | OP: [176-178] RT: [179-186] |
| 8.4. | Sondervotum von DEGRO und BVDST Bei metachroner Metastasierung sollten solitäre Befunde lokal therapiert werden. Begründung: siehe Langversion | B | 3 | OP: [176-178] RT: [179-186] |
| 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 | | |
| 8.6. | Treten metachron mehrere Metastasen in nur einem Organsystem auf, sollte eine lokale Behandlung geprüft werden. | B | 3 | OP: [176-178], RT: [179-186] |
| 8.7. | Der Stellenwert der lokalen Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen ist unklar. | ST | 3 | OP: [187] RT: [185, 186] |

8.3. Vorgehen bei speziellen Metastasenlokalisationen

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|------------|
| 8.8. | Resektable Lungenmetastasen sollten wegen der häufigen lymphogenen Metastasierung mit einer systematischen Lymphknotendisektion reseziert werden. | B | 3 | [188, 189] |
| 8.9. | Die Lungenmetastasektomie sollte offen erfolgen mit der Möglichkeit der Lungenpalpation. | B | 3 | [190-192] |
| 8.10. | Nur bei kleinen, singulären, günstig gelegenen Lungenmetastasen oder zu diagnostischen Zwecken kann die VATS erfolgen. | 0 | 3 | [193] |
| 8.11. | Eine sekundäre Resektion von Lungenmetastasen nach zielgerichteter Systemtherapie kann erfolgen, wenn dann eine R0-Resektion zu erwarten ist. | EK | | |
| 8.12. | Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und intrakranieller Oligometastasierung soll die Indikation für eine stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden. | A | 3 | [194] |
| 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 | [195, 196] |

8.4. Stellenwert der perioperativen Systemtherapie bei Metastasen Chirurgie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | 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 | EG | 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. | ST | 2+ | [197-201]:(LoE 3), [202]: (LoE 2+), [203-207]: (LoE 2-) |
| 9.3. | Eine neoadjuvante Therapie soll nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. | A | 2+ | [208-211] |

9.2. Adjuvante Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----|---------------------|
| 9.4. | Eine adjuvante Immuntherapie oder Vakzinierungstherapie soll nicht durchgeführt werden. | A | 1++ | [212-221] |
| 9.5. | Eine adjuvante Behandlung mit Target-Therapie (Multikinase-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren) soll nur in Studien durchgeführt werden. | A | 4 | [208-210, 221, 222] |

10. Palliative Lokaltherapie

10.1. Palliative Radiotherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|----------------------|
| 10.1. | Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Hirn-/Knochenmetastasen, spinaler Kompression und anderen symptomatischen Metastasen soll die Indikation für eine palliative Strahlentherapie geprüft werden. | A | 2 | [185, 223-231] |
| 10.2. | 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. | B | 4 | [185] [232-240] |
| 10.3. | 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). | B | 4 | [185, 241] |
| 10.4. | Bei Frakturrisiko oder instabiler Fraktur sollte eine stabilisierende Chirurgie vor einer Radiotherapie erwogen werden. | B | 4 | [185, 242] |
| 10.5. | 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. | B | 2 | [185, 227, 228, 242] |
| 10.6. | Bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen und multiplen (> 4 Hirnmetastasen) und mäßigem bis gutem Karnofsky-Index wird eine Bestrahlung des gesamten Gehirns empfohlen. | B | 2 | [185] |
| 10.7. | 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 | [185, 243-245] |
| 10.8. | 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 | [185, 246, 247] |

11. Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien

11.1. Supportive Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|-----------------|
| 11.1. | Zur palliativen Therapie von ossären Metastasen stehen neben der medikamentösen analgetischen Therapie die lokale Radiotherapie und/oder eine chirurgische Intervention zur Verfügung. | ST | 1++ | [248, 249] |
| 11.2. | Zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen bei ossären Metastasen sollten Bisphosphonate oder der monoklonale Antikörper Denusomab in Kombination mit Calcium und Vitamin D3 eingesetzt werden. | B | 1- | [248, 250-256] |
| 11.3. | 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 Denusomab erfolgen. | A | 3 | [250, 253, 254] |
| 11.4. | Zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms bei Krebspatienten soll ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie durchgeführt werden. | A | 1++ | [257-274] |
| 11.5. | Nierenzellkarzinompatienten sollen Zugang zu Informationen über Hospiz- und Palliativangebote erhalten. | EK | | |
| 11.6. | Der palliativmedizinische Behandlungsbedarf sollte bei Nierenzellkarzinompatienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadium wiederholt ermittelt werden. | EK | | |
| 11.7. | Nierenzellkarzinompatienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sollen bedarfsorientiert palliativmedizinisch mitbetreut werden. | EK | | |
| 11.8. | Tumorspezifische Medikamente und Maßnahmen sollen in der Sterbephase beendet werden. | EK | | |
| 11.9. | 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 | | |

Nebenwirkungsmanagement

Folgende typische Nebenwirkungen der Targettherapie des Nierenzellkarzinoms können auftreten:

- Hauttoxizitäten
- Diarrhoe
- Übelkeit/Erbrechen
- Hypertonus
- Kardiale Nebenwirkungen
- Blutbildveränderungen
- Lebertoxizität
- Nierenversagen
- Hypothyreose
- Mukositis
- Pulmonale Nebenwirkungen
- Depression

Zu Hauttoxizität, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen wird auf die derzeit in Entstehung befindliche Leitlinie „Supportive Therapie“ verwiesen.

Das Nebenwirkungsmanagement umfasst die symptomatische Behandlung sowie das Dosierungsmanagement der antitumoralen Therapie und auch die Anpassung des Behandlungsschemas.

Grundsätzlich sollte die Aufklärung jedes/r Patienten/in mündlich und schriftlich erfolgen.

11.2. Komplementäre Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|--------|---|----|-----|---------|
| 11.10. | Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und alternativen Therapien befragt werden. | | | EK |
| 11.11. | Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden. | | | EK |

12. Rehabilitation und Nachsorge

12.1. Rehabilitation nach Akuttherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------|
| 12.1. | Allen Patienten soll nach lokaler Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine fachspezifische Rehabilitation in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB)/ Anschlussrehabilitation (ARH, AR) angeboten werden. | | | EK |
| 12.2. | Bei fortbestehenden Beschwerden sollen die Patienten über weitere Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden. | | | EK |
| 12.3. | Auch Patienten mit systemischer Erkrankung können von der fachspezifischen Rehabilitation profitieren. | | | EK |
| 12.4. | Die Rehabilitation sollte entsprechend der Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen. | | | EK |
| 12.5. | Patienten mit Nierenzellkarzinom soll im Zuge einer Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung sowie eine sozialmedizinische Beratung angeboten werden. | | | EK |
| 12.6. | Patienten mit Nierenzellkarzinom soll im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme eine zielgerichtete Physiotherapie und bei Einschränkungen der Funktionsfähigkeit eine Ergotherapie angeboten werden. | | | EK |

12.2. Nachsorge nach Lokaltherapie des Primärtumors im nicht fernmetastasierten Stadium

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|--------|--|----|-----|---------|
| 12.7. | Die Nachsorge nach Primärtumorthherapie im nicht fernmetastasierten Stadium soll risikoadaptiert erfolgen. | | | EK |
| 12.8. | Neben der pT- und der pN-Kategorie sowie dem Grading definieren Art der Therapie (Resektion vs. ablative Techniken) und R-Status die Zuordnung in verschiedene Risikogruppen hinsichtlich der Nachsorge. | | | EK |
| 12.9. | Zur risikoadaptierten Nachsorge von Patienten nach Lokaltherapie des nicht fernmetastasierten 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 |
| 12.10. | 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 7: Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation eines Nierenzellkarzinoms

| 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 ablative Therapie bzw. R1-Situation eines ansonsten low risk Karzinoms |
| High risk (hohes Risiko) | pT2 c/pN0 cM0 G3 pT3-4 u./o. pN+ |

Tabelle 8: 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) ¹ | | | | x | | x | |

Tabelle 9: 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) ¹ | | x | | | x | | x | x | x |

Tabelle 10: 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) ¹ | | x | | x | x | | | |
| CT Thorax | | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| CT Abdomen | (x) ¹ | (x) ¹ | x | | x | | | x | x | x |

¹ Eine Sondersituation bildet der Zustand nach Nierenteilresektion komplexer Tumoren. Häufig ist nach Versorgung ausgedehnter bzw. zentraler Resektionsdefekte an der Niere die sonographische, aber auch die schnittbildbasierte Differenzierung narbiger Veränderungen von Rezidivtumoren erschwert. Im klinischen Alltag hat sich eine CT oder MRT im Intervall von 8-12 Wochen nach Nierenteilresektion als Basisuntersuchung und Refe-

13. Psychoonkologische Aspekte

Für psychoonkologische Aspekte wird zusätzlich zu den folgenden spezifischen Empfehlungen auf die S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung erwachsener Krebspatienten“ im Leitlinienprogramm Onkologie verwiesen <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html>.

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------|
| 13.1. | Patienten und ihre Zugehörigen sollen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf bedarfsorientiert Zugang zu adäquaten Informationen und aufklärenden Gesprächen haben. | | | EK |
| 13.2. | 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 |
| 13.3. | Während des gesamten Krankheitsverlaufes sollte das psychosoziale Befinden der Patienten regelmäßig erfasst werden. | | | EK |

renz für spätere Befundbeurteilung als hilfreich erwiesen. Die Indikation zu dieser Untersuchung sollte vom Operateur in Abhängigkeit vom intraoperativen Situs gestellt werden und entsprechend der Sonderkennzeichnung (x) im Nachsorgeschema integriert werden.

14. Qualitätsindikatoren

Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Onkologischen Leitlinienprogramms erstellt [275]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienen alle starken (Empfehlungsstärke A, „soll“) Empfehlungen der Leitlinie sowie definierte, spezifische Ziele. Für diesen methodisch begleiteten Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt.

Tabelle 11: Qualitätsindikatoren

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 1: Biopsie vor ablativer Therapie

| | | |
|---|---|---|
| Zähler: Anzahl Patienten mit Diagnosesicherung durch Stanzzyylinderbiopsie vor ablativer Therapie (RFA o. Cryoablation) Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca und ablativer Therapie (RFA o. Cryoablation) | 4.4 Eine Biopsie soll vor ablativer Therapie durchgeführt werden. | Qualitätsziel: Möglichst häufig Diagnosesicherung mit Stanzbiopsie vor ablativer Therapie. EK |
|---|---|---|

QI 2: Biopsie vor systemischer Therapie

| | | |
|---|--|--|
| Zähler: Anzahl Patienten mit Histologie vor systemischer Therapie Nenner: Alle Patienten mit Nierenzell-Ca und systemischer Therapie | 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. | Qualitätsziel: Möglichst häufig Diagnosesicherung mit Histologie vor systemischer Therapie. EK |
|---|--|--|

QI 3: Histologischer Typ nach aktueller WHO-Klassifikation

| | | |
|--|--|---|
| Zähler: Anzahl Pat. mit Befundberichten mit: <ul style="list-style-type: none"> - Klassifikation nach WHO u. - Vancouver-Klassifikation u. - Staging nach TNM Nenner: | 4.9 Der histologische Typ des Nierenzellkarzinoms soll nach der aktuellen WHO-Klassifikation bestimmt werden. Zusätzliche in der Vancouver-Klassifikation der Nierenzellkarzinome der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) empfohlene Tumortypen sollen diagnostiziert werden. Dies betrifft insbesondere folgende neue Kategorien epithelialer Tumoren: | Qualitätsziel: Möglichst häufig Befundberichte mit den aufgeführten Angaben. EK Anmerkungen: Vancouver-Klassifikation: G. Kristiansen, B. Delahunt, J.R. Srigley et al. Vancouver-Klassifikation von Nierentumoren. Empfehlungen der |
|--|--|---|

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--|--|---|
| Alle Pat. mit Nierenzell-Ca und Histologie | <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. | <p>Konsenskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Urothologie (ISUP) 2012. Pathologie 2014. DOI 10.1007/s00292-014-2030-z</p> <p>- WHO-Klassifikation: 2004 TNM 7. Auflage</p> |

QI 4: Tumorgrad nach Fuhrman

| | | |
|---|---|---|
| <p>Zähler: Anzahl Patienten mit Angabe des Tumorgrads nach Fuhrman im histologischen Befund</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit klarzelligen oder papillären Nierenzell-Ca.</p> | <p>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.</p> | <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Angabe des Tumorgrads nach Fuhrman bei klarzelligen oder papillären Nierenzell-Ca.</p> <p>EK Anmerkungen: WHO-ISUP-Grading [276]</p> |
|---|---|---|

QI 5: R0-Resektion

| | | |
|--|---|---|
| <p>Zähler: Anzahl Pat. mit R0-Resektion</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca und operativer Resektion</p> | <p>6.10 Bei der Nierentumorentfernung soll eine R0-Resektion erfolgen.</p> | <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig R0-Resektion.</p> <p>EG A, LoE 3</p> |
|--|---|---|

QI 6: Nephrektomie bei pT1

| | | |
|---|---|---|
| <p>Zähler: Anzahl Patienten mit Nephrektomie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca pT1</p> | <p>6.15 Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie T1 sollen nierenerhaltend operiert werden.</p> | <p>Qualitätsziel: niedrig Möglichst selten Nephrektomie bei pT1.</p> <p>EG A, LoE 3</p> |
|---|---|---|

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 7: Zahnärztliche Untersuchung vor Bisphosphonat/Denosumab-Therapie

| | | |
|---|---|--|
| Zähler: Anzahl Pat. mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie Nenner: Alle Patienten mit NierenzellCa und Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie | 11.3 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. | Qualitätsziel: Möglichst häufig zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der Therapie mit Bisphosphonat- oder Denosumab EG A, LoE 3 |
|---|---|--|

QI 8: Zwei-Jahres-Überleben metastasiertes Nierenzellkarzinom

| | | |
|--|---|--|
| Zähler: Anzahl lebende Patienten im Jahr vor Erfassungsjahr Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines metastasierten Nierenzell-Ca 3 Jahre vor Erfassungsjahr | 2 Year Survival Metastatic Kidney Cancer Z: Number of patients with metastatic cancer at diagnosis for whom at least 2 years have elapsed since diagnosis who are alive 2 years after diagnosis N: Number of patients with metastatic cancer at diagnosis for whom at least 2 years have elapsed since diagnosis | Qualitätsziel: >=50% Anmerkungen: Quelle: NHS (UK) http://www.londoncancer.org/media/61502/quality-performance-indicators-010813.pdf (Stand 29.06.2015) |
|--|---|--|

QI 9: 30-Tage-Mortalität nach Intervention

| | | |
|--|---|---|
| Zähler: Anzahl Patienten, die innerhalb von 30 Tagen postinterventionell verstorben sind Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca mit Nieren(teil)resektion oder ablativer Therapie (RFA, Kryotherapie) als Ersttherapie | 30 Day Mortality After Surgery or Ablation Ausschlüsse: Emergency surgery (nephrectomy). Please Note: This QPI will be reported by treatment type as opposed to a single figure for all treatment options covered by the indicator (i.e. RFA, cryotherapy, SACT or surgery) Z: Number of patients who undergo minimally invasive or operative treatment as first treatment who die within 30 days N: All patients who undergo minimally invasive (RFA, cryotherapy, SACT) or operative treatment as first treatment for RCC. Zielvorgaben: < 5% (This target reflects the fact that death from any cause, rather than death from renal cancer is being measured by this indicator.) | Qualitätsziel: <5% Anmerkungen: Quelle: Scottish Cancer Taskforce. Renal Cancer Clinical Quality Performance Indicators. Published: January 2012. Updated: December 2014 (v2.1) Published by: Healthcare Improvement http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/ido.c.ashx?docid=211c7043-6d86-4417-acee-3296e0bfb7bd&version=-1 (Stand: 29.06.2015) |
|--|---|---|

15. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN | 11 |
| Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung | 12 |
| Tabelle 3: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe [63] | 23 |
| Tabelle 4: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie [65] | 23 |
| Tabelle 5: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie | 23 |
| Tabelle 6: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie | 24 |
| Tabelle 7: Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation eines Nierenzellkarzinoms | 33 |
| Tabelle 8: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko | 34 |
| Tabelle 9: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko | 34 |
| Tabelle 10: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit hohem Rezidivrisiko | 34 |
| Tabelle 11: Qualitätsindikatoren | 36 |

16. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>
2. Krebs in Deutschland 2007/2008., G.d.e.K.i.D.e.V. Robert Koch-Institut, Editor. 2012, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
3. Koch-Institut, R., *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* 2010: Berlin.
4. Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies.* Int J Cancer, 2005. 114(1): p. 101-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523697>
5. Theis, R.P., et al., *Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study.* BMC Cancer, 2008. 8: p. 387. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19108730>
6. Hu, J., A.M. Ugnat, and G. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research, *Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada.* Eur J Cancer, 2005. 41(5): p. 770-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763654>
7. Kreiger, N., et al., *Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study.* Cancer Causes Control, 1993. 4(2): p. 101-10. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8481488>
8. Parker, A.S., et al., *Smoking cessation and renal cell carcinoma.* Ann Epidemiol, 2003. 13(4): p. 245-51. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684190>
9. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.* Lancet, 2008. 371(9612): p. 569-78. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
10. Adams, K.F., et al., *Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study.* Am J Epidemiol, 2008. 168(3): p. 268-77. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544571>
11. Luo, J., 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(7): p. 752-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17615089>
12. Nicodemus, K.K., C. Sweeney, and A.R. Folsom, *Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women.* Int J Cancer, 2004. 108(1): p. 115-21. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618625>
13. Pischon, T., 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(3): p. 728-38. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
14. Chow, W.H., et al., *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men.* N Engl J Med, 2000. 343(18): p. 1305-11. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058675>
15. Vatten, L.J., et al., *Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway.* Br J Cancer, 2007. 97(1): p. 112-4. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519895>
16. Weikert, S., et al., *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition.* Am J Epidemiol, 2008. 167(4): p. 438-46. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
17. Shapiro, J.A., et al., *Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma.* Am J Epidemiol, 1999. 149(6): p. 521-30. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084241>
18. Choi, M.Y., et al., *The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men.* Kidney Int, 2005. 67(2): p. 647-52. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673312>
19. Coughlin, S.S., et al., *Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Cancer, 1997. 79(11): p. 2171-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179064>
20. Flaherty, K.T., 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(9): p. 1099-106. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184476>
21. Fryzek, J.P., et al., *A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer.* Br J Cancer, 2005. 92(7): p. 1302-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812478>
22. Port, F.K., et al., *Neoplasms in dialysis patients: a population-based study.* Am J Kidney Dis, 1989. 14(2): p. 119-23. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2787957>

23. Israel, G.M., E. Hecht, and M.A. Bosniak, *CT and MR imaging of complications of partial nephrectomy*. Radiographics, 2006. 26(5): p. 1419-29. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973773>
24. Hallscheidt, P.J., 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(3): p. 333-339.
25. Hallscheidt, P., et al., *[Multi-slice CT in the planning of nephron-sparing interventions for renal cell carcinoma: Prospective study correlated with histopathology]*. Röfo, 2002. 174(7): p. 898-903. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101482>
26. Guzzo, T.J., et al., *The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma*. J Urol, 2009. 181(2): p. 486-90; discussion 491. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100567>
27. Prando, A., D. Prando, and P. Prando, *Renal cell carcinoma: unusual imaging manifestations*. Radiographics, 2006. 26(1): p. 233-44. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418254>
28. Hallscheidt, P.J., 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(1): p. 64-68.
29. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 1999. 17(8): p. 2530-40. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561319>
30. Karakiewicz, P.I., et al., *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(1): p. 48-56. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190790>
31. Cindolo, L., et al., *A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma*. BJU Int, 2003. 92(9): p. 901-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632843>
32. Cindolo, L., et al., *Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study*. Cancer, 2005. 104(7): p. 1362-71. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599>
33. Yaycioglu, O., et al., *Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model*. Urology, 2001. 58(2): p. 141-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489682>
34. Zisman, A., et al., *Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system*. J Clin Oncol, 2001. 19(6): p. 1649-57.
35. Zisman, A., 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(23): p. 4559-66. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454113>
36. Zisman, A., et al., *Validation of the ucla integrated staging system for patients with renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2001. 19(17): p. 3792-3.
37. Lam, J.S., et al., *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(2): p. 466-72; discussion 472; quiz 801. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866>
38. Cindolo, L., et al., *Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy*. Cancer, 2008. 113(1): p. 65-71. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473356>
39. Patard, J.J., 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(16): p. 3316-22.
40. Han, K.R., 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(6 Pt 1): p. 2221-4. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634383>
41. Ficarra, V., 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(2): p. 165-70.
42. Hutterer, G.C., et al., *Patients with distant metastases from renal cell carcinoma can be accurately identified: external validation of a new nomogram*. BJU Int, 2008. 101(1): p. 39-43.
43. Hutterer, G.C., et al., *Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram*. Int J Cancer, 2007. 121(11): p. 2556-61.

44. Karakiewicz, P.I., et al., *A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2009. 55(2): p. 287-95. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>
45. Karakiewicz, P.I., et al., *Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram*. J Clin Oncol, 2007. 25(11): p. 1316-22. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
46. Cindolo, L., 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(5): p. 578-84. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470199>
47. Tan, M.H., et al., *The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma*. Cancer, 2011. 117(23): p. 5314-24.
48. Frank, I., et al., *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(6): p. 2395-400. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
49. Zigeuner, R., 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(1): p. 102-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
50. Leibovich, B.C., 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(7): p. 1663-71.
51. Pichler, M., 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(5): p. 1773-7.
52. Pichler, M., 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(4): p. 901-7.
53. Kattan, M.W., et al., *A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma*. J Urol, 2001. 166(1): p. 63-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
54. Hupertan, V., et al., *Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients*. Cancer, 2006. 107(11): p. 2604-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075871>
55. Veeratterapillay, R., et al., *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(8): p. 773-6.
56. Sorbellini, M., et al., *A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma*. J Urol, 2005. 173(1): p. 48-51. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>
57. Klatte, T., et al., *Development and external validation of a nomogram predicting disease specific survival after nephrectomy for papillary renal cell carcinoma*. J Urol, 2010. 184(1): p. 53-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478577>
58. Delahunt, B. and J.N. Eble, *Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors*. Mod Pathol, 1997. 10(6): p. 537-44. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195569>
59. Motzer, R.J., et al., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. 20(1): p. 289-96.
60. Motzer, R.J., et al., *Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. 22(3): p. 454-63.
61. Makhail, T.M., 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(4): p. 832-41. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681528>
62. Patil, S., 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(2): p. 295-300. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657034>
63. Heng, D.Y., 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(34): p. 5794-9.

64. Bamias, A., 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**(2): p. 332-41. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807171>
65. Heng, D.Y., 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**(2): p. 141-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>
66. Manola, J., 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**(16): p. 5443-50. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828239>
67. Choueiri, T.K., 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**(3): p. 543-50.
68. Negrier, S., 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**(9): p. 1460-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196373>
69. Escudier, B., et al., *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**(Suppl): p. Abstr 5025.
70. Leibovich, B.C., 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**(12): p. 2566-75. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669275>
71. Leibovich, B.C., 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**(5): p. 1759-63; discussion 1763. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217278>
72. Novick, A., et al., *Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass*, A.U. Association, Editor. 2009. p. 1-76.
73. Smaldone, M.C., et al., *Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis*. Cancer, 2012. **118**(4): p. 997-1006. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302>
74. El Dib, R., N.J. Touma, and A. Kapoor, *Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies*. BJU Int, 2012. **110**(4): p. 510-6.
75. MacLennan, S., et al., *Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 972-93.
76. Siva, S., et al., *A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma*. BJU Int, 2012. **110**(11 Pt B): p. E737-43. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107102>
77. Van Poppel, H. and S. Joniau, *Is surveillance an option for the treatment of small renal masses?* Eur Urol, 2007. **52**(5): p. 1323-30.
78. Ljungberg, B., et al., *Guidelines on renal cell carcinoma*. 2013, European Association of Urology (EAU): Arnhem, The Netherlands.
79. Hemal, A.K., et al., *Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison*. J Urol, 2007. **177**(3): p. 862-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
80. Tait, C., et al., *Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies*. Surg Endosc, 2011. **25**(10): p. 3154-61. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21594741>
81. Gratzke, C., et al., *Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma*. BJU Int, 2009. **104**(4): p. 470-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445>
82. Peng, B., et al., *Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes*. Academic Journal of Second Military Medical University, 2006. **27**: p. 1167 - 1169.
83. Gill, I.S., et al., *Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors*. J Urol, 2007. **178**(1): p. 41-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
84. Lane, B.R. and I.S. Gill, *7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 473-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866>

85. Gong, E.M., et al., *Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors.* J Endourol, 2008. 22(5): p. 953-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>
86. Marszalek, M., et al., *Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients.* Eur Urol, 2009. 55(5): p. 1171-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
87. Van Poppel, H., et al., *Treatment of localised renal cell carcinoma.* Eur Urol, 2011. 60(4): p. 662-72.
88. Aboumarzouk, O.M., et al., *Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis.* Eur Urol, 2012. 62(6): p. 1023-33.
89. Froghi, S., et al., *Evaluation of robotic and laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumours (T1a).* BJU Int, 2013. 112(4): p. E322-33.
90. Bi, L., et al., *Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2013. 8(10): p. e75050.
91. Merseburger, A.S., et al., *EAU guidelines on robotic and single-site surgery in urology.* Eur Urol, 2013. 64(2): p. 277-91. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764016>
92. Novick, A.C., *Renal hypothermia: in vivo and ex vivo.* Urol Clin North Am, 1983. 10(4): p. 637-44. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6356550>
93. Raman, J.D., et al., *Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques.* BJU Int, 2010. 105(4): p. 496-500. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681900>
94. Kopp, R.P., et al., *Factors affecting renal function after open partial nephrectomy-a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique.* Urology, 2012. 80(4): p. 865-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951008>
95. Funahashi, Y., et al., *Effect of warm ischemia on renal function during partial nephrectomy: assessment with new 99mTc-mercaptoacetyl triglycine scintigraphy parameter.* Urology, 2012. 79(1): p. 160-4. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070892>
96. Shao, P., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes.* Eur Urol, 2011. 59(5): p. 849-55. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146917>
97. Wang, L., 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(8): p. 1191-8.
98. Hillyer, S.P., et al., *Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for bilateral synchronous kidney tumors: single-institution comparative analysis.* Urology, 2011. 78(4): p. 808-12. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855967>
99. Khalifeh, A., et al., *Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience.* J Urol, 2013. 189(4): p. 1236-42.
100. Lee, S., et al., *Open versus robot-assisted partial nephrectomy: effect on clinical outcome.* J Endourol, 2011. 25(7): p. 1181-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21657825>
101. Bhayani, S.B., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine.* J Urol, 2004. 172(4 Pt 1): p. 1264-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371820>
102. Kane, C.J., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes.* Urology, 2004. 63(2): p. 241-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972462>
103. Krane, L.S., et al., *Comparison of clamping technique in robotic partial nephrectomy: does unclamped partial nephrectomy improve perioperative outcomes and renal function?* Can J Urol, 2013. 20(1): p. 6662-7.
104. Hillyer, S.P., et al., *Robotic partial nephrectomy for solitary kidney: a multi-institutional analysis.* Urology, 2013. 81(1): p. 93-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153935>
105. Lane, B.R., et al., *Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney.* J Urol, 2008. 179(3): p. 847-51; discussion 852. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221958>
106. Blom, J.H., 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(1): p. 28-34.
107. Bekema, H.J., et al., *Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma.* Eur Urol, 2013. 64(5): p. 799-810. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>

108. Marszalek, M., et al., *Positive surgical margins after nephron-sparing surgery*. Eur Urol, 2012. **61**(4): p. 757-63. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136987>
109. Bernhard, J.C., et al., *Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2010. **57**(6): p. 1080-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188458>
110. Peycelon, M., et al., *Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm*. J Urol, 2009. **181**(1): p. 35-41.
111. Kwon, E.O., et al., *Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours*. BJU Int, 2007. **99**(2): p. 286-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17155985>
112. Bensalah, K., 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**(3): p. 466-71.
113. Permpongkosol, S., et al., *Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2401-4. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085113>
114. Yossepowitch, O., et al., *Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes*. J Urol, 2008. **179**(6): p. 2158-63.
115. Khalifeh, A., 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**(5): p. 1674-9.
116. Sundaram, V., et al., *Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant?* Urology, 2011. **77**(6): p. 1400-3.
117. Raz, O., 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**(2): p. 277-80.
118. Ray, E.R., et al., *Open partial nephrectomy: outcomes from two UK centres*. BJU Int, 2006. **97**(6): p. 1211-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686713>
119. Timsit, M.O., et al., *Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis*. Urology, 2006. **67**(5): p. 923-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635521>
120. Palermo, S.M., et al., *Cytology as an alternative to frozen section at the time of nephron-sparing surgery to evaluate surgical margin status*. Urology, 2013. **82**(5): p. 1071-5.
121. Sterious, S.N., et al., *Is there a benefit to frozen section analysis at the time of partial nephrectomy?* Can J Urol, 2013. **20**(3): p. 6778-84.
122. Hillyer, S.P., et al., *Utility of intraoperative frozen section during robot-assisted partial nephrectomy: a single institution experience*. J Endourol, 2013. **27**(3): p. 324-7.
123. Hagemann, I.S. and J.S. Lewis, Jr., *A retrospective comparison of 2 methods of intraoperative margin evaluation during partial nephrectomy*. J Urol, 2009. **181**(2): p. 500-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084870>
124. Venigalla, S., G. Wu, and H. Miyamoto, *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**(4): p. 527-36. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871293>
125. MacLennan, S., et al., *Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 1097-117. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841673>
126. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update*. Eur Urol, 2010. **58**(3): p. 398-406. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633979>
127. Cheville, J.C., et al., *Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 612-24.
128. Mancilla-Jimenez, R., R.J. Stanley, and R.A. Blath, *Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases*. Cancer, 1976. **38**(6): p. 2469-80. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1000477>
129. Amin, M.B., et al., *Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(3): p. 281-91. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859199>
130. Patard, J.J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2763-71. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
131. Gudbjartsson, T., et al., *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**(4): p. 593-600.

132. Margulis, V., et al., *Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma*. Cancer, 2008. 112(7): p. 1480-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240184>
133. Schrader, A.J., et al., *Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. 135(6): p. 799-805. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023595>
134. Steffens, S., et al., *Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study*. Eur J Cancer, 2012. 48(15): p. 2347-52. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698386>
135. Motzer, R.J., et al., *Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology*. J Clin Oncol, 2002. 20(9): p. 2376-81. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981011>
136. Herrmann, E., 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(6): p. 1625-31; discussion 1631-2. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113215>
137. Schrader, A.J., et al., *Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options*. BJU Int, 2008. 101(11): p. 1343-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241246>
138. Amato, R.J., *Chemotherapy for renal cell carcinoma*. Semin Oncol, 2000. 27(2): p. 177-86. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596>
139. Motzer, R.J., et al., *Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2000. 18(9): p. 1928-35. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784634>
140. Buti, S., et al., *Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review*. Anticancer Drugs, 2013. 24(6): p. 535-54. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552469>
141. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529
142. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.
143. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
144. Rini, B.I., 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(33): p. 5422-8.
145. Gore, M.E., 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(9715): p. 641-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
146. Motzer, R.J., et al., *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine, 2013. 369(8): p. 722-731. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>
147. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 1803-13. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
148. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 1814-23. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
149. Motzer, R.J., et al., *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. Lancet Oncol, 2015. 16(15): p. 1473-82. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
150. Motzer, R.J., 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(6): p. 552-62. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>
151. Sternberg, C.N., et al., *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2010. 28(6): p. 1061-8.
152. Escudier, B., et al., *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 125-34. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

153. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet, 2008. **372**(9637): p. 449-56. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
154. Motzer, R.J., et al., *Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(3): p. 286-96.
155. Rey, P.M. and H. Villavicencio, *Sorafenib: tolerance in patients on chronic hemodialysis: a single-center experience*. Oncology, 2008. **74**(3-4): p. 245-6.
156. Park, S., et al., *Treatment of hemodialyzed patients with sunitinib in renal cell carcinoma*. Chemotherapy, 2010. **56**(6): p. 485-91.
157. Masini, C., et al., *Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: a retrospective Italian survey*. BJU Int, 2012. **110**(5): p. 692-8.
158. Shetty, A.V., et al., *Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease receiving dialysis and targeted therapies: a single institution experience*. Clin Genitourin Cancer, 2014. **12**(5): p. 348-53.
159. Michel, M.S., et al., *SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC)*. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2014. **32**(4_suppl): p. 393-. PubMed: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/4_suppl/393
160. Motzer, R.J., et al. *Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)*. in ASCO Annual Meeting Proceedings. 2013.
161. Rini, B., et al., *AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study*. Cancer, 2012. **118**(24): p. 6152-61.
162. Negrier, S., et al., *Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(7): p. 673-80. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867>
163. Ravaud, A., et al., *Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE)+ bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN)+ BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): record-2*. Ann Oncol, 2012. **23**.
164. Ravaud, A., et al., *Randomized phase II study of first-line everolimus plus bevacizumab (E+B) versus interferon {alpha}-2a plus bevacizumab (I+B) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Record-2 final overall survival (OS) and safety results*. ASCO Meeting Abstracts, 2013. **31**(15_suppl): p. 4576. PubMed: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4576
165. Rini, B.I., et al., *Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial*. J Clin Oncol, 2014. **32**(8): p. 752-9.
166. Fishman, M.N., et al., *Phase Ib study of tivozanib (AV-951) in combination with temsirolimus in patients with renal cell carcinoma*. Eur J Cancer, 2013. **49**(13): p. 2841-50. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726267>
167. Ratain, M.J., et al., *Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(16): p. 2505-12. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636341>
168. Nosov, D.A., 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**(14): p. 1678-85.
169. Johannsen, M., 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**(6): p. 1430-8. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18950936
170. Albiges, L., et al., *Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2012. **30**(5): p. 482-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231040>
171. Flanigan, R.C., 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**(23): p. 1655-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759643>
172. Mickisch, G.H., 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(9286): p. 966-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583750>
173. Flanigan, R.C., et al., *Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis.* J Urol, 2004. 171(3): p. 1071-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
 174. Spiess, P.E. and M.N. Fishman, *Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma.* Cancer Control, 2010. 17(4): p. 269-78. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861814>
 175. Gore, M.E., et al., *Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial.* Lancet Oncol, 2009. 10(8): p. 757-63. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
 176. Kierney, P.C., et 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(4): p. 345-52. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850534>
 177. Kavolius, J.P., et al., *Resection of metastatic renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 1998. 16(6): p. 2261-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229>
 178. van der Poel, H.G., et al., *Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis.* Eur Urol, 1999. 35(3): p. 197-203. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072620>
 179. Wersäll, P.J., et al., *Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma.* Radiother Oncol, 2005. 77(1): p. 88-95. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972239>
 180. Svedman, C., et al., *A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma.* Acta Oncol, 2006. 45(7): p. 870-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982552>
 181. Teh, B., 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(1): p. e6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21614267>
 182. Stinauer, M.A., 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: p. 34. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477295>
 183. Zelefsky, M.J., 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(5): p. 1744-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489>
 184. Ranck, M.C., et al., *Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma.* Am J Clin Oncol, 2013. 36(6): p. 589-95. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868242>
 185. Tumoren, L.W.U., *Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0.* 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.
 186. De Meerleer, G., et al., *Radiotherapy for renal-cell carcinoma.* Lancet Oncol, 2014. 15(4): p. e170-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694640>
 187. Alt, A.L., et al., *Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma.* Cancer, 2011. 117(13): p. 2873-82. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048>
 188. Renaud, S., et al., *Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: an 18 years of experience.* J Surg Oncol, 2014. 109(8): p. 823-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619772>
 189. Winter, H., 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(5): p. 1888-94. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846691>
 190. Parsons, A.M., F.C. Detterbeck, and L.A. Parker, *Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary?* The Annals of thoracic surgery, 2004. 78(6): p. 1910-1918.
 191. Cerfolio, R.J., et al., *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(6): p. 1696-700; discussion 1700-1. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619965>
 192. Eckardt, J. and P.B. Licht, *Thoracoscopic or open surgery for pulmonary metastasectomy: an observer blinded study.* Ann Thorac Surg, 2014. 98(2): p. 466-9; discussion 469-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928676>

193. Greenwood, A. and D. West, *Is a thoracotomy rather than thoracoscopic resection associated with improved survival after pulmonary metastasectomy?* Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2013. **17**(4): p. 720-4.
194. Schouten, L.J., et al., *Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma.* Cancer, 2002. **94**(10): p. 2698-705. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173339>
195. Kocher, M., 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**(2): p. 134-41.
196. Soffietti, R., 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**(1): p. 65-72.
197. Thomas, A.A., et al., *Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma.* J Urol, 2009. **181**(2): p. 518-23; discussion 523.
198. Bex, A., 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**(4): p. 533-9.
199. Krambeck, A.E., et al., *The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma.* J Urol, 2006. **176**(5): p. 1990-5; discussion 1995.
200. Bex, A., et al., *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**(6): p. 570-4; discussion 575-6.
201. Wagner, J.R., et al., *Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place.* J Urol, 1999. **162**(1): p. 43-5. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379736>
202. Klatte, T., et al., *Perioperative immunomodulation with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma: results of a controlled phase II trial.* Br J Cancer, 2006. **95**(9): p. 1167-73.
203. Jonasch, E., et al., *Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 2009. **27**(25): p. 4076-81. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636008>
204. Cowey, C.L., et al., *Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 2010. **28**(9): p. 1502-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159822>
205. Hellenthal, N.J., et al., *Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma.* J Urol, 2010. **184**(3): p. 859-64. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643461>
206. Powles, T., et al., *The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer.* Eur Urol, 2011. **60**(3): p. 448-54. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612860>
207. Powles, T., et al., *Pazopanib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer: a clinical and biomarker study.* Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(suppl; abstr 4508). PubMed: <http://meetinglibrary.asco.org/content/117041-132>
208. Thillai, K., et al., *Neoadjuvant and adjuvant treatment of renal cell carcinoma.* Expert Rev Anticancer Ther, 2012. **12**(6): p. 765-76. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716493>
209. Sciarra, A., 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**(2): p. 151-62.
210. Smaldone, M.C., et al., *Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma.* Hematol Clin North Am, 2011. **25**(4): p. 765-91. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763967>
211. Rathmell, W.K., R. Pruthi, and E. Wallen, *Neoadjuvant treatment of renal cell carcinoma.* Urol Oncol, 2010. **28**(1): p. 69-73. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123351>
212. Pizzocaro, G., et al., *Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study.* J Clin Oncol, 2001. **19**(2): p. 425-31. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208835>
213. Messing, E.M., et al., *Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial.* J Clin Oncol, 2003. **21**(7): p. 1214-22.
214. Figlin, R.A., et al., *Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2521-9.

215. Clark, J.I., et al., *Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial*. J Clin Oncol, 2003. 21(16): p. 3133-40. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695>
216. Passalacqua, R., et al., *Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferone-alpha (IFN) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC)*. J Clin Oncol, 2007. 25(20 Suppl): p. LBA5028.
217. Atzpodien, J., et al., *Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN)*. Br J Cancer, 2005. 92(5): p. 843-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254>
218. Galligioni, E., et al., *Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guérin: five-year results of a prospective randomized study*. Cancer, 1996. 77(12): p. 2560-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706>
219. Wood, C., et al., *An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial*. Lancet, 2008. 372(9633): p. 145-54. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602688>
220. Jocham, D., et al., *Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial*. Lancet, 2004. 363(9409): p. 594-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883>
221. Scherr, A.J., et al., *Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis*. BMC Cancer, 2011. 11: p. 115. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21453469>
222. Kunkle, D.A., N.B. Haas, and R.G. Uzzo, *Adjuvant therapy for high-risk renal cell carcinoma patients*. Curr Urol Rep, 2007. 8(1): p. 19-30.
223. Lutz, S., et al., *Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2011. 79(4): p. 965-976.
224. Chow, E., et al., *Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012. 24(2): p. 112-24. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130630>
225. Lutz, S., *The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases*. Curr Pain Headache Rep, 2012. 16(4): p. 300-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576786>
226. Prewett, S. and R. Venkitaraman, *Metastatic spinal cord compression: review of the evidence for a radiotherapy dose fractionation schedule*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22(3): p. 222-30. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138487>
227. Hunter, G.K., 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(4): p. e95-e100. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192>
228. Rades, D., et al., *A new prognostic factor for the survival of patients with renal cell carcinoma developing metastatic spinal cord compression*. Strahlenther Onkol, 2014. 190(7): p. 667-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535650>
229. Fokas, E., et al., *Radiotherapy for Brain Metastases from Renal Cell Cancer: Should Whole-Brain Radiotherapy Be Added to Stereotactic Radiosurgery?* Strahlentherapie und Onkologie, 2010. 186(4): p. 210-217.
230. Dziggel, L., et al., *A survival score for patients with brain metastases from less radiosensitive tumors treated with whole-brain radiotherapy alone*. Strahlenther Onkol, 2014. 190(1): p. 54-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861153>
231. Bennani, O., et al., *Brain metastasis from renal cell carcinoma*. Neurochirurgie, 2014. 60(1-2): p. 12-6.
232. DiBiase, S.J., et al., *Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model*. J Urol, 1997. 158(3 Pt 1): p. 746-9.
233. Huguenin, P.U., et al., *Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 41(2): p. 401-5.
234. Wilson, D., et al., *The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2003. 15(7): p. 400-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570088>

235. Onufrey, V. and M. Mohiuddin, *Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985. 11(11): p. 2007-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414257>
236. Halperin, E.C. and L. Harisiadis, *The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 1983. 51(4): p. 614-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6185207>
237. Fossa, S.D., I. Kjolseth, and G. Lund, *Radiotherapy of metastases from renal cancer*. Eur Urol, 1982. 8(6): p. 340-2.
238. Kollender, Y., et al., *Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention*. J Urol, 2000. 164(5): p. 1505-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025692>
239. Jackson, R.J., S.C. Loh, and Z.L. Gokaslan, *Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results*. J Neurosurg, 2001. 94(1 Suppl): p. 18-24. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
240. Pongracz, N., R. Zimmerman, and R. Kotz, *Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer*. Semin Surg Oncol, 1988. 4(2): p. 139-42.
241. Kjaer, M. and S.A. Engelholm, *The clinical course and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982. 8(10): p. 1691-8.
242. Patchell, R.A., et al., *Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial*. Lancet, 2005. 366(9486): p. 643-648. PubMed: PM:16112300
243. Gaspar, L., 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(4): p. 745-751. PubMed: PM:9128946
244. Cannady, S.B., 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(1): p. 253-8.
245. Lagerwaard, F.J., et al., *Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. 43(4): p. 795-803. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098435>
246. Schellinger, P.D., H.M. Meinck, and A. Thron, *Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases*. J Neurooncol, 1999. 44(3): p. 275-81.
247. Noordijk, E.M., 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(4): p. 711-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040016>
248. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2011.
249. Höffler, D., R. Lasek, and H. Berthold, *Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen*. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)(Hrsg.). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP), 2007. 34.
250. Grötz, K., J. Piesold, and B. Al-Nawas, *AWMF Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ON) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen*. 2012, AWMF.
251. Hartenstein, R. and U.R. Kleeberg, *Schmerztherapie*, in *Kompendium Internistische Onkologie*, H.-J. Schmoll, K. Höffken, and K. Possinger, Editors. 2006, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 2162-2179.
252. Fizazi, K., 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(9768): p. 813-822. PubMed: PM:21353695
253. Yuen, K.K., et al., *Bisphosphonates for advanced prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD006250. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
254. *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome*. Osteonkologie und Knochengesundheit, A.G.O.e. V., Editor. 2013.
255. Tunn, U.W., et al., *Positive effects of zoledronate on skeletal-related events in patients with renal cell cancer and bone metastases*. Can J Urol, 2012. 19(3): p. 6261-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704310>
256. Henry, D.H., 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(9): p. 1125-1132. PubMed: PM:21343556
257. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten*. 2014, DKG Eigenverlag.

258. Baumann, F.T., E.M. Zopf, and W. Bloch, *Clinical exercise interventions in prostate cancer patients--a systematic review of randomized controlled trials*. Support Care Cancer, 2012. 20(2): p. 221-33. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989678>
259. Bourke, L., et al., *Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study*. Arch Phys Med Rehabil, 2011. 92(5): p. 749-55. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530722>
260. Brown, J.C., et al., *Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2011. 20(1): p. 123-133.
261. Cantarero-Villanueva, I., et al., *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: p. 620619. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792370>
262. Coleman, E.A., et al., *Effects of exercise on fatigue, sleep, and performance: a randomized trial*. Oncol Nurs Forum, 2012. 39(5): p. 468-77. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940511>
263. Cramp, F. and J. Byron-Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 11: p. CD006145. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152233>
264. Fong, D.Y., et al., *Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ, 2012. 344: p. e70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294757>
265. van Haren, I.E., et al., *Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials*. Phys Ther, 2013. 93(4): p. 514-28. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224217>
266. Jacobsen, P.B., et al., *Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue*. Health Psychol, 2007. 26(6): p. 660-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18020836>
267. Keogh, J.W. and R.D. MacLeod, *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(1): p. 96-110. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640547>
268. Luctkar-Flude, M.F., et al., *Fatigue and physical activity in older adults with cancer: a systematic review of the literature*. Cancer Nurs, 2007. 30(5): p. E35-45. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876176>
269. Markes, M., T. Brockow, and K.L. Resch, *Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD005001. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054230>
270. McMillan, E.M. and I.J. Newhouse, *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(6): p. 892-903.
271. Mishra, S.I., et al., *Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: p. Cd008465.
272. Puetz, T.W. and M.P. Herring, *Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis*. Am J Prev Med, 2012. 43(2): p. e1-24. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22813691>
273. Velthuis, M.J., et al., *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(3): p. 208-21. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110159>
274. Vermaete, N., et al., *Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review*. Ann Hematol, 2013. 92(8): p. 1007-21. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408096>
275. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>
276. Delahunt, B., et al., *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. Am J Surg Pathol, 2013. 37(10): p. 1490-504.