

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Version 4.0 – Februar 2023

AWMF-Registernummer: 043-017OL

Leitlinie (Langversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Die folgenden inhaltlichen Änderungen wurden vorgenommen:

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

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

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	1
1 Informationen zu dieser Leitlinie	8
1.1 Herausgeber	8
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	8
1.3 Finanzierung der Leitlinie	8
1.4 Kontakt	8
1.5 Zitierweise	8
1.6 Besonderer Hinweis	9
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	10
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.9.1 Koordination	11
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	11
1.9.3 Arbeitsgruppen	14
1.9.4 Patientenbeteiligung	15
1.9.5 Methodische Begleitung	16
1.10 Abkürzungsverzeichnis	16
2 Einführung	20
2.1 Geltungsbereich und Zweck	20
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	20
2.1.2 Adressaten	20
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	20
2.2 Grundlagen der Methodik	21
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	21
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	22
2.2.3 Statements	22
2.2.4 Expertenkonsens (EK)	23
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	23
3 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention	24

3.1	Epidemiologie	24
3.1.1	Hintergrund.....	24
3.2	Modifizierbare Risikofaktoren von Nierenzelltumoren	24
3.2.1	Rauchen	24
3.2.2	Übergewicht/Adipositas	25
3.2.3	Bluthochdruck und Einnahme antihypertensiver Medikamente	25
3.2.4	Ernährung.....	25
3.2.5	Sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (Syno-nyme: Trichlorethylen, TRI)..	26
3.3	Nicht modifizierbare Risikofaktoren	27
3.3.1	Terminale Niereninsuffizienz/erworbene zystische Nierendegeneration	27
3.3.2	Hereditäre Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen	27
4	Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular).....	30
4.1	Diagnostik.....	30
4.1.1	Bildgebung	30
4.1.2	Biopsie	32
4.1.3	Pathologie	37
4.1.4	Ausbreitungsdiagnostik	41
4.2	Prognosemarker und -scores.....	42
4.2.1	Prognosescores.....	42
4.3	Nomogramme	42
4.4	Präoperative Modelle	44
4.4.1	Cindolo-Formel	44
4.4.2	Yaycioglu-Formel.....	44
4.4.3	Karakiewicz präoperative Nomogramme	44
4.5	Postoperative Modelle	45
4.5.1	UCLA Integrated Staging System (UISS-Model).....	45
4.5.2	Karakiewicz-Nomogramme	46
4.5.3	Präoperatives Nomogramm „distante Metastasen“	46
4.5.4	Präoperatives Nomogramm „nodale Metastasen“	46
4.5.5	Präoperatives Nomogramm	46
4.5.6	Postoperatives Nomogramm	47
4.5.7	SSIGN-Score	47
4.5.8	Leibovich-Score	48
4.5.9	Kattan-Nomogramm.....	49
4.5.10	Sorbellini-Nomogramm.....	50

4.5.11	Papilläres Nomogramm	50
4.6	Modelle vor systemischer Therapie	51
4.6.1	MSKCC–Risikobewertung.....	51
4.6.2	IMDC–Risikobewertung	52
4.6.3	International Kidney Cancer Working Group–Modell (IKCWG).....	52
4.7	Weitere Risikomodelle für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom	53
4.7.1	Cleveland Clinic Foundation–Modell (CCF)	53
4.7.2	French model.....	54
4.7.3	Sunitinib–Modell	55
4.7.4	Leibovich–Score vor Immuntherapie	55
4.7.5	Molekulare Prognosemarker.....	55
5	Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms	57
5.1	Aktive Überwachung (Active Surveillance).....	57
5.2	Fokale Therapie des Nierenzellkarzinoms	62
5.2.1	Ablative Verfahren	62
6	Organerhaltende Operation, OP–Techniken (offen–operativ, laparoskopisch, robotergestützt), Lymphadenektomie, Adenektomie	66
6.1	Offene oder laparoskopische/robotergestützte Operation bei Teil–/Totalnephrektomie.....	66
6.2	Einsatz von Warm– oder Kaltischämie	72
6.3	Adjuvante Lymphadenektomie	77
6.4	Adrenalektomie	78
6.5	Bedeutung der R1–Befunde.....	79
7	Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	84
7.1	Einleitung zum metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom.....	84
7.2	Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms	84
7.3	Zytokintherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms.....	85
7.4	Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	87
7.5	Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms...	88

7.5.1	Erstlinientherapie.....	88
7.5.2	Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor.....	90
7.5.3	Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor–Therapie	91
7.5.4	Zweitlinientherapie nach Versagen eines mTOR–Inhibitors.....	92
7.5.5	Drittlinientherapie.....	92
7.5.6	Langzeitkontrolle nach Checkpoint–Inhibitor–Therapie.....	93
7.6	Hintergrund medikamentöse Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	93
7.6.1	Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms.....	95
7.6.2	Folgetherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms.....	98
7.6.3	Evidenz der beim Nierenzellkarzinom eingesetzten Medikamente (in alphabetischer Reihenfolge).....	103
7.7	Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	128
7.8	Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz.....	129
7.9	Beginn, Dauer und Wechsel der systemischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom	130
7.9.1	Kontrollbildgebung unter Therapie.....	132
7.9.2	Therapiefortsetzung bei stabilen Patienten.....	133
8	Lokale Metastasentherapie	135
8.1	Allgemeines Vorgehen.....	135
8.2	Stellenwert lokaler Therapien in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Lokalisation der Metastasierung.....	137
8.3	Vorgehen bei speziellen Metastasenlokalisationen	144
8.3.1	Lungenmetastasen.....	144
8.3.2	Knochenmetastasen.....	148
8.3.3	Hirnmetastasen.....	153
8.3.4	Lebermetastasen.....	159
8.3.5	Pankreasmetastasen	160
8.4	Stellenwert der perioperativen Systemtherapie bei Metastasen Chirurgie.....	161
9	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	162
9.1	Neoadjuvante Therapie.....	162
9.2	Adjuvante Therapie	165
10	Nicht–Klarzellige Nierenzellkarzinome	174

10.1	Pathologie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome.....	174
10.2	Therapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome	177
11	Palliative Lokalthherapie.....	186
11.1	Palliative Radiotherapie.....	186
11.1.1	Knochenmetastasen.....	188
11.1.2	Spinale Kompression.....	189
11.1.3	Multiple Hirnmetastasen	190
12	Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien	192
12.1	Supportive Therapie	192
12.1.1	Therapie tumorbedingter Symptome	192
12.1.2	Häufige Probleme in der supportiven Betreuung von Patienten mit Nierenzellkarzinom .	193
12.1.3	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen	196
12.1.4	Nebenwirkungsmanagement.....	196
12.1.5	Nebenwirkungsmanagement – Checkpointinhibitortherapie.....	200
12.1.6	Empfehlungen zur Palliativversorgung und zur Behandlung am Lebensende von Patienten mit Nierenzellkarzinom.....	203
12.2	Komplementäre Therapie.....	206
12.2.1	Akupunktur	206
12.2.2	Meditation	207
12.2.3	Homöopathie	207
12.2.4	Misteltherapie.....	207
12.2.5	Hyperthermie.....	208
12.2.6	Beratung.....	208
13	Rehabilitation und Nachsorge	210
13.1	Rehabilitation nach Akuttherapie	210
13.2	Nachsorge nach Lokalthherapie des Primärtumors im nicht fernmetastasierten Stadium	219
14	Psychoonkologische Aspekte	224
15	Qualitätsindikatoren	227
16	Anhang	231

16.1	Übersicht der Änderungen in Version 4.....	231
17	Abbildungsverzeichnis	237
18	Tabellenverzeichnis	237
19	Literaturverzeichnis	240

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



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



Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 043-017OL

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

1.6 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

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

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

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

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

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

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

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



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

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

Leitliniensekretariat (Organisation, Management, Sekretariat):

Frau Heidrun Rexer (MeckEvidence, Schwarz)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

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

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

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

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

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

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

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1-Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	Prof. Dr. Steffen Weikert PD Dr. Reiner Caspari, Dr. Bernt Göckel-Beining, Dr. Christoph Stoll, Prof. Dr. Kerstin Junker, Dagmar Rath
AG 2-Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular)	Prof. Dr. Kerstin Junker Prof. Dr. Kerstin Amann, Prof. Dr. Christian Eichelberg, Prof. Dr. Peter Hallscheidt, Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Holger Moch, Prof. Dr. Barbara Seliger, Prof. Dr. Christian Wittekind, Christiane Maschek, Prof. Dr. Heiko Wunderlich, Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Prof. Dr. Glen Kristiansen
AG 3-Active Surveillance und Watchful Waiting, Fokale Therapie (Radiofrequenzablation, Kryoablation)	PD Dr. Jon Jones Prof. Dr. Christian Doehn, Prof. Dr. Peter Hallscheidt, Prof. Dr. Jan Roigas, Prof. Dr. Thomas Steiner, Prof. Dr. Heiko Wunderlich, Dr. Steffen Appold, Dagmar Rath
AG 4-Organgerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, Roboter-gestützt), Lymph-adenektomie, Adrenalektomie	Prof. Dr. Stefan Siemer Prof. Dr. Jens Bedke, Prof. Dr. Christian Eichelberg, PD Dr. Jon Jones, Prof. Dr. Steffen Weikert, Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Dagmar Rath
AG 5-Systemtherapie: First-Line Therapie, Second-Line Therapie, Sequenztherapie, Kombinationstherapien	Prof. Dr. Viktor Grünwald PD Dr. Bernhard Brehmer, Prof. Dr. Lothar Bergmann, PD Dr. Thomas Gauler, Dr. Gerald Gehbauer, Prof. Dr. Jürgen Gschwend, PD. Dr. Manfred Johannsen, Prof. Dr. Theodor Klotz, Prof. Dr. Michael Staehler, Dr. Kinga Máthé, Prof. Dr. Chris Protzel, Prof. Dr. Marcus Schenck
AG 6-Bedeutung der Primärtumorentfernung, Stellenwert lokaler Therapien in der metastasierten Situation	Prof. Dr. Michael Staehler Prof. Dr. Jens Bedke, PD Dr. Bernhard Brehmer, Prof. Dr. Susanne Krege, Prof. Dr. Joachim Pfannschmidt, Prof. Dr. Joachim Schirren, Prof. Dr. Axel Bex, Prof. Dr. Juliane Hörner-Rieber, Dr. Zoltan Varga, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 7-Neo-adjuvante Therapie, Adjuvante Therapie	Dr. Thomas Gauler Prof. Dr. Christian Doehn, Prof. Dr. Frank Grünwald, Prof. Dr. Susanne Krege, Prof. Dr. Max Scheulen, Prof. Dr. Axel Bex, Dr. Zoltan Varga, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller
AG 8-Palliative Radiotherapie	Prof. Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Oliver Micke, Dr. Zoltan Varga, Dr. Steffen Appold, Prof. Dr. Juliane Hörner-Rieber, Prof. Dr. Theodor Klotz
AG 9-Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien	PD. Dr. Manfred Johannsen Dr. Gerald Gehbauer, Prof. Dr. Theodor Klotz, PD Dr. Martin Raida, Dr. Christoph Stoll, Prof. Dr. Björn Volkmer, Prof. Dr. Birgit van Oorschot, Reina Tholen
AG 10-Rehabilitation und Nachsorge, Versorgungsstrukturen	Prof. Dr. Thomas Steiner PD Dr. Bernhard Brehmer, PD Dr. Sebastian Fetscher, PD Dr. Martin Raida, Dr. Gerald Gehbauer, Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Dr. Ingo Knop
AG 11-Psycho-onkologische Aspekte	Dr. Kinga Máthé Ulrike Ritterbusch, Kerstin Paradies
AG 12-Qualitätsindikatoren	Dr. Markus Follmann, Ulrike Ritterbusch, Prof. Dr. Stefan Siemer, Prof. Dr. Birgit van Oorschot, Prof. Dr. Oliver Micke, PD. Dr. Manfred Johannsen, PD Dr. Simone Wesselmann
AG 13 - Erbliche Nierentumoren	Prof. Dr. Jochen Decker Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Kerstin Junker, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller, Dagmar Rath, Prof. Dr. Stefan Siemer
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Patientenbeteiligung

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

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

1.9.5 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-IMWi)

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AHB	Anschlussheilbehandlung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BHD	Birt-Hogg-Dubé-Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
ccRCC	klarzelliges Nierenzellkarzinom
CI	Konfidenzintervall
CPI	Checkpointinhibitoren
CR	Komplette Remission
CRP	C-Reactive protein
CSS	Cause Specific Survival, krebsspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
DFIS	Drug Free Interval Strategy
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSS	krankheitsspezifisches Überleben (disease-specific survival)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, C= offene Empfehlung

Abkürzung	Erläuterung
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPA	graded prognostic assessment
HR	Hazard ratio
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMDC	International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium
IO	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
ISUP	International Society of Urologic Pathology, Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie
KI	Konfidenzintervall
KG	Körpergewicht
KPS	Karnofsky Performance Status
LDH	Laktatdehydrogenase
LN	laparoskopische Nephrektomie
LoE	Level of Evidence
LPN	laparoskopische Nierenteilresektion
MD	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian Target of Rapamycin

Abkürzung	Erläuterung
nccRCC	nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom
OPN	offene Nierenteilresektion
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
ORR	Overall Remission Rate, Gesamtemissionsrate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAR	Positiver Absetzungsrand
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Rezeptor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
RAPN	Robotic assisted partial nephrectomy, Roboterassistierte Teilnephrektomie
RCC	renal cell carcinoma
RCT	Randomisierte klinische Studien
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RN	roboterassistierte Nephrektomie
RPA	recursive partitioning analysis
RPN	robotische Nierenteilresektion
RR	Relatives Risiko
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
s. u.	siehe unten
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SGB	Sozialgesetzbuch
sRCC	sarkomatoide Differenzierung des renal cell carcinoma

Abkürzung	Erläuterung
SRE	Skeletal related event, Skelett-bezogenes Ereignis
SRM	Small Renal Mass
SRS	Stereotactic radiosurgery
SSIGN-Score	Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis-Score
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM-Klassifikation	Klassifikation nach T=Tumor, N=Nodes, Lymphknoten und M=Metastasen (Tumor-Nodes-Metastases)
TPS	Tumoroberflächenexpression
TRI	Trichlorethen, Trichlorethylen
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UCLA	University of California
UISS	UCLA Integrated Staging System
VATS	Video-Assisted Thoracoscopy
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	von Hippel-Lindau-Syndrom
WBRT	Whole Brain Radiotherapy, Gehirnbestrahlung
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
WIT	Warm ischemic time, warme Ischämiezeit

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

Die Leitlinie nimmt insbesondere Stellung zu folgenden Fragestellungen:

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

2.1.2 Adressaten

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich an:

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

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

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre. Vorgesehen sind jedoch weiterhin regelmäßige (nach 1-2 Jahren) Aktualisierungen der Leitlinie. Bei dringendem Änderungsbedarf werden Änderungen der Empfehlungen in neuen Leitlinienversionen publiziert.

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

2.2 Grundlagen der Methodik

Die 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

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

Tabelle 4: 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 [[AWMF-Regelwerk Leitlinien](#)]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in der unten aufgeführten Tabelle den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 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 die nachfolgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

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

Tabelle 6: Konsensusstärke

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

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 zur Empfehlungsgraduierung (siehe oben).

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 Aktualisierungsprozesses eine schriftliche Erklärung zu Sachverhalten und Beziehungen ab, aus denen sich Interessenkonflikte ergeben können. Entsprechend dem AWMF-Regelwerk wurde die Relevanz der offengelegten Interessen für die konsentierten Empfehlungen durch Dritte bewertet und ggf. Maßnahmen zur Reduktion eines Verzerrungsrisikos umgesetzt.

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

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

3 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Hintergrund

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

3.2 Modifizierbare Risikofaktoren von Nierenzelltumoren

3.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 2++	Rauchen, Übergewicht und erhöhter Blutdruck erhöhen das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken.	
	[1] , [2] , [3] , [4] , [5] , [6] , [7] , [8] , [9] , [10]	
	Starker Konsens	

3.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 2+	Die adäquate Einstellung des Blutdrucks kann das Erkrankungsrisiko für Nierenzellkarzinome senken.	
	[11] , [12] , [13] , [14] , [15] , [16] , [17] , [18]	
	Konsens	

3.2.1 Rauchen

Rauchen ist ein gesicherter Risikofaktor für das Nierenzellkarzinom. Entsprechend einer Meta-Analyse [\[5\]](#), die 19 Fall-Kontroll- (8.032 Fälle und 13.800 Kontrollen) und

fünf Kohortenstudien (n=1.457.754 einschließlich 1.326 Fälle) einschloss, haben Raucher oder Ex-Raucher verglichen mit Individuen, die nie geraucht haben, ein erhöhtes Risiko, ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln. Die geschätzte Risikoerhöhung wird bei Männern mit 54 % und bei Frauen mit 22 % angegeben, allerdings ist eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung mit höheren Risiken bei starken Rauchern nachweisbar. Eine weitere Meta-Analyse betätigt ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein Nierenzellkarzinom bei Rauchern (gepooltes RR 1.31 (1.22–1.40). Demnach ist die Risikoerhöhung für Ex-Raucher geringer ausgeprägt als für aktuelle Raucher (RR 1,16 versus 1,36) [19].

Die Risikoerhöhung durch Passivrauchen ist noch nicht ausreichend gesichert [6], [7], [8].

Die bisherige Evidenz für ein reduziertes Risiko für männliche Ex-Raucher, die mindestens 10 Jahre nicht mehr rauchen, gegenüber Rauchern ist auf wenige Studien begrenzt [5], [6], [9].

3.2.2 Übergewicht/Adipositas

Übergewicht im Sinne eines erhöhten BMI ist mit einem erhöhten Risiko für Nierenzelltumoren verbunden. Entsprechend einer Meta-Analyse [10], prospektiver Kohortenstudien (n=5.473.638; 6.073 Fälle bei Männern; 4.614 Fälle bei Frauen) beträgt die Risikoerhöhung pro Erhöhung des BMI um 5 kg/m² ca. 24 % bei Männern und 34 % bei Frauen. Es gibt unsichere Hinweise, dass unabhängig vom BMI die abdominelle Adipositas ein Risikofaktor sein könnte [1], [2], [3], [4]. Eine Meta-Analyse zeigt eine inverse Assoziation zwischen körperliche Aktivität und RCC-Risiko (Relatives Risiko [RR] 0.88, 95% CI 0.79–0.97) [20].

3.2.3 Bluthochdruck und Einnahme antihypertensiver Medikamente

Bluthochdruck ist ein Risikofaktor für Nierenzellkarzinome. Allerdings lässt sich der Einfluss des Bluthochdrucks nur schwer von dem der Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten abgrenzen. Mehrere prospektive Kohortenstudien konnten einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten gemessenen Blutdruck und einem erhöhten Nierentumorrisiko nachweisen [11], [12], [13], [14], [15], [16], und teilweise beobachten, dass in der Tat der erhöhte Blutdruck und nicht die Einnahme von Antihypertensiva oder Diuretika mit einer Erhöhung des Nierentumorrisikos einhergeht [13], [14], [17], [18]. Eine adäquate Blutdruckkontrolle kann mit einer Erniedrigung des Risikos für Nierenzellkarzinome einhergehen [14], [13], [21].

3.2.4 Ernährung

Die Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und dem Risiko, an einem Nierenzelltumor zu erkranken, sind widersprüchlich. Dies gilt auch für den Obst- und Gemüsekonsum als möglichen protektiven Faktor [22], [23], [24]. Die derzeit zur Verfügung stehende Evidenz lässt keine Rückschlüsse auf einen möglichen Einfluss spezifischer Nahrungsmittel oder Nährstoffe auf die Entwicklung eines Nierenzelltumors zu.

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

3.3	Konsensbasiertes Statement	neu 2022
EK	<p>Eine sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) ist ein Risikofaktor für das Nierenzellkarzinom</p> <p>Das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms nach sehr hoher Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) kann bei Erfüllung der versicherungsrechtlichen Voraussetzungen als Berufserkrankung anerkannt werden.</p>	
	Starker Konsens	

Eine sehr hohe berufliche Exposition gegen Trichlorethen (Synonyme: Trichlorethylen, TRI) ist ein gesicherter Risikofaktor für das Nierenzellkarzinom. Dementsprechend kann diese Tumorentität als Berufserkrankung BK Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ anerkannt und entschädigt werden [25]. Im Zeitraum 2002-2016 wurden in Deutschland 46 Fälle als Berufserkrankung anerkannt [26].

Die krebsauslösende Wirkung beim Menschen wurde zuerst bei sehr hoch exponierten Arbeitern einer Kartonagenfabrik beobachtet [27]. Dabei ist von Bedeutung, dass der für die Nephrokanzerogenität verantwortliche Toxifizierungsweg von Trichlorethen bei Ratte und Mensch bei sehr hohen Konzentrationen, d.h. wenn die Sättigung der Trichlorethylen-verstoffwechselnden Enzyme des oxidativen Stoffwechselweges überschritten ist, auch einen reduktiven Stoffwechselweg beinhaltet, der zur Bildung von genotoxischen Metaboliten, 1,2-Dichlorvinyl-N-Acetylcystein, führt [25], [27], [28], [29]. Trichlorethen kann bei sehr hoch exponierten Personen im von Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) des Tumorgewebes zu Mutationen führen, die bei anderen Nierenzelltumoren nicht beobachtet wurden [30].

Im Jahre 2018 wurde vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat „Berufserkrankungen“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales eine Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufserkrankung Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ - Nierenkrebs durch Trichlorethen veröffentlicht [25].

Eine Anerkennung als Berufserkrankung wird vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat „Berufserkrankungen“ unter den folgenden Voraussetzungen empfohlen:

1. Der Beschäftigte war einer mindestens dreijährigen Einwirkung mit Trichlorethen ausgesetzt, die zu prä-narkotischen Symptomen in Form von Rausch- oder Trunkenheitsgefühl, Benommenheit, Schwindel oder Kopfschmerzen geführt hat.
2. Die Latenzzeit zwischen der erstmaligen Trichlorethenexposition und dem Auftreten des Nierenzellkarzinoms beträgt mindestens zehn Jahre.
3. Bei dem Beschäftigten wurde ein primäres Nierenzellkarzinom diagnostiziert.

Trichlorethen wurde in der Vergangenheit u.a. in folgenden Bereichen eingesetzt [25]: Lösungsmittel für die Entfettung von Metallen, intermediäre Chemikalie für die Herstellung von Polyvinylchlorid, intermediäre Chemikalie für die Herstellung von chlorierten und fluorierten Kohlenwasserstoffen, Einsatz in der Textilindustrie, u.a.

beim Färben von Textilien, Lösungsmittel in Farben, Lacken, Pestiziden etc., Lösungsmittel in der Trockenreinigung von Textilien (bis Mitte der 1950er Jahre).

3.3 Nicht modifizierbare Risikofaktoren

3.3.1 Terminale Niereninsuffizienz/erworbene zystische Nierendegeneration

3.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 2-	Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen.	
	[25]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer Register-basierten Studie lag die beobachtete Inzidenz für Nierenzellkarzinome bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (n=4.161) um das Vierfache höher als die basierend auf den Daten der Normalpopulation erwartete Inzidenz [25]. Eine neuere retrospektive Kohortenstudie bestätigt diese Daten (n= 2712; SIR (95% CI) 4,03 (3,88-4,19)) [32a]. [26]

3.3.2 Hereditäre Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen

3.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Patienten, bei denen der klinische Verdacht auf ein hereditäres Nierenzellkarzinom besteht, sollen auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)

Die mit Abstand häufigste Form des hereditären Nierenzellkarzinoms ist das dominant erbliche von Hippel-Lindau-Syndrom, hervorgerufen durch Mutationen im VHL-Gen. Die Prävalenz beträgt etwa 1:36.000, wobei etwa 20% der Fälle auf Neumutationen zurückgehen [31]. Genträger haben bis zum Alter von 60 Jahren ein Risiko von bis zu 70 % an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken. Nierenzellkarzinome stellen die häufigste Krankheits-bedingte Todesursache bei VHL-Patienten dar. Histologisch

handelt es sich dabei um klarzellige Karzinome. Neben Nierenzellkarzinomen entwickeln VHL-Patienten häufig bilaterale benigne Nierenzysten.

In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Mutation im VHL-Gen können Subtypen (VHL Typ 1, 2a, 2b und 2c) mit unterschiedlichen Phänotypen und insbesondere auch deutlich unterschiedlichen Risiken zur Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms differenziert werden [31]. Klinisch charakterisiert wird das VHL-Syndrom durch das zusätzliche Auftreten von Hämangioblastomen des Zentralnervensystems, Angiomen der Retina und Phäochromozytomen, wobei die Penetranz aller Manifestationen nicht vollständig ist, was zu einer teilweise (auch intrafamiliär) ausgeprägten Heterogenität des Krankheitsbildes führt.

Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD)

Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD) ist eine seltene, autosomal-dominant erbliche Genodermatose, für die keine genauen Prävalenzdaten angegeben werden können. Phänotypisch ist das Syndrom v. a. durch eine Vielzahl von Haut- und Haar-Veränderungen gekennzeichnet sowie das Auftreten von Lungenzysten und Spontanpneumothoraces. 16 - 35 % der Genträger entwickeln Nierentumoren unterschiedlicher histologischer Typen, zumeist bilateral und im mittleren Alter von ca. 50 Jahren. Am häufigsten treten chromophobe und onkozytische Hybridformen auf. Ursächlich liegen dem dominant erblichen Syndrom Mutationen im Folliculin-Gen zugrunde [32], [33].

Gemäß den Kriterien des Europäischen Birt-Hogg-Dubé Konsortiums kann die Diagnose BHD bei Vorliegen von mindestens fünf Fibrofollikulomen/Trichodiskomen gestellt werden, von denen zumindest eines histologisch gesichert wurde (major Kriterium). Alternativ müssen zumindest zwei der fünf Minor-Kriterien erfüllt sein: Multiple Lungenzysten, früh auftretende Nierenzellkarzinome (<50 Jahre), multifokale oder bilaterale Nierenzellkarzinome, Nierenzellkarzinom mit gemischter chromophober und onkozytischer Histologie, erstgradiger Verwandter mit BHD.

Ergänzend zu den o. g. klinischen Diagnosekriterien wurde vorgeschlagen, den Nachweis einer pathogenen Mutation im Folliculin-Gen als verpflichtendes Zusatzkriterium zu definieren [34].

Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkrebs

Die hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkrebs ist eine dominant erbliche Präkanzerose, hervorgerufen durch Mutationen im Fumarat-Hydratase-Gen, das für ein Enzym im mitochondrialen Krebszyklus kodiert. Inaktivierende Mutationen des Gens führen zur Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels der Zelle. Neben meist gutartigen Leiomyomen (die sehr selten zu Leiomyosarkomen entarten können) von Haut und Uterus treten Nierenzellkarzinome vom papillären Typ 2 auf. Während die benignen Läsionen bei fast allen Genträgern auftreten (>80%), entstehen Nierenzellkarzinome nur bei ca. 20% der Betroffenen, allerdings bereits in einem mittleren Alter von 36 Jahren [35].

Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom (HPRCC)

Papilläre Nierenzellkarzinome werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation histologisch in 2 Typen differenziert. Beim hereditären papillären Nierenzellkarzinom treten typischerweise multiple bilaterale papilläre Nierentumoren vom Typ 1 auf. Ursächlich liegen der sehr seltenen Erkrankung Keimbahnmutationen im MET-Proto-

Onkogen zugrunde. Sporadische papilläre Nierenzellkarzinome vom Typ 1 weisen dagegen nur sehr selten Mutationen im MET-Proto-Onkogen auf [\[36\]](#).

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

4.1 Diagnostik

4.1.1 Bildgebung

4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 1+	[37] , [27] , [28]	
	Starker Konsens	

4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Verdacht auf Nierenzellkarzinom und Venen- oder Cavabeteiligung sollten mit der MRT untersucht werden. Diese sollte nach einheitlichen Standards durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1+	[29] , [30] , [38]	
	Starker Konsens	

Hintergrund Empfehlung 4.1

Mit der Zunahme der inzidentellen Detektion von Nierenzellkarzinomen nimmt die Größe bei Primärdiagnose immer weiter ab. Dies führt zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, da die typischen Zeichen eines klarzelligigen Nierenzellkarzinoms wie Cavazapfen, Metastasen und Nekrosen fehlen können. Die hochaufgelöste Bildgebung in Multislice-CT und MRT erlaubt auch kleine und chromophobe Tumoren sicher zu detektieren [\[39\]](#). Bei dem Staging zeigten sich bei vergleichenden Studien von MRT und Mehrzeilen-CT keine signifikanten Unterschiede zwischen MRT und CT bei der Staginggenauigkeit in einer prospektiven Studie mit 82 Tumoren (accuracy zwischen 0,78 und 0,87 bei zwei Readern), wobei vor allem die Infiltration ins perirenale Fettgewebe zu Fehlbeurteilungen führte [\[27\]](#). Die CT hat sich als Standardverfahren zur Beurteilung kleiner Tumoren etabliert [\[40\]](#), während bei V. a. Cavazapfen eine MRT

durchgeführt werden sollte, da hier die Tumorausdehnung besser beurteilt werden kann. Eine CT-Untersuchung zur präoperativen Abklärung des Nierenzellkarzinoms soll nativ von der Leberkuppe bis zur Symphyse oder gleich mit Thorax-CT durchgeführt werden. Anschließend soll eine früharterielle CT-Spirale des Oberbauches von der Leberkuppe bis zum Beckeneingang durchgeführt werden, um auch kleine multifokale Herde in der Phase der Markrinden differenzieren zu können. Gleichzeitig können so Metastasen durch die Hypervaskularisation erkannt werden.

Eine venöse Phase schließt sich von der Leberkuppe bis zur Symphyse an, um die Tumorausdehnung venös und ggf. Lymphknoten zu erkennen.

Die native, arterielle und venöse Spirale sollte maximal in 2-mm-Schichtdicke rekonstruiert werden.

Weitere Differenzierung ist mit der MRT möglich, siehe Hintergrundtext zu Empfehlung

Resektionsplanung

Für die Resektionsplanung eines Nierentumors hat sich die CT bei höherer Ortsauflösung als Goldstandard etabliert. Neuere Studien weisen eine hohe Genauigkeit bei der Beurteilung der Infiltration des perirenalen Fettes auf [41]. Es zeigt sich jedoch, dass auch die CT bei der Frage nach Infiltrationen intrarenal nicht sehr prädiktiv ist [42]. PADUA und R.E.N.A.L. oder Concordance-Index sind ebenfalls gut mit der CT zu beurteilen.

Hintergrund Empfehlung 4.2

Hier sollte neben nativen T1-Sequenzen eine hochaufgelöste axiale T2-Sequenz von der Vorhofebene bis zum Nierenunterrand durchgeführt werden, da sich diese Sequenz für die Ausdehnungsbestimmung des Cavazapfens sehr gut eignet.

Bei ausgedehnten Tumoren mit Cavazapfen hat die MRT sich überlegen in der Abgrenzung des kranialen Tumorthrombusrandes gezeigt, da die MRT den Zapfen auch ohne Zustrom von Kontrastmittel abgrenzen kann. In mehreren Studien wurden hier die MRT und die Multislice-CT untersucht [29], [30], [38].

Die Sensitivität und die Spezifität bei der Beurteilung des Cavazapfens lag bei 0,93 und 0,8 für die CT und 1,0 und 0,83 für die MRT.

Über die Nieren, die Nierenvenen und die Cava inferior sollte eine koronare Angiosequenz nativ, früharteriell und venös gefahren werden, da sich hiermit die lokale Ausdehnung und die Cavaausbreitung gut darstellen lassen. Gleichzeitig werden in der früharteriellen Phase hypervaskularisierte Metastasen des klarzelligen Karzinoms entdeckt.

Die früharterielle Phase in der MRT erlaubt eine Abgrenzung hypervaskularisierter Metastasen (v. a. Pankreas und gegenseitige Niere).

Es bleibt die eingeschränkte Aussage bezüglich Malignität und Grading. Hier scheinen Diffusions- und Perfusionsuntersuchungen einen Anhalt sowohl für das Grading als auch für die weitere Differenzierung zu liefern [43]. Mit der früharteriellen Phase ist auch die Detektion von kleinen und von Rezidivtumoren nach Resektion möglich [37], [44].

Sonographie, Ausscheidungsurogramm und Angiographie scheinen in früheren Studien kein sicheres Staging zu erlauben [45], [46].

4.1.2 Biopsie

4.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Die Biopsie einer unklaren Raumforderung der Niere sollte nur erfolgen, wenn dies die Therapiewahl beeinflussen könnte.	
	Konsens	

4.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Eine Biopsie soll vor ablativer Therapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Zystische Raumforderungen sollten nicht biopsiert werden.	
	Starker Konsens	

4.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Wenn bislang keine histopathologische Sicherung eines Nierenzellkarzinoms und des Subtyps vorliegt, soll eine Biopsie aus dem Primarius oder einer Metastase vor systemischer Therapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei metastasierter Erkrankung kann vor geplanter zytoreduktiver Nephrektomie eine Biopsie durchgeführt werden.	
	Konsens	

4.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Die Biopsie soll als Stanzzyylinderbiopsie erfolgen. Es sollten mindestens 2 Biopsien unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle entnommen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Nierentumorbiopsie wurde in den letzten Jahren zunehmend für folgende Fragestellungen evaluiert:

- Zur histologischen Sicherung und Klassifikation von primären Tumoren der Niere unklarer Dignität
- Zur Selektion von Patienten mit kleinen Tumoren, bei denen eine Operation der Niere aus anderen Gründen nach Möglichkeit vermieden werden soll und/oder eine alternative fokale Therapie geplant ist (RFA oder Cryoablation). Hier kann durch eine präoperative Biopsie ggf. eine unnötige Therapie vermieden werden.
- Zur histologischen Sicherung vor systemischer Therapie, wenn kein histopathologischer Befund des Primärtumors vorliegt. Ziel hierbei ist, die Indikation zur Therapie mittels Targeted Therapien abzusichern und ggf. eine auf den Subtyp optimierte Therapie zu wählen.
- Um andere Nierenraumforderungen wie Abszess, Lymphom oder eine Metastase bei bekanntem oder vermutetem extrarenalen Primarius auszuschließen.

Hinsichtlich der Indikationsstellung zur Biopsie vor einer geplanten Operation gilt der prinzipielle Grundsatz, dass keine invasive Diagnostik ohne ggf. folgende Konsequenz durchgeführt werden sollte. Sofern Therapeut und/oder Patient unabhängig vom Biopsieergebnis ohnehin die (organerhaltende) operative Therapie eines Tumors anstreben-z. B. aufgrund der Größe des Befundes, Angst vor falsch negativen Biopsiebefunden etc.-ist keine präoperative Biopsieindikation gegeben. Auf der anderen Seite ist bei T1- T2-Tumoren, bei denen dennoch a priori eine komplette Nephrektomie geplant oder die Konversion zu dieser im Rahmen einer organerhaltenden Operation nicht unwahrscheinlich ist, die Indikation eher großzügig zu stellen.

In einer retrospektiven Analyse bei 204 Patienten hatten Tan et al. unabhängige Risikofaktoren identifiziert, bei denen signifikant häufiger eine Indikation zur Biopsie vor der Operation gestellt wurde. Dies waren ein erhöhter BMI (> 25), eine Hilus-nahe Lokalisation und komplexe Tumoren (R.E.N.A.L. Score > 9) [47], [48].

Die präoperative Biopsie kann die Sicherung eines benignen Befundes vor einer ursprünglich geplanten Operation ermöglichen und damit potenziell die Anzahl an Operationen bei nicht malignen Nierentumoren reduzieren. Volpe et al. fanden hierzu in der Literatur eine beschriebene Reduktion der Operationen im Allgemeinen um ca. 16 %, bei jedoch persistenter Gefahr einer Untertherapie aufgrund falsch negativer Einschätzung [49].

Datenlage systematische Reviews/Metaanalysen

Insbesondere aufgrund der zunehmenden Anzahl an neu diagnostizierten kleinen Raumforderungen der Niere (Englisch: small renal mass; Abkürzung SRM) und der alternativen Therapiemodalitäten für diese SRMs ist die Literatur zur Biopsie mittlerweile als umfangreich zu werten.

Neben zahlreichen Einzelpublikationen wurden hierzu 3 Review-Artikel veröffentlicht:

Volpe et al. publizierten im Mai 2012 in *European Urology* ein systematisches Review, in das initial 716 Artikel Eingang fanden. Nach Ausschluss zu kleiner Serien, irrelevanter Artikel und von Fallstudien wurden für die Analyse am Ende 112 Artikel berücksichtigt [49].

Lane et al. führten eine Metaanalyse publizierter Ergebnisse der Nierentumorbiopsie durch, welche im Januar 2008 im *Journal of Urology* erschien. Die Autoren fassten hierzu 27 Studien mit insgesamt 2474 biopsierten Tumoren aus dem Zeitraum vor 2001, sowie 10 weitere Studien mit 589 Patienten aus dem Zeitraum von 2001-2007 zusammen [50].

Phé et al. publizierten 2011 im *British Journal of Urology* ein Review inklusive einer zusammenfassenden Analyse von 16 Studien aus den Jahren 2000-2010 mit insgesamt 1442 biopsierten Tumoren [51].

Technische Aspekte

Die Biopsie kann als Stanz- oder Aspirationsbiopsie durchgeführt werden, wobei die diagnostische Sicherheit bei Stanzbiopsien in der Regel höher, die Interpretation weniger untersucherabhängig und die Beurteilung von Grad und Subtyp häufiger möglich ist [49], [52].

Aktuelle Arbeiten beschreiben eine Verbesserung der Aussagekraft durch die Kombination der Feinnadel-Aspirationszytologie mit der Biopsie [53], [54], [55], (Methodik: ex-vivo, prospektiv n=57; rand. prospektiv n=90; retrospektiv n=290). Jedoch basieren die weit überwiegende Mehrzahl der veröffentlichten Daten und deren Metaanalysen auf der Methodik der Stanzbiopsie und deren Ergebnissen. Zudem lag in der Arbeit von Barwari et al. die Streubreite zwischen den 5 untersuchenden Pathologen bei der Aspirationszytologie zwischen 72 % und 93 % korrekter Einschätzungen, während sie für die Befundung der Stanzbiopsie nur zwischen 81 % und 90 % variierte.

Eine Biopsie sollte aus Sicherheitsaspekten in jedem Fall in coaxialer Technik durchgeführt werden (s. u.). Hinsichtlich der Anzahl der Biopsien und der Nadelgröße gibt es schwache Evidenzen für eine Biopsieoptimierung durch die Durchführung von mindestens zwei Biopsien und der Verwendung einer Nadelgröße von 18 Gauge. In einer kleinen (n=31) prospektiven Ex-vivo-Studie wurde nachgewiesen, dass die diagnostische Sicherheit mit einer 18-Gauge-Nadel höher liegt, als bei Verwendung einer 14- oder 20-Gauge-Nadel (97 % vs. 94/81 %) [56]. Alle in der Literaturzusammenfassung von Volpe et al. beschriebenen Studien hatten 18-Gauge-Nadeln verwendet [49]. In einer prospektiven Ex-vivo-Untersuchung bei 48 Tumoren konnte ein signifikanter Informationsgewinn gezeigt werden, wenn mindestens zwei statt einer Biopsie durchgeführt worden waren [57]. Bei Tumoren > 4 cm ist die diagnostische Aussagekraft durch Biopsie der Peripherie im Vergleich zur zentralen Biopsie verbessert [58]. Nekrotische Anteile eines Tumors sind möglichst auszusparen.

Bei fehlender Evidenz aus einem direkten, prospektiven Vergleich zwischen sonographischer und CT-graphischer Steuerung der Biopsie ist für den individuellen Fall das am geeignetsten erscheinende Verfahren zu wählen [49].

Ergebnisse

In einer Zusammenschau von 9 großen Biopsie-Serien (insgesamt n=1330 Tumoren) aus den letzten 10 Jahren zeigt sich eine diagnostische Genauigkeit („Accuracy“) zum Nachweis eines malignen Tumors zwischen 86 % und 100 % bzw. eine Sensitivität von 93,5-97,7 % bei einer Spezifität von 100 % [49]. Für den histologischen Subtyp eines Nierenzellkarzinoms wird die Aussagegenauigkeit zwischen 86 % und 100 %, für die korrekte Bewertung des Gradings nur zwischen 46-76 % der Fälle aus den 9 aufgeführten Serien zitiert. Der Anteil der als „diagnostisch“ bewerteten Biopsien betrug zwischen 78 % und 100 %.

In der Metaanalyse von Lane et al. errechnen die Autoren eine diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Diagnose eines Karzinoms von 88,9 % (Range 40-100 %) für die Biopsie-Serien vor 2001, verglichen mit einer Genauigkeit von 96 % (Range 93-100 %) für die Serien nach 2001. Die für die Serien nach 2001 errechneten Prozentsätze an Biopsien, die entweder keine ausreichende Gewebegewinnung erzielten oder nicht suffizient pathologisch beurteilt werden konnten, betrugen 5,2 % und 3,8 % [50].

In der Literaturübersicht von Phé, die z. T. mit obigen Arbeiten sich überschneidende Quellen aufweist, wurden ebenfalls die Ergebnisse von 16 Arbeiten mit insgesamt 1442 Tumoren zusammengefasst. Der errechnete Mittelwert bezüglich des positiv prädiktiven Wertes (PPV) der Biopsie lag hierbei bei 100 %, der des negativ prädiktiven Wertes (NPV) bei 75 % und die mittlere Aussagegenauigkeit lag bei 94,5 % für die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms. Die Aussagegenauigkeiten hinsichtlich Tumorgrad und Tumor-Subtyp lagen im Mittel bei 72,4 % und 89,5 %. Der Prozentsatz der nicht-diagnostischen Biopsien wurde mit 11 % gemittelt [51].

Hinsichtlich der Wertigkeit einer Re-Biopsie bei Vorliegen einer initial nicht-diagnostischen Biopsie beschreiben Menogue et al. in einer aktuellen retrospektiven Analyse eine Erfolgsrate von 94 % (16/17) [59]. Ähnliche Werte werden durch Leveridge beschrieben (83 %, n=10/12) [60].

Abel et al. fanden retrospektiv eine signifikant höhere Aussagekraft für eine aus dem Primärtumor entnommene Biopsie (n=166), verglichen mit Biopsien aus einer Metastase (n=239) [61]. Die ebenfalls untersuchte Sensitivität der Biopsien zur Detektion einer sarkomatoiden Dedifferenzierung eines Tumors betrug lediglich 7-11 % (Spezifität: 99 %), die Übereinstimmung des Fuhrman-Grades zwischen Biopsie und Operationspräparat war in dieser Serie nur in 38 % gegeben. Im selben Jahr (2012) beschrieben Menogue et al. in einer retrospektiven Serie von 268 SRM ebenfalls die Fuhrman-Grad-Konkordanz. Hier betrug der Anteil an identisch zum Hauptpräparat befundeten Biopsien 69 %, während 24 % bzw. 7 % der 72 untersuchten cT1a-Tumoren up- bzw. down-graded wurden [59].

In Zukunft könnte der Einsatz von molekularen Markern an der Biopsie einerseits in unklaren Fällen zur Diagnosesicherung, andererseits zur Differenzierung der Prognose und damit zur Therapieentscheidung beitragen. Die unbefriedigende Aussagekraft der Biopsie beim Grading könnte hierdurch potenziell objektivierbarer und präziser werden.

Zystische Tumoren

Die Biopsie von zystischen Tumoren gilt bislang als kontraindiziert. Grund hierfür ist zum einen die vermeintlich geringe Wahrscheinlichkeit, in einer zystischen Läsion gerade die soliden Anteile des Befundes mit einer Biopsie zu erfassen, die den Ausschluss eines malignen Befundes zulassen. Zum anderen besteht bei der Punktion eines zystischen Nierenzellkarzinoms potenziell die Gefahr, dass es durch Austritt der Zystenflüssigkeit im Rahmen der Punktion zu einer Verbreitung von Tumorzellen kommen kann.

Konträr hierzu wird die Punktion zystischer Tumoren in einigen Arbeiten befürwortet und hierfür auch eine hohe Aussagekraft postuliert [62], [63], [64]. Jedoch fehlt in diesen retrospektiven Studien eine dezidierte Analyse, ob durch die Punktion zystischer Tumoren ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive oder Tumorseeding besteht. Die beschriebenen Nachsorgeintervalle besitzen hierzu auch keine ausreichende Aussagekraft: Bei Lang et al. waren 12 % der untersuchten Patienten Lost in Follow-up, das mediane Follow-up der verbliebenen 199 Patienten (davon nur 21 mit einem gesicherten malignen Tumor) betrug im Mittel 5,6 Jahre, mit einem Minimum von 2 Jahren [62]. Bei der Serie von Harisinghani et al. betrug das mediane Nachsorgeintervall der nicht-operierten Patienten lediglich 18 Monate, Angaben zu etwaigen Lokalrezidiven oder Ähnlichem wurden auch hier nicht gemacht [63]. Lechevallier et al. machen keine Angaben zum Nachsorgezeitraum, beschreiben lediglich, dass in den endgültigen pathologischen Befunden kein Tumorzell-Nachweis entlang des Biopsiekanals beschrieben wurde [64].

Hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft sind die Ergebnisse der publizierten Literatur im Vergleich zur Biopsie solider Tumoren insgesamt uneinheitlich [49]. Vor dem Hintergrund des ungeklärten Sicherheitsaspektes und in Analogie zum chirurgischen Grundsatz, zystische Tumoren im Rahmen einer Operation möglichst nicht zu eröffnen, erscheint dies auch unabhängig von der grundsätzlichen Frage der Aussagekraft Begründung genug, weiterhin die Biopsie von zystischen Tumoren in der Regel der Fälle als kontraindiziert anzusehen.

Sicherheit

Durch die Verwendung von koaxialen Biopsie-Nadelsystemen scheint die Gefahr der Kontamination des Stichkanals mit Tumorzellen minimiert worden zu sein. Berichte über solche Metastasen sind insgesamt sehr selten und wurden nie bei Stanzbiopsien unter Verwendung dieser Systeme beschrieben. Signifikante Komplikationen-vor allem relevante Blutungen mit Transfusionspflicht und die Ausbildung eines signifikanten Pneumothorax-werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 1-2 % beschrieben [49], [50].

4.1.3 Pathologie

4.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	<p>Der histologische Typ des Nierenzellkarzinoms soll nach der aktuellen WHO-Klassifikation 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. 	
	Starker Konsens	

4.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	<p>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>	
	Starker Konsens	

4.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	<p>Chromophobe Nierenzellkarzinome sollten nicht graduiert werden.</p>	
	Starker Konsens	

4.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	<p>Das papilläre Nierenzellkarzinom sollte in zwei Untergruppen eingeteilt werden (Typ 1 und Typ 2).</p>	
	Starker Konsens	

4.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Eine sarkomatoide und/oder rhabdoide Differenzierung des Nierenzellkarzinoms soll falls vorhanden angegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 4.9 bis 4.13

Die Empfehlungen basieren auf Expertenkonsens und bestehenden Leitlinien (4.9: [65], [66]; 4.10: [65], [67]; 4.11: [67]; 4.12:[65], [66]; 4.13:[65], [67].

Die WHO-Klassifikation von 2004 legte eine umfassende histopathologische Klassifikation von Nierenzellkarzinomen vor, die im Jahr 2013 durch die Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) modifiziert wurde [67]. Diese Modifikation war notwendig, da in den letzten Jahren zahlreiche neue Tumorentitäten beschrieben wurden. In einer Konsensus-Konferenz wurde über alle einzelnen neuen Entitäten abgestimmt und die Diagnostik von fünf neuen Tumorentitäten empfohlen. Dabei handelt es sich um das tubulozystische Nierenzellkarzinom, das Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung, das klarzellige papilläre Nierenzellkarzinom, das Translokations-assoziierte Nierenzellkarzinom mit den zwei Untergruppen von Nierenzellkarzinomen mit Xp11-Translokationen und t(16;11)-Translokationen und ein Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer hereditären Leiomyomatose. Eine neue WHO-Klassifikation ist 2016 erschienen, die dann die Grundlage der Nierentumorklassifikation bildet. Insgesamt wird die Diagnostik folgender Nierenzelltumoren empfohlen:

Nierenzelltumoren

- Papilläres Adenom
- Onkozytom
- Klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Papilläres Nierenzellkarzinom
- Chromophobes Nierenzellkarzinom
- Sammelgang-Karzinom
- Renales medulläres Nierenzellkarzinom
- MiT-assoziiertes Translokations-Nierenzellkarzinom
- Xp11-Translokations-Nierenzellkarzinom
- t(16;11)-Nierenzellkarzinom
- Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Nierenzellkarzinom
- Tubulozystisches Nierenzellkarzinom
- Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung
- Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom
- Nierenzellkarzinom assoziiert mit hereditärer Leiomyomatose
- SDH-B-Defizienz-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- Nierenzellkarzinom, NOS

Metanephrische Tumoren

- Metanephrisches Adenom
- Metanephrisches Adenofibrom
- Metanephrischer Stromatumor

Nephroblastische Tumoren

- Nephrogene Reste
- Nephroblastom
- Zystisches partiell differenziertes Nephroblastom

Mesenchymale Tumoren bei Kindern

- Klarzell-Sarkom
- Rhabdoid-Tumor
- Kongenitales mesoblastisches Nephrom
- Ossifizierender renaler Tumor des Säuglingsalters

Mesenchymale Tumoren bei Erwachsenen

- Angiomyolipom
- Epitheloides angiomyolipom
- Myom
- Hämangiom
- Leiomyom
- Lymphangiom
- Juxtaglomerularzelltumor
- Renomedullärer interstitieller Tumor
- Schwannom
- Solitärer fibröser Tumor
- Primitiver neuroektodermaler Tumor
- Synoviales Sarkom

Gemischte mesenchymale und epitheliale Tumoren

- Zystisches Nephrom/Gemischter epithelialer Stromatumor (MEST)

Neuroendokrine Tumoren

- Low-grade neuroendokriner Tumor (Karzinoid)
- High-grade neuroendokriner Tumor (Neuroendokrines Karzinom)
- Neuroblastom
- Phäochromozytom

Hämatopoetische und lymphoide Tumoren

- Lymphom
- Leukämie
- Plasmozytom

Keimzelltumoren

- Teratom
- Chorionkarzinom

Metastatische Nierenzellkarzinome

Zusätzlich wurden in der Konsensuskonferenz klassische histopathologische Parameter und das Grading-System für Nierenzellkarzinome diskutiert. Der Tumorgrad des Nierenzellkarzinoms soll nach dem WHO-ISUP-Grading-System angegeben werden. Es gibt eine eindeutige Korrelation des Differenzierungsgrades mit der Prognose bei klarzelligen und bei papillären Nierenzellkarzinomen. Papilläre Nierenzellkarzinome sollten zusätzlich in zwei Typen (Typ 1 mit niedrigem Grad und meist basophilem Zytoplasma und Typ 2 mit hohem Grad und eosinophilem Zytoplasma) eingeteilt werden. Papilläre Karzinome Typ 1 haben eine exzellente Prognose.

Weiterhin wurde festgelegt, dass chromophobe Nierenzellkarzinome zurzeit nicht gradiert werden sollten. Insbesondere das Fuhrman-Grading ist für chromophobe Nierenzellkarzinome nicht geeignet. Es wurden weitere histopathologische Faktoren diskutiert. Dabei ist eine sarkomatoide und rhabdoide Differenzierung eindeutig mit einer schlechteren Prognose assoziiert und soll angegeben werden.

Der Anteil der Nekrosen ist zurzeit der einzige histopathologische Faktor für eine schlechtere Prognose und sollte im histopathologischen Befund angegeben werden. Für eine mikrovaskuläre Invasion in Lymph- und Blutgefäße als Prognosefaktor reicht zurzeit die Evidenz nicht aus.

Seit 2017 ist eine Neuauflage der TNM verfügbar, welche ggf. Änderungen zur Vorversion aufweist: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017) TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition, Wiley-Blackwell, Oxford, [Deutsche Übersetzung: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. (2017) Herausgegeben und übersetzt von Wittekind Ch. Weinheim: Wiley-VCH,] [\[68\]](#).

4.1.4 Ausbreitungsdiagnostik

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei asymptomatischen Patienten mit malignen Tumoren über 3 cm sollte ein Thorax-CT durchgeführt werden.	
	Konsens	

4.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	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.	
	Konsens	

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Verdacht auf cerebrale Metastasen soll eine kontrastmittelverstärkte Schädel-MRT durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Tumoren ab 3 cm sollte ein Thorax-CT durchgeführt werden, da dann die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ansteigt. Die CT hat die wesentlich höhere Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von pulmonalen Metastasen [40], [69], [70], [71].

Eine Schädel-MRT soll bei klinischem Verdacht durchgeführt werden, da diese besser geeignet ist, die Metastase und das Ödem im Hirn darzustellen.

4.2 Prognosemarker und -scores

4.2.1 Prognosescores

4.17	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	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.	
	Konsens	

4.18	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 2++	Es existieren für verschiedene Zeitpunkte des Krankheits- und Therapieverlaufs beim Nierenzellkarzinom validierte multifaktorielle Modelle, die in ihrer Aussagegenauigkeit präziser sind als einzelne Tumorcharakteristika.	
	[72] , [73] , [74] , [75] , [76] , [77] , [78] , [79] , [80] , [81] , [82] , [83] , [84] , [85] , [86] , [87] , [88] , [89] , [90] , [91] , [92] , [93] , [94] , [95] , [96] , [97] , [98] , [99] , [100] , [101] , [102] , [103] , [104] , [105] , [106] , [107] , [108] , [109] , [110] , [111] , [112] , [113]	
	Starker Konsens	

4.19	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	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.	
	Starker Konsens	

Zum Hintergrund siehe die folgenden Kapitel

4.3 Nomogramme

Präambel

Im Vergleich zu vielen anderen Entitäten gilt das Nierenzellkarzinom als schwierig zu prognostizieren. Im klinischen Alltag stellen das „Tumor-Nodes-Metastasis“-System (TNM) und das Grading die wichtigste Charakterisierung eines Tumors dar. Für die Nierentumoren wurde das TNM-System seit 1997 dreimal überarbeitet. Doch auch die letzte Version aus dem Jahr 2010 weist Schwächen in der prognostischen Vorhersagekraft auf und ist diesbezüglich eventuell sogar der Vorgängerversion unterlegen [\[114\]](#). Resultierend aus der prognostischen Unsicherheit bei der alleinigen Verwendung des TNM-Systems haben einige Autoren Modelle entwickelt, die unter

Einbeziehung von pathologischen Parametern und paraklinischen Größen eine Risikostratifizierung ermöglichen sollen.

Wichtigstes Gütekriterium für den klinischen Nutzen eines multivariablen Prognosemodells ist der Nachweis der Zunahme der Vorhersagegenauigkeit über die einer univariablen Kenngröße hinaus. Ein akzeptiertes Maß ist hier z. B. der sogenannte Concordance Index (C-Index) für zeitabhängige Endpunkte (z. B. Überleben) [115]. Mit einem Wert von 1 bzw. 100 % wäre eine ideale Vorhersagegenauigkeit beschrieben. Ein Wert von 0,5 bedeutet, dass das Model nur die Sicherheit eines Münzwurfes aufweist. Werte zwischen 0,5-0,7 gelten als gering akkurat, zwischen 0,7-0,9 als akzeptabel und bei Werten > 0,9 ist eine sehr hohe Präzision gegeben [116].

Im Folgenden werden diejenigen Modelle beschrieben, für die neben der primären Entwicklung mit Nachweis eines Zuwachses an prognostischer Aussagekraft auch eine Validierung publiziert wurde. Diese besitzen damit einen Nutzwert im Sinne einer verbesserten individuellen Prognoseabschätzung, die per externer Validierung erwiesenermaßen auch auf andere Patientenkollektive übertragbar ist. Solche Modelle existieren für die Zeitpunkte prä- und postoperativ sowie vor Initiierung einer systemischen Therapie.

Für die klinische Anwendbarkeit ist neben der Aussagegenauigkeit auch die Quantität und Qualität der Variablen sowie die Form der Umsetzung (Entscheidungsbaum, Formel, Nomogramm) maßgeblich. Letztere bestimmt die „Benutzerfreundlichkeit“ in der Anwendung und die Einteilung in Risikogruppen (kategorisierte vs. kontinuierliche Risikodarstellung).

Weist ein Modell darüber hinaus eine außerordentlich hohe Verbreitung im Rahmen einer Fragestellung auf, so begünstigt dies die Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Studien zu dieser Fragestellung unabhängig davon, ob das Modell das präziseste in diesem Setting ist (z. B. MSKCC- oder Motzer-Score bei systemischen Therapien).

Obwohl einige Modelle in der prä-TKI-Ära entwickelt wurden, konnte für viele ihre persistente Gültigkeit zur Stratifizierung in dezidierte Risikogruppen auch an aktuellen Kollektiven validiert werden. Allerdings ist hier zu beachten, dass die dabei beobachteten Überlebenszeiträume z. T. erheblich länger sind als dies noch in den Originalpublikationen der Fall war. Lag z. B. in der ersten Publikation des MSKCC-Scores [89], das mediane Überleben in der guten Prognosegruppe nur bei 19,9 Monaten, so betrug es in der Validierung durch Karakiewicz et al. [90], bereits 35 Monate. Dies drückt sicherlich auch den erreichten Fortschritt der letzten Jahre in der systemischen Therapie dieser Entität aus und ist deshalb unbedingt in der Beratung und Therapieplanung zu berücksichtigen.

4.4 Präoperative Modelle

4.4.1 Cindolo-Formel

Cindolo et al. entwickelten eine Formel anhand präoperativer Variablen zur Vorhersage des Rezidivrisikos bei geplanter Operation [91]:

- Risikowert = $1,28 \times \text{Symptompunkte} + 0,13 \times \text{Tumordurchmesser (in cm)}$
- Symptompunkte: asymptomatisch=0; symptomatisch=1

Der daraus resultierende Risikowert ermöglicht eine signifikante ($p < 0.001$; Wilcoxon-Test) Aufteilung in eine der 2 Risikogruppen:

- $\leq 1,2$ =niedriges Risiko: 2- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit 96 % bzw. 93 %
- $> 1,2$ =hohes Risiko: 2- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit 83 % bzw. 68 %

Externe Validierung

Siehe UISS-Validierung [92].

Offensichtlich ist ein Modell basierend auf präoperativen Variablen einem postoperativen Modell unterlegen, da Letzteres u. a. über die präziseren pathologischen Informationen zur T-Kategorie verfügen kann. Zudem kategorisiert diese Formel lediglich in 2 Gruppen, was die Präzision verringert, die Praktikabilität im Vergleich zu einer kontinuierlichen Risikoabschätzung z. B. eines Nomogramms aber erhöht.

4.4.2 Yaycioglu-Formel

Sehr ähnlich der Cindolo-Formel publizierten Yaycioglu et al. eine einfache Formel zur Berechnung des Rezidivrisikos bei geplanter Tumornephrektomie, ebenfalls basierend auf klinischem Erscheinungsbild und Tumordurchmesser [93]:

- Risikowert = $1,55 \times \text{Symptompunkte} + 0,19 \times \text{maximaler Durchmesser (in cm)}$
- Symptompunkte: asymptomatisch=0; symptomatisch=1

Der daraus resultierende Wert ermöglicht eine statistisch signifikante ($p < 0.001$; Wilcoxon-Test) Auftrennung in 2 Risikogruppen:

- ≤ 3 =niedriges Risiko: 2- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit 98 % bzw. 92 %
- > 3 =hohes Risiko: 2- und 5-Jahres-Rezidivfreiheit 67 % bzw. 57 %

Externe Validierung

Siehe auch hier UISS-Validierung. Bei Betrachtung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ war die Konkordanz (C-Index) mit 0,589 vs. 0,615 bei der Yaycioglu- im Vergleich zur Cindolo-Formel geringfügig schlechter [92]. Es gelten die gleichen Einschränkungen, die oben bei der Cindolo-Formel beschrieben wurden.

4.4.3 Karakiewicz präoperative Nomogramme

Siehe [Kapitel 4.2](#).

4.5 Postoperative Modelle

4.5.1 UCLA Integrated Staging System (UISS-Modell)

Das von Zismann et al. beschriebene UISS-Modell kategorisiert Patienten in Risikogruppen hinsichtlich ihrer Prognose zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) [94]. Es wurde kurze Zeit später anhand eines größeren Kollektivs auch hinsichtlich der Endpunkte Progressionsfreiheit und krebsspezifisches Überleben (CSS) validiert und dann von den Autoren durch eine „decision box“ vereinfacht [95], [96], [96].

Hierbei existiert je eine Modell-Variante für nicht metastasierte und metastasierte Krankheitsverläufe, die dann jeweils in einer Art Entscheidungsbaum zu einer Risikoklasse führen (low, intermediate, high).

Als Besonderheit wurde später durch die Arbeitsgruppe ein risikogruppenadaptiertes Nachsorgeschema anhand der beobachteten Lokalisationen, Zeitpunkte und Häufigkeiten für ein Rezidiv entwickelt [97]. Dieses stellt die einzige Nachsorgeempfehlung beim Nierenzellkarzinom dar, die auf einer statistischen Auswertung metastasierter Verläufe basiert. Siehe hierzu auch Kapitel 10.2.

Endpunkte: Gesamt- und tumorspezifisches Überleben, Progressionsfreiheit

Population: Alle histologischen Subtypen

Faktoren im Modell:

- T-Kategorie (1997), N-Kategorie und M-Kategorie
- ECOG-Performance Status
- Fuhrman-Grad

Informationsqualität am Entwicklungsdatensatz: keine Angaben

Informationsqualität bei Validierung an einem zweiten, erweiterten Datensatz: keine Angabe (nur Plots) [96]

Externe Validierungen

In einer Kurzveröffentlichung präsentierten die Autoren eine Validierung an einem erweiterten Datensatz, bei dem aber keine Angaben zur Konkordanz gemacht wurden, sondern nur Plots dargestellt sind [96].

Cindolo et al. verglichen in einer externen Validierungsstudie das UISS-Modell, das Kattan-Nomogramm, die Yacyioglu-Formel und ihre eigene Formel [92]. Die beobachteten Konkordanz-Raten (C-Indices) für den Endpunkt OS waren 0,706 (Kattan), 0,683 (UISS), 0,615 (Cindolo) und 0,589 (Yacyioglu).

Cindolo et al. führten zudem eine zweite, separate externe Validierung des UCLA-Modells durch [98]. Hier zeigte sich, dass das Modell generell eine zu kurze, also schlechtere Prognose hinsichtlich des OS abgab, als dies in der Validierungskohorte tatsächlich beobachtet wurde. Dies galt insbesondere für die Extreme. Hinsichtlich der Fähigkeit, die Risikogruppen zu diskriminieren, wurde aber eine gute Trennschärfe beobachtet, weshalb die Autoren eine Neukalibrierung des Modells empfahlen [98].

An einer sehr großen Kohorte von 4.202 Patienten aus 8 internationalen Zentren wurde eine weitere Validierung des UISS-Modells durchgeführt [99]. Mit einem Gesamt-C-Index von 0,809 bewies das Modell eine gute Vorhersagegenauigkeit für die Gruppe der lokalisierten Tumoren, für die Gruppe der metastasierten Patienten lag der Wert aber nur bei 0,651.

Eine weitere Validierung an 2 europäischen und dem erweiterten UCLA-Datensatz wurde von Han et al. publiziert [100]. Auch hier konnte für das Modell eine hohe Konkordanz von 79-86 % festgestellt werden. Die Gruppe der insgesamt 1.060 Patienten umfasste nur lokalisierte Tumoren.

Ficarra et al. führten eine externe Validierung und einen Vergleich mit dem SSIGN-Score durch (siehe [Kapitel 4.5.7](#)) [101].

4.5.2 Karakiewicz-Nomogramme

Von der Arbeitsgruppe aus Montreal wurden zum Nierenzellkarzinom 5 Nomogramme publiziert: zwei zur Abschätzung des Risikos für das Vorhandensein von Metastasen, eines zur CSS-Einschätzung prä- und eines postoperativ sowie ein weiteres Nomogramm für die Prognoseabschätzung unter targeted therapy mit Bevacizumab. Letzteres wurde aber bislang nicht validiert und wird im Sinne der Fragestellung nach validierten Modellen deshalb hier nicht näher erörtert.

4.5.3 Präoperatives Nomogramm „distante Metastasen“

Endpunkt: Prädiktion des Vorhandenseins distanter Metastasen

Faktoren im Nomogramm:

- Tumordurchmesser
- Symptome

Konkordanz bei Validierung an einem zweiten, externen Datensatz: 85,2 % [102].

4.5.4 Präoperatives Nomogramm „nodale Metastasen“

Endpunkt: Prädiktion des Vorhandenseins nodaler Metastasen

Faktoren im Nomogramm:

- Tumordurchmesser
- Alter
- Symptomatik

Konkordanz bei Validierung an einem zweiten, externen Datensatz: 78,4 % [103].

4.5.5 Präoperatives Nomogramm

Endpunkt: Nierenzellkarzinom-spezifisches Überleben

Faktoren im Nomogramm:

- Alter
- Geschlecht
- klinische T-Kategorie

- Vorhandensein einer Metastasierung
- Tumordurchmesser
- Symptome

Konkordanz bei Validierung an einem zweiten, externen Datensatz: 86,8 % (2 Jahre), 86,8 % (5 Jahre) [104].

4.5.6 Postoperatives Nomogramm

Endpunkt: Nierenzellkarzinom-spezifisches Überleben

Faktoren im Nomogramm:

- T-Kategorie (2002), N- und M-Kategorien (je 0 vs. 1)
- Tumordurchmesser
- Fuhrman-Grad
- Symptome

Konkordanz am Entwicklungsdatensatz: 86,3 %. Konkordanz bei Validierung an einem zweiten, externen Datensatz: 89,2 % (2 Jahre postoperativ), 86,7 % (5 Jahre). Vergleich mit UISS-Score bei Validierung am externen Datensatz: UISS-Konkordanz 86,1 % (2 Jahre), 83,9 % (5 Jahre) [105].

Alle Nomogramme enthielten in ihren Datensätzen auch Patienten mit nicht-klarzelligen Tumoren. Der histologische Subtyp erreichte im postoperativen Nomogramm nicht unabhängigen Prädiktorstatus. Die Übertragbarkeit des Fuhrman-Gradings auf Tumoren des papillären Subtyps ist aber kritisch zu sehen.

Externe Validierungen

Neben der durch die Autoren jeweils selbst durchgeführten Validierung Ihrer Nomogramme an je einem zusätzlichen Datensatz (nicht für die Entwicklung verwendet), wurde eine externe Validierung der beiden Letztgenannten mit einem Datensatz von 3911 europäischen Patienten durch Cindolo et al. durchgeführt [106]. Hier bestätigte sich eine gute Vorhersagegenauigkeit der perioperativen Nomogramme mit einem Harrell-C-Index von 0,783 (0,753-0,814) für das prä- und 0,842 (0,816-0,867) für das postoperative Nomogramm.

Eine weitere externe Validierung des postoperativen Nomogramms und Vergleich mit dem Kattan-Nomogramm, dem Sorbellini-Nomogramm und dem Leibovich-Score wurde von Tan et al. durchgeführt. Hier zeigte das Karakiewicz-Nomogramm zu allen 3 untersuchten Endpunkten (CSS, OS und Rezidivfreiheit) die höchste Aussagepräzision [107].

4.5.7 SSIGN-Score

Frank et al. entwickelten etwa zeitgleich zum UISS-Modell dieses klinische Modell an einem Kollektiv von 1.800 Patienten [108]. Je nach Befund der einzelnen Variable werden hierbei entsprechend Punkte vergeben, die dann zu einem „Score“ summiert werden. Dieser Score weist einen Wertebereich von 0-15 auf und unterteilt die Patienten in 10 Risikogruppen (≥ 10 entspricht der schlechtesten Prognosegruppe, ein Score von 0-1 der besten Prognose).

Endpunkt: Nierenzellkarzinom-spezifisches Überleben postoperativ

Population: Nur klarzellige Nierenzellkarzinome

Kategorisierte Faktoren im Modell:

- T-Kategorie (1997),
- N (pN0/pNx vs. pN1-2)
- M-Kategorie (0 vs. 1)
- Tumordurchmesser (\geq vs. $<$ 5 cm)
- Fuhrman-Grad
- Tumornekrose vorhanden

Konkordanz am Entwicklungsdatensatz: 0,841

Zu beachten ist, dass die Gruppe der pT4-Tumoren trotz offensichtlich ungünstiger Prognose mit einem Punktwert von 0 belegt wurde (pT1 ebenfalls 0, pT3 entspricht 2 Punkten). Diese paradoxe Einstufung resultiert aus einer Überlappung von simultan bestehenden, negativen Faktoren der pT4-Patienten in der Entwicklungskohorte, so dass in der Auswertung die pT-Kategorie für diese Patienten letztlich prognostisch irrelevant wurde.

Externe Validierung

Zigeuner et al. validierten retrospektiv den SSIGN-Score an einem großen europäischen Kollektiv mit 1.931 klarzelligem Tumoren (ccRCC) [109]. Der C-Index bezüglich der Prognose des CSS lag bei 0,823.

An einem Datensatz von 388 Patienten (nur klarzelliges Nierenzellkarzinom) validierten und verglichen Ficara et al. den SSIGN-Score und das UISS-Modell [101]. Die Aussagegenauigkeiten betragen hierbei 0,87 und 0,832 (SSIGN-Score bzw. UISS). Limitiert auf die nicht-metastasierten Verläufe war die Genauigkeit beider Modelle etwas schlechter (0,830 SSIGN-Score, 0,760 UISS-Modell).

4.5.8 Leibovich-Score

Aus derselben Arbeitsgruppe wie der SSIGN-Score stammt dieses Modell der kategorisierten Prognoseabschätzung, deren Endpunkt aber im Gegensatz zum SSIGN-Score das metastasenfremes Überleben ist [110]. Auch hier erfolgt anhand einer Gesamtsumme an Punkten aus den einzelnen Faktoren eine Zuteilung in eine der jetzt 8 Risikogruppen. Diese wurden hier jedoch in 3 Hauptgruppen-gute, intermediäre oder schlechte Prognose-zusammengefasst. Für Letztere beispielsweise ergibt sich dann hieraus ein Risiko für eine Metastasierung innerhalb von 3 Jahren von 63 % . Die eingehenden Faktoren sind bis auf das Fehlen der M-Kategorie mit dem SSIGN-Score identisch, die Grenzwerte (z. B. Durchmesser, TNM-Version) und die resultierenden Punktwerte für einen Befund (z. B. pT4: 0 vs. 2) zum Teil jedoch nicht.

Endpunkt: metastasenfremes Überleben, postoperativ

Population: Nur klarzellige Nierenzellkarzinome, nur lokalisierte Tumoren

Kategorisierte Faktoren im Modell:

- T-Kategorie (2002),
- N (pN0 und pNx vs. pN1-2)
- Tumordurchmesser ($>$ vs. $<$ 10 cm)

- Fuhrman-Grad
- Tumornekrose

Konkordanz am Entwicklungsdatensatz: 0,819

Externe Validierung

Wie oben geschildert, wurde von Tan et al. eine externe Validierung durchgeführt, hierbei auch mit den Endpunkten OS und CSS [107]. Das Modell war hinsichtlich der Aussagegenauigkeit dem Karakiewicz-Nomogramm unterlegen.

Pichler et al. führten eine retrospektive externe Validierung an einem großen europäischen Kollektiv mit knapp 1.800 Patienten durch [111]. Das metastasenfrem Überleben wurde hier mit einer Genauigkeit von 0,778 (C-Index) vorhergesagt.

Pichler et al. führten eine zweite Validierung des Leibovich-Scores durch [112]. Neben der Bestätigung des C-Index von 0,79 führten die Autoren zudem eine Berechnung durch, bei der das Modell durch den kategorisierten Faktor „Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis“ ergänzt wurde. Hierdurch konnten die Autoren die prädiktive Aussagekraft des Leibovich-Scores um 2 % (C-Index: 0,81) erhöhen.

4.5.9 Kattan-Nomogramm

Eines der ersten multivariablen Modelle für das Nierenzellkarzinom stellt das Kattan-Nomogramm aus dem MSKCC dar [113]. Es wurde an einem Kollektiv von 601 Patienten entwickelt, wovon 66 ein Rezidiv im Nachbeobachtungszeitraum entwickelten.

Endpunkt: 5-Jahres-progressionsfreies Überleben postoperativ

Population: Klarzellige, papilläre und chromophobe Nierenzellkarzinome, nur lokalisierte Tumoren

Faktoren im Modell:

- T-Kategorie (1997),
- Tumordurchmesser
- Histologischer Subtyp
- Symptome

Konkordanz am Entwicklungsdatensatz („bootstrapping“-Analyse): 0,74

Für die Variable „Symptome“ codieren asymptomatische und lokal symptomatische Tumoren im Nomogramm nur mit einem marginalen Punktwertunterschied. Die Autoren ermittelten in der multivariaten Analyse nur für den Durchmesser und für den histologischen Subtyp eine unabhängig prädiktive Aussagekraft, dennoch wurden auch die anderen Faktoren in das Nomogramm integriert.

Externe Validierung

Hupertan et al. führten an einem europäischen Kollektiv (n=565) eine externe Validierung durch [72]. Der C-Index des Kattan-Nomogramms für die Vorhersage des PFS lag hierbei aber nur bei 0,607.

Cindolo et al. verglichen in einer externen Validierungsstudie das UISS-Modell, das Kattan-Nomogramm, die Yacyioglu-Formel und ihre eigene Formel [92], (siehe auch

UISS-Score). Für das Kattan-Nomogramm waren die Konkordanz-Raten (C-Indices) 0,706 (OS) und 0,771 (CSS). Für den eigentlichen Endpunkt des Nomogramms-progressionsfreies Überleben-betrag der Wert 0,807, allerdings lagen nur bei 152 der 2.400 Patienten Daten hinsichtlich des Progressionszeitpunktes vor.

Mit der Fragestellung, ob die 2010 durchgeführte Modifikation des TNM-Systems die Aussagekraft des Kattan-Nomogramms beeinträchtigt, führten Veeratterapillay et al. an einem kleinen Kollektiv von 291 Patienten eine Validierung durch [73]. Die Autoren beschrieben keinen signifikanten Unterschied in der Prädiktion bei der Verwendung des 2002er- und des 2010er-TNM-Systems. Die Publikation weist aber methodische Schwächen auf (keine ROC-/C-Index-Analyse, Kalibrierungsplots o. ä.).

4.5.10 Sorbellini-Nomogramm

Dieses Nomogramm stellt quasi eine Weiterentwicklung des Kattan-Nomogramms aus derselben Arbeitsgruppe dar. Es wurde entwickelt, um die 5-Jahres-Rezidivfreiheit bei Patienten (n=833) mit lokalisiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach Operation vorherzusagen [117]. Durch die Beschränkung auf den klarzelligen Subtyp konnten die Autoren im Vergleich zum Kattan-Nomogramm weitere, für das klarzellige Nierenzellkarzinom als spezifisch beschriebene, Faktoren integrieren.

Endpunkt: 5-Jahres-rezidivfreies Überleben postoperativ

Population: Nur klarzellige Nierenzellkarzinome, lokalisierte Tumoren

Kategorisierte Faktoren im Modell:

- T-Kategorie (2002)
- Tumordurchmesser
- Fuhrman-Grad
- Tumornekrose
- Gefäßinvasion
- Symptome

C-Index bei Validierung an einem zweiten, externen Datensatz: 0,82

Externe Validierungen

Wie oben geschildert wurde von Tan et al. eine externe Validierung durchgeführt, hierbei auch mit den Endpunkten OS und CSS [107]. Das Modell war hinsichtlich der Aussagegenauigkeit dem Karakiewicz-Modell unterlegen.

4.5.11 Papilläres Nomogramm

Dieses Nomogramm aus einer multizentrischen Kohorte von ausschließlich papillären Nierenzellkarzinomen wurde 2010 publiziert [74]. Hierzu verwendeten die Autoren 258 Patienten aus 2 Zentren, um das Nomogramm zu entwickeln und 177 Patienten eines weiteren Zentrums für die anschließende externe Validierung.

Endpunkt: 5-Jahres-Nierentumor-spezifisches Überleben postoperativ

Population: Nur papilläre Nierenzellkarzinome, lokalisiert und metastasiert

Faktoren im Modell:

- T-Kategorie (unklar welche Version, nur Hauptkategorien verwendet (T1 -4)
- M-Kategorie
- Gefäßinvasion
- Nekrose
- Symptome (inzidenten vs. symptomatisches Nierenzellkarzinom)

Konkordanz für den Entwicklungsdatensatz („bootstrapping“-Analyse): 93,6 %

Konkordanz für einen separaten Validierungsdatensatz: 94,2 %

Auffällig bei diesem Nomogramm ist die außergewöhnlich hohe Konkordanz, wobei die Autoren auch für z. B. den einzelnen Faktor „T-Kategorie“ einen ungewöhnlich hohen C-Index von 81,3 % beobachteten, obwohl nur die groben Hauptkategorien der T-Kategorie verwendet wurden. Es fand eine histopathologische Beurteilung mit Unterscheidung der Typen 1 und 2 nach Delahunt [75], statt. In der multivariablen Analyse war diese aber, wie auch der zweistufige (low/high) Tumorgad, kein unabhängiger Risikofaktor.

4.6 Modelle vor systemischer Therapie

4.6.1 MSKCC-Risikobewertung

Dieses älteste und gleichzeitig am meisten verbreitete Prognosemodell beim Nierenzellkarzinom wurde initial 1999 publiziert [89]. An 670 Patienten, die z. T. in den 70er Jahren und mit verschiedensten Schemata behandelt worden waren, entwickelte die Arbeitsgruppe einen Risikoscore aus 5 unabhängigen Prognosefaktoren. Hieraus konnte dann in Abhängigkeit von der Anzahl an vorhandenen negativen Faktoren eine Zuordnung zu einer Risikogruppe durchgeführt werden: gute (0 Faktoren), intermediäre (1-2 Faktoren), oder schlechte Prognose (> 2).

Der Score wurde 2002 an einem 476 Patienten großen Kollektiv (nur Interferon-Therapie) überarbeitet und die negative Variable „nicht erfolgte Tumornephrektomie“ gegen „Zeitraum seit Erstdiagnose < 12 Monate“ ersetzt [76]. In dieser Form findet es heute noch in vielen Studien Verwendung.

Endpunkt: Gesamtüberleben unter Interferon-Therapie

Metastasierte Nierenzellkarzinome, unter Anti-VEGF-Therapie

Risikofaktoren im Modell:

- Karnofsky Performance Status (< 80 %)
- LDH (> 1,5 über dem Normwert)
- Hämoglobin unter dem Normwert
- Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl)
- Zeitraum von der Erstdiagnose bis Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr

Konkordanz für den Entwicklungsdatensatz („bootstrapping“-Analyse): keine Angaben

Diese gebräuchlichste Form wurde 2004 erneut von den Autoren überarbeitet und auf 3 Faktoren (Hb und Kalziumwert, Karnofsky) gekürzt, die Kohorte bestand hier allerdings aus Patienten die in 2nd-line-Studien eingeschlossen worden waren [77].

Externe Validierung

Aufgrund seines Einsatzes als Einteilung bzw. Einschlusskriterium für diverse Phase-II-/III-Studien ist der MSKCC-Score sicher das verbreitetste Prognosemodell beim Nierenzellkarzinom. Neben diesen „klinischen Einsätzen“ wurde es zudem wiederholt extern validiert:

Mekhail et al. führten an 353 Patienten eine Validierungsstudie durch und bestätigten die signifikanten Unterschiede der 3 MSKCC-Prognosegruppen bei sehr ähnlichen medianen Überlebenszeiten je Gruppe im Vergleich zur Originalpublikation (keine Konkordanz-Statistiken etc.) [78].

Patil et al. untersuchten unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben unter Sunitinib-1st-line-Therapie und zeigten, dass alle 5 Faktoren des MSKCC-Modells auch unter der TKI-Therapie weiterhin unabhängige Prädiktoren sind [79].

Im Rahmen der Entwicklung ihres eigenen Nomogramms validierten Karakiewicz et al. auch erneut den MSKCC-Score. Die Aussagegenauigkeit lag hier jedoch nur bei 52-65 % [90].

4.6.2 IMDC-Risikobewertung

Dieses Modell stellt den ersten spezifisch für die targeted Therapien entwickelten Prognosescore dar [80]. Ähnlich dem Motzer-Score werden die Patienten nach Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren in eine gute (0 Faktoren), intermediäre (1-2) oder schlechte Prognosegruppe (≥ 3) eingeteilt. Die 645 Patienten wurden entweder mit Sunitinib, Bevacizumab oder Sorafenib behandelt, ggf. auch nach vorhergehender Immuntherapie. Patienten mit primärer Anti-mTor-Therapie wurden ausgeschlossen.

Endpunkt: 2-Jahres-Überleben

Metastasierte Nierenzellkarzinome, vor Anti-VEGF-Therapie

Risikofaktoren im Modell:

- Hämoglobin niedriger als Normwert
- Korrigiertes Serumkalzium höher als Normwert
- Karnofsky Performance Status < 80 %
- Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert
- Thrombozyten höher als Normwert
- Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn Sunitinib (≤ 12 Monate)

Konkordanz für den Entwicklungsdatensatz („bootstrapping“-Analyse): 0,73.

Externe Validierung

Bei der Entwicklung und Validierung ihres Modells überprüften Bamias et al. auch die Heng-Kriterien [81]. Hierbei lagen die Konkordanzen für das Heng-Modell aber nur bei 0,574 und 0,576 (Entwicklungs- bzw. Validierungsdatensatz).

Zudem externe Validierung durch Heng et al. [82], siehe auch [Kapitel 4.7](#)

4.6.3 International Kidney Cancer Working Group-Modell (IKCWG)

Dieser Prognosescore wurde an 3748 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom entwickelt, wobei die Patienten des Entwicklungsdatensatzes mit Zytokinen oder Best

Supportive Care behandelt worden waren [83]. Die dann ebenfalls durchgeführte externe Validierung an einem externen Datensatz beinhaltete aber ausschließlich Patienten, die Anti-VEGF therapiert worden waren. Erneut wird hier in eine gute, intermediäre oder schlechte Prognosegruppe hinsichtlich des OS eingeteilt, allerdings basierend auf einem zu berechnenden Risiko-Score (25.- und 75.-Perzentile der Risikoverteilung).

Risikofaktoren im Modell:

- ECOG
- Anzahl der Metastasenlokalisationen
- Vorausgegangene Immuntherapie
- Hämoglobin
- LDH
- Leukozytenzahl
- Serumkalzium
- Alkalische Phosphatase
- Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis zum Beginn der Therapie

Konkordanz für den Entwicklungsdatensatz („bootstrapping“-Analyse): 0,712.
Konkordanz für Validierung an separatem Datensatz 0,741.

Aufgrund der hohen Anzahl an Parametern und der komplexen Auswertung für die Einteilung in eine der 3 Gruppen ist das Modell im klinischen Alltag sicher am schwierigsten zu verwenden.

Externe Validierung

Siehe [Kapitel 4.7](#)

4.7 Weitere Risikomodelle für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom

Die folgenden beiden Modelle wurden ebenfalls für die Prognoseeinteilung vor Beginn einer systemischen Therapie entwickelt. Da für sie nur eine gemeinsame Validierung durch Heng et al. publiziert ist, werden Sie im Folgenden zusammengefasst.

4.7.1 Cleveland Clinic Foundation-Modell (CCF)

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben, n=120, metastasierte Nierenzellkarzinome, unter Anti-VEGF-Therapie (84 % SOR oder SUT)

Risikofaktoren im Modell:

- Korrigiertes Serumkalzium 10,0 mg/dl
- ECOG > 0
- Neutrophilen-Anzahl > 4,5/ml
- Thrombozyten höher als 300/ml
- Zeitraum Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn systemische Therapie (≤ 48 Monate)

Risikogruppen:

- good (0-1),

- intermediate (2),
- poor (> 2 Risikofaktoren)

Der Faktor „Serumkalzium“ zählt im Gegensatz zu den anderen Faktoren mit 2 Punkten. Konkordanz für den Entwicklungsdatensatz („bootstrapping“-Analyse): nicht angegeben [84].

4.7.2 French model

Zu diesem Modell ist den Autoren keine explizite Vollpublikation bekannt, es handelt sich vielmehr um eine im Rahmen des AVOREN-Trials angewandte Stratifizierung, basierend auf den weiterentwickelten Kriterien von Negrier [85].

Risikofaktoren im Modell:

- ECOG > 0
- Mehr als eine Metastasenlokalisierung
- Lebermetastasen
- Zeitraum Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn systemische Therapie (≤ 12 Monate)

Risikogruppen:

- gut (ECOG 0 und nur eine Metastasenlokalisierung)
- intermediär (alle anderen)
- schlecht (Leber- und andere Metastasen und mindestens ein weiterer Faktor) [85], [86]

Validierung

Heng et al. publizierten 2013 eine Validierungsstudie mit einem großen Datensatz von 1.028 Patienten unter Anti-VEGF-Therapie (jetzt auch Pazopanib und Axitinib) aus 13 internationalen Zentren [82]. Erneut waren Patienten mit 1st-line-Therapie mit einem mTor-Inhibitor ausgeschlossen, ebenso alle Patienten, die bei der Entwicklung ihres Modells bereits eingeschlossen worden waren.

Die Autoren führten zudem einen aufwendigen statistischen Vergleich ihres Modells mit folgenden anderen Modellen durch:

- MSKCC oder Motzer-Kriterien [76]
- International Kidney Cancer Working Group-Modell [83]
- Cleveland Clinic Foundation-Modell (CCF) [84]
- die eigenen Heng-Kriterien/Database Consortium-Modell (DCM) [80]
- French model [85], [86]

Zusammengefasst zeigte sich hierbei ein nahezu identischer C-Index für die ersten 4 genannten Modelle (in obiger Reihenfolge: 0,657; 0,668; 0,662; 0,664). Lediglich das französische Modell lag etwa 2-3 % schlechter (0,640). Hinsichtlich der prognostizierten Anzahl an Todesfällen zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapiebeginn war das Heng-Modell am genauesten.

4.7.3 Sunitinib-Modell

Dieses Nomogramm zur Vorhersage des Gesamtüberlebens wurde 2013 an 170 Patienten mit einer Erstlinientherapie mit Sunitinib entwickelt und an einem zweiten Datensatz mit 266 Patienten validiert [81]. Es wurde nicht in der oben beschriebenen Validierungsstudie von Heng et al. untersucht. Je nach Vorhandensein der Risikofaktoren resultiert eine Zuordnung in eine von 4 Risikogruppen. Die Faktoren sind dabei bis auf das Fehlen von Lebermetastase(n) ähnlich dem französischen Modell.

Endpunkt: 5-Jahres-Nierentumor-spezifisches Überleben

Metastasierte Nierenzellkarzinome, unter Sunitinib 1st-line-Therapie

Risikofaktoren im Modell:

- Anzahl der Metastasenlokalisationen (> 2)
- ECOG-PS (≥ 1)
- Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn Sunitinib (≤ 12 Monate)

Konkordanz für den Entwicklungsdatensatz („bootstrapping“-Analyse): 0,712

Konkordanz für einen separaten Validierungsdatensatz: 0,634

Die Autoren führten neben der Validierung ihres Modells parallel eine Validierung der IDC-(Heng-)Kriterien am Entwicklungs- und einem separaten Validierungsdatensatz durch. Hier lag der C-Index bei 0,574 und 0,576 und damit nahe der Aussagegenauigkeit eines Münzwurfs.

4.7.4 Leibovich-Score vor Immuntherapie

Im selben Jahr (2003) wie ihr oben geschildertes Scoring-System publizierten Leibovich et al. auch noch ein Prognosemodell zur Vorhersage des CSS bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach erfolgter zytoreduktiver Nephrektomie und subsequenter IL-2-Therapie [87]. Dieses Modell wurde bislang nicht extern validiert und wird im Sinne der Fragestellung hier nur benannt, um die Abgrenzung zu den sehr ähnlichen SSIGN- und Leibovich-Scores (alle aus der UCLA-Arbeitsgruppe) zu verdeutlichen. Gleiches gilt für eine weitere Arbeit zur Prognosestellung bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom von Leibovich et al. aus dem Jahr 2005, die auch noch fast den identischen Titel trägt [88].

4.7.5 Molekulare Prognosemarker

4.20	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	Für den Einsatz von molekularen Markern zur Prognosebewertung liegt keine ausreichende Evidenz vor.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe von molekularen Markern auf verschiedenen Ebenen (DNA, RNA, Proteine) publiziert, die mit der Metastasierung sowie dem Überleben der Patienten korrelieren [118], [119], [120], [121], [122]. Einige dieser potenziellen Marker wurden vergleichend zu bestehenden prognostischen Parametern analysiert oder in bestehende Prognosescores integriert und zeigten eine Verbesserung der Prognosebewertung [123], [124], [125].

Jedoch konnte bisher keiner dieser Marker in der Klinik etabliert werden, da Studien zur unabhängigen oder prospektiven Validierung fehlen.

Die Identifizierung neuer prognostischer Biomarker ist aus komplexen Hochdurchsatzanalysen mit gleichzeitiger Evaluierung mehrerer molekularer Ebenen (Mutationsanalyse, Analyse der Genexpression [mRNA], der DNA-Methylierung, der miRNA-Expression, von Copy number alterations, usw.) unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs zu erwarten [126], [127], [128], [129].

5 Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms

5.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

5.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	Es gibt weder objektive Kriterien zur Selektion adäquater Patienten noch eine einheitliche Definition zur aktiven Überwachung.	
	Konsens	

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung kann der kleine Nierentumor überwacht werden.	
Level of Evidence 3	[130] , [131]	
	Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Vor aktiver Überwachung soll eine Biopsie erfolgen.	
	Konsens	

Hintergrund

Aktive Überwachung ist eine therapeutische Strategie für Patienten mit einem kleinen Nierentumor (< 4 cm), die eine operativ-ablative Therapie ablehnen oder für diese nicht in Frage kommen. Eine therapeutische Intervention kann sich beispielsweise bei Patientenwunsch anschließen (dann in kurativer Absicht) oder bei Größenzunahme des Tumors, um tumorbedingte Symptome oder/und Komplikationen zu vermeiden.

Zur aktiven Überwachung kleiner Nierentumoren liegen keine prospektiv randomisierten Studiendaten vor. Eine Reihe retrospektiver Studien bzw. Metaanalysen sehen die aktive Überwachung als mögliche und sichere Option für ausgewählte Patienten an [\[131\]](#), [\[132\]](#), [\[133\]](#), [\[134\]](#), [\[135\]](#).

Die zu dieser Bewertung führenden Studienergebnisse sind unten ausgeführt bzw. in den Evidenztabelle n genannt. Zu den Selektionskriterien gehören neben dem Patientenwunsch vor allem ein erhöhtes Lebensalter, eine verkürzte Lebenserwartung oder auch eine hohe Komorbidität. Insgesamt lässt sich allerdings festhalten, dass es weder objektive Kriterien zur Selektion adäquater Patienten noch eine einheitliche Definition zur aktiven Überwachung an sich gibt.

Trennung der Begriffe „aktive Überwachung“ und „watchful waiting“

Analog zum Prostatakarzinom werden beim Nierenzellkarzinom die Begriffe „aktive Überwachung“ und „watchful waiting“ verwendet, ohne dass für das Nierenzellkarzinom eine vergleichbare Definitionslage existiert.

Bekanntermaßen stellt die aktive Überwachung beim Prostatakarzinom ein kurativ intendiertes Vorgehen dar, welches nach histologischer Sicherung auf den Parametern PSA-Wert, Gleason-Score, Anzahl tumorpositiver Biopsien und Tumoranteil in den positiven Biopsien basiert. Bei primärer Eignung für eine aktive Überwachung werden im Verlauf vor allem PSA-Wert und Gleason-Score (in Folgebiopsien) zur Bewertung der Tumordynamik herangezogen. Im Falle einer Tumorprogression (gemessen an den o. g. Parametern) oder/und einer Meinungsänderung seitens des Patienten stehen mit der radikalen Prostatektomie und den verschiedenen Bestrahlungstechniken potenziell kurative Therapieformen zur Verfügung. Die Datenlage für dieses Konzept ist für eine Anwendung ausreichend gut und daher in der aktuellen Prostatakarzinom-S3-Leitlinie berücksichtigt. Beim watchful waiting des Prostatakarzinoms handelt es sich demgegenüber um eine palliative Therapieform, die vor allem symptomorientiert ist und deren Kriterien zu Diagnostik und Therapie individualisiert betrachtet werden müssen.

Beim Nierenzellkarzinom ist die Ausgangslage für eine aktive Überwachung bzw. ein watchful waiting bereits deutlich anders. Die histologische Sicherung einer renalen Raumforderung unterbleibt mitunter, so dass auch renale Raumforderungen benignen Art nach o. g. Konzeption betrachtet werden. Ein Tumormarker für die Verlaufskontrolle des Nierenzellkarzinoms existiert nicht. Die initiale Biopsie-falls denn tatsächlich vorgenommen-erlaubt neben der Aussage zur Dignität und zum histologischen Subtyp auch eine Aussage zum Differenzierungsgrad (G1-3 oder G1-4). Abgesehen davon, dass mindestens 10 % aller Biopsien mangels Gewebequalität keine Aussagen zu den genannten Parametern erlauben, ist das Konzept der Re-Biopsie beim Nierenzellkarzinom gar nicht etabliert. Damit fehlen dem Therapeuten des Nierenzellkarzinoms zwei wichtige Parameter (Histologie und Tumormarker). Abgesehen von den Parametern der initialen Biopsie wird die primäre Eignung des Patienten mit einer renalen Raumforderung für das Konzept einer aktiven Überwachung in erster Linie an der TumorgroÙe (in der Regel bis 4 cm) festgemacht. Ebenso wird die Tumoraktivität des histologisch gesicherten Nierenzellkarzinoms über die Zeit vor allem anhand des Wachstumsverhaltens (überprüft durch bildgebende Verfahren) sowie anhand einer veränderten Kontrastmittelaufnahme bewertet. Sollte hier eine Tumoraktivität nachgewiesen werden und/oder sich die Meinung des Patienten geändert haben, würden mit den verschiedenen operativen Verfahren auch potenziell kurative Therapieformen zur Verfügung stehen. Die Datenlage zum Konzept der aktiven Überwachung beim Nierenzellkarzinom wird im vorliegenden Kapitel dargestellt.

Folgt man dem Grundgedanken des watchful waiting, so wäre beim histologisch gesicherten Nierenzellkarzinom lediglich ein symptomorientiertes Vorgehen die

Zielsetzung. Diese Strategie würde eine individualisierte Diagnostik und Therapie beinhalten. Die Datenlage zu diesem Konzept ist allerdings dürftig.

Definition „kleiner Nierentumor“ (Small Renal Mass, SRM)

Der im Durchmesser ≤ 4 cm messende Nierentumor wird als kleiner Nierentumor und in der angloamerikanischen Fachliteratur als „small renal mass“ (SRM) bezeichnet. Dieser Grenzwert entspricht auch dem Übergang von einer T1a- zu einer T1b-Kategorie nach der TNM-Klassifikation. Gleichwohl haben einige der nachfolgend genannten Publikationen auch andere Grenzwerte (wie z. B. 3 cm) eingeführt.

Aufgrund der Zunahme der abdominalen Schnittbilddiagnostik werden häufiger kleine Nierentumoren als Zufallsbefunde diagnostiziert. Trotz radiologischer Malignitätskriterien sind 20-30 % davon benigne Tumoren, ca. 60 % indolente (langsam wachsende) und 20 % aggressive Karzinome mit höherem Metastasierungspotential [136]. In einer Reviewarbeit aus 18 Studien mit 880 Patienten, die sich einer aktiven Überwachung unterzogen, kam es bei 18 Patienten (2 %) zu einer metachronen Metastasierung. Hierbei war die Wachstumsrate der metastasierten Nierentumoren deutlich höher als bei den nicht metastasierten Nierentumoren $0,8 \pm 0,7$ vs. $0,3 \pm 0,4$ cm/Jahr, $p < 0,001$ [131]. Insgesamt hatten 23 % der SRM keine Wachstumstendenz und blieben ohne Metastasierung.

In einer anderen Arbeit untersuchten Thompson und Mitarbeiter die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in Relation zum Tumordurchmesser [137]. Insgesamt konnte bei 162/2.691 Patienten (6,2 %) mit einem Nierenzellkarzinom eine Metastasierung bei Primärdiagnose nachgewiesen werden. Allerdings zeigte nur 1/781 Patienten (0,13 %) mit einem Tumor < 3 cm eine Metastasierung. Für jeden zusätzlichen Zentimeter Tumordurchmesser stieg das Risiko für eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose um 25 % (Odds ratio 1,25; $p < 0,001$). Bei einer medianen Nachbeobachtung von 2,8 Jahren entwickelten 171/2.367 Patienten (7,2 %) eine Metastase. Wiederum zeigte lediglich 1/720 Patienten (0,14 %) mit einem Tumordurchmesser < 3 cm einen derartigen Verlauf. Für jeden zusätzlichen Zentimeter Tumordurchmesser stieg das Risiko für eine spätere Metastasierung um 24 % (Hazard Ratio 1,24; $p < 0,001$) [137].

Tumorgröße und Wachstumsrate sind daher Beurteilungsparameter für das aggressive Potential von kleinen Nierentumoren, sofern der histologische Nachweis eines Karzinoms erbracht worden ist. Da aber gutartige Nierentumoren (z. B. Onkozytome) auch relevante Größenveränderungen zeigen können, scheint die Wachstumsrate allein nicht ausreichend verlässlich zu sein [138].

Diese biologische Heterogenität sollte bei der Auswahl der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen berücksichtigt werden. Ein im Verlauf schnell wachsender Tumor würde beispielsweise eher einer chirurgischen Therapie zugeführt als den alternativ zur Verfügung stehenden Methoden.

Konzept der aktiven Überwachung in Studien

Die aktive Überwachung stellt eine Option zur Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms dar und sollte mit allen Patienten thematisiert werden. Für Patienten mit begrenzter Lebenserwartung und/oder relevanter Komorbidität, für die eine therapeutische Intervention zu risikoreich wäre, ist die aktive Überwachung nach aktueller Datenlage ein vertretbares Konzept [130]. Dies wird im folgenden Abschnitt erläutert. Patienten, die Kandidaten für eine aktive Überwachung oder eine kurative Therapie wären, sollten allerdings über das geringe Risiko einer Tumorprogression,

das Fehlen einer kurativen Salvagetherapie bei Auftreten von Metastasen, den Verlust der Option einer organerhaltenden Tumortherapie und die Limitationen der aktuellen Datenlage im Hinblick auf eine aktive Überwachung informiert werden. Größere Tumoren (> 3 bis 4 cm) und Tumoren mit aggressivem biologischen Verhalten (z. B. infiltrierendes Wachstum) tragen ein zusätzliches Risiko und sollten möglichst aktiv behandelt werden [130].

Im Folgenden werden Arbeiten, die sich mit dem natürlichen Verlauf kleiner Tumoren beschäftigten und aus denen sich das Verständnis für eine aktive Überwachung entwickelt hat, kurz zusammengefasst (Kriterium: Arbeiten, die sich mit Active Surveillance beschäftigt haben eine subjektive Komponente mag dabei sein).

In einer Metaanalyse von Chawla und Mitarbeitern wurden alle Arbeiten seit 1966, die unbehandelte Nierentumoren beinhalten, untersucht. Zusätzlich wurden 49 eigene Patienten mit 61 renalen Raumforderungen und einer minimalen Nachbeobachtungszeit von einem Jahr betrachtet [132]. Analytierte Kriterien waren Wachstumsrate, Nachbeobachtungszeit, histologische Ergebnisse und Metastasierung. Es wurden 10 Serien aus 9 Institutionen gefunden. Die mittlere Patientenzahl lag bei 25 (Spannweite 6-40 Patienten) mit einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 30 Monaten (Spannweite 25 bis 39 Monate). Insgesamt wurden 286 renale Raumforderungen identifiziert, von denen 131 (46 %) biopsiert wurden. Bei 120/131 Biopsien (92 %) ergab sich der Nachweis eines Nierenzellkarzinoms, die übrigen Biopsien zeigten benignes Gewebe. Von den 286 renalen Raumforderungen wurden 234 in die Metaanalyse eingeschlossen. Die übrigen renalen Raumforderungen konnten aufgrund fehlender Daten für die Wachstumsrate in der Originalpublikation nicht berücksichtigt werden. Die mediane Tumorgöße lag bei 2,48 cm (Spannweite 1,73 bis 4,08 cm). Die mediane Wachstumsrate betrug 0,28 cm/Jahr (Spannweite 0,09 bis 0,86 cm pro Jahr). Das mediane Wachstum der Nierenzellkarzinome wurde mit 0,35 cm pro Jahr (Spannweite 0,42 bis 1,6 cm pro Jahr) berechnet. Die initiale Tumorgöße konnte die Wachstumsrate nicht vorhersagen. Eine Metastasierung wurde bei 3/286 Patienten (1,1 %) gefunden. Die Mehrzahl der kontrastmittelaufnehmenden renalen Raumforderungen zeigte ein geringes Wachstum. Gleichwohl erachten die Autoren serielle Röntgenuntersuchungen als nicht ausreichend für die Bewertung derartiger Befunde. Vielmehr wird das Etablieren biologischer Parameter für die Einschätzung des natürlichen Verlaufs gefordert [132].

Kunkle und Mitarbeiter führten eine MEDLINE-Recherche und anschließende Metaanalyse zum Thema „small renal mass“ durch [133]. In 99 Studien wurden 6.471 Tumoren gefunden, die entweder mittels partieller Nephrektomie, Kryoablation, Radiofrequenzablation oder aktiver Überwachung behandelt wurden. Patienten unter aktiver Überwachung (n=331 Tumoren, entsprechend 5,1% aller Tumoren) waren im Vergleich zu den anderen Therapieformen älter (68,7 Jahre gegenüber 60,1 Jahren bei Patienten mit partieller Nephrektomie bzw. 65,7 Jahren bei Patienten mit Kryoablation bzw. 67,2 Jahren bei Patienten mit Radiofrequenzablation), hatten einen größeren mittleren Tumordurchmesser gegenüber der Kryoablation oder Radiofrequenzablation (3,04 cm gegenüber 2,56 cm bei Patienten mit Kryoablation bzw. 2,69 cm bei Patienten mit Radiofrequenzablation), waren jedoch im Mittel kleiner als bei den Patienten, die sich einer partiellen Nephrektomie unterzogen (3,04 cm vs. 3,4 cm bei Patienten mit partieller Nephrektomie). Ferner hatten die Patienten unter Active Surveillance häufiger keine histologische Sicherung des Befundes (54,1 %) und eine kürzere mittlere Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur Gruppe nach partieller Nephrektomie (33,3 Monate gegenüber 54 Monaten bei Patienten mit partieller Nephrektomie).-Im Vergleich zu den Patienten nach Kryoablation oder

Radiofrequenzablation war die Nachbeobachtungszeit der Active Surveillance Patienten länger (33,3 Monate vs 18,3 Monaten bei Patienten mit Kryoablation bzw. 16,4 Monaten bei Patienten mit Radiofrequenzablation). Die Lokalrezidivraten lagen bei 2,6 % nach partieller Nephrektomie bzw. 4,6 % nach Kryoablation bzw. 11,7 % nach Radiofrequenzablation. Die Metastasierungsraten lagen bei 5,6 % nach partieller Nephrektomie bzw. 1,2 % nach Kryoablation bzw. 2,3 % nach Radiofrequenzablation bzw. 0,9 % unter aktiver Überwachung [133].

Lane und Mitarbeiter studierten 537 Patienten mit einem Tumor bis 7 cm und einem Alter von 75 Jahren oder höher [134]. Die Patienten erhielten entweder eine Überwachung (20 %), eine organerhaltende Operation oder eine Nephrektomie. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,9 Jahren waren 28 % der Patienten verstorben, davon lediglich 4 % tumorbedingt. Patienten, die eine aktive Überwachung erhielten, waren älter und hatten mehr Begleiterkrankungen. In einer multivariaten Analyse zeigten sich Patientenalter und Komorbidität als unabhängige Parameter des Gesamtüberlebens. Die Art der Therapie war jedoch ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben; die präoperative Nierenfunktion und die Komorbidität waren Prädiktoren einer kardiovaskulären Mortalität und die Nephrektomie war mit dem größten Verlust einer Nierenfunktion assoziiert [134]. Daten zur Lebensqualität wurden leider nicht erhoben.

Jewett et al. untersuchten die Wachstums- und Progressionsraten von renalen Raumforderungen [135]. In einer prospektiven Multicenterstudie (2004-2009) an 178 Patienten mit 209 renalen Raumforderungen wurden die Endpunkte Veränderung des Tumordurchmessers, Progression zu einem Tumordurchmesser > 4 cm, Zeit bis zur Verdopplung des Tumolvolumens oder Metastasierung analysiert. Eine lokale Progression zeigte sich bei 25/178 Patienten (12 %). Bei 2/178 Patienten (1,1 %) entwickelte sich eine Metastase. Bei 127/178 Patienten (151/209 renalen Raumforderungen) waren Folgeuntersuchungen (mindestens zwei bildgebende Verfahren) für mehr als 12 Monate (mittlere Nachbeobachtung 28 Monate) verfügbar. Von diesen 151 Tumoren wurden 72 (48 %) biopsiert. Hierbei zeigte sich in 46/72 Tumoren (64 %) ein Karzinom. Bei 37/46 Karzinomen (80 %) handelte es sich um ein Nierenzellkarzinom. Der Tumordurchmesser stieg durchschnittlich um 0,13 cm pro Jahr an-unabhängig vom histologischen Ergebnis. In dieser ersten prospektiven Studie zum Thema Tumorwachstum und Histologie zeigte sich ein langsames Tumorwachstum in den ersten 2 Jahren nach Diagnosestellung. Außerdem zeigte sich eine niedrige Metastasierungsrate. Einschränkende Faktoren waren das Nichtvorhandensein einer zentralen Radiologie und Pathologie sowie die kurze Nachbeobachtungszeit [135].

Smaldone und Mitarbeiter führten eine Analyse an 880 Patienten mit 936 Nierentumoren aus 18 Serien durch [131]. Von diesen Patienten entwickelten 18 (2 %) nach durchschnittlich 40 Monaten eine Metastase. Aus 6 Studien (259 Patienten mit 284 Tumoren) konnten individuelle Daten für eine gepoolte Analyse verwendet werden. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $33,5 \pm 22,6$ Monaten war die mittlere Tumorgöße bei Studienbeginn bei $2,3 \pm 1,3$ cm. Die mittlere Wachstumsrate lag bei $0,31 \pm 0,38$ cm pro Jahr. Von den 65 Tumoren (23 %) ohne Größenzunahme zeigte keiner eine Metastasierung. In einer weiteren gepoolten Analyse unterschieden sich die beiden Gruppen Tumorwachstum vs. kein Tumorwachstum in den folgenden Parametern: höheres Alter ($75,1 \pm 9,1$ Jahre vs. $66,6 \pm 12,3$ Jahre; $p=0,03$), initial höherer Tumordurchmesser ($4,1 \pm 2,1$ cm vs. $2,3 \pm 1,3$ cm; $p < 0,0001$), initial höheres Tumolvolumen ($66,3 \pm 100$ cm³ vs. $15,1 \pm 60,3$ cm³; $p=0,0001$), höhere Wachstumsrate pro Jahr ($0,8 \pm 0,65$ cm pro Jahr vs. $0,3 \pm 0,4$ cm pro Jahr; $p=0,0001$) und eine höhere

Volumenzunahme pro Jahr ($27,1 \pm 24,9 \text{ cm}^3$ pro Jahr vs. $6,2 \pm 27,5 \text{ cm}^3$ pro Jahr; $p < 0,0001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine aktive radiologische Überwachung bei Patienten mit Komorbidität ein akzeptables Vorgehen darstellen würde. Eine verzögerte Intervention würde für Patienten mit Größen- bzw. Volumenzunahme in Betracht kommen [131].

5.2 Fokale Therapie des Nierenzellkarzinoms

5.2.1 Ablative Verfahren

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad 0	Kryoablation und Radiofrequenzablation können Patienten mit kleinen Nierentumoren und hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[139], [140], [141]	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	Vor Einsatz ablativer Verfahren soll eine perkutane Nierentumorbiopsie erfolgen.	
Level of Evidence 3	[139], [142]	
	Konsens	

Hintergrund zu Empfehlung 5.4.

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine Methode zur lokalen Zerstörung von Gewebe. Dabei wird bildgebungsgestützt perkutan ein Applikator in das Gewebe eingebracht und eine Thermonekrose (Hitzezerstörung) durch die Wärmeentwicklung des Hochfrequenzstroms erzeugt.

Bei der Kryoablation renaler Raumforderungen wird eine Kältesonde perkutan oder unter unmittelbarer optischer Kontrolle bei (laparoskopisch) freigelegter Niere in den Tumor eingebracht. Die Tumoren werden mittels Kryosonden auf -60 °C bis -70 °C gekühlt, wodurch über die Herausbildung einer Koagulationsnekrose und Apoptose eine komplette Zell-, Gewebe- und damit Tumorzerstörung erreicht werden soll.

Die stereotaktisch-ablative Radiotherapie (stereotactic ablative [body] radiotherapy/ SABR) ist eine Methode, bei der hochenergetische Strahlen (z. B. Photonen) eingesetzt werden, um Tumorgewebe mit wenigen Behandlungen (1-6) hochpräzise von außen zu vernichten. Die Hochpräzision wird durch bildgestützte Lagerungskontrolle (z. B. Conebeam-CT) zur genauen Einstellung und durch die Immobilisation des Patienten (z. B. Vakuumkissen, ggf. Atemgating) erreicht. Die hochenergetischen Röntgenstrahlen werden von außen unter Nutzung aller Freiheitsgrade so gebündelt, dass sie fokussiert auf den Tumor treffen und umgebendes Normalgewebe durch den steilen Dosisabfall gut geschont wird. Eine Sonderform der stereotaktisch-ablativen Radiotherapie ist die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), bei der in nur einer Sitzung radiochirurgisch das Tumorgewebe vernichtet wird.

Zu ablativen Therapieverfahren kleiner Nierentumoren (Radiofrequenzablation, Kryoablation, stereotaktisch-ablative Radiotherapie) liegen keine prospektiv randomisierten Studiendaten vor.

Publiziert wurden jedoch verschiedene Patientenserien. Eine 2012 publizierte Metaanalyse von Fallserien identifizierte insgesamt 31 auswertbare Datensätze [139]. In 20 Arbeiten zur Kryoablation wurde über insgesamt 457 Patienten und in 11 Serien über insgesamt 426 Fälle mit Radiofrequenzablation berichtet. Bewertungskriterium waren dabei die klinische Effektivität der Therapie sowie die Komplikationsrate. Klinische Effektivität wurde definiert als Prozentsatz der erfolgreich durch Radiofrequenz- bzw. Kryoablation behandelten Tumoren, bei denen in der CT- oder MRT-gestützten Nachsorge kein erneutes Tumorwachstum/Rezidiv beobachtet wurde. Das mittlere Alter der behandelten Patienten betrug für die Kryoablation/Radiofrequenzablation 63,8 Jahre (44,9-72 Jahre)/64,0 Jahre (39-71,7 Jahre), die mittlere Tumorgröße lag bei 3,5 cm (2,0-4,2 cm)/2,7 cm (2,0-4,3 cm) und die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 17,9 Monaten (7-45,7 Monate)/18,1 Monaten (9,0-30,7 Monate). In der gepoolten Analyse zeigte sich für 457 Patienten mit Kryoablation eine klinische Effektivität von 89 % (95 % CI 0,83-0,94) gegenüber 90 % (95 % CI 0,86-0,93) für 426 Patienten mit Radiofrequenzablation. Dabei differierten die Daten für die klinische Effektivität in den 20 Studien zur Kryoablation signifikant, diejenigen der Radiofrequenzablation in den ausgewerteten 11 Studien hingegen nicht. Folgende Komplikationen wurden berichtet:

Kryoablation: perirenales Hämatom, Nervenläsionen, Unterkühlung, Ateminsuffizienz, Urinombildung, Hämaturie, Blutung, postoperativer Ileus, sekundäre Ureterabgangsstenose, Pneumonie, Tod.

Radiofrequenzablation: Hämaturie, Flankenschmerzen, perirenales Hämatom, Ileus, Harnretention, Urinombildung, Pneumonie, Blutung, neuropathische Schmerzen, Hydronephrose, Urinfisteln, Tod.

Hinsichtlich der gepoolten Analyse detektierter Komplikationen ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede (19,9 %/19,0 %).

Ein weiterer systematischer Literatur-Review identifizierte 2012 drei bewertbare vergleichende Serien zur laparoskopischen Kryoablation kleiner Nierentumoren [140]. Insgesamt wurde in diesen Arbeiten zur Kryotherapie von 113 Patienten mit 124 Tumoren berichtet. Zwei der Serien berichten Matched-Pair-Analysen (laparoskopische Kryoablation vs. laparoskopische Teilresektion bzw. offenchirurgische Teilresektion), eine Serie repräsentiert eine Datenbankanalyse (laparoskopische Kryoablation vs. laparoskopische Teilresektion). Es konnten keinerlei

Studien zum Vergleich perkutaner ablativer Verfahren mit Nierenteilresektionen identifiziert werden. In den Vergleichsstudien der laparoskopischen Kryoablation zur Nierenteilresektion berichtet die Datenbankanalyse von Desai et al. über 2 Lokalrezidive nach laparoskopischer Kryoablation bei 78 Patienten vs. 1 Lokalrezidiv nach partieller Nephrektomie bei 153 Patienten [143]. Die beiden Matched-Pair-Analysen dokumentieren keinerlei Lokalrezidiv unabhängig von der therapeutischen Intervention. Zu beachten ist jedoch die geringe Patientenzahl der Serien bei zudem kurzer Nachbeobachtungszeit.

In einem systematischen Literatur-Review zu stereotaktisch ablativen Radiotherapieverfahren wurden 2012 7 retrospektive und 3 prospektive Datensätze mit insgesamt 126 Patienten ausgewertet [141]. Am häufigsten wurden 40 Gy in 5 Fraktionen verwendet. Die geschätzte mittlere gewichtete 2-Jahres-Lokalkontrolle lag bei 94 % (84-100 %). Die Nachbeobachtungszeit lag bei gewichtet 26 Monaten (9-58 Monate). Höhergradige Nebenwirkungen (G3+) traten bei 3,8 % (0-19 %) auf. Insgesamt sind die Ergebnisse vergleichbar mit der Kryoablation oder Radiofrequenzablation. Neben der sehr geringen Patientenzahl der einzelnen Serien ist zu beachten, dass die jeweiligen Fraktionierungsschemata in Abhängigkeit von der gewählten Stereotaxietechnik gewählt wurden. Insofern ist diese Technik noch als experimentell einzustufen.

In einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie haben Whitson et al. die onkologische Effektivität der organerhaltenden Nierenchirurgie gegenüber ablativen Verfahren bei Patienten mit Nierenkarzinomen < 4 cm anhand der SEER-Datenbasis (Surveillance, Epidemiology and End Results) untersucht [144]. Zwischen 1998 und 2007 wurden 8.818 Patienten mit inzidentellen Nierenkarzinomen mit einer organerhaltenden Nierenteilresektion (Nephron-Sparing Surgery [NSS], n=7.704) oder einem ablativen Verfahren (Kryoablation, Radiofrequenzablation oder nicht anders spezifiziert [einschließlich stereotaktisch-ablativer Radiotherapieverfahren], n=1114) behandelt. Die mediane Nachbeobachtung betrug 2,8 Jahre (IQR 1,2-4,7 Jahre) für die NSS-Gruppe und 1,6 Jahre für die ablativen Gruppe (IQR 0,7-2,9 Jahre). Nach multivariater Adjustierung ergab sich für die ablativen Techniken im Vergleich zur organerhaltenden Nierenchirurgie ein etwa zweifach erhöhtes Risiko an einem Nierenkarzinom zu versterben (Hazard Ratio 1,9 [95 % CI 1,1-3,3], p=0,02). Allerdings betrug die vorausgesagte Wahrscheinlichkeit für das DSS (Disease Specific Survival) nach 5 Jahren 98,3 % für die NSS und 96,6 % für die ablativen Techniken. Alter, Geschlecht, Familienstatus und Tumorgröße waren Faktoren, die die klinischen Ergebnisse bei den Patienten signifikant beeinflussten. Die absoluten Unterschiede im DSS zwischen beiden Behandlungsoptionen waren nach kurzer bzw. mittlerer Nachbeobachtung in dieser retrospektiven Untersuchung nur marginal.

Weitere ablativen Verfahren wurden in Fallserien evaluiert. Hierbei ist neben den thermoablativen Ansätzen (Mikrowellenablation, hoch fokussierter Ultraschall [HIFU]) die nicht-thermoablativen Technik der irreversiblen Elektroporation zu nennen. Die Datenlage zu derartigen Verfahren erlaubt keine evidenzbasierte Einschätzung.

Hintergrund zu Empfehlung 5.5.

In einem Review haben sich van Poppel und Joniau bereits 2007 mit dem klinischen Management der sogenannten SRM (small renal masses) auseinandergesetzt [142]. Anhand der verfügbaren Literatur ist zu erwarten, dass der Anteil benignen Veränderungen bei Tumoren mit bis zu 30 mm Größe bei über 20 % liegt. Gleichzeitig wiesen die Autoren darauf hin, dass auch kleine Nierentumoren durchaus aggressive

Malignome darstellen können. Im Falle der Detektion eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms können anhand molekularpathologischer Marker auch Aussagen zum malignen Potenzial getroffen werden. So zeigen unabhängig durchgeführte Analysen verschiedener Arbeitsgruppen eine prognostische Relevanz eines 9p-Verlustes beim klarzelligen Nierenzellkarzinom.

Obwohl es sich bei der RFA bzw. Kryoablation um minimalinvasive Verfahren handelt, wird die Komplikationsrate in der Literatur mit ca. bis 19 % (s. o.) angegeben. Daher ist auch für diese Verfahren die Indikation streng auf maligne Tumoren zu beschränken. Dies unterstreicht die Bedeutung der prätherapeutischen histologischen Sicherung durch eine perkutane Biopsie.

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

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

6.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Zur Kuration soll beim lokalisierten Nierenzellkarzinom eine chirurgische Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 4	[145]	
	Starker Konsens	

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie T1 sollen nierenerhaltend operiert werden.	
Level of Evidence 3	[140] , [146]	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie >T1 sollten , wenn technisch möglich, nierenerhaltend operiert werden.	
Level of Evidence 3	[140] , [146]	
	Starker Konsens	

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die Wahl des Operationsverfahrens für die organerhaltende Operation (offen, laparoskopisch oder robotisch) sollte sich an der Erfahrung des Operateurs orientieren.	
	Starker Konsens	

6.5	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 1-	Nach robotischer Nierenteilresektion werden im Vergleich zur offenen Operation meist geringere Komplikationsraten, ein kürzerer stationärer Aufenthalt und vergleichbare funktionelle als auch onkologische Ergebnisse nachgewiesen.	
	[147] , [148] , [149] , [150]	
	Konsens	

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Ist eine organerhaltende Operation nicht möglich, soll eine Nephrektomie erfolgen.	
Level of Evidence 3	[140] , [146]	
	Starker Konsens	

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Die Nephrektomie soll in Abhängigkeit vom Lokalbefund, minimal-invasiv erfolgen.	
Level of Evidence 2++	[151] , [152] , [153] , [154] , [155] , [156] , [157]	
	Starker Konsens	

6.8	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 2++	Die robotische Nephrektomie ist der laparoskopischen Nephrektomie bei vergleichbaren Komplikationsraten, aber höheren Kosten, nicht überlegen.	
	[152] , [158] , [159]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die offene radikale Nephrektomie wurde seit ihrer Erstbeschreibung durch Robson 1969 als Standardeingriff zur kurativen Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms angesehen [\[160\]](#). Während sich das operative Vorgehen in den letzten Jahren deutlich verändert hat, haben sich auch die Operationstechniken weiterentwickelt. Nach Einführung der laparoskopischen Nephrektomie wird diese, wenn technisch möglich, empfohlen, bzw. die offene Nephrektomie kann nicht länger als Standard-Therapie für geringe Tumorgade beim Nierenzellkarzinom (T1) empfohlen werden [\[145\]](#). Zur Frage der operativen Strategie bei T1-Nierenzellkarzinomen liegt der Leitliniengruppe eine systematische Übersichtsarbeit vor, die im Kontext der 2013 erschienenen European Association of Urology-Leitlinie erstellt wurde [\[161\]](#). Die Übersichtsarbeit zeigt, dass zu diesem Themenkomplex nur wenige RCTs existieren. Aktuellere Literatur zu dieser Fragestellung mit höherer Evidenz liegt nicht vor. Die Empfehlungen dieser Leitlinie basieren vor allem auf prospektiven Kohorten-Studien und retrospektiven Datenerhebungen. Dies muss bei der Beurteilung der weiteren Ausführungen berücksichtigt werden.

Bei Indikation einer totalen Nephrektomie

Die radikale Nephrektomie kann offen oder minimal-invasiv erfolgen. In einer gematchten Kohorten-Studie konnten Golombos et al. 2017 bei 3550 Patienten ein günstigeres tumorspezifisches Überleben zugunsten der minimal-invasiven Techniken (9,81% vs. 6,93%; $p < 0,01$; Nachbeobachtungszeit: 57,1 Monate) feststellen ([\[153\]](#), LoE2++). Wesentliche Unterschiede im Überleben konnte in älteren Arbeiten von Hemal et al. 2007 und Tait et al. 2011 nicht festgestellt werden [\[156\]](#), [\[157\]](#). Das Gesamtüberleben (Overall Survival OS) nach 5 Jahren lag bei Hemal et al. nach laparoskopischer Nephrektomie bei 87,8 % (n=41), nach offener Nephrektomie bei 88,7 % (n=71). Das tumorspezifische Überleben wurde mit 95,12 % (Laparoskopie) bzw. mit 94,36 % (offene Operation) beschrieben [\[156\]](#). Auch Tait et al. konnten in den 5-Jahres-Überlebensraten keine signifikanten Unterschiede feststellen (Odds Ratio Laparoskopie 0,76 [95 % Konfidenzintervall KI 0,36-1,56] und offene Operation 0,73 [95 % KI 0,32-1,69]) [\[157\]](#).

Der stationäre Aufenthalt war, wenn untersucht, nach minimal-invasiver Operation kürzer als nach offenem Eingriff. Mit einem Unterschied von fast 5 Tagen war dieser Unterschied im RCT von Peng et al. 2006 am größten (MD -4,5 Tage [95 % CI -5,20-3,80]) [\[162\]](#). Bei Golombos et al. 2017 [\[153\]](#), war mit 5,41 Tagen (offen) vs. 4,45 Tagen (minimal-invasiv) der Unterschied ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Dies wurde auch in der retrospektiven Kohortenstudie von Bragayrac et al. 2016 bestätigt (offen: 5,67 Tage, minimal-invasiv: 3,55 Tage $p < 0,001$) [\[151\]](#).

Der Blutverlust war in den Arbeiten von Hemal et al. (MD -292 ml [95 % CI -342-242], Gratzke et al. (MD -193 ml [95 % CI -320--67]) und Peng et al. (MD -82 ml [95 % CI -93--72]) geringer nach dem laparoskopischen Eingriff. Die Bluttransfusionsrate wurde jedoch uneinheitlich dargestellt (Hemal et al. 15 % [Lap] vs. 32 % [offen]; Gratzke et al. 6 % [Lap] vs. 0 % [offen]).

Die postoperativen Komplikationsraten waren in den drei Studien (Peng et al. 2006, Gratzke et al. 2009, Hemal et al. 2007), die dies untersuchten, gering und wiesen ein breites Konfidenzintervall auf [156], [162], [163]. Die Infektionsrate war nach laparoskopischem Vorgehen geringer (Peng et al. risk ratio 0,32 [95 % CI 0,01-7,55], Hemal et al. 0,35 [95 % CI (0,04-2,86), Gratzke et al. 0,34 [95 % CI 0,01-8,14]) wie auch die Rate an Pneumonien (Gratzke et al. risk ratio 0,34 [95 % CI 0,01-8,14]).

Auch bei fortgeschrittenen Tumoren konnten Khan et al. 2019 (Tumorgröße > 7cm) und Lee et al. 2018 (Tumor > 7cm) in einer prospektiven bzw. einer retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass die laparoskopische Nephrektomie (LN) vergleichbare Komplikationsraten bei einem sichern onkologischen Endpunkt zur offenen Nephrektomie (ON) hat [154], [155].

Bei der Beurteilung des laparoskopischen Zugangsweges (retroperitoneal vs. transperitoneal) wurden zwei RCTs (Desai et al. 2005, Nambirajan et al. 2004) ein quasi-RCT (Nadler et al. 2006) und eine Meta-Analyse (Fan et al. 2013) berücksichtigt [164], [165], [166], [167]. Während die Lebensqualität bei beiden Zugängen vergleichbar war, zeigte sich bei den posterior gelegenen Tumoren in der Meta-Analyse, dass der retroperitoneale Zugang eine kürzere Operationszeit (WMD 48,85 min. [95 % CI 29,33-68,37], p [167].

Die roboterassistierten Operationsverfahren werden seit 2006 vermehrt in der Urologie durchgeführt. In einer prospektiven Kohortenstudie von Hemal und Kumar 2009 mit einer vergleichenden Darstellung roboterassistierte Nephrektomie (RN) vs. LN wurden jeweils 15 Patienten pro Arm eingeschlossen. In den perioperativen Endpunkten (Blutverlust, stationärer Aufenthalt, lokale Tumorkontrolle (allerdings kurze Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr)) wurden keine Unterschiede festgestellt [168]. Auch Golombos et al. 2017 [152], konnten bei den Komplikationen (LN vs. RN) keine wesentlichen Unterschiede feststellen (Risiko von schweren Komplikationen LN: 6,1% vs. RN: 5,7%; p=0,84) bei allerdings signifikant höheren Kosten für die robotische Operation. In der Arbeit von Anele et al. 2019 wurden 941 Patienten die von 2004 bis 2017 eine LN oder RN erhielten gegenübergestellt [169]. Während die Operationszeit signifikant länger nach RN war (185 Min. RN vs. 126 Min LN, p<0,001) konnten für den Blutverlust als auch die intra- und postoperativen Komplikationen kein Unterschied festgestellt werden. Allerdings war erstaunlicherweise der stationäre Aufenthalt (bei zwei minimal-invasiven Methoden!) nach RN signifikant kürzer (3 vs. 5 Tage, p<0,001). In der umfangreichsten retrospektiven Kohortenstudie von Jeong et al. 2017 (JAMA) mit n=23753 Patienten konnte kein Vorteil bezogen auf die Komplikationen der RN gegenüber der LN nachgewiesen werden [158]. Es wurden aber höhere Kosten und eine längere Operationszeit für die RN festgestellt.

Bei Indikation einer Teilnephrektomie

Wenn Nierengewebe erhalten werden kann, sollte dies im Sinne einer organerhaltenden Operation erfolgen [161]. In 8 systematischen Reviews und zahlreichen Kohortenstudien wurden vergleichende Ergebnisse der offenen (OPN), laparoskopischen (LPN) und robotischen (RPN) Nierenteilresektion publiziert.

Im Folgenden soll auf:

1. Operationszeit,

Die Daten der im Folgenden aufgeführten systematischen Übersichtsarbeiten basierend mehrheitlich auf den identischen Primärstudien. Daher finden sich bei gleichen Endpunkten ähnliche gepoolte Effektschätzer. (siehe hierzu auch die Evidenztabellen).

1. Operationszeit:

Grivas et al (2019) [170], sehen in 14 Studien eine kürzere Operationszeit nach OPN im Vergleich zur RPN. Nur in einer Studie wurde ein Vorteil für die RPN beschrieben. Cacciamani et al (2018b) [148], konnten 20282 Patienten nach OPN und RPN vergleichend darstellen. In einer gepoolten Analyse (n=9106) wurde mit einem $p=0,0004$ eine signifikant geringere Operationszeit für die OPN festgestellt. Kein genereller Unterschied wurde zwischen LPN und RPN nachgewiesen, allerdings bei komplexen Tumoren ein Vorteil für die RPN ($p=0,01$). Auch das systematische Review von Shen et al, 2016 (n=16 vergleichende Studien) [171], sehen eine signifikant kürzere Operationszeit für eine OPN im Vergleich zur RPN ($p=0,02$). Über 60.000 Patientendaten aus 34 Vergleichsstudien wurden in dem systematischen Review von Tsai et al. 2019 [150], zusammengefasst. Auch in dieser Arbeit wies die OPN eine kürzere Operationszeit auf als die RPN ($p<0,0001$). Das systematische Review von Xia et al., welches 34 Vergleichsstudien inkludierte, bestätigten ebenfalls diese Angaben (OPN vs. RPN, $p=0,03$) [147].

2. Komplikationen:

Die Komplikationen werden unterschiedlich, zum Teil zusammengefasst, zum Teil separat dargestellt. Signifikant geringere intraoperative Komplikationen (OR 2,05 95% KI 1,51-2,80 $p<0,00001$) als auch postoperative Komplikationen (OR 1,27 95% KI 1,11-1,45 $p=0,0003$) werden von Cacciamani et al (2018b) zu Gunsten der RPN im Vergleich zur OPN dargestellt [148]. Bei der Einzelbetrachtung unterschied sich der Blutverlust signifikant zu Gunsten der RPN Patienten ($p<0,00001$). Grivas et al 2019 konnten in 3/6 Arbeiten intraoperativ und in 11/20 Arbeiten postoperativ geringere Komplikationen nach RPN nachweisen [149]. Einen Vorteil für die OPN konnte in keiner Publikation gesehen werden. Ebenfalls signifikant weniger Komplikationen werden von Shen et al. 2016 für die RPN im Vergleich zur OPN ($p<0,0001$), als auch von Tsai et al. 2019 (Clavien ≥ 3 : $p=0,006$; Clavien 1-2; $p<0,001$) beschrieben [150], [171]. Ebenfalls wurde von Tsai et al. ein geringerer Blutverlust und eine geringere Transfusionsrate für die RPN ($p<0,001$) festgestellt. Auch Xia et al. bestätigen diese Angaben (OPN vs. RPN: gesamte Komplikationsrate: OR=0,60, 95% KI, 0,46-0,78, $p=0,0002$, Blutverlust geringer nach RPN, $p<0,00001$) [147].

3. Warme Ischämie (WIT)

Bei Cacciamani et al (2018b) war die WIT signifikant kürzer nach RPN im Vergleich zur OPN (gewichtete Mittelwertdifferenz 4,21, 95% KI 2,24 bis 6,17 $p<0,00001$) [148]. Bei komplexen Tumoren wird ein Vorteil für RPN im Vergleich zur LPN nachgewiesen ($p=0,04$). Im Gegensatz hierzu konnten Shen et al. in einem älteren Review von 2016 eine signifikant kürzere Ischämierate für die OPN im Vergleich zur RPN darstellen ($p=0,01$) [171]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Xia et al. 2017 ($p=0,01$) [147].

4. Onkologische Daten

Hierzu wird häufig der R Status dargestellt, der bei Cacciamani et al (2018b) signifikant niedriger nach RPN als nach OPN ist (OR 2,01 95% KI 1,52-2,66 $p < 0,00001$) [148]. Grivas et al. konnten in 6/19 Studien weniger positive Schnittränder nach RPN nachweisen als nach OPN [149]. In keiner Arbeit wurden in der OPN Gruppe ein Vorteil gegenüber der RPN festgestellt. Kein Unterschied beim R Status wurden von Shen et. al 2016 (OPN vs. RPN; $p = 0,78$), als auch von Tsai et al. (RPN vs. OPN: positiver Schnittrand: OR=0,926, 95% KI, 0,657-1,304, $p = 0,660$; Tumorrezidiv: OR=0,328, 95% KI, 0,078-1,381, $p = 0,129$) beschrieben [150], [150], [171]. In der Arbeit von Vartolomei et al. 2018 werden 14 Studien nach LPN und RPN verglichen. Der Fokus liegt hier auf den onkologischen Endpunkten, welche sich in den beiden Gruppen nicht unterscheiden [172].

5. Stationärer Aufenthalt

Der stationäre Aufenthalt war, wie in den meisten Arbeiten, auch in dem Review von Cacciamani et al. 2018b signifikant kürzer nach RPN als nach OPN ($p = 0,001$) [148]. Auch Tsai et al. beschreiben einen signifikant kürzeren Aufenthalt nach RPN im Vergleich zur OPN ($p < 0,001$) [150].

6. Funktionelle Daten

In 12 von 16 Arbeiten, die von Grivas et al. 2019 zusammengefasst wurden, konnten kein Unterschied (RPN vs. OPN) in der postoperativen eGFR (> 6 Monate postoperativ) nachgewiesen werden, auch wenn direkt postoperativ ein Vorteil für die RPN in einigen Arbeiten beschrieben wurde [149]. Shen et al. zeigten ebenfalls vergleichbare eGFR-Raten nach OPN und RPN ($p = 0,54$), wobei Tsai et al. wiederum einen Vorteil für die RPN im Vergleich zur OPN sehen ($p = 0,016$) [150], [171]. Als Begründung wird eine präzisere Tumorsektion mit geringerer Resektion von Nierenparenchym angenommen) [150], [171]. Dies konnte von Xia et al. bei vergleichbaren eGFR-Raten nicht festgestellt werden ($p = 0,10$) [147].

Eine Besonderheit stellt das systematische Review von Perez-Ardavin et al. 2019 dar [173]. Die Autoren beziehen sich hier nur auf sogenannte endophytische Tumoren. Diese sind in der Regel kleiner, weisen aber eine höhere Komplexität auf. Von 685 Studien konnten letztendlich 8 vergleichend untersucht werden. Als Hauptaussage kann festgehalten werden, dass sowohl mit der OPN, LPN und der RPN gute Ergebnisse erzielt werden können, wenn ein erfahrener Operateur den Eingriff durchführt.

6.2 Einsatz von Warm- oder Kaltischämie

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2015
Empfehlungsgrad B	Bei der Nierenteilresektion sollte die Ischämiedauer so kurz wie möglich gehalten werden.	
Level of Evidence 3	[174] , [175] , [176] , [177] , [178] , [179] , [180] , [181] , [182] , [183] , [184] , [185] , [186] , [187]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die organerhaltende Operation hat sich als Therapieoption beim Nierenzellkarzinom etabliert. Zur Vermeidung von relevanten Blutungen werden hierbei häufig die renalen Gefäße passager abgeklemmt. Dadurch kann die Sicht bei der Resektion des Tumors verbessert werden. Eine komplette Ischämie hat jedoch einen Abbruch der Sauerstoffzufuhr des renalen Gewebes zur Folge. Hierbei kann es zum Einsetzen einer anaeroben Glykolyse mit Gewebsazidose kommen. Die Folge können Gewebsödeme, Ruptur der Zytoplasmamembran und Schädigung der Mitochondrien sein. Hiervon sind vor allem die Tubuluszellen betroffen.

Nach Freigabe der Perfusion kann es zu dem sogenannten Reperfusionsschaden (ungebremster Kalziumeinstrom in die Zelle, Bildung von Sauerstoffradikalen, fehlende Radikalfänger, Freisetzung von „tumor necrosis factor“ [TNF] u. a.) kommen.

Generell werden bei der Nierenteilresektion drei Vorgehensweisen unterschieden:

- Warme Ischämie
- Kalte Ischämie
- Keine Ischämie

Mit der sich ausweitenden Indikationsstellung zur Teilnephrektomie zum Erhalt der Nierenfunktion (siehe [Kapitel 6.1](#)) stellt sich die Frage, ob durch Anwendung von temporärer Ischämie im Rahmen dieses Vorgehens eine Schädigung der Niere verursacht wird und wenn ja, wie diese Schädigung möglichst minimiert werden kann.

So banal und intuitiv beantwortbar diese Frage auf den ersten Blick erscheinen mag, ist die Evidenz zur Klärung in der Literatur niedrig und zudem widersprüchlich. Die in aktuellen Studien regelmäßig zitierten Arbeiten zu den pathophysiologischen Grundlagen stammen überwiegend aus den 70er und 80er Jahren. Zudem entstanden sie nicht auf der Basis von tumorchirurgischen Interventionen, sondern offener Stein-Operationen, wie z. B. die häufig zitierte Arbeit von Novick [\[174\]](#). Bei Kollektiven mit Nierentumoren ist jedoch häufig zu beobachten, dass bereits präoperativ eine deutliche Verminderung der Nierenfunktion vorhanden ist [\[175\]](#), [\[176\]](#).

Die in der hier durchgeführten Primärrecherche identifizierten Publikationen sind fast ausnahmslos retrospektiver Natur. Ferner wird in den meisten Arbeiten die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) oder auch nur der alleinige Serum-Kreatininwert als

Messgröße zur Beschreibung des Nierenfunktionsverlustes angewendet. Beeinflusst durch diverse Kofaktoren sind jedoch beide Parameter zur Detektion insbesondere niedriggradiger Schädigungen bekanntermaßen unpräzise. Dies gilt wegen der Kompensationseffekte im verstärkten Maße für Studien bei Patienten mit vorhandener kontralateraler Niere. Die wesentlich präzisere Beurteilung per seitengetrennter Nierenfunktionsszintigraphie fand nur in wenigen Arbeiten Anwendung, z. B. [177], [178]. Wang et al. konnten durch diese Untersuchungsmethode zeigen, dass die Ischämiezeit signifikant mit der Verminderung der Nierenfunktion der operierten Niere korreliert [179]. Die glomeruläre Filtrationsrate verminderte sich ipsilateral im untersuchten Kollektiv um 32 %, gleichzeitig erhöhte sich kompensatorisch aber die Funktion der kontralateralen Niere um 12 %. Somit war die Gesamt-Nierenfunktion nach im Schnitt einem Jahr nur um 13 % vermindert. Die warme Ischämiezeit (WIT) war nicht mehr signifikant mit dem Gesamt-Funktionsverlust korrelierend, obwohl sie für die reine Betrachtung der operierten Seite den stärksten unabhängigen Risikofaktor in der multivariaten Analyse darstellte.

Eine Vielzahl der im Rahmen der Recherche identifizierten Publikationen behandeln als Fragestellung den Vergleich verschiedener Operationsmethoden und Zugangswege, wie z. B. Vergleiche offener mit roboterassistierten (RAPN) oder laparoskopischen (LPN) Teilnephrektomien (z. B. [180], [181], [182]). Die Betrachtung der Nierenfunktion in Zusammenhang mit der Ischämiezeit (WIT) stellt in diesen Arbeiten i. d. R. nicht das primäre Untersuchungsziel da. Infolgedessen ist auch die Erfassung der Variablen zum Teil unpräzise (z. B. kein definierter Zeitpunkt für die postoperative Messung der Nierenfunktion), was für die Auswertungen ein hohes Risiko für „confounding biases“ bedingt.

Auf der anderen Seite ist durch geringe Stichprobengrößen im niedrig zweistelligen Bereich die Validität der Aussagen einiger Studien zu hinterfragen. Studien wie beispielsweise die von Bhayani et al. oder Kane et al. beschreiben, dass auch bei WIT von mehr als 30 min. (max. 55 min.) keine signifikant höhere Verminderung der eGFR im Vergleich zur fehlenden Ischämie zu erwarten ist [183], [184]. Kritisch hier ist die Tatsache, dass die Gruppen mit langer Ischämiezeit nur 28 bzw. 15 Patienten umfassten und ggf. das Signifikanzniveau allein hierdurch nicht erreicht wurde. Diese methodische Schwäche gilt allerdings auch für einige Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen WIT und Nierenfunktionsverlust nachweisen konnten (z. B. [185], [186]).

Warme Ischämie

Die Dauer der renalen Ischämie ohne Kühlung der Niere wurde in den vergangenen Jahren sehr unterschiedlich bewertet. 1964 wurde von einer maximalen Klemmzeit der Nierenarterie von 11 Minuten ausgegangen. Die Dauer von 18 Minuten würde zu einer partiellen Schädigung der Niere führen. Die in den 80er Jahren durch A.C. Novick festgelegte Grenze von 30 Minuten wurde für einige Jahrzehnte akzeptiert [174]. 2008 konnten Lane und Mitarbeiter bei Patienten mit Einzelniere eine obere Grenze von 20 Minuten feststellen [187]. Diese Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Datenerhebung. Mitarbeiter dieser Arbeitsgruppe publizierten 2010 anhand von 362 Patienten mit Einzelniere, dass jede Minute der warmen Ischämie einen relevanten Einfluss auf die GFR haben kann und somit die Ischämie möglichst gering gehalten werden sollte („Every Minute Counts“) [188]. Jede Minute warme Ischämie war vergesellschaftet mit einem 6%igen Anstieg eines akuten Nierenversagens (HR 1,06, $p < 0,001$) und einem 4%igen Anstieg eines Grad-IV-Nierenversagens (HR 1,04, $p=0,03$). Wird jedoch die Quantität des verbliebenen Nierengewebes berücksichtigt (großer

Tumor, wenig verbleibendes Nierenparenchym, lange Ischämie vs. kleinen Tumor, hohen Anteil gesundes Parenchym, kurze Ischämie), spielt die Dauer der warmen Ischämie nur noch eine geringere Rolle und wird von Campbell mit maximal 25 Minuten angegeben [189]. Einen wesentlichen Einfluss auf die GFR hat zudem die postoperative Nierenatrophie nach Nierenteilresektion, die bei einer warmen Ischämie über 40 Minuten ausgeprägter ist [167], [190].

Kalte Ischämie

Bei großen, komplexen Tumoren oder mehreren Tumoren mit einer zu erwartenden Ischämie über 25 Minuten wird zum besseren Erhalt der GFR eine kalte Ischämie empfohlen [191]. Diese kann durch Oberflächenkühlung (mindestens 10 Minuten, zu erwartender Temperaturabfall auf 15-20 °C), eine Perfusion in situ (Ringer-Laktat-Lösung 4 °C für ca. 10 Minuten) oder ex situ erfolgen, wobei die ex-situ-Perfusion nur bei ausgewählten Tumoren erforderlich ist [192], [193], [194].

Keine Ischämie

Kleinere, peripher gelegene Tumoren werden meist auch bei guter Kontrolle der Hämostase ohne Ischämie reseziert. Aufgrund der Hypothese, dass jede Minute der Ischämie zählt, wurde 2011 die Technik der „Zero-ischemia“ von Gill und Mitarbeitern vorgestellt [195]. Insbesondere bei zentralen, hilären Tumoren kann meist ein Gefäß dargestellt werden, welches selektiv den Tumor perfundiert. Voraussetzung hierzu ist eine exakte präoperative Bildgebung mit Gefäßrekonstruktion. Das blutzuführende Gefäß des Tumors wird intraoperativ aufgesucht, selektiv unterbunden, die Durchblutung des Tumors wird mittels Sonographie oder Fluoreszenz kontrolliert und anschließend der Tumor reseziert. Diese selektive Ischämie kommt bei den laparoskopischen oder robotischen Techniken zur Anwendung.

Generell muss darauf hingewiesen werden, dass ein wiederholtes Abklemmen der Niere unbedingt zu vermeiden ist, da der Reperfusionsschaden durch das Einströmen von oxygeniertem Blut zur Bildung von freien Radikalen führt und es dadurch wiederum zur Nekrosebildung kommen kann [196].

Keine Ischämie vs. Ischämie

Borofsky et al. zeigten in einer matched-pair-Analyse von je 27 roboterassistierten PN-(RAPN)Patienten mit oder ohne Ischämie, dass bis 30 Tage nach der Operation die Patienten mit WIT eine signifikant schlechtere eGFR aufwiesen (-14,9 % vs. -1,8 %) [197]. George et al. konnten Ähnliches für einen längeren Nachbeobachtungszeitraum (6 Monate) ermitteln. Die untersuchten 150 LPN-Patienten ohne Ischämie hatten einen signifikant geringeren eGFR-Verlust als die 189 Patienten mit WIT im Rahmen der LPN (-6 % vs. -11 %). Dies galt insbesondere für Patienten mit einer WIT > 30 Minuten [198].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Studien von Kopp et al. und Thompson et al., die beide eine signifikant höhere Rate an Niereninsuffizienzen unterschiedlicher Graduierung in den Gruppen mit WIT (n=164 bzw. 362) im Vergleich zu Patienten ohne Ischämie (n=64 bzw. 96) nachwiesen [176], [199].

Rais-Bahrami et al. ermittelten, dass das Serum-Kreatinin in der Gruppe der in Ischämie operierten Patienten (n=264) 6 Monate postoperativ signifikant höher war als in der Kontrollgruppe, die ohne Ausklemmen operiert worden war (n=126) [200].

Keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Kreatininwertes in Zusammenhang mit der Anwendung oder dem Verzicht auf Ischämie beobachteten Kane et al. bei 15 bzw. 12 Patienten [184].

Bei Krane et al. waren bessere eGFR-Werte bei den Patienten beobachtet worden, die eine RAPN ohne Ischämie erhalten hatten. Bei auch hier kleiner Gruppengröße waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant [185].

Bei ebenfalls kleinen Kohorten (n=35 vs. 9) beschreiben Vricella et al. in einer prospektiven Studie, dass die Anwendung oder der Verzicht auf warme Ischämie (Median 26 min.) im Rahmen einer LPN zum Zeitpunkt der Entlassung und nach 3 Monaten keinen signifikanten Unterschied in den Kreatininwerten ergeben hatte [201].

Zwei der recherchierten Studien befassen sich mit einem retrospektiven Vergleich von Patienten, die entweder eine Radiofrequenzablation (RFA, ohne Ischämie) oder eine PN in warmer Ischämie erhalten hatten. Bei O'Malley et al. war bei einer matched-pair-Analyse kein Unterschied hinsichtlich des postoperativen Kreatininwertes ermittelt worden. Die Gruppengröße betrug hier jedoch nur jeweils 15 Patienten [202]. Raman et al. konnten zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten (3 Monate, 12 Monate und letztes Follow-up) einen signifikanten Unterschied in der eGFR zu Ungunsten der 42 in kalter Ischämie (Median 27 min.) offen partiell nephrektomierten Patienten feststellen. Das RFA-Kollektiv umfasste hier 47 Patienten, in beiden Gruppen waren ausschließlich Patienten mit Einzelnieren-Situation eingeschlossen [175].

Insgesamt sind wir der Auffassung, dass in der Gesamtschau der recherchierten Literatur die Daten ausreichend belegen, dass die Anwendung von Ischämie im Rahmen einer Teilnephrektomie zu einem Nierenfunktionsverlust führen kann und folglich, sofern möglich, möglichst kurzgehalten werden sollte. Die Angabe eines exakten Zeitlimits ist aufgrund der vorhandenen Literatur nicht möglich.

Kalte vs. warme Ischämie

In einer Multicenterstudie wurden insgesamt 660 Patienten mit Einzelnierensituation verglichen, von denen 300 einer offenen PN in kalter, der Rest in warmer Ischämie unterzogen worden waren. Trotz signifikant längerer medianer Ischämiezeit (45 vs. 22 min.) in der Gruppe mit kalter Ischämie war kein signifikanter Unterschied in der eGFR-Minderung zu beobachten [203]. In einer multivariaten Analyse der Risikofaktoren für die Kurz- und Langzeitergebnisse hinsichtlich der Nierenfunktion konnte bei Ischämiezeiten > 30 min. für die Kombination mit kalter Ischämie ein protektiver Effekt ermittelt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die retrospektive Analyse von Marszalek et al., die 100 LPN in warmer Ischämie mit 100 offenen PN in vorwiegend kalter Ischämie per matched-pair-Analyse verglichen [204]. Trotz der längeren medianen Ischämiedauer in der offenen Gruppe (31 vs. 23 min.) war die postoperative eGFR in dieser Gruppe signifikant besser. Nach im Mittel 3,6 Jahren war zwischen den Gruppen kein Unterschied mehr festzustellen.

In einer retrospektiven, multivariaten Analyse ermittelten Shikanov et al. die Kühlung der Niere während der Ischämie als protektiven Faktor für den postoperativen Funktionserhalt [205]. Auch hier verliert sich im weiteren Follow-up (13 Monate) dieser Effekt aber und nur noch Tumorgröße und Diabetes mellitus als Komorbidität blieben unabhängige Risikofaktoren. Es ist zu vermuten, dass dies durch kompensatorische

Effekte der kontralateralen Niere, wie u. a. von Wang et al. untersucht, verursacht wurde (s.o.) [179].

Thompson et al. verglichen in einer dreiarmligen Studie ausschließlich Patienten mit Einzelniere, die entweder ohne (n=85), in kalter (n=174) oder in warmer Ischämie (n=278) operiert worden waren. Die retrospektiven Analysen zeigten, dass eine WIT > 20 min. oder eine kalte Ischämie > 35 min. mit einem signifikant höheren Risiko für ein akutes Nierenversagen assoziiert sind [206]. Während in der Gruppe mit warmer Ischämie auch im weiteren Verlauf adverse Endpunkte zwischen den Gruppen WIT > 20 min. vs. < 20 min. signifikant divergierten (z. B. chronische Niereninsuffizienz 41 % vs. 20 %), war dies bei der kalten Ischämie für den untersuchten cut-off von 35 min. so nicht zu beschreiben.

Shen et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass auch bei der kalten Ischämie zeitliche Limits bestehen und die Ausklemmdauer mit dem ipsilateralen Nierenfunktionsverlust nach 3 Monaten in der seitengetrenten Funktionsszintigraphie korreliert [207].

Somit konnten alle aus der Literaturrecherche hervorgegangenen Studien, die die kalte mit der warmen Ischämie verglichen hatten, einheitlich einen protektiven Effekt der kalten Ischämie bei längerer Ischämiedauer nachweisen. Wann jedoch die längere Ischämie beginnt, kann aufgrund der vorhandenen Literatur nicht beantwortet werden.

Dauer der Ischämie

Lane et al. konnten in einer Untersuchung an insgesamt 199 Patienten mit Einzelniere zeigen, dass die WIT neben dem Alter und der präoperativen Nierenfunktion ein unabhängiger Prädiktor für die eGFR-Minderung darstellt [187]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Long et al. (n=381), bei denen statt des Alters die vorhandenen Komorbiditäten als weiterer Risikofaktor ermittelt wurden [208]. In der multivariaten Analyse von Lifshitz et al. waren eine WIT > 30 min. sowie der BMI, Geschlecht und Alter und das zusätzliche Abklemmen der Vene jeweils unabhängige Risikofaktoren für eine eGFR-Minderung am 1. postoperativen Tag ihrer 184 LPN-Patienten [209].

Hillyer et al. verglichen retrospektiv das Outcome von 18 RAPN-Patienten mit dem von 32 LPN-Patienten. Bei signifikant längerer WIT in der LPN-Gruppe (37 vs. 19 min.) war auch die eGFR einen Monat postoperativ in der LPN-Gruppe signifikant verschlechtert (-37,4 % vs. -14,6 %) [186]. In einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe konnte für 26 Patienten mit Einzelniere, die einer RAPN mit einer medianen WIT von 17 min. unterzogen worden waren, kein signifikanter Abfall der postoperativen eGFR ermittelt werden (-15,8 %; p=0,13) [186]. Die Dauer der warmen Ischämie wird in der Literatur unterschiedlich bewertet und kann nicht einheitlich festgelegt werden.

Abklemmen ausschließlich der Arterie vs. Arterie und Vene

Choi et al. beschrieben in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der eGFR zwischen ihrer LPN- (n=52) und der RAPN-Gruppe (n=48) bis 12 Monate postoperativ, obwohl bei gleicher mittlerer WIT in ersterer in 62 % zusätzlich zur Arterie auch die Vene abgeklemmt wurde (RAPN-Gruppe: 25 %) [210]. Bei Lifshitz et al. war in multivariater Analyse das zusätzliche Abklemmen der Vene ein unabhängiger Risikofaktor für eine eGFR-Minderung am 1. postoperativen Tag (Gesamtkollektiv: n=184) [209].

Protective Substanzen

Als renoprotektive Maßnahmen werden folgende Substanzen diskutiert:

- Mannit (20 %, 1 ml/kg KG ca. 30 Minuten vor Ischämie; Anstieg des renalen Blutflusses, Absinken des renalen vaskulären Widerstandes; Reduktion der postischämischen Tubuluszellschwellung u. a.)
- Furosemid (10-20 mg als Bolus ca. 10 Minuten vor Ischämie)
- Heparin (1000-2000 IE vor Abklemmen der Gefäße)
- Enalaprilat (1,35 mg/60-100 kg KG ca. 30 Minuten vor Ischämie; verbesserte Reperfusion u. a.) [\[193\]](#), [\[211\]](#), [\[212\]](#).

Diese Ergebnisse basieren vor allem auf experimentellen Untersuchungen und retrospektiven Datenerhebungen. Hierzu liegen keine RCTs vor.

6.3 Adjuvante Lymphadenektomie

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2015
Empfehlungsgrad A	Eine systematische oder extendierte Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms soll bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativen Befund nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1+	[213]	
	Starker Konsens	

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2015
EK	Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten kann zum lokalen Staging und zur lokalen Kontrolle eine Lymphadenektomie erfolgen.	
	Konsens	

Hintergrund

Der Nutzen einer zusätzlichen systematischen oder extendierten Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms ist nicht belegt. In einer randomisierten prospektiven Studie (n=772) bei Patienten ohne Hinweise für eine Lymphknotenmetastasierung im präoperativen Staging konnte weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch des progressionsfreien Überlebens ein Vorteil für eine zusätzlich zur Nephrektomie durchgeführte extendierte radikale Lymphadenektomie beobachtet werden [\[213\]](#). Dies gilt nach derzeitigem Kenntnisstand auch für lokal fortgeschrittene Tumoren. Ein systematisches Review fand ebenfalls keinen gesicherten Nutzen für die Lymphadenektomie bei klinisch fortgeschrittenen Tumorstadien [\[214\]](#). Die Rolle einer Lymphadenektomie bei klinisch vergrößerten

lokoregionären Lymphknoten (N1 M0) ohne weitere Hinweise für eine Fernmetastasierung ist nicht geklärt.

6.4 Adrenalektomie

6.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2015
Empfehlungsgrad A	Eine Adrenalektomie soll bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativem Befund nicht erfolgen.	
Level of Evidence 3	[214]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Frage, ob eine radikale Nephrektomie mit ipsilateraler Adrenalektomie zu onkologisch besseren Ergebnissen (Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben) führt, ist bislang in keinen randomisierten Kontrollstudien untersucht worden. Daten aus retrospektiven Vergleichsstudien zeigen, dass es keine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich des tumorspezifischen oder des Gesamtüberlebens zugunsten der simultanen ipsilateralen Adrenalektomie gibt [\[214\]](#). Eine Indikation zur ipsilateralen Adrenalektomie stellt sich insofern nur bei in der präoperativen CT- oder MRT-Diagnostik geäußertem Verdacht einer Tumordinfiltration der Nebenniere oder bei intraoperativ makroskopisch suspektem Befund der Nebenniere.

6.5 Bedeutung der R1-Befunde

6.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2015
Empfehlungsgrad A	Bei der Nierentumorentfernung soll eine R0-Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 3	[204] , [215] , [216] , [217] , [218] , [219]	
	Starker Konsens	

6.14	Evidenzbasiertes Statement	neu 2015
Level of Evidence 3	Eine signifikante Beeinflussung des tumorspezifischen Überlebens durch das Vorliegen von R1-Befunden bei makroskopisch tumorfreiem Resektionsgrund ist nicht nachgewiesen.	
	[204] , [215] , [217] , [219] , [220] , [221]	
	Konsens	

6.15	Evidenzbasiertes Statement	neu 2015
Level of Evidence 3	Patienten mit einem R1-Befund haben ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv.	
	[216] , [218] , [219] , [222]	
	Konsens	

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2015
Empfehlungsgrad B	Bei Nachweis eines R1-Befundes in der endgültigen histopathologischen Untersuchung sollte eine systematische Überwachung und keine Nachoperation erfolgen.	
Level of Evidence 3	[215] , [219] , [220] , [223] , [224] , [225]	
	Konsens	

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2015
Empfehlungsgrad 0	Auf eine Schnellschnittuntersuchung kann bei makroskopisch unauffälligem Tumorbett verzichtet werden.	
Level of Evidence 3	[215] , [226] , [227] , [228] , [229] , [230] , [231]	
	Konsens	

Hintergrund

Zu der Frage der Wertigkeit bzw. therapeutischer Konsequenzen von mikroskopisch positiven Schnitträndern im endgültigen histopathologischen Präparat im Rahmen der organerhaltenden Nierentumorchirurgie gibt es keine randomisierten Studien oder systematischen Meta-Analysen. Bis heute wurden eine Reihe von meist kleinen retrospektiv evaluierten Fallserien sowie nur eine nicht systematisch durchgeführte Übersichtsarbeit publiziert [\[215\]](#). Die Nachbeobachtungszeiten betragen meist weniger als 5 Jahre.

In den letzten Jahren hat die organerhaltende Nierentumorchirurgie im Sinne einer partiellen Nephrektomie oder Nierentumorenukleation die radikale Tumornephrektomie als Standardtherapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms abgelöst [\[217\]](#), [\[232\]](#), [\[233\]](#), [\[234\]](#), [\[235\]](#), [\[236\]](#), [\[237\]](#). Dieser Therapiewandel basierte vornehmlich auf der Erkenntnis, dass durch die organerhaltende Chirurgie die Nierenfunktion besser erhalten und insbesondere das Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen gesenkt werden kann [\[140\]](#), [\[238\]](#), [\[239\]](#), [\[240\]](#), [\[241\]](#), [\[242\]](#), [\[243\]](#). Die onkologischen Ergebnisse scheinen gleichwertig, die perioperative Morbidität bei Durchführung eines nierenerhaltenden Eingriffs nur minimal erhöht [\[244\]](#), [\[234\]](#), [\[245\]](#), [\[246\]](#), [\[247\]](#), [\[248\]](#), [\[249\]](#), [\[250\]](#), [\[251\]](#). Das Ziel jeder partiellen Nephrektomie muss, gleichsam wie bei der radikalen Tumornephrektomie, die komplette Resektion des Tumors sein. Es scheint inzwischen erwiesen, dass die Weite der Absetzung im Gesunden bzw. die Breite des Sicherheitsabstandes zum Tumor ohne Relevanz ist [\[232\]](#), [\[252\]](#), [\[253\]](#). Die Zunahme der Durchführung partieller Nephrektomien bzw. von Tumorenukleationen hat aber auch gezeigt, dass in seltenen Fällen trotz makroskopisch intraoperativ tumorfreien Resektionsbettes in der endgültigen histopathologischen Beurteilung Tumorzellen im Schnittrand nachgewiesen werden können, sprich eine R1-Situation bzw. ein positiver Absetzungsrand vorliegt.

Die Inzidenz eines positiven Absetzungsrandes (PAR) im endgültigen Präparat wird für die offene Chirurgie in verschiedenen Studien mit 0-7 %, für laparoskopische und roboterassistierte Eingriffe mit 1-4 % und 4-6 % angegeben [\[254\]](#), [\[255\]](#), [\[204\]](#), [\[209\]](#), [\[216\]](#), [\[218\]](#), [\[220\]](#), [\[250\]](#), [\[256\]](#), [\[257\]](#), [\[258\]](#), [\[259\]](#), [\[260\]](#), [\[261\]](#), [\[262\]](#), [\[263\]](#), [\[264\]](#), [\[265\]](#), [\[266\]](#), [\[267\]](#), [\[268\]](#), [\[269\]](#). Bei entsprechender Erfahrung scheinen sich also die PAR-Raten zwischen den gewählten chirurgischen Verfahren nicht signifikant zu unterscheiden [\[254\]](#), [\[255\]](#), [\[204\]](#), [\[260\]](#), [\[268\]](#), [\[270\]](#).

Daten aus kleineren Studien deuten darauf hin, dass die Tumorenukleation entlang der Pseudokapsel der klassischen Nierenteilresektion bezüglich des Auftretens von PAR überlegen sein könnte. Verze et al. verglichen retrospektiv die pathologischen Ergebnisse von n=309 partiell nephrektomierten mit n=226 tumorenukleierten Patienten, die unter einem cT1-Nierenzellkarzinom litten [271]. Die PAR-Raten lagen bei 6,7 % bzw. 1,3 % (p=0,01). Auch die multivariate Analyse zeigte ein knapp 5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von R1-Befunden bei Durchführung einer klassischen partiellen Nephrektomie (p=0,04). Minervini et al. stellten die pathologischen sowie onkologischen Ergebnisse von n=982 partiell nephrektomierten denen von n=537 tumorenukleierten Nierenzellkarzinompatienten aus 16 Kliniken gegenüber [272]. Bei einem medianen Follow-up von etwa 4,5 Jahren unterschieden sich die 5-Jahresraten bezüglich des progressionsfreien Überlebens (88,9 vs. 91,4 %) und des tumorspezifischen Gesamtüberlebens (93,9 vs. 94,3 %) nicht signifikant voneinander, obwohl auch hier die Rate an R1-Befunden höher lag für klassisch partiell nephrektomierte Patienten (3,4 vs. 0,2 %).

Patienten mit imperativer Indikation zum nierenerhaltenden operativen Vorgehen (z. B. bei vorbestehender Niereninsuffizienz, funktioneller oder anatomischer Einzelniere) leiden im Vergleich zum Gesamtkollektiv häufiger unter größeren und ungünstiger lokalisierten Tumoren. Dies erklärt, warum in nahezu allen Studien die imperative Indikation als Risikofaktor für das Auftreten von PAR identifiziert werden konnte, zumindest unter univariater Betrachtung. Hier werden R1-Raten von 9-28 % beschrieben [217], [273], [274], [275]. Bensalah et al. identifizierten (neben der Tumorlokalisation) zusätzlich in einer multivariaten Analyse die imperative Indikation als unabhängigen Risikofaktor für das Vorliegen eines R1-Befundes im endgültigen histopathologischen Präparat (HR 14,3 [95 % CI 1,6-21,2], p=0,02) [219].

Das Auftreten von PAR, so eine Studie von Kwon et al. an 770 offen operierten Patienten, scheint unabhängig vom histopathologischen Subtyp und möglicherweise der Differenzierung des Nierenzellkarzinoms zu sein [218]. R1-Situationen traten bei 33/423 (8 %) aller Patienten mit Tumoren hohen malignen Potentials und 24/347 (7 %) Patienten mit gut differenzierten Tumoren auf. Im Gegensatz dazu publizierten Bensalah et al., dass PAR häufiger bei schlechter differenzierten Karzinomen auftraten [219].

Ob der Tumordurchmesser eine Rolle für das Auftreten von R1-Befunden spielt, ist noch umstritten. Während verschiedene Arbeitsgruppen keine Korrelation darstellen konnten, fanden andere höhere Raten an PAR bei eher kleineren Nierenzellkarzinomen [221], [224], [256], [263]. Yossepowitch et al. zum Beispiel zeigten in uni- wie multivariaten Analysen, dass kleine Tumoren zwar auf der einen Seite häufiger mit dem Auftreten von PAR, aber gleichzeitig seltener mit lokalen Rezidiven assoziiert waren [221]. Darüber, warum R1-Raten z. T. häufiger bei kleineren Nierentumoren gefunden wurden, kann nur spekuliert werden. Mögliche Erklärungsversuche beinhalten das häufigere Fehlen einer Pseudokapsel sowie technische Unachtsamkeiten des Chirurgen bei der Resektion oder des Pathologen bei der Präparation [215]. Andererseits, so Peycelon et al., scheint die Rate an R1-Befunden bei sehr großen Tumoren (> 7 cm) auch wieder anzusteigen [217]. Ebenso publizierten Ani et al. eine höhere Inzidenzrate an R1-Befunden bei Patienten mit größeren Tumoren bzw. höherem Tumorstadium [276].

Ob die Lage des Tumors in der Niere die Rate an PAR beeinflusst, kann noch nicht endgültig geklärt werden, da keine der vorliegenden Studien reproduzierbare Nephrometrieverfahren inkludierte. Verfügbare Daten deuten jedoch darauf hin, dass

PAR häufiger nach Resektion zentral liegender Tumoren beobachtet werden [219], [266]. In der Arbeit von Bensalah et al., in welcher 111 Patienten mit PAR evaluiert wurden, traten diese bei zentral liegenden Tumoren in 26 %, bei peripheren Tumoren nur in 9,1 % aller Fälle auf ($p < 0,001$) [219].

Ob PAR nach partieller Nephrektomie das Risiko für ein Auftreten von Lokalrezidiven erhöhen, ist noch nicht endgültig geklärt, auch wenn die Mehrzahl der Studien darauf hindeutet [216], [217], [218], [219], [222]. Bernhard et al. fanden in einer Gruppe von 809 partiell nephrektomierten Patienten bei einem medianen Follow-up von 27 Monaten 26 Lokalrezidive (3,2 %) [216]. In der univariaten Analyse korrelierten eine hohe Tumorkategorie (pT3a), eine Tumorgöße > 4 cm, die imperative Indikation, das Vorliegen bilateraler Tumoren, eine schlechte Differenzierung (Fuhrman-Grad > 2) sowie ein R1-Befund mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs. Das Vorliegen eines bilateralen Tumorleidens (HR 6,3), ein Tumordurchmesser > 4 cm (HR 4,6) sowie vor allem ein R1-Befund (HR 11,5) erwiesen sich auch in der multivariaten Analyse als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs. Khalifeh et al. beschrieben nach Auswertung von 943 roboterassistiert operierten Patienten mit einer PAR-Rate von 2,2 % ein sogar 18,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Tumorrezidiven [222]. Kwon et al. zeigten, dass Lokalrezidive in ihrem Patientenkollektiv ($n=770$, PAR-Rate 7 %) nur bei Tumoren mit höherem Malignitätsgrad auftraten [218].

Bensalah et al. evaluierten 111 Patienten mit PAR aus verschiedenen Zentren und konnten eine Korrelation zwischen dem Vorliegen eines R1-Befundes und dem Auftreten von Tumorrezidiven herstellen [219]. Auch die Zeit bis zum Eintreten eines Progresses war kürzer in der Gruppe mit PAR (21,4 vs. 24,7 Monate). In einer anschließend durchgeführten matched-pair-Analyse ($n=101$ Patienten mit und $n=102$ Patienten ohne PAR) zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr im rezidivfreien Überleben ($p=0,11$) oder tumorspezifischen Gesamtüberleben ($p=0,4$). In der multivariaten Analyse erwiesen sich die imperative Indikation zur Nierenteilresektion (HR 14,3 [95 % CI 1,6-21,2]) und die zentrale Tumorlokalisation (HR 1,2 [95 % CI 1,06-1,8]) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Tumorrezidivs, nicht aber das Vorliegen eines R1-Befundes [219].

Eine weitere große Studie wurde von Yossepowitch et al. publiziert [221]. 77/1344 Patienten (5,7 %) zeigten einen R1-Befund, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,4 Jahre. Auch in dieser Studie unterschied sich das Risiko für ein Lokalrezidiv nicht zwischen Patienten mit und ohne PAR: Die 5-Jahre-Lokalrezidiv-Freiheit betrug 98 % bzw. 97 % ($p=0,97$). In der multivariaten Analyse zeigte sich im Gegensatz zur Tumorgöße das Vorliegen eines PAR nicht als Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs (HR 1,0 [95 % CI 0,23-4,3]) oder einer metachronen Metastasierung (HR 1,6 [95 % CI 0,6-4,1]).

Ebenso identifizierten Marszalek et al. bei einem medianen Follow-up von 70,7 Monaten im Gegensatz zur Tumorgöße und Differenzierung den Faktor PAR nicht als Prädiktor für das Auftreten eines Nierenzellkarzinomrezidivs bzw. für das Gesamtüberleben [204].

Kürzlich publizierten Ani et al. eine große Studie, in welche 664 kanadische Patienten retrospektiv eingeschlossen wurden, von denen 71 (10,7 %) einen R1-Status aufwiesen (Follow-up 7,9 Jahre) [276]. Hier lag die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei 90,9 % bzw. 91,9 % für Patienten mit bzw. ohne PAR ($p=0,58$). Auch in der multivariaten

Analyse erwies sich der R1-Status nicht als unabhängiger Prädiktor für das krebsspezifische Überleben (HR 1,1 [95 % CI 0,66-1,94]).

Das tumorspezifische Überleben scheint also durch das Vorliegen eines R1-Befundes bei intraoperativ makroskopisch freiem Tumorbett nicht signifikant beeinflusst zu werden [204], [215], [217], [219], [220], [221], [276]. Und auch weil bei Durchführung einer prophylaktischen sekundären Nephrektomie im Fall eines PAR im endgültigen Präparat nur in 0-39 % noch Tumor in der Restniere gefunden wurde, wird im Fall eines mikroskopischen R1-Befundes in der endgültigen histopathologischen Untersuchung die systematische Überwachung und nicht mehr die Nachoperation empfohlen [215], [219], [220], [223], [224], [225].

7 Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

7.1 Einleitung zum metastasierten klarzelligem 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 [232]. Im lokalisierten Stadium scheint das klarzellige Nierenzellkarzinom eine tendenziell etwas schlechtere Prognose aufzuweisen als die meisten übrigen histopathologischer Subtypen. [277], [278], [279], [280], [281], [282], [283], [284]. Demgegenüber liegen für Patienten im metastasierten Stadium nur wenige und ausnahmslos retrospektive Analysen mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Während einige Autoren keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Überleben zwischen den verschiedenen Subtypen beschrieben [280], deuten aktuellere Arbeiten darauf hin, dass im Fall vorliegender Metastasierung das klarzellige Karzinom mit einem besseren Überleben verbunden ist [284], [285], [286], [287].

7.2 Chemotherapie des metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinoms

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Beim metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[288], [289], [290]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die klassische Chemotherapie ist derzeit in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung, da gerade das klarzellige Nierenzellkarzinom gegenüber den gebräuchlichen zytotoxischen bzw. zytostatischen Substanzen nahezu komplett resistent ist [288]. Dies liegt unter anderem an der hohen P-Glykoprotein-Expression (gp 170; MRD1) [291]. Ansprechraten von wenigstens 5-10 % konnten in größeren Studien durch Vinblastin und 5-FU erreicht werden, zumeist ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens. [89], [288], [289] Buti et al. publizierten eine systematische Übersichtsarbeit, welche alle retrospektiven sowie Phase-I- bis Phase-III-Studien aus den Jahren 2003-2012 einschloss, in denen mindestens 20 Nierenzellkarzinompatienten mittels Chemotherapie behandelt wurden [290]. Die meisten Regime zeigten auch in dieser Analyse keine signifikante Wirksamkeit.

Lediglich in Einzelfällen wie bei sarkomatoid entdifferenzierten Tumoren wurden begrenzte Erfolge, insbesondere mit Doxorubicin/Gemcitabin- oder Doxorubicin/Capecitabin-Kombinationen, erzielt. Damit stellt die Chemotherapie derzeit keine valide Behandlungsoption des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms dar. [232], [288], [290]

7.3 Zytokintherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2++	[292], [293], [294], [295]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach Jahren kaum erfolgreicher Behandlungsversuche mittels Hormontherapien und konventioneller Chemotherapie sowie ermutigt durch Einzelfälle von Spontanremissionen begann in den 80er Jahren die sogenannte Zytokinära, in welcher das metastasierte klarzellige Nierenzellkarzinom mittels unspezifischer Immuntherapie behandelt wurde [296]. Zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen gehörten Interferon-alpha (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2). IFN- α ist in Deutschland für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen.

Die meisten retrospektiven Studien zeigten unter Anwendung von IL-2 oder IFN- α als Monotherapeutikum Ansprechraten von 10-15 %; durch kombinierten Einsatz beider Zytokine konnten auch Remissionsraten von bis zu 20 % erreicht werden [297], [298], [299], [300], [301].

Die besten Ansprechraten generell sind bei Lungen- und Weichteilmetastasen zu erwarten sowie bei Patienten mit geringer Tumorlast und in gutem Allgemeinzustand [288], [301], [302], [303]. Mit lokal inhalativer IL-2-Therapie beim pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinom wurden in einzelnen Zentren ebenfalls Erfolge erzielt (Ansprechen 11-56 %; medianes Überleben 12-17 Monate) [304], [305].

Im Gegensatz zu IFN- α liegt für IL-2 keine placebokontrollierte randomisierte Studie zum Einsatz beim metastasierten Nierenzellkarzinom vor. Vorwiegend in den USA und vor Einführung der zielgerichteten Therapeutika wurde die Erstlinienbehandlung mit hochdosiertem IL-2 (i.v.) durchgeführt und evaluiert, oft mit widersprüchlichen Ergebnissen. Im Jahr 2003 publizierten Yang et al. eine randomisierte dreiarmlige Studie, in der IL-2 als Hochdosistherapie (i.v., n=96) mit niedriger dosiertem IL-2 (i.v., n=92; s.c., n=93) verglichen wurde [298]. Auch wenn die allgemeine Ansprechrate in der Hochdosisgruppe mit 21 % signifikant höher lag als in den Patientenkollektiven, die

IL-2 in niedrigerer Dosierung erhielten (11 % bzw. 10 %), so konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben dargestellt werden. Auf der anderen Seite litten die mit hochdosiertem IL-2 behandelten Patienten unter signifikant höheren Nebenwirkungen, vor allem Knochenmarksdepression, Nausea, Hypotonus und ZNS-Alterationen [298].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen McDermott et al., die die Effektivität von hochdosiertem IL-2 (i.v., n=95) mit einer Kombination aus niedriger dosiertem IL-2 und IFN- α (s.c., n=91) in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms untersuchten [306]. Auch hier lag die Ansprechrate bei Applikation der Hochdosis-IL-2-Therapie mit 23,2 % signifikant über der von s.c.-behandelten Patienten (9,9 %), ohne dass sich dies in einem verbesserten Gesamtüberleben widerspiegelt hätte. Allerdings konnten die Autoren zeigen, dass eine Subgruppe von Patienten mit primären Knochen- oder Leberfiliae unter der IL-2-Hochdosistherapie signifikant länger überlebte (14,7 versus 8 Monate).

Im Jahr 2005, bereits am Anfang der Ära der zielgerichteten molekularen Therapeutika, erstellten Coppin et al. von der Cochrane Collaboration eine umfassende Meta-Analyse aller randomisierten Studien, in denen eine Immuntherapie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt worden war [296]. Letztlich wurden 53 Studien bzw. 6117 Patienten inkludiert. Über alle Arten der Immuntherapie hinweg wurden signifikante Remissionen bei 12,9 % der Patienten beobachtet, in 28 % der Fälle war dies eine komplette Remission. Das mediane Gesamtüberleben unter Immuntherapie betrug in dieser Meta-Analyse 13,3 Monate. Das Erreichen einer Remission erwies sich nicht als guter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Für die am besten untersuchte Substanz IFN- α zeigte sich im Median eine Überlebenszeitverlängerung von 4,8 Monaten. Hierin liegt die Wahl des IFN- α als Vergleichsarm in den frühen Studien zur zielgerichteten molekularen Therapie begründet.

Zwei randomisierte Phase-III-Studien zeigten überdies, dass die systemische Therapie mittels IFN- α beim primär metastasierten Nierenzellkarzinom dann signifikant erfolgreicher ist, wenn der Primärtumor vor Behandlungsbeginn operativ entfernt wurde [307], [308]. Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Kontrollgruppe erzielte in den beiden Studien jeweils 7 bzw. 8,1 Monate, wohingegen Patienten mit einer palliativen Nephrektomie mit 17 bzw. 11,1 Monaten ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben aufweisen konnten [307], [308].

7.4 Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad A	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[309]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die in Deutschland am häufigsten angewandten Therapieschemata unter Einbeziehung von IL-2 (s.c.), IFN- α (s.c.) und 5-FU (i.v.) bzw. IFN- α (s.c.) und Vinblastin (i.v.) zeigten Ansprechraten von 20 % bis zu 30 % [\[302\]](#), [\[310\]](#), [\[311\]](#), [\[312\]](#), [\[313\]](#), [\[314\]](#), [\[315\]](#), [\[316\]](#), [\[317\]](#), [\[318\]](#), [\[319\]](#), [\[320\]](#), [\[321\]](#), [\[322\]](#), [\[323\]](#), [\[324\]](#). Die überwiegende Anzahl der erreichten Remissionen waren jedoch lediglich partielle Remissionen von limitierter Dauer [\[297\]](#), [\[301\]](#), [\[302\]](#). Erfolgversprechend scheint eine Zytokintherapie am ehesten bei Patienten mit günstigem Risikoprofil. Während eine deutsche randomisierte Multicenter-Phase-III-Studie auch einen Nutzen der Dreifach-Chemoimmuntherapie für Patienten mit intermediärem Risikoprofil nahelegte, konnte eine französische randomisierte Multicenter-Phase-III-Studie (PERCY Quattro) keinen Unterschied im medianen Gesamtüberleben für die Zweifach-Therapie mit IFN und IL-2 gegenüber den subkutan verabreichten Einzelsubstanzen IFN, IL-2 und einer Hormontherapie (MPA) nachweisen. [\[302\]](#), [\[325\]](#).

Nur eine kontrollierte randomisierte Phase-III-Studie (MRC RE04/EORTC GU 30012) verglich direkt die Wirksamkeit einer Chemoimmuntherapie (IFN- α /IL-2/5-FU) mit der einer IFN- α -Monotherapie [\[309\]](#). Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Studie inkludierte 1006 Patienten, die mediane Beobachtungszeit betrug 37,2 Monate. Die Rate der Remissionen war signifikant höher im Chemoimmuntherapiearm (23 % vs. 16 %, $p=0,045$), allerdings erreichten in beiden Gruppen nur je 11 Patienten eine komplette Remission. Patienten, die mittels Chemoimmuntherapie behandelt wurden, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten, welches sich nicht signifikant von dem der Patienten unter IFN- α mono unterschied (18,8 Monate; $p=0,55$). Es gab ebenso keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben (5,3 vs. 5,5 Monate). Die Kombinationstherapie führte jedoch zu signifikant höherer Toxizität und häufiger zu Behandlungsunterbrechungen (45 % vs. 21 %). Die Studie zeigte somit keinen Vorteil für die Durchführung einer Chemoimmuntherapie im Vergleich zur IFN- α -Immuntherapie allein. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die Patientenselektion für eine Immuntherapie nicht optimal war: weniger als 10 % der Patienten gehörten entsprechend der MSKCC-Risiko-Kriterien zur Gruppe mit niedrigem Risiko, mehr als 2/3 hatten Metastasen in mehreren Organsystemen und mehr als 10 % waren nicht nephrektomiert worden. Darüber hinaus erhielten 62 % der Patienten lediglich einen einzigen Therapiezyklus.

7.5 Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.5.1 Erstlinientherapie

7.4	Konsensbasiertes Statement	neu 2020
EK	Die Studien zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom mit Checkpoint-, Tyrosinkinase oder mTOR-Inhibitoren bzw. VEGF-Antikörpern haben unterschiedliche Patientenkollektive (günstiges, intermediäres und ungünstiges Risiko) eingeschlossen, weshalb die Studienergebnisse nicht vergleichbar sind. In den Empfehlungen wird daher Bezug auf die in den jeweiligen Studien untersuchten Risikogruppen genommen.	
	Konsens	

7.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC-Risiko (günstig, intermediär oder ungünstig) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll bei allen Risikogruppen eine der folgenden Kombinationstherapien eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab plus Cabozantinib • Pembrolizumab plus Axitinib • Pembrolizumab plus Lenvatinib (alphabetische Reihenfolge)	
Level of Evidence 1-	[326] , [327] , [328]	
	Starker Konsens	

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom sollte bei allen Risikogruppen, wenn Kombinationen aus Empfehlung 7.6 nicht eingesetzt werden können, die Kombination Avelumab plus Axitinib gegeben werden.	
Level of Evidence 1-	[329]	
	Konsens	

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko soll die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	
Level of Evidence 1-	[328] , [330]	
	Starker Konsens	

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, soll eine risikobasierte alternative Therapie angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit günstigem Risiko: Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib • Bei Patienten mit intermediärem Risiko: Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib • Bei Patienten mit ungünstigem Risiko: Cabozantinib oder Sunitinib (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence 1++	[292] , [294] , [331] , [332] , [333] 1++: 1++ bzgl. Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib, 1- bzgl. Cabozantinib	
	Starker Konsens	

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2020
Empfehlungsgrad 0	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temezolimus als individuelle Therapiestrategie angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence 1+	[293], [331]	
	Konsens	

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe Hintergrundtexte im [Kapitel 7.6.1](#)

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

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Nach Versagen einer alleinigen VEGF/R-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Cabozantinib oder Nivolumab bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence 1-	[334], [335], [336]	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Nach Versagen eines alleinigen VEGF/R Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1-	[335], [337]	
	Starker Konsens	

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2020
Empfehlungsgrad 0	Wenn nach Versagen einer VEGF/R Therapie keine Standardempfehlung umgesetzt werden kann, kann alternativ die Behandlung mit einem anderen TKI erfolgen.	
Level of Evidence 1+	[338] , [339] , [340] , [341] , [342]	
	Starker Konsens	

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe Hintergrundtexte im [Kapitel 7.6.2](#)

7.5.3 Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor-Therapie

7.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2020
EK	Nach Versagen einer Checkpointinhibitor-basierten Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*).	
	*Nur bei Sunitinib deckt der Zulassungstext auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab. Bei allen anderen TKIs handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
	Konsens	

7.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab+Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*).	
	*Bei Sunitinib, Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus deckt der Zulassungstext diese Indikation ab.	
	Starker Konsens	

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe Hintergrundtexte im [Kapitel 7.6.2](#)

7.5.4 Zweitlinientherapie nach Versagen eines mTOR-Inhibitors

7.17	Konsensbasiertes Statement	neu 2020
EK	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors in der Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors sollte die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) oder Nivolumab erfolgen.	
Level of Evidence 2+	[334], [338], [339], [340], [341], [342]	
	Starker Konsens	

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe Hintergrundtexte im [Kapitel 7.6.2](#)

7.5.5 Drittlinientherapie

7.19	Konsensbasiertes Statement	neu 2020
EK	Für die Drittlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Die Auswahl der Systemtherapie soll die Vortherapien berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Es sollten Substanzen gegeben werden, die in der Vortherapie nicht enthalten waren.	
	Starker Konsens	

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe Hintergrundtexte im [Kapitel 7.6.2](#)

7.5.6 Langzeitkontrolle nach Checkpoint-Inhibitor-Therapie

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten, die eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten, sollen auch nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese in Abhängigkeit der Schwere therapiert werden.	
Level of Evidence 4	[329] , [334] , [335]	
	Starker Konsens	

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe Hintergrundtexte im [Kapitel 7.6.2](#) sowie [Kapitel 7.9](#)

7.6 Hintergrund medikamentöse Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

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

Tabelle 7: Übersicht der Verfahren im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Nierenzellkarzinom

Wirkstoff	Datum	Link
Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pembrolizumab)	15/12/2021	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/773/
Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Nivolumab)	21/10/2021	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/681/
Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Cabozantinib)	21/10/2021	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/682/
Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom)	01/07/2021	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/638/
Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)	14/05/2020	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/
Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)	14/05/2020	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/
Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab)	15/08/2019	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/440/
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)	15/08/2019	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/439/
Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie)	06/12/2018	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/371/
Tivozanib (Nierenzellkarzinom)	19/04/2018	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/324/
Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom, nach VEGF-Vorthherapie)	05/04/2018	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/323/

Wirkstoff	Datum	Link
Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom, nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin)	21/09/2017	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/283/
Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom)	16/03/2017	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/261/
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom)	20/10/2016	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/231/

Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien hat sich die Behandlung des Nierenzellkarzinoms seit 2006 grundlegend geändert. Es konnten inzwischen mehrere neue Substanzen in den Behandlungsalgorithmus aufgenommen werden. Neben Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) oder dessen Rezeptors (VEGFR) (Tabelle 8) stehen Inhibitoren des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) (Tabelle 9) und verschiedene Checkpointinhibitoren (CPI) (Tabelle 10) als Therapeutika zur Verfügung. Der Stellenwert der Substanzen in der Sequenztherapie ist in erster Linie den Zulassungsstudien geschuldet. Einen Überblick über die aktuell verfügbaren Substanzen und Anwendungsgebiete und Nutzenbewertungen bietet Tabelle 7. Beim Nierenzellkarzinom gilt das Prinzip der Sequenztherapie, d.h. bei Versagen einer Therapie soll prinzipiell eine Folgetherapie angeboten werden. Die Orchestrierung dieser Substanzklassen als Behandlungsalgorithmus soll die Therapieempfehlungen evidenzbasiert strukturieren. Die Auswahl der geeigneten Substanz soll zum jeweiligen Zeitpunkt anhand von Nutzen und Schaden einer Substanz und den Bedürfnissen des Patienten ausgerichtet werden. Eine präformierte Sequenz kann nicht empfohlen werden.

7.6.1 Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Die Therapieauswahl in der Erstlinientherapie erfolgt anhand der Risikoklassifizierung nach IMDC in günstig, intermediär und ungünstig (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7), sowie individuellen patientenbezogenen Faktoren (z.B. Komorbiditäten).

Bevacizumab [294], Pazopanib [331], [343], und Sunitinib [292], [344], konnten in kontrollierten, randomisierten Studien eine Überlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer s.c. Interferontherapie bzw. Placebo nachweisen für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko (entsprechend der Selektionskriterien der klinischen Studien). Neben den Zulassungsstudien liegen für diese Substanzen Berichte aus dem klinischen Versorgungsalltag vor, die den Einsatz der Substanzen unterstützen [345], [346], [347], [348]. Mit Tivozanib steht ein weiterer TKI zur Verfügung, der in einer randomisierten kontrollierten Studie seine Überlegenheit bei der Wirksamkeit gegenüber Sorafenib bezogen auf das PFS hat zeigen können [332]. Tivozanib gilt damit als weitere Behandlungsoption bei Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko. Keine dieser Studien konnten einen Gesamtüberlebensvorteil zeigen.

Die hochdosierte intravenöse IL-2-Gabe für Patienten mit oligometastatischem Befall und sehr gutem Allgemeinzustand stellte eine alternative Therapieoption in der Erstlinie dar, wird aber im klinischen Alltag kaum mehr eingesetzt. Ein Vergleich mit den neueren Kombinationstherapien mit Immuncheckpointinhibitoren liegt nicht vor.

Temsirolimus konnte in der Zulassungsstudie bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil einen Gesamtüberlebensvorteil gegenüber Interferon erzielen und galt damit lange als etablierter Standard, wurde aber inzwischen von den Kombinationstherapien mit Immuncheckpointinhibitoren abgelöst [293].

Im Zuge der Weiterentwicklung der zielgerichteten Therapien wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil gegenüber Sunitinib getestet [333]. Die Studie konnte eine Überlegenheit von Cabozantinib hinsichtlich der Wirksamkeit (PFS, ORR) aufzeigen, was mit der vorherigen TKI-Generation bisher nicht gelungen war. Ein Gesamtüberlebensvorteil konnte in dieser relativ kleinen Studie nicht erzielt werden. Dennoch stellt Cabozantinib nun die bevorzugte Substanz dar, wenn ein TKI eingesetzt werden soll.

Die Kombination aus Ipilimumab + Nivolumab konnte in einer kontrollierten, randomisierten Phase III Studie (CheckMate-214) die Überlegenheit dieser Kombination gegenüber Sunitinib bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nachweisen [330]. In dieser Kohorte konnte die Immunkombination das Gesamtüberleben und die Ansprechrate signifikant verbessern und gilt damit als Referenztherapie für diese Patientenkohorte. Interessanterweise konnte eine hohe Komplettremissionsrate von 9,4% beobachtet werden, die die von Sunitinib deutlich übersteigt (1%) und damit auch das Potenzial der Checkpointinhibitortherapie aufzeigt.

Inzwischen sind auch die Kombinationen Nivolumab plus Cabozantinib (CheckMate-9ER), Pembrolizumab plus Axitinib (KEYNOTE-426), Pembrolizumab plus Lenvatinib (CLEAR), bzw. Avelumab plus Axitinib (JAVELIN Renal 101) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen unabhängig vom Risikoprofil. Dies resultierte aus den Ergebnissen von Phase III-Studien in denen die jeweilige Kombination gegen Sunitinib randomisiert wurde. In allen Studien zeigte sich im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben ein signifikanter Vorteil gegenüber Sunitinib. Dies galt für viele Subgruppen. Auch bzgl. des Co-primären Endpunkts in der Keynote-426 und der sekundären Endpunkte wie dem Gesamtüberleben in den anderen Studien und Ansprechrate der Tumoren war die Kombination signifikant Sunitinib überlegen. Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit ca. 75,8%-82% in den Kombinationen etwas häufiger auf als mit ca. 70 % unter Sunitinib [328], [349], [350], [329], [326], [329], [327], [329].

Für die Kombination Avelumab plus Axitinib ergaben sich signifikante Vorteile für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtansprechen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in vielen Subgruppen. Für die Subgruppe mit schlechtem Risiko ergab sich zudem ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben. Dies war aber noch nicht für die Gesamtpopulation der Fall. Schwere Nebenwirkungen (\geq Grad III) waren unter Avelumab+Axitinib mit 71,2% nicht häufiger als unter Sunitinib mit 71,5% [329].

Aufgrund des für die Gesamtpopulation noch nicht signifikanten Vorteils beim Gesamtüberleben für Avelumab+Axitinib wurde die Empfehlungsstärke für diese Kombination gegenüber allen anderen Kombinationen abgeschwächt, obwohl die Studien nicht 1:1 vergleichbar sind. Z.B. war der Vergleichsarm in allen drei Studien

Sunitinib, aber der Anteil an Patienten mit günstigem Risikoprofil in der KEYNOTE 426-Studie war mit 31% höher als in der JAVLIN Renal 101-Studie mit 21%.

Mit der aktuellen Entwicklung der Checkpointinhibitor kombinationen stehen verschiedene Regime in der Erstlinientherapie zur Auswahl. Der differenzierte Einsatz soll nach Eignung des Patienten erfolgen. Hierzu soll ein Therapieziel formuliert werden:

- Langzeitremission
- Symptomkontrolle

Als ein Surrogatparameter für das Langzeitüberleben wird die Komplettremissionsrate benutzt. Beim Vergleich der Nivolumab plus Cabozantinib (CheckMate 9ER) [327], Pembrolizumab plus Axitinib (KEYNOTE-426) [328], Pembrolizumab plus Lenvatinib (CLEAR) [326], Avelumab plus Axitinib (JAVELIN Renal 101) [329] bzw. Ipilimumab plus Nivolumab (CheckMate-214) zeigten sich für die Kombinationstherapien CR-Raten von 8,0%, 5,8, 16,1%, 3,4% und 9,4%, mit Sunitinib betragen die CR-Raten 4%, 1,9%, 2,0%, 4,2% und 1% [328], [329], [330]. Die Nachbeobachtungszeit der Studien betrug 18,1, 12,8, 26,2, 9,9 bzw. 25,2 Monate, was ein Verzerrungsrisiko darstellt.

Zur abschließenden vergleichenden Bewertung der CR-Rate ist damit noch eine längere Nachbeobachtung notwendig. Für CheckMate 214 wurde bereits ein 32-Monats-Update für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko publiziert [351]. Hier zeigte sich in der Prüfarzt-basierten Analyse eine CR-Rate von 11%, was aktuell den Referenzwert darstellt. Die Rolle der PD-L1 Testung als möglicher Prädiktor für das Therapieergebnis wurde in den Studien unterschiedlich untersucht. KEYNOTE 426 und CLEAR analysierten nach dem combined positivity Score (CPS) ≥ 1 , CheckMate-9ER, JAVELIN Renal 101 und CheckMate 214 nach der Tumoroberflächenexpression (TPS) $\geq 1\%$, womit die Vergleichbarkeit der Tests nicht gegeben ist. Die PD-L1 Positivität betrug 25,7% für Nivolumab + Cabozantinib, 59,3% für Axitinib + Pembrolizumab, 30 % für Pembrolizumab + Lenvatinib, 61,1 % für Avelumab plus Axitinib und 22,6% für Ipilimumab + Nivolumab.

In der CheckMate-9ER betrug die HR für OS 0,60 (0,40-0,89), und für die TPY $<1\%$ 0,51 (0,34-0,75) und für die TPS $>1\%$ 0,80 (0,58-1,34). In der Subgruppe der CPS ≥ 1 positiven Patienten von KEYNOTE 426 betrug die HR für OS 0.54 (0.35–0.84) und für CPS <1 HR 0.59 (0.34–1.03).

In der CLEAR Studie betrug die HR 0,66 (0,49-0,88) im Vergleich zu Sunitinib in der Gesamtgruppe.

In der Studie JAVELIN Renal 101 (zweiter Datenschnitt) betrug die HR für OS 0,86 (0,62-1,19) für TPS $\geq 1\%$ und 0,73 (0,45-1,17) für TPS $<1\%$. In der CheckMate 214 (25 Monate Nachbeobachtung) betrug die HR 0.73 (0.56–0.96) für TPS $<1\%$ und 0.45 (0.29–0.71) für TPS $\geq 1\%$. Bei längerer Nachbeobachtung (32 Monate) zeigte sich in der univariaten Analyse allerdings kein Unterschied mehr (HR 0.98 (0.70–1.38)). Insbesondere die 25 Monats-Analyse der CheckMate 214 Studie weist auf einen starken Therapieeffekt bei PD-L1 positiven Tumoren hin. Die Bewertung des PD-L1 Status scheint damit für die Therapieselektion bedeutsam zu sein, kann allerdings aufgrund der divergierenden Daten noch nicht abschließend beurteilt werden.

Zur Symptomkontrolle spielt die Bewertung des objektivierbaren Tumorsprechens eine Rolle. In der CheckMate 9ER (Nivolumab + Cabozantinib) betrug die ORR 55,7% vs. 27,2 % für Sunitinib [327], in der KEYNOTE 426-Studie (Pembrolizumab + Axitinib)

betrug die ORR 59,3 % gegenüber 35,7 % mit Sunitinib [328]. In der CLEAR-Studie (Pembrolizumab + Lenvatinib) lag die ORR bei 71,0 % vs. 36,1% für Sunitinib [326]. In der Studie JAVELIN Renal 101 (Avelumab+Axitinib) (2. Datenschnitt) betrug die ORR mit 52,5 % gegenüber 27,3 % mit Sunitinib [352]. In der CheckMate 214-Studie hingegen (nur intermediäres/hohes Risiko) betrug die ORR mit Nivolumab+Ipilimumab 42% gegenüber 27 % mit Sunitinib und der Anteil der Progression 20 % mit Nivolumab+Ipilimumab und 17 % mit Sunitinib [330]. In diesem Zusammenhang sollte auch das Nebenwirkungsprofil der Substanzen berücksichtigt werden. Die Grad 3-4 Toxizitäten waren 75,3 % für Nivolumab + Cabozantinib, 62,975,8 für Axitinib + Pembrolizumab, 82,4 % für Pembrolizumab + Lenvatinib, 71,2 % für Avelumab+Axitinib und 46% unter Ipilimumab + Nivolumab; in den jeweiligen Sunitinib-Kontrollarmen betrug die Anteile 70,6 %, 70,6, 71,8 %, 71,5 % und 63 %. Gegenüber der Behandlung mit Sunitinib konnte Ipilimumab + Nivolumab eine günstigere Lebensqualität aufweisen. Daten zu Axitinib + Pembrolizumab liegen aktuell nur als Bericht der Zulassungsbehörden vor und suggerieren keinen Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität gegenüber Sunitinib. Für Avelumab+Axitinib, Nivolumab+Cabozantinib sowie Pembrolizumab+Lenvatinib liegen aktuell ebenfalls keine Daten zur Lebensqualität vor.

Unabhängig vom eingesetzten Regime in der Erstlinie soll der Therapeut im Umgang mit Toxizitäten der Kombinationen erfahren sein und den Patienten über die jeweiligen Vor- bzw. Nachteile der beiden Therapiemöglichkeiten aufklären. Die Erstlinientherapie soll mit Hinblick auf das jeweilige Therapieziel sowie patientenindividuelle Faktoren ausgewählt werden.

7.6.2 Folgetherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Zielgerichtete Substanzen und Checkpointinhibitoren sind nach verschiedenen Vortherapien getestet worden und bilden damit die Grundlage zur Empfehlung der Sequenztherapie. Initiale Studien haben noch Patienten mit einer alleinigen Zytokintherapie eingeschlossen, diese Kohorte spielt in der Versorgungsrealität allerdings mittlerweile keine Rolle mehr. Stattdessen finden sich folgende 3 Kollektive in der Zweitlinie:

- Nach VEGF/R Inhibitor (TKI)
- Nach mTOR-Inhibitor (mTORi)
- Nach Checkpointinhibitor (CPI)

Während die Datenlage zur Therapie nach Versagen einer TKI-Therapie zur Definition von Standardempfehlungen ausreicht, sind die Kollektive nach mTORi oder CPI nur unzureichend untersucht. Entsprechend können für die beiden letzten Kollektive nur Optionen aufgezeigt werden. Nach Versagen einer VEGF/R-basierten Therapie soll der weitere Einsatz mittels Nivolumab oder Cabozantinib erfolgen, da mit beiden Medikamenten ein Überlebensvorteil gegenüber der Behandlung mit Everolimus nachgewiesen werden konnte [334], [335]. Lenvatinib + Everolimus ist eine weitere Therapieoption mit einem Vorteil im progressionsfreien Überleben, allerdings stammen die Daten aus einer randomisierten Phase-II-Studie (n=153), was zu einer geringeren Evidenzlage führt als bei den vorgenannten Therapien [353]. Können diese Therapien nicht eingesetzt werden, kann die Behandlung mit einem anderen TKI optional erfolgen.

Für die Konstellation nach Versagen einer Checkpointinhibitorthherapie oder nach einem mTOR-Inhibitor stehen nur kleine Serien und/oder Subgruppen aus randomisierten Studien zur Verfügung, entsprechend können hier keine Standards definiert werden

[354], [355]. In diesen Fällen sollte die Behandlung mittels TKI oder Nivolumab (nach mTORi) oder mit einer TKI-basierten Therapie (nach Kombination Immuntherapie/Immuntherapie oder Immuntherapie kombiniert mit TK) erfolgen.

Nach einer adjuvanten Therapie mit einem Checkpointinhibitor stehen derzeit im Falle eines Rezidivs keine ausreichenden Daten zur Verfügung, so dass derzeit keine Standards definiert werden können.

Tabelle 8: VEGF-Inhibitoren

VEGF-Inhibitoren	Anwendungsgebiete	Nutzenbewertung G-BA
Axitinib	Erstlinie in Kombination mit Pembrolizumab oder Avelumab Zweitlinie nach Sunitinib oder Zytokinen	Nach Sunitinib: Zusatznutzen ist nicht belegt [1] Nach Zytokinen: Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen [2]
Bevacizumab	Erstlinie nach Zytokin, in Kombination mit Inf alpha bei günstigem/intermediärem Risiko	-
Cabozantinib	Erstlinie bei intermediärem/ungünstigen Risiko Erstlinie in Kombination mit Nivolumab Zweitlinie nach VEGF/R-Versagen	Erstlinie: mittleres oder hohes Risiko: Zusatznutzen ist nicht belegt [3] Erstlinie, Kombination: Zusatznutzen ist nicht belegt Zweitlinie: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen [4]
Lenvatinib	Zweitlinie nach VEGF/R Versagen in Kombination mit Everolimus	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
Pazopanib	Erstlinie, nicht-risikoadaptiert Zweitlinie nach Zytokinen	-
Sorafenib	Zweitlinie nach Zytokinen	-
Sunitinib	Erstlinie, nicht-risikoadaptiert	-
Tivozanib	Erstlinie, bei günstigem/ intermediärem Risiko Zweitlinie nach Zytokinen	Zusatznutzen ist nicht belegt [6] Zusatznutzen ist nicht belegt [7]

[1] Beschluss G-BA vom 21.09.17; [2] Beschluss G-BA vom 21.09.17; [3] Beschluss G-BA vom 06.12.18; [4] Beschluss G-BA vom 20.04.17; [5] Beschluss G-BA vom 16.03.17; [6] Beschluss G-BA vom 19.04.18; [7] Beschluss G-BA vom 19.04.18;

Tabelle 9: mTOR-Inhibitoren

mTOR-Inhibitoren	Anwendungsgebiete	Nutzenbewertung
Everolimus	Zweitlinie nach VEGF/R-Versagen	-
Temsirolimus	Erstlinie, ungünstiges Risikoprofil	-

Tabelle 10: Checkpoint-Inhibitoren

Checkpoint-Inhibitoren	Anwendungsgebiete	Nutzenbewertung
Avelumab (PD-L1-Inhibitor)	Erstlinie in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen ist nicht belegt ⁹
Ipilimumab (CTLA4 Inhibitor)	Erstlinie bei intermediärem/ungünstigem Risiko, in Kombination mit Nivolumab	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ¹⁰
Nivolumab (PD-1 Inhibitor)	Erstlinie bei intermediärem/ungünstigem Risiko, in Kombination mit Ipilimumab (s.o.) Erstlinie in Kombination mit Cabozantinib Zweitlinie nach VEGF-Versagen oder Versagen von Temsirolimus	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ¹⁰ Zusatznutzen ist nicht belegt Nach VEGF-Inhibition: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen ¹⁰ Nach Temsirolimus: Zusatznutzen ist nicht belegt ¹¹
Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor)	Erstlinie in Kombination mit Axitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ¹¹

10 Beschluss G-BA vom 20.10.16; 9 Beschluss G-BA vom 14.05.2020; 10 Beschluss G-BA vom 15.08.2019; 11 Beschluss G-BA vom 14.05.2020; 12 Beschluss G-BA vom 20.10.16; 9 Beschluss G-BA vom 14.05.2020; 10 Beschluss G-BA vom 15.08.2019; 11 Beschluss G-BA vom 14.05.2020

Tabelle 11: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe (nach Heng 2013)

IMDC-Kriterien
Performance Status < 80 %
Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1 Jahr
Hämoglobin unterhalb des Normwertes
Hyperkalziämie
Neutrophile oberhalb des Normwertes
Thrombozyten oberhalb des Normwertes
Quelle: [82]

Tabelle 12: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie

Prognose nach IMDC-Kriterien	Medianes Gesamtüberleben
Gutes Risikoprofil (0 Risikofaktoren)	43,2 Monate
Intermediäres Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren)	22,5 Monate
Ungünstiges Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren)	7,8 Monate
Quelle: [82]	

Tabelle 13: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie

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

Tabelle 14: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
Zweitlinie	VEGF/R-Inhibitor	Cabozantinib Nivolumab	Lenvatinib+Everolimus Alternativ anderer TKI
	CPI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Kombination CPI/TKI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Temsirolimus	-	TKI Nivolumab
<p>VEGF/R: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor/Rezeptor CPI: Checkpointinhibitor TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

7.6.3 Evidenz der beim Nierenzellkarzinom eingesetzten Medikamente (in alphabetischer Reihenfolge)

7.6.3.1 Axitinib

Die AXIS-Studie vergleicht mit Axitinib und Sorafenib zwei aktive Substanzen in der reinen Zweitlinientherapie. 723 Patienten mit Progress nach Sunitinib, Bevacizumab, einem Zytokin oder Temsirolimus konnten in die Studie eingeschlossen werden.

In der Subgruppenanalyse nach Zytokinversagen (n=251) zeigte sich mit 12,1 Monaten ein signifikant besseres PFS für Axitinib im Vergleich zu 6,5 Monaten für Sorafenib (HR 0,464 [CI 95 % 0,318-0,676]; $p < 0,0001$) [560]. Das OS (overall survival) verfehlte jedoch mit 29,4 bzw. 27,8 Monaten das Signifikanzniveau (HR 0,813 [CI 95 % 0,555-1,191]; $p=0,1435$)

389 Patienten mit Versagen von Sunitinib standen in der AXIS-Studie zur Auswertung bereit. Axitinib war mit 4,8 Monaten PFS (CI 95 % 4,5-6,4) dem Sorafenib mit 3,4 Monaten (CI 95 % 2,8-4,7) statistisch überlegen (HR 0,741 [CI 95 % 0,573-0,958]; ($p=0,0107$). Das Gesamtüberleben unterschied sich mit 15,2 und 16,5 Monaten für Axitinib und Sorafenib nicht signifikant (HR 0,997 [CI 95 % 0,782-1,270]; $p=0,4902$) [338].

Tabelle 15: Ergebnisse der Zulassungsstudie AXIS

Nutzen/Schadensaspekte	Axitinib	Sorafenib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	23 %	12 %	0,0001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	NR	NR	-
Progressionsfreies Überleben	6,7 Monate	4,7 Monate	< 0,0001
Gesamtüberleben	20,1 Monate	19,2 Monate	0,3744
Abbruchraten*	3,9 %	8,2 %	
Dosisreduktion	31 %	52 %	
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	NA	NA	

* AE-assoziiert, AE: adverse events; ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported, NA: Not applicable

Eine weitere Phase III Studie untersuchte den Einsatz von Axitinib in der Erstlinie. Basierend auf den Effektivitätsdaten der TARGET Studie erfolgt die Studienplanung für AGILE 1051, die eine 78%-ige Verbesserung des PFS von 5,5 auf 9,8 Monate vorsieht [356]. Die finale Auswertung scheiterte damit knapp anhand des präspezifizierten Signifikanzniveau von $p=0,025$. Das PFS war mit 10,1 vs. 6,5 Mo. für Axitinib vs. Sorafenib (HR 0,77; 95% CI 0,56-1,05; $p=0,038$) nicht signifikant. In der

Langzeitbeobachtung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (HR 0,995; 95% CI 0,731-1,356; 1-seitiger Test: $p = 0,4883$) [357].

Tabelle 16: Ergebnisse der AGILE 1051 Studie

Nutzen/Schadensaspekte	Axitinib	Sorafenib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	32 %	15 %	
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	76%	68%	-
Progressionsfreies Überleben	10,1 Monate	6,5 Monate	0,038*
Gesamtüberleben	21,7 Monate	23,3 Monate	
Abbruchraten**	3 %	2 %	
Dosisreduktion	25 %	43 %	
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	NR	NR	

* Niveau für Signifikanz: 0,025. ** AE-assoziiert, AE: adverse events; ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported, NA: Not applicable

7.6.3.2

Avelumab+Axitinib

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus Avelumab+Axitinib wurden in der randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 gezeigt. Insgesamt 886 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden in die Studie eingeschlossen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder mit Avelumab plus Axitinib ($n = 442$) oder Sunitinib ($n = 444$) behandelt. Die Studie umfasste Patienten aller Risikoprofile (günstig: 94 / 96, intermediär: 271 / 276, ungünstig: 72 / 71, nicht berichtet: 5 / 1 Patienten im Avelumab-plus-Axitinib- / Sunitinib-Arm). In der Gesamtpopulation der Studie wurde mit Avelumab plus Axitinib im Vergleich zu Sunitinib eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und eine Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression/Tod um über 30 % erreicht (zweiter Datenschnitt: medianes PFS 13,3 Monate gegenüber 8,0 Monaten; Hazard-Ratio: 0,69; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,574 - 0,825]). Der signifikante PFS-Vorteil der Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib zeigte sich in vielen Subgruppen und dabei insbesondere bei allen Risikoprofilen. Die objektivierbare Ansprechrate (ORR) lag in der Studie mit Avelumab plus Axitinib bei 52,5 % gegenüber 27,3 % mit Sunitinib (Odds-Ratio: 2,996; 95%-KI: [2,230 - 3,998]). Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie waren die Daten zum Gesamtüberleben (OS) noch nicht reif (medianes OS in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht). Es besteht ein numerischer OS-Vorteil zugunsten von Avelumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib (HR = 0,80; 95%-KI: [0,616 - 1,027]; $p = 0,0392$), sowie ein signifikanter Überlebensvorteil in der Teilpopulation mit schlechtem Risiko (IMDC), HR = 0,50; 95%-KI: [0,31; 0,81]; $p = 0,0045$. Referenzen: [329], [352].

Tabelle 17: Ergebnisse der Phase III-Studie JAVELIN Renal 101

Nutzen-/ Schadensaspekte	Avelumab + Axitinib	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR = CR + PR)	52,5 %	27,3 %	< 0,001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	80,8 %	70,9 %	
Progressionsfreies Überleben, Median	13,3 Monate	8,0 Monate	< 0,001
18-Monats-Überleben (*)	78,2 %	72,4 %	
Abbruchraten**	21,9 % (Abbruch eine Substanz: 18,4%; beide Substanzen: 3,5 %)	8,0 %	
Dosisreduktionen	42,2 % (Axitinib)	42,6 %	
Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (***)	71,2 %	71,5 %	

(*): Gesamtüberleben: Median in beiden Gruppen nicht erreicht
(**): Unerwünschte Ereignisse, die im Zuge der Behandlung auftraten (Treatment-emergent adverse events) und zum Therapieabbruch führten, (***) Unerwünschte Ereignisse, die im Zuge der Behandlung auftraten (Treatment-emergent adverse events), ORR: objective response rate; CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease

7.6.3.3 Bevacizumab/IFN

Bevacizumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der zirkulierendes VEGF neutralisiert. Durch Bindung mit dem Antikörper wird die Rezeptorbindung von intravasal zirkulierendem VEGF blockiert und damit die Aktivierung VEGF-abhängiger Signalwege verhindert.

Tabelle 18: Ergebnisse der Zulassungsstudie AVOREN

Nutzen/Schadensaspekte	Bev/INF	Placebo/INF	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	31 %	13 %	0,0001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	77 %	63 %	-
Progressionsfreies Überleben	10,2 Monate	5,4 Monate	0,0001
Gesamtüberleben	23,3 Monate	21,3 Monate	0,3360
Abbruchraten*	28 %	12 %	-
Dosisreduktion**	40 %	30 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	60,2 %	45,1 %	-

*: AE-assoziiert bezogen auf Abbruchraten, **: nur IFN-Dosisreduktion, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

Die Kombination von Bevacizumab (10 mg/kg 2-wöchentlich) mit Interferon- α (9 Mio. IE s.c. 3x wöchentlich) erreichte in einer randomisierten Studie bei Patienten mit gutem und mittleren Risiko eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit (10,2 Monate vs. 5,4 Monate) und eine höhere Remissionsrate (31 % versus 13 %) gegenüber Interferon- α [358]. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war bei Kombinationstherapie 28 % Bev/INF vs. 12 % Placebo/INF. 3 von 327 Patienten verstarben infolge der Therapie.

Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass bei Patienten, die eine IFN- α -Dosis von 3 oder 6 Millionen IE 3x wöchentlich erhielten, das progressionsfreie Überleben gleich, die Nebenwirkungsrate in der Gruppe der Patienten mit niedriger dosiertem Interferon- α aber signifikant geringer war. Die prospektive einarmige Bevl-in-Studie konnte diese Daten bestätigen [359].

Rini et al. (2008) zeigten, dass die Kombination von Bevacizumab und Interferon vs. Interferon allein ein verlängertes progressionsfreies Überleben (8,5 vs. 5,2 Monate) und eine signifikant höhere Ansprechrate (26 % vs. 13 %) ergab [295].

Warum eine unterschiedliche antitumorale Aktivität für diese beiden Studien beobachtet wurde, ist unklar. Der Unterschied basiert jedoch am ehesten auf einer unterschiedlichen Patientenselektion der Studien. Entsprechende Schwankungen finden sich z. B. auch zwischen der Zulassungsstudie für Sunitinib (AG-1034-Studie) und der COMPARZ-Studie.

Tabelle 19: Ergebnisse der Phase-III-Studie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB)

Nutzen/Schadensaspekte	Bev/INF	INF	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	26 %	13 %	< 0,0001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	NR	NR	-
Progressionsfreies Überleben	8,5 Monate	5,2 Monate	< 0,0001
Gesamtüberleben			
Abbruchraten*:	19 %	24 %	-
Dosisreduktion**:	46 %	37 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 +4:	79 %	61 %	< 0,0001

*: AE-assoziiert, **: nur IFN-Dosisreduktion, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.4

Cabozantinib

Im Gegensatz zu anderen VEGFR-TKI inhibiert Cabozantinib zusätzlich MET und AXL, was möglicherweise zu seiner verbesserten klinischen Wirksamkeit beiträgt. METEOR hat Cabozantinib mit Everolimus bei mit mindestens einem VEGFR-TKI vorbehandelten Patienten untersucht. PFS und OS stellten primäre Endpunkte dieser Studie dar. Aufgrund der geringeren Fallzahl die zur Erreichung des PFS notwendig ist, erfolgte zunächst eine Zwischenanalyse nach 375 Patienten [335], die bereits eine deutliche Verbesserung des PFS dokumentierte (Tabelle 14). Das Gesamtüberleben zeigte zu diesem Zeitpunkt noch keine Signifikanz (präspezifiziertes Signifikanzniveau $\leq 0,0019$). Eine spätere Zwischenanalyse zeigte dann jedoch die ausreichende Anzahl an Ereignissen mit einem OS von 21,4 vs. 18,7 Mo. (HR 0,67 (CI95% 0,53-0,83; $p=0,0003$) [360].

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Vortherapie mit Sunitinib (64 bzw. 62%) oder Pazopanib (44 bzw. 41%), nur eine Minderheit wies eine Vorbehandlung mit Nivolumab (5 bzw. 4%) auf. Der Therapieeffekt war für Patienten mit nur einer (87 bzw. 95%) oder mehreren Vortherapien (34 bzw. 31%) ähnlich stark ausgeprägt (HR 0,56 (CI95% 0,42-0,75) bzw. 0,67 (CI95% 0,41-1,10)) [335].

Das Risikoprofil der Patienten enthielt v.a. Patienten mit gutem (45 bzw. 46%) und intermediärem Risiko (42 bzw. 41%), die auch den besten Therapieeffekt aufwiesen (HR 0,54 (CI95% 0,37-0,79) bzw. 0,56 (CI95% 0,37-0,84)). Nur 12 bzw. 13 % in der Studie wiesen ein ungünstiges Risikoprofil auf, das mit einem schlechteren Therapieeffekt für Cabozantinib assoziiert war (HR 0,84 (CI95% 0,46-1,53)). Die geringe Größe dieser Subgruppe limitiert die Interpretation des Ergebnisses und sollte ohne weitere Daten nicht zur Selektion herangezogen werden [335].

Die Verträglichkeit der Therapie gemessen an den Grad 3/4 AEs gilt als akzeptabel. Auch wenn es unter Cabozantinib häufiger zur Dosisreduktion kommt (60 vs. 25%), bleibt die toxisitätsbedingte Abbruchrate auf konstantem Niveau (9 vs. 10%). Auch der Anteil der schwerwiegenden AEs ist mit 39 % für Cabozantinib und 40 % für Everolimus ähnlich. Trotz der deutlich reduzierten medianen Dosis (43 mg) erzielt Cabozantinib eine bessere Wirksamkeit und eine Verlängerung des Überlebens [360].

Nachfolgend wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase-II-Studie gegenüber Sunitinib getestet. Die Studie schloss ausschließlich Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Profil ein und konnte in diesem Kollektiv die bessere Wirksamkeit von Cabozantinib gegenüber Sunitinib mittels ORR (20 vs. 9%) und PFS (8,6 vs. 5,3 Monate $P=0,0008$) nachweisen. Die besondere Bedeutung dieser Studie kommt durch den erstmaligen Nachweis einer besseren Wirksamkeit eines TKI gegenüber Sunitinib zustande [333].

In dieser Studie war das Gesamtüberleben ein sekundäres Studienziel, für das kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte. Dennoch wurde basierend auf diesen Daten die Zulassungserweiterung für Cabozantinib in der Erstlinie für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil erteilt [361], [362].

Tabelle 20: Ergebnisse der Zulassungsstudie METEOR (Zweitlinie)

Nutzen/Schadensaspekte	Cabozantinib	Everolimus	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	17 %	3 %	<0,001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	82 %	65 %	-
Progressionsfreies Überleben	7,4 Monate	3,9 Monate	< 0,001
Gesamtüberleben	HR 0,66 (CI95% 0,53-0,83)		0,00026
Abbruchraten*	12 %	11 %	-
Dosisreduktion	62 %	25 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	68 %	58 %	-
ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported			

Tabelle 21: Ergebnisse der CABOSUN Studie (Erstlinie)

Nutzen/Schadensaspekte	Cabozantinib	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	20%	9%	-
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	74%	37%	-
Progressionsfreies Überleben	8,6 Monate	5,3 Monate	0,0008
Gesamtüberleben	HR 0,80 (95%CI 0,53-1,21)		-
Abbruchraten*	21%	22%	-
Dosisreduktion	46%	35%	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	68%	65%	-

ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.5

Everolimus

Nach der Einführung der VEGF-Inhibitoren war RECORD-1 die erste Phase-III-Studie zur Folgetherapie beim Nierenzellkarzinom. Insofern wurde Everolimus mit Placebo verglichen, unabhängig von der Anzahl der Vortherapien. Everolimus war mit einem PFS von 4,9 Monaten dem Placebo mit 1,9 Monaten überlegen (HR 0,33 [CI 95 % 0,25-0,43]; $p < 0,001$). Aufgrund des Wechsels von 80 % aus der Behandlung mit Placebo in die Therapie mit Everolimus wurde mit 14,8 und 14,4 Monaten ein ähnliches OS erreicht (HR 0,87 [CI 95 % 0,65-1,15]; $p=0,162$) [363]. Ein objektivierbares Tumoransprechen wurde in 1 bzw. 0 % für Everolimus bzw. Placebo beobachtet [339].

Tabelle 22: Ergebnisse der Zulassungsstudie RECORD-1

Nutzen/Schadensaspekte	Everolimus	Placebo	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	1 %	0 %	-
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	64 %	32 %	-
Progressionsfreies Überleben	4,9 Monate	1,9 Monate	< 0,001
Gesamtüberleben	14,8 Monate	14,4 Monate	0,162**
Abbruchraten*	10 %	4 %	-
Dosisreduktion	7 %	1 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	NA	NA	-

* AE-assoziiert, **nicht signifikant, NA: Not applicable, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

Sunitinib-Everolimus oder Everolimus-Sunitinib

RECORD-3 untersucht den Stellenwert der spezifischen Sequenz von Everolimus und Sunitinib in Erst- bzw. Zweitlinie (update: [\[341\]](#)). Der primäre Endpunkt ist das PFS in der Erstlinie mit Nicht-Unterlegenheitsdesign. 238 Patienten erhielten Everolimus und 233 Sunitinib in der Erstlinie. Das Studienziel der Nichtunterlegenheit wurde nicht erreicht, das PFS betrug für Everolimus 7,9 Monaten und 10,7 Monaten für Sunitinib (HR 1,43 [CI 95 % 1,15-1,77]). Auch das objektivierbare Ansprechen war unter Everolimus mit 8 % Sunitinib mit 27 % unterlegen. Eine abschließende Überlebensanalyse liegt lediglich in Form einer Zwischenanalyse vor und favorisiert die Sequenz Sunitinib gefolgt von Everolimus (32,0 vs. 22,4 Monate; HR 1,24 [CI 95 % 0,94-1,64]).

Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen variieren zwischen den Substanzen und Therapielinien. Dosisreduktionen für Everolimus in der Erst- oder Zweitlinie wurden in 30 % bzw. 19 % notwendig, wohingegen unter Sunitinib 51 % und 37 % entsprechende Adaptionen benötigten.

Tabelle 23: Ergebnisse RECORD-3 Studie (Effektivitätsdaten Erstlinie)

Nutzen/Schadensaspekte	Everolimus	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	8 %	27 %	NR
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	66 %	79 %	NR
Progressionsfreies Überleben	7,9 Monate	10,7 Monate	NR
Gesamtüberleben	22,4 Monate	32,0 Monate	NR
Abbruchraten*:	NR	NR	NR
Dosisreduktion:	30 %	51 %	NR
Nebenwirkungen Grad 3 + 4:	NR	NR	NR

*AE-assoziiert, NA: Not applicable, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported, ** Zentrale Beurteilung

7.6.3.6**Nivolumab**

Die CheckMate025-Studie schloss Patienten mit Vorbehandlung von 1 oder 2 VEGFR-TKI ein und verglich den Effekt mit dem von Everolimus [334]. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Trotz der besseren Ansprechrate von 25 vs. 5% (Prüfarzt-basiert) konnte nur ein Trend zur Verbesserung des PFS beobachtet werden (HR 0,88 (CI95% 0,75-1,03); p=0,11). Insgesamt erhielten 44 % unter Nivolumab bzw. 46% unter Everolimus eine Behandlung über die bildgebende Progression hinaus, was die besondere Rolle der Bewertung der bildgebenden Progression unterstreicht. Insbesondere in der ersten Behandlungsphase kann es bei Patienten zu einer Vergrößerung der Tumorläsionen durch die Immunreaktion kommen. Inwieweit diese ausgeweitete Behandlung über die Progression hinaus das Überleben beeinflusst, ist unklar. Insgesamt konnte durch Nivolumab das Überleben signifikant verbessert werden (25,0 vs. 19,6 Mo.; p=0,002).

In der CheckMate010-Studie wurde ein ähnlicher Effekt bei 22 % Patienten mit Nierenzellkarzinom beobachtet [364]. Die CT-Intervalle betragen 8 (CheckMate025) bzw. 6 Wochen (CheckMate010) und könnten zu diesem Effekt beigetragen haben. Ideale Intervalle zur Bestimmung des Tumoransprechens unter Nivolumab sind nicht bekannt, aber 12 Wochen erscheinen sinnvoll, um das Risiko der Pseudoprogression zu minimieren. Vor dem Hintergrund dieses besonderen Phänomens der Immuntherapie sollte der bildgebende Progress unter laufender Therapie bestätigt werden. Voraussetzung dazu sind ein guter Performance-Status (ECOG: 0-1), keine oder nur geringe Tumorsymptome und eine befriedigende Verträglichkeit der Behandlung. Bei symptomatischer Progression wird im Regelfall der Abbruch der Therapie notwendig werden.

Das Risikoprofil der Patienten war auch in der CheckMate025-Studie vorwiegend günstig (36%) bzw. intermediär (49%). Nur eine Minderheit wies ein ungünstiges

Risikoprofil auf (15%). In diesen Subgruppen konnte mit steigendem Risiko ein größerer Effekt von Nivolumab gegenüber Everolimus auf das Gesamtüberleben beobachtet werden (HR 0,89 (CI 95% 0,59-1,32); 0,76 (CI 95% 0,58-0,99) bzw. 0,47 (CI 95% 0,30-0,73)). Die abnehmende Gruppenstärke limitiert auch hier die Beurteilung der Ergebnisse, zeigt aber auch an, dass für eine klinisch besonders brisante Gruppe eine besonders wirksame Substanz zur Verfügung stehen könnte. Nach der positiven Analyse der Studie, konnte ein Wechsel aus dem Standardarm zu Nivolumab erfolgen. Von dieser Maßnahme dürfte in erster Linie die Auswertung der Patienten mit günstiger Prognose betroffen sein, da hier bisher besonders wenige Ereignisse eingetreten sind.

Die Vorbehandlung mit 1 oder 2 VEGFR-TKIs variierte auch in dieser Studie mit 72% bzw. 28%. Ein ähnlicher Trend konnte in beiden Gruppen zugunsten von Nivolumab gefunden werden, wobei das Ergebnis nach 1 VEGFR-TKI (HR 0,71 (CI95% 0,56-0,90)) besser ausfiel als nach 2 VEGFR-TKIs (HR 0,89 (CI95% 0,61-1,29)). Die Mehrzahl der Patienten hat im Vorfeld Sunitinib erhalten (59%), gefolgt von Pazopanib (30%).

Insgesamt wiesen 24% der Patienten mindestens 1% PD-L1 Expression auf, ohne dass eine Assoziation mit dem therapeutischen Ergebnis beobachtet werden konnte. Ein möglicher Zusammenhang könnte in der häufigen Verwendung von Tumormaterial des Primarius liegen. Insbesondere da das mediane Intervall zwischen Diagnose und Studienbehandlung in dieser Studie 32 Monate betrug. Es ist unklar, inwieweit die Evolution des Tumors zwischen Erstdiagnose bis zur Behandlung die PD-L1 Expression verändert oder aber welche Abweichungen in der Analyse von Primarius und Metastase liegen, die sowohl synchron als auch metachron auftreten können. Die Wahl der Therapie sollte unabhängig vom PD-L1 Status erfolgen.

Ein besonderes Augenmerk gilt den mit der Immuntherapie verbundenen Nebenwirkungen, die sich grundsätzlich von denen einer zielgerichteten Therapie unterscheiden. Immunphänomene benötigen häufig eine frühe Intervention und können auch noch Monate nach der letzten Behandlung mit Nivolumab auftreten. Insofern kommt der kritischen Beobachtung innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Nivolumab Therapie eine besondere Bedeutung zu. Steroide stellen bei immunvermittelten Nebenwirkungen die Basistherapie dar und können sowohl topisch als auch systemisch verabreicht werden.

Tabelle 24: Ergebnisse der Zulassungsstudie CheckMate025

Nutzen/Schadensaspekte	Nivolumab	Everolimus	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)*	25 %	5 %	-
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	59 %	60 %	-
Progressionsfreies Überleben	4,6 Monate	4,4 Monate	0,11
Gesamtüberleben	25,0 Monate	19,6 Monate	0,002
Abbruchraten*	8 %	13 %	-
Dosisreduktion	0 %	26 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4**	19 %	37 %	-

*Prüfarzt-basierte Auswertung. **nur therapieassoziierte Nebenwirkungen berichtet.
 ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.7 Nivolumab + Cabozantinib

Die CheckMate9ER [327] Studie schloss unvorbehandelte Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom ein. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, der sekundäre Endpunkt das Gesamtüberleben. Das PFS und die Ansprechraten wurden mittels unabhängiger, verblindeter Gutachter bewertet. Insgesamt wurden 651 Patienten in die Studie eingeschlossen. 22,4% hatten ein günstiges Risiko nach IMDC, 57,8% ein mittleres und 19,8% ein hohes. 25,5% hatten eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben war 18,1 Monate (10,6-30,6). Der primäre Endpunkt (PFS Hazard ratio: 0,51 (95% CI, 0,41-0,64) $P < 0,001$) sowie der sekundäre Endpunkt (Gesamtüberleben Hazard ratio: 0,60 (98,89% CI, 0,40-0,89) $P = 0,001$) wurden erreicht.

320 Patienten erhielten mindestens eine Therapiedosis. Die mediane Behandlungsdauer war 14,3 Monate (0,2-27,3) für Cabozantinib + Nivolumab und 9,2 Monate (0,8-27,6) für Sunitinib. 71,9% erhielten mindestens 1 Dosisverschiebung für Nivolumab, 68,1% für Cabozantinib und 51,9% für Sunitinib. Eine Dosisreduktion erfolgte in 56,3% für Cabozantinib und in 51,6% für Sunitinib. Toxizitäten traten in 99,7% bzw. 99,1% für Nivolumab + Cabozantinib bzw. Sunitinib auf. Schwerwiegende Toxizitäten betrug 75,3 bzw. 70,6% für die jeweiligen Behandlungsarme. Schwerwiegende behandlungsassoziierte Toxizitäten betrug 60,6% für Nivolumab + Cabozantinib und 50,9% für Sunitinib. 19,1% benötigten eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie (Prednisolon ≥ 40 mg).

Tabelle 25: Ergebnisse der Zulassungsstudie CheckMate-9ER

Nutzen/Schadensaspekte	Nivolumab + Cabozantinib	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	55,7 %	27,1 %	<0,001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	87,9 %	69,2 %	:
Progressionsfreies Überleben	16,6 Monate	8,3 Monate	<0,001
Gesamtüberleben	NR	NR	0,001
Abbruchraten	19,7 %	16,9 %	:
Dosisreduktion	56,3 %	51,6 %	:
Nebenwirkungen Grad 3+4	75,3 %	70,6 %	:

ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.8 Nivolumab + Ipilimumab

Die CA209-214 Studie konnte 1096 Patienten einschließen. 847 Patienten hatten ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung des Gesamtüberlebens in diesem Patientenkollektiv. Nach einem medianen Nachsorgeintervall von 25,2 Monaten konnte für die CPI-Kombination bereits in der Zwischenanalyse eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (HR 0,63 (99,8%CI 0,44-0,89); $P < 0,001$). Gleichzeitig fand sich eine signifikante Verbesserung der ORR (42 vs. 27%; $P < 0,001$) und ging mit einer Steigerung der Komplettremissionsrate einher (9 vs. 1%). In der Beurteilung des PFS konnte das durch die Gatekeeping Strategie bei multiplem Testen präspezifizierte Signifikanzniveau von 0,009 nicht erreicht werden und zeigt nur einen Trend auf. Das Prinzip der Behandlung über die erste Progression hinaus wurde bei 29% der CPI-Kombination und 24% unter Sunitinib angewendet [330].

Tabelle 26: Effektivitätsdaten der CA209-214 Studie in der Erstlinie

Nutzen/Schadensaspekte	Ipilimumab + Nivolumab	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	42	27	<0,001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	73%	72%	-
Progressionsfreies Überleben	11,6 Monate	8,4 Monate	0,03*
Gesamtüberleben	HR 0,63 (99,8%CI 0,44-0,89)		P<0,001
Abbruchraten*	22%	12%	-
Dosisreduktion	0%	53%	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	46%	63%	-

ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported
*präspezifiziertes Signifikanzniveau = 0,009

7.6.3.9

Lenvatinib

Lenvatinib ist ein oraler TKI, der die VEGF-Rezeptoren 1-3 inhibiert. Zusätzlich blockiert er die Fibroblasten-Wachstums-Rezeptoren (FGFR) 1-3, PDGFR alpha, RET sowie c-KIT (Tyrosine-Protein Kinase Kit).

HOPE 205 ist eine randomisierte Phase-II-Studie, die Lenvatinib entweder mit oder ohne Everolimus mit der alleinigen Therapie mit Everolimus verglichen hat [353]. Das Studiendesign hatte eine Power von 70%, um eine 50%-ige Verbesserung des PFS zwischen den experimentellen Armen und der Standardbehandlung mit Everolimus zu detektieren. Die Kombination konnte die beste Verbesserung des PFS von 5,5 auf 14,6 Monaten (HR 0,40; 95%CI 0,24-0,68; p=0,0005) erzielen, aber auch im direkten Vergleich von Lenvatinib und Everolimus zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS (7,4 vs. 5,5 Mo.; HR 0,61; 95%CI 0,38-0,98; p=0,048). Da die Studie keine unabhängige Auswertung des Tumoransprechens vorsah, erfolgte dies post hoc. Diese Analyse bestätigte die Ergebnisse (HR 0,45 95%CI 0,27-0,79; p=0,0029) zugunsten der Kombinationstherapie, während die Signifikanz zwischen der Behandlung mit Lenvatinib und Everolimus verloren ging (p=0,12). Das objektivierbare Tumoransprechen betrug 35 % für die Kombination, 39 % für Lenvatinib und 0 % für Everolimus.

Trotz der Studiengröße konnte für die Kombination ein Überlebensvorteil zugunsten der Kombinationsbehandlung (verglichen mit Everolimus) gefunden werden (OS: 25,5 Mo.; HR 0,51; 95%CI 0,30-0,88; p=0,024). Der Vergleich der anderen Arme zeigte einen Trend, allerdings ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Tabelle 27: Ergebnisse der Zulassungsstudie HOPE205 (post hoc unabhängige Auswertung des Ansprechens)

Nutzen/Schadensaspekte	Everolimus	Lenvatinib	Lenvatinib+Everolimus
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	0 %	39 %	35 %
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	80 %	81 %	82%
Progressionsfreies Überleben	5,6 Monate	9,0 Monate	12,8 Monate
Gesamtüberleben	15,4 Monate	19,1 Monate	25,5 Monate
Abbruchraten*	12%	25%	24%
Dosisreduktion Lenvatinib	NR	62%	71%
Dosisreduktion Everolimus	26%	-	2%
Nebenwirkungen Grad 3 +4	50%	79%	71%
* AE-assoziiert, **nicht signifikant ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported			

7.6.3.10 Pazopanib

Pazopanib ist ein oraler TKI und inhibiert die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3, die PDGF-Rezeptoren alpha und beta sowie c-KIT.

Die VEG105192-Studie schloss 435 Patienten mit und ohne Vorbehandlung ein. 202 Patienten waren mit einem Zytokin vorbehandelt und erhielten entweder Pazopanib 800 mg täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Das PFS war in einer „intention to treat“-Analyse für den Pazopanib-Arm signifikant länger (9,2 vs. 4,2 Monate, HR 0,46, $p < 0,01$). Ebenso war die Response Rate (CR + PR) mit 30 % vs. 3 % im Pazopanib-Arm überlegen. Die Dauer des Ansprechens bei den Pazopanib-behandelten Patienten lag im Median bei 58,7 Wochen.

In der Subgruppe der Zytokin-vorbehandelten Patienten konnte die Behandlung mit Pazopanib ein PFS von 7,4 Monaten und mit Placebo 4,2 Monate erreichen (HR 0,54 [CI 95 % 0,35-0,84]; $p < 0,001$) [343]. 48 % der mit Placebo behandelten Patienten wechselten bei Progression in die Behandlung mit Pazopanib. In der finalen Analyse war das OS der gesamten Studienpopulation mit 22,9 bzw. 20,5 Monaten nicht unterschiedlich (HR 0,91 [CI 95 % 0,71-1,16]; $p=0,224$) [365]. Auch in der Subgruppe der vorbehandelten Patienten konnte mit 22,7 Monaten für Pazopanib und 18,7 Monaten für Placebo (HR 0,82 [CI 95 % 0,57-1,16]) kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Tabelle 28: Ergebnisse der Zulassungsstudie VEG105192

Nutzen/Schadensaspekte	Pazopanib	Placebo	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	30 %	3 %	-
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	68 %	44 %	-
Progressionsfreies Überleben	9,2 Monate	4,2 Monate	p < 0,01
Gesamtüberleben	22,9 Monate	20,5 Monate	0,224**
Abbruchraten*	14 %	3 %	-
Dosisreduktion	NR	NR	-
Nebenwirkungen Grad 3 +4	33 %	7 %	-

* AE-assoziiert, **nicht signifikant
 ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

In der COMPARZ-Studie [331], wurde eine Nichtunterlegenheitsstudie von Pazopanib für das PFS von Pazopanib gegenüber Sunitinib durchgeführt.

Das vorläufige Gesamtüberleben (Pazopanib vs. Sunitinib) betrug 28,4 vs. 29,3 Monate (n. s.), das PFS 8,4 vs. 9,5 Monate (n. s.) und die objektive Remission 31 % vs. 25 %.

Sekundäre Endpunkte der COMPARZ-Studie waren Toxizitätsparameter und verschiedene Domänen der Gesundheits-bezogenen Lebensqualität. Die Studie schloss 1110 Patienten ein mit vergleichbarer medianer Therapiedauer im Pazopanib- (8,0 Monate) und Sunitinib-Arm (7,6 Monate).

In den ersten 6 Monaten der Therapie wurde die Gesundheits-bezogene Lebensqualität in 11 von 14 abgefragten Domänen als besser unter Pazopanib eingeschätzt. Dabei waren die Vorteile für die Lebensqualität vor allem auf die geringere Häufigkeit und Schwere von Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom und Stomatitis bzw. Rachenschmerzen zurückzuführen. Andererseits kam es unter Pazopanibtherapie häufiger zu einem relevanten Gewichtsverlust. Die Hämatotoxizität war unter Sunitinibtherapie ausgeprägter. Bei gleicher Rate von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen war die Rate des Therapieabbruches in der Pazopanibgruppe (24%) geringfügig höher als in der Sunitinib-Gruppe (20%). Dies war auf die höhere Rate von Lebertoxizität (Erhöhung der Transaminasenspiegel Grad 3 oder 4; 6 vs. 1%) zurückzuführen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam die PISCES-Studie, die in einem cross-over Design die Patientenpräferenz für die Sunitinib- versus Pazopanibtherapie untersuchte. Insbesondere Fatigue und bessere Gesamtlebensqualität wurden als Gründe für die Patientenpräferenz zugunsten von Pazopanib angegeben, während eine geringere Diarrhoe-Rate bei Präferenz von Sunitinib berichtet wurde. Die hohe Rate von Drop-outs im Pazopanib Arm sowie die Studiengröße und Design sind einem erheblichen Verzerrungsrisiko unterworfen.

Tabelle 29: Ergebnisse der Phase-III-Studie COMPARZ

Nutzen/Schadensaspekte	Pazopanib	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	31 %	25 %	0,03
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	70 %	68 %	-
Progressionsfreies Überleben	8,4 Monate	9,5 Monate	
Gesamtüberleben	28,4 Monate	29,3 Monate	0,28**
Abbruchraten*	24 %	20 %	-
Dosisreduktion	44 %	51 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 +4	74 %	74 %	-

*AE-assoziiert auf Abbruchraten bezogen, **nicht signifikant, NA: Not applicable
 ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.11 Pembrolizumab + Axitinib

Die KEYNOTE-426 Studie konnte 861 Patienten einschließen. Es gingen Patienten mit allen Risikoprofilen ein (günstig 138/131, intermediär 238/246, schlecht 56/52 im Pembro/Axi bzw. Sunitinib-Arm). Co-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in der Intention-to-treat-Gruppe. Nach einem medianen Follow-up von 12,8 Monaten betrug das geschätzte Überleben nach 12 Monaten 89,9% im Kombinationsarm mit Pembrolizumab + Axitinib (95% CI 86,4-92,4) sowie 78,3% im Sunitinib-Arm (95% CI 73,8-82,1). Nach 18 Monaten waren es 82,3% im Kombinationsarm (95% CI 77,2-86,3) und 72,1% im Sunitinib-Arm (95% CI 66,3-77,0). Das mediane Überleben wurde in keiner Gruppe erreicht. Das Risiko, am Tumor zu versterben, war im Kombinationsarm um 47% geringer als unter Sunitinib (HR 0,53; 95% CI 0,38-0,74; $p < 0,0001$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,1 Monate im Kombinationsarm (95% CI 12,6-17,7) und 11,1 Monate im Sunitinib-Arm (95% CI 8,7-12,5). Die objektive Ansprechrate lag im Kombinationsarm bei 59,3% (95% CI 54,5-63,9), davon waren 5,8% CR und im Sunitinib-Arm bei 35,7% mit 1,9% CR (95% CI 31,1-40,4), $p < 0,001$. Die Ergebnisse trafen auf alle Subgruppen und unabhängig vom PD-L1-Status zu [328].

Tabelle 30: Ergebnisse der KEYNOTE-426-Studie

Nutzen/Schadensaspekte	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	59,3 %	35,7 %	<0,001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	83,8 %	75,1 %	-
Progressionsfreies Überleben	15,1 Monate	11,1 Monate	<0,001
12 Monate Überleben	89,9 %	78,3	<0,001
18 Monate Überleben	82,3 %	72,1	
Abbruchraten	Abbruch eine Substanz 30,5, beide Substanzen 10,7 %	13,9 %	-
Dosisreduktion	20,3 % (Axitinib)	30,1 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 +4	75,8 %	70,6 %	-

ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.12 Pembrolizumab + Lenvatinib

Die CLEAR Studie schloss unbehandelte Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in die Studie ein und verglich die Behandlung von Lenvatinib + Pembrolizumab oder Lenvatinib + Everolimus mit Sunitinib (1:1:1 Randomisation) [326]. Der primäre Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben, der sekundäre Endpunkt das Gesamtüberleben. Das PFS und die Ansprechraten wurden mittels unabhängiger Gutachter bewertet. Insgesamt wurden 1069 Patienten randomisiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben war 26,6 Monate. Der primäre Endpunkt (PFS Hazard ratio: 0,39 (95% CI, 0,32-0,49) $P < 0.001$) sowie der sekundäre Endpunkt (Gesamtüberleben Hazard ratio: 0,66 (95% CI, 0,49-0,88) $P = 0.005$) wurden für die Kombination von Lenvatinib + Pembrolizumab erreicht. Für Lenvatinib + Everolimus konnte für das PFS (Hazard ratio: 0,65 (95% CI, 0,53-0,80) $P < 0.001$) ein signifikanter Vorteil gezeigt werden, allerdings zeigte sich für das Gesamtüberleben kein Vorteil (Hazard ratio: 1,15 (95% CI, 0,88-1,50) $P = 0.30$).

320 Patienten erhielten mindestens eine Therapiedosis. Die mediane Behandlungsdauer war 17,0 Monate (0,1-39,1) für Lenvatinib + Pembrolizumab, 11,0 Monate (0,1-40,0) für Lenvatinib + Everolimus und 7,8 Monate (0,1-37,0) Sunitinib.

Eine Dosisreduktion erfolgte in 68,8% für Lenvatinib + Pembrolizumab und Unterbrechung der Therapie in 78,4%. Lenvatinib + Everolimus benötigte eine Dosisreduktion für eine oder beide Substanzen in 73,2% und eine Therapieunterbrechung in 83,4%. Unter Sunitinib kam es in 50,3% zur Dosisreduktion und in 53,8% zur Therapieunterbrechung.

Toxizitäten traten in 99,7%, 99,7% bzw. 98,5% für Lenvatinib + Pembrolizumab, Lenvatinib + Everolimus oder Sunitinib auf. Schwerwiegende Toxizitäten betragen 82,4%, 83,1% bzw. 71,8% für die jeweiligen Behandlungsarme. Schwerwiegende behandlungsassoziierte Toxizitäten betragen 71,6% Lenvatinib + Pembrolizumab, 73,0% für Lenvatinib + Everolimus und 58,8% für Sunitinib.

Tabelle 31: Ergebnisse der Zulassungsstudie CLEAR in der Erstlinie

Nutzen/Schadensaspekte	Lenvatinib + Pembrolizumab	Lenvatinib + Everolimus	Sunitinib
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	71,0 %	53,5 %	36,1 %
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	90,1 %	87,1 %	74,2 %
Progressionsfreies Überleben	23,9 Monate	14,7 Monate	9,2 Monate
Gesamtüberleben	NR	NR	NR
Abbruchraten*	37,2 %	27,0 %	14,4 %
Dosisreduktion	68,8 %	73,2 %	50,3 %
Nebenwirkungen Grad 3 +4	82,4 %	83,1 %	71,8 %

* AE-assoziiert,
ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.13 Sorafenib

Sorafenib ist ein RAF-Kinaseninhibitor und hemmt die Autophosphorylierung von VEGF-Rezeptor-Isoformen 2 und 3 sowie den PDGF-Rezeptor und c-KIT. Die Angriffspunkte sind Tumorzellen und Tumorgefäße [366].

Die TARGET-Studie war die erste Phase-III-Studie, die einen TKI nach Zytokinversagen oder bei Zytokinungeeignetheit untersuchte. Insgesamt wurden 903 Patienten eingeschlossen und mit Placebo oder Sorafenib 800 mg tgl. behandelt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Aufgrund des absehbaren OS-Vorteils in der Zwischenanalyse wurde Patienten im Placeboarm der Wechsel in die aktive Behandlung mit Sorafenib ermöglicht. In der abschließenden Analyse ergab sich damit ein OS von 19,3 Monaten unter Sorafenib, wohingegen der Placeboarm 15,9 Monate erreichte (HR 0,77 [CI 95 % 0,63-0,95]; p=0,02), womit die zuvor definierte Grenze der Signifikanz nach O'Brien-Fleming jedoch nicht erreicht wurde. Bei der prospektiv geplanten Endanalyse zum Gesamtüberleben nach Zensierung der Cross-over-Patienten fiel der Unterschied signifikant zugunsten der Sorafenib-behandelten Patienten aus (17,8 vs 14,3 Monate, p=0,029) [367]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,5 Monate für Sorafenib und 2,8 Monate in der Placebogruppe (HR 0,44 [CI 95 % 0,35-0,55]; p < 0,01) in der zentralen Auswertung und unterstreicht damit die Wirksamkeit der Substanz gegenüber Placebo [368].

Tabelle 32: Ergebnisse der Zulassungsstudie TARGET

Nutzen/Schadensaspekte	Sorafenib	Placebo	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	10 %	2 %	< 0,001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	62 %	37 %	-
Progressionsfreies Überleben	5,5 Monate	2,8 Monate	< 0,01
Gesamtüberleben	19,3	15,9	0,02**
Abbruchraten*	10 %	8 %	-
Dosisreduktion	13 %	3 %	< 0,001
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	NA	NA	-

*AE-assoziiert,**nicht signifikant, NA: Not applicable
 ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: no remission

Sorafenib-Sunitinib oder Sunitinib-Sorafenib

Die SWITCH1-Studie untersucht den Einsatz von Sorafenib (SO) und Sunitinib (SU) in der Erst- und Zweitlinientherapie (Update: [\[340\]](#)). 182 Patienten wurden zufällig für Sorafenib (SO-SU) und 183 für Sunitinib (SU-SO) in der Erstlinie randomisiert. Davon erhielten 103 bzw. 76 Patienten eine Zweitlinie innerhalb der Studie mit dem jeweils anderen Präparat. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Überlegenheit für das kumulative PFS für die Sequenz SO-SU, die mit 12,5 und 14,9 Monaten der beiden Arme keine Überlegenheit für SO-SU zeigen konnte (HR 1,01 [CI 95 % < 1,27]; p=0,54). Das objektivierbare Ansprechen ohne unabhängige Auswertung war in der Erstlinie mit 31 % für Sorafenib und 29 % für Sunitinib ähnlich. Das PFS der Erstlinie zeigte einen Trend für ein besseres Ergebnis für Sunitinib, in der Zweitlinie erzielte Sunitinib ein signifikant besseres PFS mit 5,4 vs. 2,8 Monaten (P < 0,001). Das OS war mit 30,0 (SO-SU) und 27,4 (SU-SO) Monaten nicht überlegen (p=0,5).

Dosisreduktionen wurden unter Sorafenib in 37 % und unter Sunitinib in 37 % in der Erstlinie notwendig. In der Zweitlinie war für Sorafenib eine Dosisreduktion in 46 % und für Sunitinib in 23 % notwendig.

Tabelle 33: Ergebnisse SWITCH-1 Studie (Effektivitätsdaten Erstlinie)

Nutzen/Schadensaspekte	Sorafenib	Sunitinib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	31 %	29 %	NR
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	69 %	64 %	0,7
Progressionsfreies Überleben	5,9 Monate	8,5 Monate	0,9
Gesamtüberleben	30,0 Monate	27,4 Monate	0,5
Abbruchraten*:	19 %	30 %	NR
Dosisreduktion:	37 %	37 %	NR
Nebenwirkungen Grad 3 + 4:	66 %	67 %	NR

*AE-assoziiert, NA: Not applicable, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported, ** Zentrale Beurteilung

Die Folgestudie untersuchte die Rolle der Sequenz von Sorafenib und Pazopanib an 377 Patienten mit klarzelliger oder nicht-klarzelliger Histologie, mit dem Ziel der nicht-Unterlegenheit beim totalen PFS [342]. Der primäre Endpunkt der Studie konnte nicht erreicht werden. Die HR war 1,36 mit der oberen Grenze für das 95%CI Intervall von 1,68. Dieser Wert liegt über der präformierten Grenze der nicht-Unterlegenheit von 1,225. Dazu passend zeigt sich die bessere Wirksamkeit von Pazopanib beim PFS in der ersten (5,6 vs. 9,3 Monate) und zweiten Linie (2,1 vs. 2,9 Monate) sowie ein Trend zugunsten des Gesamtüberlebens unter Pazopanib, der mit einer HR von 1,22 (95%CI 0,91-1,65) einhergeht (P=0,2842).

Tabelle 34: Ergebnisse der SWITCH-2 Studie. Angegeben werden die jeweils verwendeten Substanzen in der Erstlinie

Nutzen/Schadensaspekte	Sorafenib	Pazopanib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR) [§]	29%	46%	-
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	68%	78%	-
Totales progressionsfreies Überleben	8,6 Monate	12,9 Monate	-
Gesamtüberleben	22,7 Monate	28,0 Monate	0,2842
Abbruchraten* [§]	33%	24%	-
Dosisreduktion [§]	35%	44%	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	59%	64%	-

*AE-assoziiert,[§]nur Erstlinie, NA: Not applicable, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.14 Sunitinib

Sunitinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der neben den VEGF-Rezeptor-Isoformen 2 und 3 auch den PDGF-Rezeptor sowie die Rezeptoren für c-kit, FLT (FMS-related Tyrosinkinase), CSF (Colony Stimulating Factor) und RET inhibiert.

Nachdem in Phase-II-Studien die Toxizität überprüft und eine günstige Remissionsrate gesehen wurde, erfolgte die Phase-III-Studie bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom ohne Vorbehandlung und mit günstigem und mittlerem Risikoprofil nach Motzer [89], [285]. IFN- α 9 Mio. IE 3 \times pro Woche (Zieldosis) wurde mit Sunitinib 50 mg 1 \times tgl. (4 Wochen Therapie, 2 Wochen Pause) verglichen [292]. Die mediane progressionsfreie Zeit (primärer Endpunkt der Studie) war für Patienten unter Sunitinib mit 11 Monaten deutlich verlängert gegenüber 5 Monaten für IFN. Ebenso war bereits in der 2. Interimsanalyse die objektive Remissionsrate mit 31 % gegenüber 6 % signifikant höher.

In der finalen Analyse betrug die Prüfarzt-basierte Ansprechrate unter Sunitinib 47 % vs. 12 % INF im Vergleichsarm. Elf Patienten hatten unter Sunitinib eine Komplettremission im Vergleich zu 4 Patienten unter der Zytokintherapie.

Bei 19 % unter Sunitinib bzw. 23 % unter INF wurde die Behandlung wegen Toxizität vorzeitig beendet.

Die Lebensqualität der Patienten unter Sunitinib war signifikant besser als jene unter IFN- α . Bei der nierenkrebspezifischen Erhebung der Lebensqualität (FKSI-DRS) wurde zudem unter Sunitinib ein signifikanter Anstieg der Lebensqualität über den Ausgangswert beobachtet [369].

Die finalen Daten zum Gesamtüberleben betragen 26,4 vs. 21,8 Monate [344]. Der p-Wert für die unstratifizierte Analyse der ITT-Population war nicht signifikant und lag bei $p=0,051$.

Tabelle 35: Ergebnisse der Zulassungsstudie NCT00098657

Nutzen/Schadensaspekte	Sunitinib	INF- α	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)**	31 %	6 %	< 0,001
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	79 %	55 %	-
Progressionsfreies Überleben	11 Monate	5 Monate	0,001
Gesamtüberleben	26,4 Monate	21,8 Monate	0,051
Abbruchraten*:	19 %	23 %	-
Dosisreduktion:	50 %	27 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4:	NA	NA	-

*AE-assoziiert, NA: Not applicable, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: no remission, ** Zentrale Beurteilung

7.6.3.15 Tivozanib

Die TIVO-1 Studie untersuchte die Wirksamkeit von Tivozanib im Vergleich zu Sorafenib bei Patienten ohne Vorbehandlung oder nach 1. Linie Zytokin-, Hormon- oder Chemotherapie [332]. Es wurden insgesamt 517 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 362 (70%) therapienaiv waren. Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung des PFS, was mit einer HR von 0,797 (95%CI 0,639 - 0,993); $P=0,042$) in der gesamten Kohorte erreicht wurde. In der Subgruppe der therapienaiven Patienten betrug die HR 0,756 (95%CI 0,580 - 0,985) und war ebenfalls signifikant ($P=0,037$). Die Diskrepanz beim Gesamtüberleben ist am ehesten zu erklären durch die Verfügbarkeit der Folgetherapien in den verschiedenen Regionen und des vordefinierten Wechsels auf Tivozanib für Patienten die bereits Sorafenib in der Studie erhalten haben.

Tabelle 36: Effektivitätsdaten der TIVO-1 Studie bei TKI-naiven Patienten mit max. 1 Vortherapie

Nutzen/Schadensaspekte	Tivozanib	Sorafenib	p-Werte
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	33%	23%	0,14
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	85%	89%	-
Progressionsfreies Überleben	11,9 Monate	9,1 Monate	0,042
Gesamtüberleben	HR 1,245 (95% CI 0,954-1,624)		0,105
Abbruchraten*	7%	7%	-
Dosisreduktion	14%	43%	-
Nebenwirkungen Grad 3 + 4	61%	70%	-

ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

7.6.3.16 Temsirolimus

Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus wurde in einer Phase-III-Studie gegenüber IFN- α und einer Kombination von Temsirolimus und IFN- α bei unbehandelten Patienten auf Basis für Hochrisikopatienten modifizierter Kriterien von Motzer untersucht [293]. Das Gesamtüberleben war für Patienten, die mit Temsirolimus behandelt wurden, gegenüber IFN- α signifikant verlängert (median 10,9 Monate vs. 7,3 Monate). Der Kombinationsarm erbrachte keine Verlängerung des Überlebens, aber eine signifikant höhere Nebenwirkungsrate.

Tabelle 37: Ergebnisse der Zulassungsstudie ARCC (Erstlinie)

Nutzen/Schadensaspekte	Temsirolimus	Temsirolimus und INF	INF	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	8,6 %	8,1 %	4,8 %	n. s.
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	32,1 %	28,1 %	15,5 %	-
Progressionsfreies Überleben	5,5 Monate	4,7 Monate	3,1 Monate	-
Gesamtüberleben	10,9 Monate	8,4 Monate	7,3 Monate	0,008
Abbruchraten*:	7 %	20 %	14 %	-
Dosisreduktion:	23 %	NR	39 %	-
Nebenwirkungen Grad 3 +4:	67 %	87 %	78 %	-

*AE-assoziiert, n. s.: nicht significant, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported

Die INTORSECT-Studie testete die Rolle von Temsirolimus in der Zweitlinientherapie nach Sunitinib. Insgesamt 512 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon wurden 259 zur Behandlung mit Temsirolimus und 253 zur Behandlung mit Sorafenib randomisiert. Der primäre Endpunkt war das PFS, welches zentral ausgewertet wurde. Das PFS zeigte einen Trend zugunsten der Behandlung mit Temsirolimus, erreichte jedoch keine Signifikanz (P=0,19). Erstaunlicherweise zeigte der sekundäre Endpunkt einen Überlebensvorteil zugunsten von Sorafenib (16,6 vs. 12,3 Monate; P=0,01), der nicht durch verbesserte Aktivität oder exzessive Toxizität erklärt werden konnte.

Tabelle 38: Ergebnisse der INTORSECT-Studie (Zweitlinie)

Nutzen/Schadensaspekte	Temsirolimus	Sorafenib	p-Wert
Ansprechraten (ORR=CR + PR)	8 %	8 %	NR
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	69 %	68 %	NR
Progressionsfreies Überleben	4,3 Monate	3,9 Monate	0,19
Gesamtüberleben	12,3 Monate	16,6 Monate	0,01
Abbruchraten*:	NR	NR	NR
Dosisreduktion:	16 %	33 %	NR
Nebenwirkungen Grad 3 +4 :	70 %	69 %	NR
*AE-assoziiert, n. s.: nicht significant, ORR: objective response rate; CR: complete regression; PR: partial regression; SD: stable disease; NR: not reported			

7.7 Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

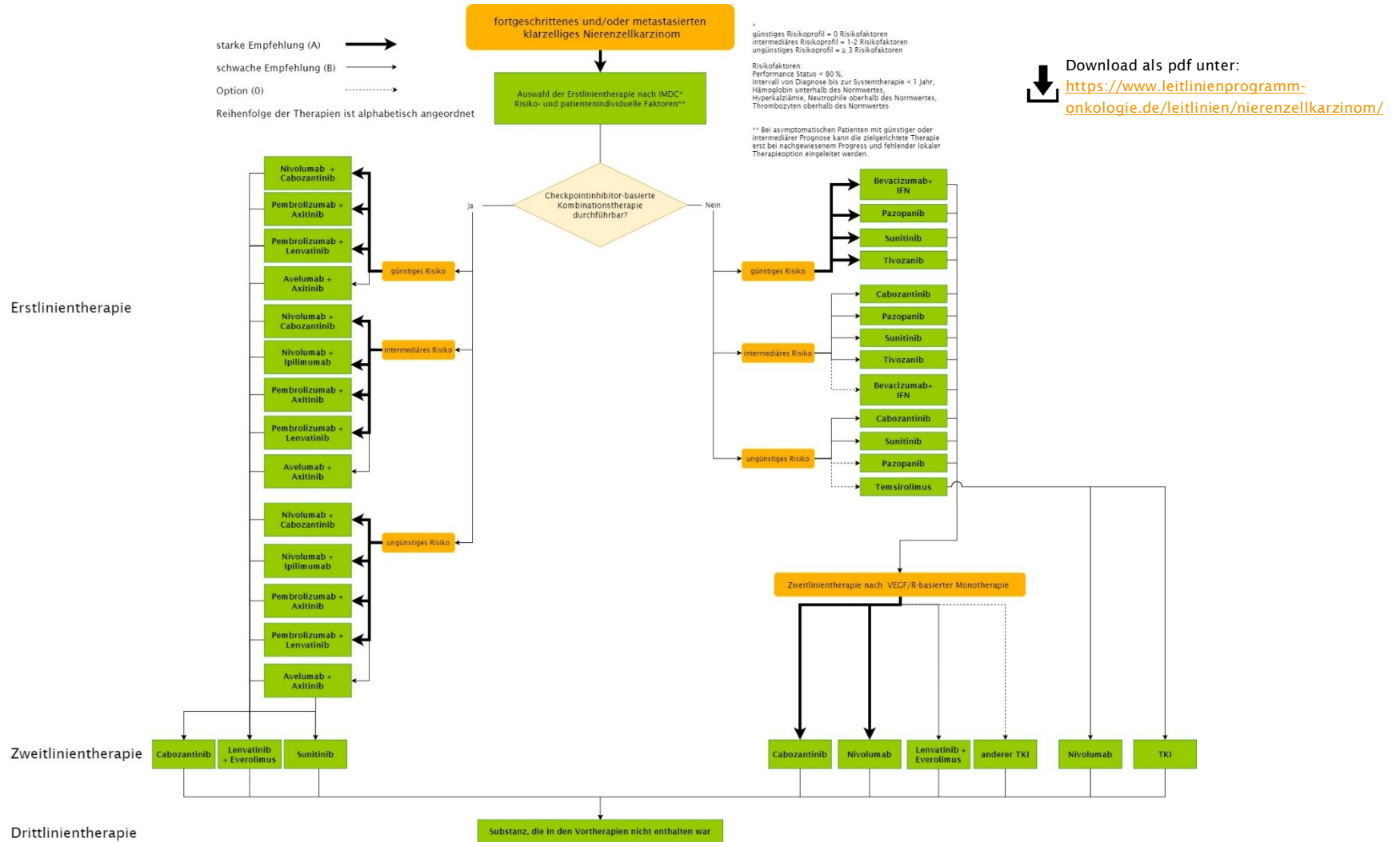


Abbildung 1: Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.8 Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz

7.23	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2020
EK	Eine terminale Niereninsuffizienz und/oder Hämodialyse ist keine Kontraindikation gegen eine Systemtherapie mit TKI, Checkpoint- oder mTOR-Inhibitoren.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Rey und Villavicencio (2008) beschrieben erstmalig die Therapie mit Sorafenib bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronischer Hämodialyse [370]. Es konnte gezeigt werden, dass abgesehen von einer Hypertonieentwicklung die Substanz gut toleriert wurde. Auch in anderen Serien zeigen sich ähnliche Beobachtungen, die eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit der zielgerichteten Substanzen bei Hämodialyse suggerieren [371], [372], [373].

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

7.24	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
EK	Für die Auswahl des Medikamentes in der jeweiligen Therapielinie (Erstlinie oder Folgetherapie) sollten patientenindividuelle Faktoren wie die zu erwartende Effektivität, das Toxizitätsspektrum und die Komorbidität des Patienten berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

7.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2020
EK	Bei tumorbedingter Symptomatik oder schlechter Prognose soll die Behandlung zeitnah beginnen.	
	Starker Konsens	

7.26	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
EK	Bei asymptomatischen Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kann die zielgerichtete Therapie erst bei nachgewiesenem Progress und fehlender lokaler Therapieoption eingeleitet werden.	
	Konsens	

7.27	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
EK	Ein Wechsel der laufenden Therapie sollte erst nach dokumentiertem gesichertem Progress bei fehlender lokaler Therapiemöglichkeit oder nicht tolerablen Nebenwirkungen erfolgen. Es ist zu berücksichtigen, dass es bei Checkpointinhibitoren zu einer transienten Größenzunahme in der ersten Behandlungsphase kommen kann.	
	Starker Konsens	

7.28	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
EK	Bei Patienten mit geringen Symptomen, gutem Performance Status (ECOG 0-1) und guter Verträglichkeit sollte eine Progression unter Checkpoint-Inhibitoren mittels Verlaufskontrolle bestätigt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 7.26

Die Auswahl der medikamentösen Therapie bei unbehandelten Patienten erfolgt vorrangig nach dem Risikoprofil. Im Fall von Behandlungsalternativen spielt das unterschiedliche Verträglichkeitsprofil in der Therapieauswahl durchaus eine Rolle. Basierend auf der Behandlungssituation sowie den Komorbiditäten und Präferenzen des Patienten ist eine möglichst individuelle Therapieauswahl zu treffen.

Die Toxizitätsraten der Tyrosinkinaseinhibitoren und Checkpointinhibitoren sind beträchtlich [328], [330], [374]. Insofern kommt der Bedeutung der Supportivbehandlung im Therapiemanagement eine bedeutende Rolle zu. Bei den Checkpointinhibitoren müssen zusätzlich die immunvermittelten Nebenwirkungen bedacht werden, die auch noch sehr verzögert nach Therapieende auftreten können. Hierüber müssen auch die Patienten informiert werden und entsprechende Anweisungen bekommen, wenn Nebenwirkungen auftreten, auch wenn diese noch so banal erscheinen.

Hintergrund 7.27

Die Einschätzung der Prognose des Patienten kann vor Beginn der Therapie nach den IMDC-Kriterien (siehe [Kapitel 7.5](#)) erfolgen. Patienten einer ungünstigen Prognosegruppe sollen wegen der rasch zu erwartenden Tumorausbreitung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes möglichst bald einer Therapie zugeführt werden. Insbesondere bei Vorliegen von tumorbedingter Symptomatik soll zur Palliation eine zeitnahe Behandlung erfolgen. In beiden Fällen ist eine nachgewiesene Progression der Erkrankung vor Einleitung der Therapie nicht erforderlich.

Hintergrund 7.28

Das Wachstum und die Ausbreitung von Nierenzellkarzinomen variiert enorm. Neben Phasen der Stabilisierung sind in seltenen Einzelfällen Spontanremissionen berichtet worden [375], [376]. In den meisten Studien wird deshalb vor Einschluss der Patienten auch der Progress der Erkrankung gefordert. Hierdurch soll die Notwendigkeit der Systemtherapie vor dem Hintergrund einer fortschreitenden Erkrankung validiert werden. Damit liegen faktisch fast ausschließlich Daten zur medikamentösen Therapie von progredienten Tumoren vor. Ob Patienten mit indolenten Tumoren im gleichen Maße von der Behandlung profitieren, ist unklar.

Wegen des raschen Fortschreitens der Erkrankung bei Patienten mit ungünstigem Risiko oder symptomatischen Patienten, kommen damit nur Patienten mit einer günstigen oder intermediären Prognose für eine Verlaufskontrolle infrage. Vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie sollte deshalb die Tumorprogression nachgewiesen werden.

Hintergrund 7.30 und 7.31

Unter der medikamentösen Behandlung des Nierenzellkarzinoms kann es zu diskordantem Ansprechen kommen. Dieses basiert auf der intratumoralen genetischen Heterogenität des Nierenzellkarzinoms [377]. Basierend auf diesem Modell kann es unter der Therapie zur klonalen Expansion kommen, was zu einem diskordanten Tumoransprechen führen kann. In solchen Fällen kann eine Lokaltherapie sinnvoll sein. Prospektive Daten zur klinischen Relevanz der Lokaltherapie bei isoliertem Progress liegen jedoch nicht vor.

Für den Wechsel der Therapie sollte neben der Beurteilung der Tumorkontrolle auch die Verträglichkeit mit einbezogen werden. Bei langsam schleichendem Verlauf und guter Verträglichkeit kann es sinnvoll sein, die Therapie weiter fortzuführen, wenn ein klinischer Benefit für den Patienten durch die Therapie entsteht. Die Behandlung über die Progression hinaus ist unter diesen Bedingungen auch in der Zulassungsstudie von Sunitinib Bestandteil des Protokolls gewesen und ist damit entsprechend evaluiert [292].

7.9.1 Kontrollbildgebung unter Therapie

7.29	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung, vorzugsweise mittels CT, alle 6 bis 12 Wochen durchgeführt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Unter einer laufenden Systemtherapie ist eine Verlaufskontrolle zur Erfassung des Tumoransprechens notwendig. Prospektive Daten zur Untersuchung des optimalen Zeitpunkts der Kontrolluntersuchung sind nicht bekannt. In den Studien zur Erstlinientherapie wurden Intervalle von 4-12 Wochen verwendet. [292], [293], [294], [331]. Basierend auf den Erfahrungen aus diesen Studien sollte unter einer Systemtherapie eine Schnittbildgebung alle 6-12 Wochen zur Verlaufsbeurteilung erfolgen.

7.9.2 Therapiefortsetzung bei stabilen Patienten

7.30	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 2+	Der Einfluss einer Therapiepause auf die Prognose kann derzeit nicht beurteilt werden.	
	[366] , [378] , [379] , [380]	
	Konsens	

7.31	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2020
EK	Wenn der Patient eine Therapiepause wünscht, soll er über die Konsequenzen und die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung aufgeklärt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Nach dem gegenwärtig begrenzten Stand der Studienlage erscheinen Therapiepausen bei stabiler Erkrankung unter Targettherapie (TT) möglich. Eine Progression der Erkrankung ist nach einer derzeit nicht prognostizierbaren Zeitspanne bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich. Die Re-Exposition der TT zeigt bei fast allen Patienten ein erneutes Ansprechen mit relevantem PFS. Patienten können über die Möglichkeit von Therapiepausen und deren Konsequenzen aufgeklärt werden.

Aufgrund der insgesamt als palliativ zu bewertenden Therapiesituation (limitierte Zahl von kompletten Remissionen) und der relevanten und in der Dauertherapie die Lebensqualität erheblich alterierenden Nebenwirkungen der Targettherapie erscheint die Frage nach Therapiepausen für stabile Patienten als sehr wesentlich.

Für andere Tumorentitäten gibt es inzwischen durchaus relevante Daten zu „Drug-free Intervall“-Strategien (DFIS), die bei erheblicher Verbesserung der Lebensqualität eine nicht signifikante Verschlechterung des OS zeigen konnten.

Grundvoraussetzung für eine Therapiepause ist neben dem vorherigen Erreichen eines stabilen Krankheitsverlaufs eine ausreichende Wirksamkeit des Präparates im Falle der Re-Exposition bei Progression. Hierfür liegen für die VEGF/R Inhibitoren durchaus relevante Daten vor. Für die Checkpointinhibitoren fehlen hierzu bislang Daten.

Daten zur Unterbrechung der Therapie bei Patienten mit stabiler Erkrankung finden sich für das Nierenzellkarzinom aufgrund der begrenzten Zahl kompletter Remissionen nur in geringem Umfang und zumeist retrospektiv. In einer ersten retrospektiven Studie konnten Johannsen et al. eine Gruppe von 12 Patienten nach kompletter Remission unter Sunitinib/Sorafenib +/- Metastasenresektion beschreiben. Bei allen Patienten erfolgte ein Pausieren der Therapie mit Nachbeobachtung. Nach einem medianen Follow-up von 8,5 Monaten blieben 7 Patienten ohne Rezidiv. Bei 5 Patienten zeigte sich ein Rezidiv der Erkrankung, bei 3 dieser Patienten mit neuen Metastasen. Bei allen

Patienten zeigte sich unter Re-Exposition ein erneutes Ansprechen auf das Targettherapeutikum. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte in einer zweiten retrospektiven Analyse die Daten von 36 Patienten nach verschiedenen Targettherapeutika (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab und Temezirolimus) vorstellen [381]. Bei 24 Patienten (66,7 %) kam es unter Therapiepause zu einem Rezidiv. Die Re-Exposition zeigte bei 86,9 % der Patienten ein erneutes Ansprechen. Bei einem medianen Follow-up von 12 Monaten (3-31 Monate) blieben 12 Patienten ohne Rezidiv. Die mediane Auszeit für die Therapeutika lag bei 7 Monaten (1-31).

Prospektive Daten zu Therapiepausen liefert eine randomisierte Phase-II-Studie zur Sorafenib Therapie. Dabei wurden 202 Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach 12 Wochen Therapie zeigten 65 Patienten eine stable disease und wurden in zwei Arme randomisiert. In Arm A erfolgte eine Fortsetzung der Therapie mit Sorafenib, in Arm B die Gabe von Placebo. Das Re-Staging der beiden Therapiearme nach 24 Wochen zeigte in Arm A 50 % der Patienten ohne Progression, in Arm B 18 % der Patienten. 28 dieser Patienten zeigten bei Sorafenib Re-Exposition ein Ansprechen mit einem medianen PFS von 24 Monaten.

Vor diesem Hintergrund ist in Großbritannien die STAR-Studie gestartet worden, die zukünftig Daten zur DFIS unter Sunitinib unter Beachtung von OS, Lebensqualität und QALY liefern wird. Insgesamt sollen 1000 Patienten randomisiert werden. Nach Erreichen der maximalen Response (RECIST) und mindestens 4 Serien Sunitinib erfolgt in Studienarm B eine Therapiepause bis zur radiologisch nachgewiesenen Progression. Diese Therapiepausen können nach weiteren 4 Zyklen Sunitinib und Ansprechen wiederholt werden.

Zum Sunitinib wurde auch eine Phase II-Studie zur intermittierenden Therapie durchgeführt. Die Patienten erhielten 4 Zyklen Sunitinib nach dem 4+2 Schema. Bei einer Reduktion der Tumorlast $\geq 10\%$ wurde die Therapie pausiert. Bildgebung erfolgt dann in 12 wöchentlichen Abständen. Bei Zunahme der Tumorlast $> 10\%$ wurde wieder mit der Sunitinib-Gabe begonnen und bei erneuter Reduktion der Tumorlast $\geq 10\%$ wieder pausiert. Die Unterbrechungen konnten so lange erfolgen, bis es aufgrund eines Progresses unter Sunitinib oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr möglich war. Von 37 Patienten konnten 20 ausgewertet werden. Die übrigen 17 Patienten mussten schon während der ersten 4 Zyklen Sunitinib wegen Progress oder Unverträglichkeit bzw. Zurückziehen der Einwilligung abbrechen. Die mediane Anzahl an Therapiepausen bei den 20 Patienten unter intermittierender Therapie betrug 3 (1-11). Die mediane Dauer einer Therapiepause lag bei 8,3 (4,7-192,1) Wochen und die mediane Dauer unter Therapie bei 12 (2,0-86,9) Wochen. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtgruppe lag bei 22,4 Monaten, das bei den 20 Patienten mit intermittierender Therapie bei 37,6 Monaten [382].

8 Lokale Metastasentherapie

In diesem Kapitel werden lokale Verfahren beschrieben, die das Ziel verfolgen, auch bei schon eingetretener limitierter Metastasierung die Metastasen oder den Primärtumor lokal-kurativ oder lokal-kontrollierend zu behandeln.

8.1 Allgemeines Vorgehen

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Beim Auftreten von Metastasen sollte das weitere Procedere interdisziplinär diskutiert werden.	
	Starker Konsens	

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Bei synchron metastasierten Patienten mit einem guten Performance Status (ECOG 0-1) sollte der Primärtumor operativ entfernt werden.	
Level of Evidence 1++ 3	[307], [308], [383] 1++: Für Zytokin-basierte Studien 3: Für Target-basierte Studien	
	Konsens	

Hintergrund

Bedeutung der Primärtumorentfernung

In historischen Fallsammlungen finden sich immer wieder Berichte von spontanen Remissionen von Nierenzellkarzinommetastasen nach Entfernung des Primärtumors, insbesondere für Patienten mit Lungenmetastasen wird eine spontane Remissionsrate von 0,3-4 % angegeben [384], [385]. Auch wenn diese historischen Beobachtungen heutzutage nur schwer nachzuvollziehen sind, stellt sich die Frage der Primärtumorentfernung als sog. zytoreduktive Nephrektomie in der primär metastasierten Situation.

Für die Resektion des Primarius mit einer nachfolgenden medikamentösen Therapie sind aus der Zytokin-Ära zwei unabhängige prospektiv randomisierte Studien, die ebenfalls in einer Meta-Analyse untersucht wurden, publiziert. Bei beiden Studien erfolgte die Analyse einer Interferon- α (IFN- α)-Therapie im Anschluss an eine Resektion des Primärtumors vs. eine alleinige Interferon- α -Therapie in Bezug auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.

In der Studie von Flanigan et al. (SWOG8949) wurden 246 Patienten mit einem histologisch gesicherten Nierenzellkarzinom 1 : 1 in die Arme Nephrektomie (Nx) + Interferon- α (3×5 Mio IU/m², n=121) und alleinige Interferon- α -Gabe (n=120) randomisiert. 5 Patienten wurden aufgrund einer nicht konklusiven Histologie für die spätere Analyse ausgeschlossen. Eine Unterscheidung der histologischen Subtypen erfolgte nicht. Das mediane Gesamtüberleben im Nx + IFN- α -Arm war signifikant verlängert (11,1 vs. 8,1 Monate; Nx + IFN- α vs. IFN- α). Prognostisch günstig für ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Behandlungsum Nx + IFN- α war das Vorhandensein von alleinigen Lungenmetastasen vs. andere Organmetastasen (14,3 vs. 10,2 Monate) und ein Performance Status von ECOG 0 vs. ECOG 1 (17,4 vs. 6,9 Monate) [307].

In der Studie von Mickisch et al. (EORTC30947) wurden 85 Patienten mit einem histologisch gesicherten Nierenzellkarzinom 1:1 in die Arme Nephrektomie (Nx) + Interferon- α (n=42) und alleinige Interferon- α -Gabe (n=43) randomisiert. Die objektive Ansprechrate (radiologisch komplettes und partielles Ansprechen) unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsarmen (19 % [8 von 42] vs. 12 % [5 von 43]; p=0,38; Nx + IFN- α vs. IFN- α). Die Hazard Ratio zeigte ein verlängertes Gesamtüberleben (HR 0,54) und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (HR 0,60) für den Behandlungsum Nx + IFN- α an. Das geschätzte mediane Überleben verbesserte sich für den Nx + IFN- α -Arm von 7 auf 17 Monate (p=0,03) [308].

Die Meta-Analyse beider Studien, die ein identisches Studiendesign aufwiesen, ergab ein medianes Gesamtüberleben von 13,6 Monaten vs. 7,8 Monate (HR 0,69 [95 % CI 0,55-0,87]; p=0,002) für den Nx + IFN- α -Arm. In dieser Analyse war der Performance Status prognostisch signifikant (ECOG 0 vs. ECOG 1, p=0,0001), die Lokalisation der Metastasen und die Messbarkeit der Metastasen nicht [383].

Da die Zytokintherapie heute selten in der Erstlinienbehandlung metastasierter Patienten eingesetzt wird, stellt sich die Frage, ob die zytoreduktive Nephrektomie auch für Patienten zu empfehlen ist, die eine TKI- oder mTOR-basierte Therapie erhalten. Prospektive Studienergebnisse zur Beantwortung dieser Fragestellung fehlen. Derzeit sind zwei prospektive Studien (CARMENA und SURTIME) aktiv, die dieser Fragestellung nachgehen.

Die vorhandenen Ergebnisse für eine Zytoreduktion durch die Entfernung des Primarius stammen daher überwiegend aus retrospektiven Untersuchungen bzw. auch aus prospektiven Fallserien. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass die Ergebnisse der Phase-III-Studien der zielgerichteten Therapien, die heute in der Erstlinienbehandlung eingesetzt werden, bei der überwiegenden Mehrzahl der behandelten Patienten eine Primärtumorentfernung durchgeführt wurde (90-100 %) [386]. Die in diesen Studien behandelten Patienten hatten jedoch nicht nur synchrone Metastasen, so dass bei einem Teil der Patienten auch eine frühere kurativ intendierte Entfernung des Primarius stattfand mit einer späteren metachronen Metastasierung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Für das Medikament Sunitinib liegen Daten aus dem erweiterten Zulassungsprogramm vor (Expanded Access Trial), die einen leichten, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil für Patienten mit zytoreduktiver Nephrektomie im Vergleich zu Patienten ohne Nephrektomie zeigen [387].

Ein weiterer Gesichtspunkt, der bei der Entscheidung für eine zytoreduktive Nephrektomie berücksichtigt werden sollte, ist das geringere Ansprechen des Primarius auf eine zielgerichtete Therapie im Vergleich zum Ansprechen der Metastasen auf eine Sunitinib-, Sorafenib- oder Bevacizumab-Behandlung, was

Ergebnisse aus neoadjuvanten Behandlungsstudien aufzeigen [388], [389], [390], [391].

Ebenfalls sind bei der Entscheidung zur zytoreduktiven Nephrektomie individuelle Patientenfaktoren wie der allgemeine Gesundheitszustand, die Symptomatik des Tumors (Makrohämaturie, Schmerzen) sowie paraneoplastische Syndrome zu berücksichtigen. Weitere Faktoren, die in diese Therapieentscheidung mit einbezogen werden sollten, sind das Ausmaß der Metastasen, vorhandene Begleiterkrankungen, Komorbiditäten, die das intra- und perioperative Risiko steigern könnten und eine vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion.

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

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Bei metachroner Metastasierung sollten solitäre Befunde lokal therapiert werden. Bei kurativer Intention und kompletter Resektabilität sollte unabhängig vom Organsystem eine Operation erwogen werden. Zu Hirnmetastasen siehe auch Empfehlung in Kapitel 8.3.3	
Level of Evidence 3	[392], [393], [394], [395], [396], [397], [398], [399], [400], [401], [65]	
	Konsens	

Sondervotum von DEGRO und BVDST

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Bei metachroner metastasierung sollten solitäre Befunde lokal therapiert werden. Für operatives Vorgehen: [392], [393], [394] Für Radiotherapie: [65], [395], [396], [397], [398], [398], [399], [400], [401]	
Level of Evidence 3	[393], [394], [395], [396], [397], [398], [399], [400], [401], [402], [403]	
	Konsens	

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	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.	
	Konsens	

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Tretten metachron mehrere Metastasen in nur einem Organsystem auf, sollte eine lokale Behandlung geprüft werden.	
Level of Evidence 3	[392] , [393] , [394] , [395] , [396] , [397] , [398] , [399] , [400] , [401] , [65]	
	Konsens	

8.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 3	Der Stellenwert der lokalen Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen ist unklar.	
	[401] , [402] , [65]	
	Konsens	

Hintergrund

Stellenwert der Metastasenchirurgie und der stereotaktischen Radiotherapie/ Radiochirurgie

Zur Metastasenchirurgie oder Metastasenbestrahlung beim Nierenzellkarzinom liegen keine randomisierten Studien bezüglich Evaluation der lokalen Therapiekomponente vor. Die Datenlage basiert auf Beobachtungsstudien zum größten Teil retrospektiver Art. Dabei lassen sich Studien mit alleiniger Metastasenresektion/Metastasenbestrahlung und der Kombination von systemischer Therapie und lokaler Therapie nicht klar trennen.

Zur Metastasenresektion gibt es 3 größere retrospektive Serien aus den 90er Jahren, also aus der Zeit vor Einführung der Target-spezifischen Therapien. Kierney et al.

berichteten über 41 Patienten mit metachroner Metastasierung im Median 27 Monate nach kurativer Nephrektomie. Es handelte sich in 20 Fällen um Lungenmetastasen, 10-mal um Weichteilmetastasen intraabdominell oder mediastinal, um 7 Hirnfiliae, 3 Schilddrüsenmetastasen und eine Hautmetastase. Eine komplette Resektion gelang in 36 der 41 Patienten (88 %), wobei 23 der 36 Patienten einzig eine solitäre Metastase aufwiesen. 50 % der Patienten erhielten adjuvante Therapien. Das mediane Überleben betrug 3,4 Jahre. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag bei 77 %, 59 % und 31 %. Einziger prognostisch ungünstiger Faktor war ein schlechterer Differenzierungsgrad der Metastasen gegenüber dem Primärtumor. Das Intervall bis zum Auftreten der Metastasen und die Anzahl der Metastasen waren prognostisch nicht von Bedeutung [392].

Kavolius et al. berichteten über 278 Patienten mit Rezidiv nach kurativer Nephrektomie. Bei 141 Patienten gelang eine komplette, bei 70 eine nur inkomplette Metastasenresektion. 67 Patienten unterzogen sich nicht-operativen Maßnahmen. Das 5-Jahresüberleben in diesen 3 Gruppen betrug 44 %, 14 % und 11 %. Prognostisch signifikant für ein langes Überleben waren ein Intervall bis zum Auftreten der Metastasen > 12 Monate, der Nachweis einer solitären Metastase und ein Alter < 60 Jahre. Die Überlebensraten nach wiederholter kompletter Metastasenresektion waren nicht schlechter als nach primärer Operation [393].

Van der Poel et al. berichteten über 152 Metastasenresektionen bei 101 Patienten. Es fanden sich Metastasen in der Lunge (n=54), im Knochen (n=42), in Lymphknoten (n=18), im Gehirn (n=12) sowie im Spinalkanal, in der Schilddrüse, im Darm und im Hoden. 40 Patienten wiesen solitäre Befunde auf. 35 Patienten unterzogen sich im Verlauf einer zweiten Metastasenresektion, 6 Patienten auch einer dritten Operation. Das mediane Überleben betrug 28 Monate. Die Charakteristika des ursprünglichen Nierentumors (Größe, T-Kategorie, Grad) hatten keinen Einfluss auf das Überleben. Patienten mit solitärer Metastase zeigten kein längeres Überleben verglichen mit Patienten mit mehreren Metastasen. Prognostisch positiv waren dagegen ein Intervall von > 2 Jahren bis zum Auftreten der Metastasen, ein Auftreten der Metastasen in der Lunge, eine komplette Resektion und auch die wiederholte Resektion von Metastasen. Eine zusätzliche Immun- oder Radiotherapie hatte keinen Einfluss auf das Überleben [394].

In einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2007 verglichen Kwak et al. 21 Patienten, bei denen eine Metastasenresektion erfolgte, mit 41 Patienten, die diese ablehnten, wobei auch keiner der Patienten eine systemische Therapie erhielt. Alle Patienten waren nephrektomiert. Das mediane Überleben betrug 36,5 (4-182) vs. 8,4 (1-64) Monate ($p < 0,001$). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten wurden kalkuliert auf 71,4 %; 47,6 % und 9,8 % vs. 34,1 %, 9,8 %; und 2,4 % ($p < 0,001$). Bei Stratifizierung der Patienten war das Überleben schlechter in der nicht-operierten Gruppe, bei jungen Patienten, bei schlechtem Performance-Status, bei kurzem Intervall bis zum Auftreten der Metastasen und bei solitären Befunden. In der Multivarianzanalyse erwies sich nur die Metastasenresektion als unabhängiger prädiktiver Faktor ($p=0,014$) [404].

Erweist sich in den meisten Analysen das Vorhandensein einer solitären Metastase als günstig und gut geeignet für die Resektion, ist der Stellenwert der Resektion bei Vorhandensein multipler Metastasen weniger klar. Hierzu publizierten Alt et al. Daten von 887 Patienten, alle nephrektomiert und im weiteren Verlauf mit multipler Metastasierung. Bei 125 (14 %) gelang eine komplette Resektion aller Metastasen. In dieser Gruppe betrug das mediane krankheitsspezifische Überleben 4,8 Jahre im Vergleich zu 1,3 Jahren bei den übrigen Patienten ($p < 0,001$). Ebenso günstig fiel der

Vergleich für das 5-Jahres-krankheitsspezifische Überleben aus: 32,5 % vs. 12,4 % ($p < 0,001$). Der Vorteil für die komplette Resektion war unabhängig von der Metastasenlokalisierung, obwohl die Ergebnisse für Lungenfiliae am besten waren. Die prädiktive Bedeutung einer kompletten Resektion war unabhängig von der Tatsache, ob es sich um metachrone oder synchrone Metastasen handelte [402].

Die gleichen günstigen prognostischen Faktoren (solitäre Läsionen, langes krankheitsfreies Intervall), die bei der Metastasektomie eine Rolle spielen, rechtfertigen abhängig von der Lokalisation und der Resektibilität der Metastasen als Alternative eine hochdosierte Radiotherapie mit dem Ziel einer lang anhaltenden Tumorkontrolle (Tabelle 35) [65], [395], [396], [397], [398], [399], [400], [401]. Dazu beschreiben de Meerleer et al. in einer Übersichtsarbeit die Effektivität von stereotaktischen/radiochirurgischen Behandlungsoptionen bei Nierenzellkarzinomen mit geringer Metastasenlast (solitäre bis Oligometastasierung). Als Erfolgsparameter der Behandlung wird die lokale Kontrolle entsprechend der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien verwendet [401].

Wersäll et al. zeigten in der größten Arbeit zur Behandlung von 50 oligometastasierten Nierenzellkarzinompatienten mit 162 Metastasen (117 Lungenmetastasen, 20 Nieren[logen]metastasen, 6 Nebennierenmetastasen, 5 Thoraxwandmetastasen, 4 Knochenmetastasen, 2 Lebermetastasen, 1 Pankreasmetastase sowie 7 weitere Manifestationen) ebenso eine hohe lokale Kontrollrate mit 98 %. Es wurden 5x 5 Gy bis 2x 16 Gy in Abhängigkeit von der Lokalisation gegeben. 15/50 Patienten erhielten eine systemische Therapie vor der Metastasenbehandlung. Das mediane Überleben betrug 37 Monate. Höhergradige Toxizität trat bei 12/50 Patienten auf. Führend waren dabei Pneumonitis mit Husten/Dyspnoe, die Steroide erforderlich machte, und vorübergehende lokale Haut-/Schmerzreaktionen die symptomatisch behandelt wurden [395].

Die gleiche Autorengruppe (Svedman et al.) führte eine prospektive Phase-II-Studie mit 30 oligometastasierten Nierenzellkarzinompatienten mit 90 Metastasen durch. Die meisten Läsionen lagen in Lunge und im Mediastinum (63/90). Die Dosierungen reichten von 5x 5 Gy bis 3x 15 Gy. Die lokale Kontrollrate lag bei 98 % nach RECIST. Jede 5. Läsion war komplett regredient. Das mediane Überleben betrug 32 Monate [396].

Teh et al. behandelten 14 oligometastasierte Nierenzellkarzinompatienten mit 23 Läsionen (Orbita, HNO-Bereich, Lunge, Mediastinum, Knochen und Bauchwand) mit 24-40 Gy in 3-6 Fraktionen. Alle Patienten waren deutlich vorbehandelt mit Interleukin 2, Interferon, Sorafenib, Sunitinib oder in klinischen Studien mit neuen systemisch wirksamen Medikamenten. Fast alle Patienten (93 %) berichteten eine Verbesserung der Schmerzsituation und die lokale Kontrolle betrug 87 % nach einem Jahr entsprechend den RECIST-Kriterien. Es trat keine höhergradige Toxizität auf [397].

Stinauer et al. untersuchten bei 13 oligometastasierten Nierenzellkarzinompatienten mit 25 Metastasen nach TKI-Vorbehandlung die Wertigkeit einer stereotaktischen Radiotherapie. Es handelte sich dabei hauptsächlich um Lungen- und Lebermetastasen. Die Behandlung wurde mit 40-50 Gy in 5 Fraktionen ($n = 23$) oder 42-60 Gy in 3 Fraktionen durchgeführt. Es zeigte sich nach 18 Monaten eine 88%ige lokale Kontrolle, die entweder durch negative Biopsie oder analog der RECIST-Kriterien (keine Vergrößerung im CT) definiert war. Die Nebenwirkungen waren mild. Es trat eine höhergradige Toxizität auf mit einer Grad-3-Pneumonitis, die nach typischer Steroidbehandlung wieder komplett regredient war. Eine pulmonale Verschlechterung

eines Patienten ließ sich bei Zunahme der pulmonalen Metastasierung nicht von einer möglichen Toxizität abgrenzen. Das mediane Überleben wurde nach der Nachbeobachtungszeit von median 28 Monaten noch nicht erreicht [398].

In der Arbeit von Zelefsky et al. wurden 105 extrakranielle Nierenzellkarzinommetastasen (104 Knochenmetastasen und eine Lymphknotenmetastase) mit hypofraktionierten (3-5 Fraktionen mit 20-30 Gy) oder mit einer Einzeit-Radiochirurgie (18-24 Gy in einer Phase-1-Dosiseskalationsstudie) prospektiv bei insgesamt 58 Patienten untersucht. Bei Patienten mit 24-Gy-Einzeitbehandlung wurde ein signifikant höheres geschätztes rezidivfreies Überleben ($p=0,001$) von 88 % nach 36 Monaten gegenüber 20 % bei niedrigeren Strahlendosen oder hypofraktionierten Regimen erreicht. Vorsicht sollte jedoch aufgrund des ansteigenden Frakturrisikos mit diesen hohen Dosen bei ausgedehnten Wirbelkörpermetastasen walten. Die Nebenwirkungen waren insgesamt moderat mit zwei Grad-2- und einem Grad-4-Erythem sowie 4/104 ossären Frakturen [399].

Ranck et al. erreichten eine vergleichbare hohe lokale Kontrolle nach RECIST (91 %) bei 18 oligometastasierten Nierenzellkarzinompatienten mit 39 Metastasen (11 Knochenmetastasen, 17 nodale Metastasen, 4 Lungenmetastasen, 2 Lebermetastasen und 5 weitere Lokalisationen) nach körperstereotaktischer Bestrahlung (Dosiseskalationsprotokoll mit 3x 8-14 Gy oder 10x 4-5 Gy). Nach 2 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 85 %. Bei Patienten, bei denen alle Metastasen lokal behandelt wurden, lag das Gesamtüberleben bei 100 %. Es trat keine höhergradige Toxizität auf [400].

Zusammenfassend zeigen die oben aufgeführten Studien zur Körperstereotaxie von Nierenzellkarzinommetastasen eine geringe Toxizität (< 5 % in Tabelle 35). Die lokale Kontrollrate nach RECIST-Kriterien erreicht 90 %. Damit ist die Körperstereotaxie eine Alternative zur Metastasektomie vor allem für Metastasen, die technisch schwierig oder nicht chirurgisch resezierbar sind. Der Nachteil der Körperstereotaxie ist die fehlende histologische Konfirmation im Gegensatz zur Metastasektomie. Andererseits ist bei bekannter metastasierter Erkrankung diese Information auch weitaus weniger bedeutsam bzw. entbehrlich.

Tabelle 39: Studien zur extrakraniellen Oligometastasierung beim Nierenzellkarzinom nach de Meerleer et al.

Autoren	Design/ Patienten [n]/ Läsionen [n]	Lokalisation	Nach- sorge (Mon.)	Therapie	Lokale Kon- trolle	Neben- wirkung [n]	
						G3	G4
Wersäll et al., 2005 [395]	retrospektiv/ 50/162	Lunge, Lymph- noten, Niere, Nebenniere, Leber, Milz, Knochen, Thoraxwand, Pankreas	37	4x 8-10 Gy, 2-3x 15 Gy	90 %	11	1
Svedma n et al., 2006 [396]	prospektiv/ 30/90	Lunge, Lymph- knoten, Nebenniere, Milz, Thorax-wand, Leber	52	5x 5-6 Gy, 4x 7-10 Gy, 2-3x 15 Gy	98 %	0	1
Teh et al, 2007 [397]	retrospektiv/ 14/23	Lunge, Lymph- knoten, Knochen, Bauchwand	9	24-40 Gy in 3-6 Fraktionen	87 %	0	0
Stinauer et al, 2011 [398]	retrospektiv/ 13/25	Lunge, Leber, Knochen	28	5x 8-10 Gy, 3x 14-20 Gy	88 %	2	0
Zeleftsky et al, 2012 [399]	retrospektiv/ 58/105	Lymphknoten, Knochen	12	1x 18-24 Gy, 3x 8-10 Gy, 5x 4-12 Gy, 24-37,5 Gy in > 5 Fraktionen	44 % (nach 3 Jahren)	2	1
Ranck et al, 2013 [401]	retrospektiv/ 18/39	Lunge, Lymphknoten, Niere, Nebenniere, Leber, Knochen, Weichteil	16	3 x 8-16 Gy, 10 x 4-5 Gy	91 %	0	0

Quelle: [\[401\]](#)

Der unklare Stellenwert der lokalen Behandlung bei synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen bezieht sich mit Statement 8.5 ausdrücklich nur auf lokal-kurative Verfahren. Die Wertigkeit rein palliativer Verfahren wird in diesem nicht behandelt, siehe dazu [Kapitel 11](#).

Begründung des Sondervotums von DEGRO und BVDST

Der zweite Teilsatz steht im Widerspruch/Teilwiderspruch zum ersten Teilsatz und den Empfehlungen 8.5 und zu Beginn von [Kapitel 8.3.3](#). Die OP ist eine lokale Therapieoption aber nicht die einzige Therapieoption für solitäre Metastasen. Das Evidenzniveau ist für die Chirurgie und die lokale kurativ-intendierte Strahlentherapie identisch. Die meisten genannten Serien zur ebenso durchführbaren Stereotaxie/Radiochirurgie in diesem Kapitel (cerebrale und viszerale Metastasen) enthielten Patienten mit solitärer metachroner Metastasierung. Daher ist dieser zweite Teilsatz mit alleiniger Empfehlung zur kurativ-intendierten OP von solitären Läsionen nicht korrekt. Alternativ steht die kurativ-intendierte Stereotaxie/Radiochirurgie zur Verfügung. Die entsprechende Literatur (für Stereotaxie retrospektive Daten und prospektive Phase I/II Studien) ist in den einzelnen Unterkapiteln je Region bereits hinterlegt und ausgeführt.

Dies ist auch für den Fall hervorzuheben, wenn eine Operation einer solitären Filia z. B. wegen funktioneller Reserve oder Lokalisation (z. B. eloquentes Areal, Gefäßnähe etc.) nicht möglich ist. Sollte stattdessen eine Stereotaxie/Radiochirurgie durchführbar sein, wäre diese Methode die einzige verbleibende kurative Option, die dem Patienten nicht vorenthalten werden sollte.

8.3 Vorgehen bei speziellen Metastasenlokalisationen

Während 20-30 % der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom primär Metastasen aufweisen, entwickeln weitere 20-30 % solche im Verlauf. Die Lunge ist mit 60-70 % am häufigsten betroffen, gefolgt von regionären Lymphknoten (60-65 %), Knochen (39-40 %), Leber (19-40 %) und Gehirn (5-7 %).

8.3.1 Lungenmetastasen

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Resektable Lungenmetastasen sollten wegen der häufigen lymphogenen Metastasierung mit einer systematischen Lymphknotendisektion reseziert werden.	
Level of Evidence 3	[405] , [406]	
	Konsens	

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Die Lungenmetastasektomie sollte offen erfolgen mit der Möglichkeit der Lungenpalpation.	
Level of Evidence 3	[407] , [408] , [409]	
	Konsens	

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad 0	Nur bei kleinen, singulären, günstig gelegenen Lungenmetastasen oder zu diagnostischen Zwecken kann die VATS erfolgen.	
Level of Evidence 3	[410]	
	Konsens	

8.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Eine sekundäre Resektion von Lungenmetastasen nach zielgerichteter Systemtherapie kann erfolgen, wenn dann eine R0-Resektion zu erwarten ist.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Lunge stellt die erste Filterstation für Tumorzellaggregate dar, die aus einem Nierentumor abgeschwemmt werden. Lungenmetastasen haben selbst die Fähigkeit zur lymphogenen und hämatogenen Streuung auch nach reseziertem Nierenzellkarzinom. Die Unterbrechung der Disseminierungskaskade durch komplette Resektion von Lungenmetastasen erscheint vor diesem Hintergrund sinnvoll. Die Prognoseverbesserung durch komplette Metastasektomie und die Chance auf Heilung nach Entfernung alleiniger Lungenmetastasen konnte in retrospektiven Studien gezeigt werden. Alt et al. konnten an 887 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zeigen, dass 86 % der Patienten nach R0-Resektion aller Metastasen einen signifikanten Überlebensvorteil hatten (DSS [disease specific survival] und OS [overall survival] von 4,8 und 4,0 Jahren, 5-Jahres-DSS 49,4 %), verglichen mit 14 % bei nicht komplett metastasektomierten Patienten (DSS und OS von 1,3 und 1,3 Jahren, 5-Jahres-DSS 13,9 %) [402]. Weiterhin war die Prognose nach kompletter Lungenmetastasektomie (5-Jahres-DSS 73,6 %) deutlich besser als nach kompletter Entfernung extrapulmonaler Metastasen (5-Jahres-DSS 32,5 %). Diese Ergebnisse unterstützen das Modell der „Lunge als erster Metastasenfilter“.

Lungenmetastasen werden in 15-40 % synchron mit dem Nierenzellkarzinom diagnostiziert und in 60-85 % metachron [402], [411]. Davon haben $\frac{3}{4}$ mehr als eine Lungenmetastase bei Erstdiagnose [411]. Der natürliche Verlauf nicht behandelter alleiniger synchroner Lungenmetastasen wurde von Oddsson et al. ausgewertet. Sie fanden ein 1- und 5-Jahres-DSS von 40 % und 12,7 % [411].

Im Vergleich dazu zeigen Fallserien nach operativer Metastasektomie von synchronen und metachronen Lungenmetastasen deutlich bessere Ergebnisse: 5-Jahres-OS 36,9 - 49 % [412], [413], [414], [415]. Wichtigstes Ziel der Lungenmetastasektomie ist die R0-Resektion aller Metastasen. Während R0-resezierte Patienten ein 5-Jahres-OS von 41-45 % aufweisen, ist bei R1-oder R2-resezierten Patienten das 5-Jahres-OS 0-22 % [412], [413], [414].

Zahlreiche Prognosefaktoren wurden für die Lungenmetastasektomie beschrieben. Für das Nierenzellkarzinom sind die wichtigsten die Metastasenzahl [402], [412], [413], [414], [415], das krankheitsfreie Intervall [402], [412], [414] und die komplette Resektion [402], [412], [413], [414]. Alle retrospektiven Fallserien zeigen, dass Patienten mit einer oder wenigen Metastasen, einer langen Zeit bis zum Auftreten der Metastasen nach Nephrektomie und ohne intrathorakalen Lymphknotenbefall, die eine komplette Metastasektomie erhalten, die höchste kurative Chance haben (5-Jahres-OS 60 %) [412].

Die Einbeziehung weiterer Prognosefaktoren wie z. B. intrathorakaler Lymphknotenbefall [413], [414], [415], Lymphknotenbefall des Primärtumors [412],[414], Metastasengröße [412], [414] und eines Pleurabefalls durch

Lungenmetastasen [414] erlaubt noch genauer die Patienten zu selektieren, die am meisten von einer operativen Metastasektomie profitieren können. Das Überleben nach Metastasenresektion wird vom Lymphknotenbefall des Primärtumors und seinem Grading beeinflusst [416]. Die Metastasektomie kann mit einer niedrigen Komplikationsrate (4 %-13,8 %) [412], [414], [415], und einer niedrigen Mortalitätsrate (0 %-2,1 %) [412], [413], [414], [415], [417] durchgeführt werden.

Voraussetzungen zur Metastasenresektion:

- Der Primärtumor sollte unter Kontrolle sein
- Weitere extrathorakale Metastasierung nach interdisziplinärer Absprache
- Die Metastasen müssen komplett resektabel sein
- Das allgemeine und funktionelle Operationsrisiko muss vertretbar sein

Operationsindikationen sind:

- Solitäre Metastasen: klassische Operationsindikation, → Differentialdiagnostische Abklärung: Metastase, synchrones Zweitkarzinom (primäres Lungenkarzinom) und benigne Erkrankung
- Multiple Metastasen: prinzipiell keine Kontraindikation, limitierender Faktor verbleibende Parenchymreserve
- Rezidivmetastase: erneute Metastasierung stellt per se keine Kontraindikation dar; im Verlauf sollte immer die Möglichkeit einer erneuten Metastasenresektion geprüft werden, es gelten die Grundsätze der o. g. Voraussetzungen
- Erweiterte Resektionen: bei Brustwandbefall, endobronchialen Tumorwachstum

Chirurgische Technik

Lungenmetastasen sollten parenchymsparend mit einem Sicherheitsabstand von 5-10 mm in alle Richtungen reseziert werden [418]. Dies ist am besten durch Präzisionsresektion mit Stapler oder Laser zu erreichen. Durch Anwendung von Staplern besteht das Risiko eines größeren Parenchymverlustes. Da im Verlauf der Tumorerkrankung häufig weitere hämatogene Metastasen auftreten, verbietet sich die Lobektomie oder Pneumonektomie als Standardeingriff.

Lymphknotendissektion im Rahmen der Metastasenchirurgie

Eine mediastinale und hiläre Lymphknotenmetastasierung kann im Rahmen eines individuellen Heilungsversuchs mit vielversprechendem Langzeitüberleben reseziert werden [405], [406], [413], [415].

Tabelle 40: Retrospektive Studien zur Überlebensrate nach Lungenmetastasektomie

Referenz	Jahr	Datenerhebung	N	5 (10)-J-OS	5 (10)-J-OS (R0)	Letalität
Pfannschmidt J [413]	2002	1985-1999	149	36,9 %	41,5 %	2,1 %
Murthy SC [419]	2005	1986-2001	92	31 %	42 %	0 %
Hoffmann HS [420]	2005	1975-2003	64	33,4	39,9	0 %
Kanzaki R [417]	2011	1973-2008	48	47 % (18 %)	50 %	0 %
Meimarakis G [414]	2011	1986-2006	202	39 % (27 %)	45 % (31 %)	1/202
Kudelin N [415]	2013	1999-2009	116	49 % (21 %)	k. A.	0,9 %

k.A.=keine Angaben; 5(10) J-OS=5 (bzw. 10) Jahres-Gesamtüberleben

Hintergrund Empfehlung 8.7

In einer retrospektiven Analyse mit 122 Patienten konnte ein Lymphknotenbefall sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor ermittelt werden. Das mediane Überleben ohne Lymphknotenbefall betrug 107 Monate, mit Befall 37 Monate ($p=0,003$). Die Länge des Überlebens hing im Weiteren von der Zeit des krankheitsfreien Intervalls ab ($>/< 12$ Monate). Hier ergab sich ein medianes Überleben von 94 vs. 23 Monate ($p < 0,0001$). Daher sollte die Lymphadenektomie Bestandteil der Metastasenresektion sein, um ein akkurateres Staging und damit eine differenziertere weitere Therapieplanung zu ermöglichen [\[405\]](#).

Auch in der Arbeit von Winter et al. mit 110 Patienten bestätigte sich für Patienten mit einem hilären und/oder mediastinalen Lymphknotenbefall ein signifikant schlechteres Überleben (19 vs. 102 Monate, $p < 0,001$). In einer matched-pair-Analyse zeigte sich, dass die Lymphknotenresektion aber einen positiven Einfluss auf das Überleben hatte [\[406\]](#).

Hintergrund Empfehlung 8.8

Parsons et al. berichteten über eine retrospektive Auswertung von 34 ihrer Patienten, bei denen insgesamt 41 pulmonale Metastasenresektionen erfolgten. Präoperativ wurde ein Spiral-CT durchgeführt. Hiermit konnte die Detektionsrate der Metastasen gegenüber einem konventionellen CT verbessert werden. Die Operation erfolgte offen. Intraoperativ wurde die Lunge manuell durchpalpiert. Es sollte analysiert werden, ob durch die Palpation die Detektionsrate gegenüber dem Spiral-CT höher war. Es zeigte sich, dass durch die Palpation bei 9/41 Patienten (22 %) weitere Befunde entdeckt wurden, die im Spiral-CT nicht nachgewiesen worden waren. Mit diesem waren 69 von insgesamt 88 operativ entfernten Herden festgestellt worden. Somit lag die Sensitivität des Spiral-CTs nur bei 78 %, und es bestätigte sich, dass die intraoperative Palpation der Lunge notwendig ist [\[407\]](#).

Cerfolio et al. führten eine vergleichbare Untersuchung prospektiv durch. In diese Studie gingen 152 Patienten ein, davon hatten 19 Patienten Metastasen eines

Nierenzellkarzinoms in der Lunge. Diese hatten im Vorfeld ein Spiral-CT, in den meisten Fällen in Form eines PET-CTs, erhalten. 51 intraoperativ entfernte Befunde waren in der präoperativen Bildgebung nicht sichtbar, konnten aber palpiert werden. 30 dieser Befunde (59 %) erwiesen sich histologisch als maligne [408].

Eckardt et al. publizierten Daten von 89 konsekutiven Patienten, bei denen radiologisch Lungenherde festgestellt worden waren. Die Patienten unterzogen sich einem Video-assistierten thorakalen Eingriff (VATS) mit digital geführter Palpation der Lunge. Anschließend erfolgte durch ein zweites Team eine offene Thorakotomie ebenfalls mit intraoperativer Durchpalpation der Lunge. Im CT hatte man präoperativ 140 Befunde gesehen. Bei der VATS konnten 122 Befunde (87 %) palpiert werden. Bei der offenen Operation wurden 189 Befunde palpatorisch gefunden und entfernt, so dass dies 67 Herde mehr waren als mittels der digitalen Palpation im Rahmen der VATS [409].

Hintergrund Empfehlung 8.9

Greenwood et al. führten eine systematische Literatursuche zur Frage durch, ob eine Thorakotomie gegenüber einem thorakoskopischen Vorgehen (VATS) zur Resektion von Lungenmetastasen Vorteile bringt. Die Analyse konnte zeigen, dass bei der VATS die Patienten eine kürzere Zeit ihre Drainage behielten, weniger Komplikationen aufwiesen und schneller das Krankenhaus verlassen konnten. Einen Einfluss auf das Überleben hatte der gewählte Zugangsweg nicht [410]. Die Autoren kommen allerdings zu dem Schluss, dass den ausgewerteten retrospektiven Fallserien ein erheblicher Selektions-Bias zugrunde liegt, der eine Interpretation für das eine oder andere Verfahren nicht zulässt. Beispielsweise wurden subpleurale Metastasen per VATS reseziert und intermediäre und zentrale Metastasen offen entfernt und dann die Zugangswege mit ihrem prognostischen Einfluss verglichen. Nachgewiesen wurde in der offenen Metastasektomie zudem ein ca. doppelt so großer Sicherheitsabstand zwischen Metastase und Klammernahreihe (8 vs. 4 mm) wie nach VATS-Resektionen.

Stereotaktische Behandlung von Lungenmetastasen

Die größte Arbeit zur stereotaktischen Behandlung von Lungenmetastasen (n=117) wurde von Wersäll et al. publiziert. Die lokale Kontrollrate betrug mindestens 92 % nach 5x 5 Gy bis 2x 16 Gy in Abhängigkeit von der Lokalisation. 8 % der Patienten waren aus verschiedenen Gründen nicht auswertbar, so dass sie als lokales Versagen gerechnet wurden (daher 92 und nicht 100 % lokale Kontrolle) [395]. Weitere Publikationen, welche Lungenmetastasen enthielten und welche die hohen Ansprechraten bestätigen, sind in [Kapitel 8.2](#) bereits erwähnt.

Folglich zeigt sich auch in diesem Organsystem die Wirksamkeit lokal-ablativer Strahlendosen. Generell ist im Falle einer nicht ausreichenden funktionellen Lungenreserve oder medizinisch-internistischer Inoperabilität die hochdosierte Körperstereotaxie ein nicht-invasives Verfahren, das eine lokale Tumorkontrolle zwischen 44 % und 90 % und damit einen kurativen Therapieansatz ermöglicht. Die gleichen günstigen prognostischen Faktoren (solitäre Läsionen, langes krankheitsfreies Intervall), die bei der Metastasektomie eine Rolle spielen, rechtfertigen daher die hochdosierte Radiotherapie [65], [395], [396], [397], [398], [401].

8.3.2 Knochenmetastasen

Knochenmetastasen stellen nach den Lungenmetastasen die zweithäufigste Metastasenlokalisation beim Nierenzellkarzinom dar. Anlass zu lokaltherapeutischen

Maßnahmen ist die Symptomatik (Fraktur, drohende Fraktur, Querschnitt) wie aber auch eine kurative Option.

Althausen beschrieb als einer der Ersten 1997 seine Ergebnisse an 38 Patienten. Die Gruppe wählte einen eher aggressiven therapeutischen Ansatz und erzielte damit ein Gesamtüberleben von 39 % nach 5 Jahren. Positiv wirkten sich später Metastasierungszeitpunkt, ein solitärer Befund und eine periphere Lokalisation (Extremitäten) der Läsionen aus [421].

Kollender et al. operierten 56 Knochenfiliae bei 45 Patienten. Indikationen waren Frakturgefährdung, Schmerzen bzw. eine kurative Intention bei solitären Befunden. In 29 Fällen erfolgte eine Exzision im Gesunden (R0), in 25 Fällen eine marginale Resektion (ggf. R1), 2x eine Amputation. Es traten keine schwerwiegenden intra- oder postoperativen Komplikationen auf, insbesondere keine schweren Blutungen, Wundinfektionen, Nervenschädigungen oder thromboembolischen Ereignisse. Eine deutliche Verbesserung der Schmerzen konnte bei 91 % der Patienten erzielt werden, ein gutes funktionelles Ergebnis wiesen 89 % auf. Im Verlauf kam es zu 4 Lokalrezidiven (7 %). 22 Patienten (49 %) überlebten mehr als 2 Jahre, 17 Patienten (38 %) mehr als 3 Jahre. Wurde eine komplette Metastasenresektion erreicht, so überlebten 73 % mehr als 3 Jahre. Die Autoren empfehlen deshalb, wann immer möglich, die weitere Resektion der Läsionen [422].

Lin et al. berichteten über die Operation von 368 Knochenmetastasen bei 295 Patienten. Neben Kürettage und stabilisierenden Maßnahmen sowie in wenigen Fällen einer Amputation erfolgte in 117 Fällen eine En-bloc-Resektion. Das Überleben der Gesamtgruppe nach einem und 5 Jahren betrug 47 und 11 %. Als günstiger prädiktiver Faktor erwies sich die komplette Resektion eines solitären Befundes (5-Jahres-Überleben 35 %). Prognostisch vorteilhaft war die Histologie eines klarzelligen Karzinoms. Der Tumorgrad hatte keine Bedeutung [423].

In einer Auswertung von Szendroi et al. an 65 Patienten mit Knochenmetastasen erwiesen sich ein spätes Auftreten der Knochenmetastasen, solitäre Befunde mit niedrigem Fuhrmann-Grad sowie die komplette Resektion als günstig für das Überleben. Nach kompletter Resektion eines solitären Befundes betrug das 5-Jahres-Überleben auch hier 35 %. Lagen multiple Metastasen vor oder konnte keine komplette Resektion erzielt werden, überlebte kein Patient 5 Jahre [424].

Jung et al. werteten den Verlauf von 99 Patienten aus. Davon hatten 26 % solitäre Knochenfiliae, 48 % multiple Knochenfiliae und 26 % auch Metastasen in anderen Organsystemen [425]. Bei der Hälfte der Patienten bestand eine synchrone Metastasierung zur Entdeckung des Primärtumors. Bei der anderen Hälfte traten die Metastasen im Durchschnitt nach 33 (Range 1-231) Monaten auf. Bei der Behandlung der ossären Filiae war bei 9 Patienten eine komplette Resektion möglich, bei 37 Patienten erfolgte eine intraläsionale Resektion mit Stabilisierung, bei 53 Patienten war kein operatives Vorgehen möglich. Bei den operierten Patienten kam es zu keinen schwerwiegenden intra- oder postoperativen Komplikationen. Das Überleben der Gesamtgruppe nach 1, 2, 3 und 5 Jahren betrug 49 %, 35 %, 26 % und 14 %. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 24 Monaten. Von den Patienten mit metachroner Metastasierung lebten nach 5 Jahren noch 14 %, bei synchroner Metastasierung kein Patient mehr, wobei der Unterschied nicht signifikant war ($p=0,35$). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich aber beim Vergleich solitäre vs. multiple Metastasen im 5-Jahres-Überleben mit 38 % vs. 7 % ($p < 0,001$). Ein ebenfalls signifikanter Unterschied zeigte sich für Patienten, die nephrektomiert waren, mit einem 5-Jahres-Überleben von 22 % vs. 0 % (p

< 0,001). Bei 8 Patienten mit Z. n. Nephrektomie und kompletter Resektion einer solitären Filia betrug das krankheitsspezifische Überleben 100 % [425].

In der größten deutschen Studie an 101 operativ versorgten Patienten mit Knochenmetastasen (1980-2005) zeigten sich ein 5-Jahres- und 10-Jahres-Gesamtüberleben von 40 % und 28 % trotz des eher historischen Kollektivs, wenn es gelang, die Patienten operativ tumorfrei zu bekommen. Konnte dies nicht erreicht werden, überlebten weniger als 10 % der Patienten die ersten 5 Jahre [426].

Während Befunde an den großen Röhrenknochen im Vergleich einfach zu reseziere sind, stellt sich die Situation bei Befall des Achsenskeletts schwieriger dar. Ulmar et al. berichteten über die Operation von Wirbelsäulenmetastasen bei 37 Patienten. Die Indikation bestand aufgrund von Instabilität und spinaler Kompression oder therapierefraktärer Schmerzen. In 11 Fällen erfolgte die kombinierte Spondylodese mit Wirbelkörperersatz, in 26 Fällen die alleinige dorsale Instrumentierung. Hier zeigte sich eine hohe perioperative Komplikationsrate mit 59,5 %. Die 30-Tage-Letalität betrug 10,8 % (n=4). Todesursachen waren eine perioperative Tumormassenblutung, eine fulminante Lungenembolie, ein Herz-Kreislauf-Versagen und eine respiratorische Insuffizienz. Die Schmerzen konnten bei 24 Patienten (65 %), die neurologische Situation bei 7 Patienten (19 %) verbessert werden. 15 Patienten (40,5 %) wurden postoperativ mittels Immun-/Chemotherapie und/oder Bestrahlung nachbehandelt. Dies wirkte sich günstig auf das Überleben aus: mit Nachbehandlung im Median 17,2 Monate, ohne Nachbehandlung 3,8 Monate. Das mittlere Überleben für die Gesamtgruppe betrug 13,6 Monate. Die postoperative Überlebenschance nach 1, 5 und 10 Jahren betrug 35 %, 5 % und 0 %. In der univariaten Analyse zeigten sich der Karnofsky-Index, der Frankel-Score, der Broca-Index und das Intervall zwischen Primärdiagnose und Metastasierung als signifikant für das Überleben. In der multivariaten Analyse bestand für keinen der Faktoren mehr eine Bedeutung [427].

In der Publikation von Jackson et al. über 107 Operationen an der Wirbelsäule verringerte sich zwar der Schmerz mit 89 % und die neurologische Symptomatik verbesserte sich mit 65 % bei deutlich mehr Patienten, das mediane Überleben lag aber ebenfalls nur bei 12,3 Monaten [428].

Gelingt an der Wirbelsäule aber eine weite Resektion, was naturgemäß nur bei selektiven Indikationen erfolgen kann, so ist selbst dieser aufwendige und komplikationsreichere Eingriff prognostisch zu rechtfertigen [429].

In allen zitierten Studien wird klar, dass eine weite Resektion der Metastasen, soweit sie technisch machbar und den Patienten zumutbar ist, die Prognose erheblich verbessert und auch lokale Komplikationen durch ein Lokalrezidiv mit Versagen der gewählten Rekonstruktion/Osteosynthese vermeidet. Insofern sollte eine Knochenmetastasierung stets die Frage nach sich ziehen, ob ein resezierendes Vorgehen möglich wäre und inwieweit ggf. weitere Läsionen mit reseziert werden könnten. Nach einer operativen Entfernung von Knochenmetastasen sollte eine postoperative Radiotherapie wegen der möglichen Kontamination des Operationsgebietes und der häufig inkompletten Resektion folgen [430].

Die Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen eines Nierenzellkarzinoms mittels körperstereotaktischer Technik (SBRT) wird seit einigen Jahren vermehrt eingesetzt, da das Therapieansprechen auf eine konventionelle Bestrahlungsdosis schlechter ist als bei radiosensitiveren Histologien. Die Körperstereotaxie erlaubt eine dosisintensivierte Bestrahlung der Wirbelsäulenmetastasen bei gleichzeitiger Schonung des

strahlensensiblen Rückenmarks. Dies wird durch die Kombination der Hochpräzisions-Bestrahlungstechniken intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) erreicht. Die SBRT wird überwiegend dann angewendet, wenn aufgrund einer oligometastasierten Erkrankung mit längerer Lebenserwartung eine dauerhafte Schmerz- und/oder lokale Tumorkontrolle angestrebt wird.

Gerszten et al. beschrieben eine retrospektive Serie von 48 Patienten, die mittels Radiochirurgie an 60 Wirbelsäulenmetastasen behandelt wurden. Die mittlere Bestrahlungsdosis betrug 20 Gy, die in einer einzigen Bestrahlungssitzung appliziert wurde. Bei keinem der Patienten ist eine radiogene Myelopathie aufgetreten. Wenn die Patienten aufgrund von Schmerzen mittels SBRT behandelt wurden, trat eine Schmerzlinderung bei 89 % der Patienten ein. Eine radiologisch verifizierte lokale Tumorkontrolle wurde bei 7/8 Patienten erzielt, wenn die Behandlungsindikation eine radiologische Tumorprogression gewesen war [\[431\]](#).

Nguyen et al. beschrieben eine retrospektive Behandlungsserie, in der bei 48 Patienten insgesamt 55 Wirbelsäulenmetastasen mittels SBRT (1x 24 Gy, 3x 9 Gy, 6x 5 Gy) behandelt wurden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten wurde eine 1-Jahres-lokale Tumorkontrolle bei 82 % der Fälle beobachtet. Es wurden keine Grad-3- bis Grad-5-Nebenwirkungen beschrieben [\[432\]](#).

Balagamwala et al. berichten über 47 Patienten und 88 Läsionen, die alle mit einer Radiochirurgie (median 1x 15 Gy) behandelt wurden. Das mediane Überleben betrug 8,3 Monate und die mediane Zeit bis zu einem radiologischen Tumorprogress betrug 27 Monate. Lediglich ein Patient erlitt eine Grad-III-Nebenwirkung (Nausea). Nach 14 % der Bestrahlungen entwickelte sich eine Kompressionsfraktur der metastatisch befallenen und bestrahlten Wirbelkörper [\[433\]](#).

Thibault et al. erfassten ein prospektiv erhobenes Kollektiv von 37 Patienten und 71 Wirbelsäulenmetastasen. Die Patienten wurden mit median zwei Fraktionen und einer medianen Gesamtdosis von 24 Gy behandelt. Bei 15 % der Behandlungen handelte es sich um eine Re-Bestrahlung. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,3 Monaten betrug das 1-Jahresüberleben 64 % und die lokale Tumorkontrolle 83 %. Eine oligometastatische Erkrankung war in der multivariaten Analyse mit längerem Gesamtüberleben assoziiert. Nach einem Jahr wurden bei 18 % der Behandlungen Wirbelsäulen-Kompressionsfrakturen beobachtet, dabei handelte es sich in 2/3 Fällen um eine Progression einer bereits vorher bestehenden Fraktur. Das Risiko für Kompressionsfrakturen hängt auch von Dosiswahl und Fraktionierungskonzept ab [\[434\]](#).

Sellin et al. untersuchten prognostische Faktoren nach SBRT von 37 Patienten, die überwiegend mittels Radiochirurgie (1x 24 Gy) behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 16,3 Monate. Ein lokales Rezidiv nach SBRT, das Intervall zwischen Primärdiagnose und Metastasierung, der Allgemeinzustand, das Vorhandensein von neurologischen Ausfällen bedingt durch eine metastatische Rückenmarkskompression und die metastatische Gesamtsituation waren in der multivariaten Analyse mit dem Gesamtüberleben korreliert [\[435\]](#).

Hunter et al. verglichen in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse konventioneller Bestrahlung (n=34) und von SBRT (n=76; Radiochirurgie mit 1x 8-16 Gy) bei schmerzhaften Wirbelsäulenmetastasen. Eine Schmerzlinderung wurde nach konventioneller Bestrahlung bei 68 % und nach SBRT bei 62 % der Patienten beschrieben ($p > 0,05$); eine vollständige Schmerzfreiheit wurde dagegen häufiger nach SBRT

beobachtet: 33 % vs. 12 % ($p=0,01$). Die Dauer des Therapieansprechens betrug 1,7 Monate nach konventioneller Bestrahlung und 4,8 Monate nach SBRT ($p=0,095$) [436].

Zusammenfassend können in Analogie zu den Erfahrungen mit einer stereotaktischen Radiotherapie bei neurologischen Strukturen [437], extrakraniell ebenso hohe Bestrahlungsdosen verabreicht werden, die eine dauerhafte oder länger andauernde lokale Tumorkontrolle bei Nierenzellkarzinometastasen ermöglichen. [65], [399], [401], [431], [438], [439], [440].

Trotz der intensivierten Radiotherapie wurden aber im Laufe der Zeit noch in 12-15 % Rezidive beobachtet.

8.3.3 Hirnmetastasen

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und intrakranieller Oligometastasierung soll die Indikation für eine stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden.	
Level of Evidence 3	[441]	
	Starker Konsens	

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 3	[442] , [443]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Prognosescores für die Beurteilung von Patienten mit Hirnmetastasen

Hirnmetastasen treten bei 5-10 % der Nierenzellkarzinompatienten auf mit einer 5-Jahres-Kumulativrate von 9.8 % [\[441\]](#). Für die Behandlungsentscheidungen bei Patienten mit Hirnmetastasen existieren mehrere Prognosescores. Die wichtigsten RPA- und GPA-Index werden im Folgenden kurz vorgestellt:

Bei der RPA (Recursive Partition Analysis) Klassifikation der RTOG von Gaspar et al. werden folgende Prognosegruppen beschrieben [\[444\]](#), [\[445\]](#) (siehe [Tabelle 41](#)).

Tabelle 41: RPA-Klassen und Prognoseschätzung nach Gaspar et al.

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

Da die RPA-Klassen bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen das Überleben potenziell überschätzen [446], wurde kürzlich ein weiterer Score definiert. Es handelt sich um den GPA (graded prognostic assessment) oder Sperduto-Index [447]. Der GPA-Index basiert auf 1960 Patientendaten (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 42: GPA-/Sperduto-Index für Summenscorebildung

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

Die Summe der Punkte korrespondiert mit dem Überleben (siehe [Tabelle 43](#)).

Tabelle 43: GPA-/Sperduto-Index und Prognose

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

Für das Nierenzellkarzinom sind die signifikanten prognostischen Faktoren der Karnofsky-Performance Index und die Anzahl von Hirnmetastasen [448]. Das mediane Überleben von unbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen beträgt einen Monat, mit Kortikosteroiden 2 Monate und nach Behandlung mit Ganzhirnradiatio 3-6 Monate (siehe Kapitel 8.3.3). In den Publikationen, in denen spezifisch das Nierenzellkarzinom [439], [449], [450] untersucht wurde, präsentierten sich 70-80 % der Patienten in der RPA-Klasse 2. Lediglich 4-14 % präsentieren sich in der günstigen RPA-Klasse 1, 16-18 % in der Klasse 3. Das Überleben von Nierenzellkarzinompatienten mit symptomatischen Hirnmetastasen nach Ganzhirnradiatio liegt im Median bei 4,4 Monaten und ist damit nicht schlechter als bei anderen Tumorentitäten [451].

Entsprechend des Sperduto-Scores sollten lokal-kurativ intendierte Methoden (Stereotaxie oder Chirurgie+/-Radiotherapie) mit hoher lokaler Kontrolle spätestens ab 3 Punkten angeboten werden, da hier die Überlebenszeit länger als ein halbes Jahr ist und die lokale Kontrolle dann zunehmend an Bedeutung für Symptombefreiheit und Lebensqualität gewinnt. Auch bei niedrigerer Punktzahl sollte die lokal-kontrollierende Therapie diskutiert werden, wenn durch eine Radiochirurgie oder einen neurochirurgischen Eingriff eine Ganzhirnbestrahlung vermieden werden kann, wodurch bereits im kurzfristigen Verlauf von 3-4 Monaten eine Verbesserung der Lebensqualität oder Neurokognition erreicht wird.

Ganzhirnbestrahlung alleine versus Kombination von Neurochirurgie oder Radiochirurgie mit Ganzhirnbestrahlung

Patienten mit limitierter Anzahl an Hirnmetastasen in gutem Allgemeinzustand profitieren zusätzlich zu der Ganzhirnbestrahlung von der vorherigen neurochirurgischen Entfernung bzw. der radiochirurgischen Abtötung der Metastase. Bei der Radiochirurgie wird die Hirnmetastase mit einer hohen Bestrahlungsdosis (18 – 25 Gy) mit großer Präzision in einer einmaligen oder wenigen Fraktionen behandelt. Die Radiochirurgie kann mit einem Leksell-Gamma-knife® oder mit einem speziell hierfür ausgerüsteten Linearbeschleuniger (Stereotaxie) durchgeführt werden.

In drei randomisierten Studien wurde der Stellenwert einer neurochirurgischen Exstirpation einer singulären Hirnmetastase zusätzlich zu einer Ganzhirnbestrahlung untersucht [452], [453], [454]. Die Strahlendosis der Ganzhirnbestrahlung variierte zwischen 20 x 2Gy [453], 12 x 3Gy [454], und 10 x 3Gy [452]. In zwei von drei Studien konnte durch die operative Entfernung eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden, 40 Wochen versus 15 Wochen [454], und 10 Monate versus 6 Monate

[453], nicht jedoch in der Studie von Mintz et al. [453], mit 5,6 Monate versus 6,3 Monate.

Ähnliche Daten liegen für die Radiochirurgie vor. In die RTOG 9508 Studie wurden Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen und einem KPS ≥ 70 eingeschlossen und zwischen Ganzhirnbestrahlung alleine mit $15 \times 2,5\text{Gy}$ und Ganzhirnbestrahlung gefolgt von einer Radiochirurgie randomisiert [455]. Die Radiochirurgie verwendete ein Größenadaptiertes Bestrahlungskonzept mit $1 \times 24\text{Gy}$ bei Metastasen-Durchmesser $\leq 2\text{cm}$, $1 \times 18\text{Gy}$ bei Metastasen-Durchmesser $2\text{cm} < x \leq 3\text{cm}$ und $1 \times 15\text{Gy}$ bei Metastasen-Durchmesser $3\text{cm} < x \leq 4\text{cm}$. Im Gesamtkollektiv verbesserte die Radiochirurgie das radiologische Ansprechen nach 3 Monaten sowie die lokale Tumorkontrolle nach einem Jahr was nach 6 Monaten eine Verbesserung des Performance Status sowie eine Reduktion des Steroidverbrauches bedingte. Im Gesamtkollektiv wurde keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt sondern lediglich in der Subgruppe der Patienten mit RPA Klasse I. Eine sekundäre Analyse unter Verwendung der GPA Klassifikation zeigte einen Überlebensvorteil von 21 Monaten versus 10,3 Monaten bei Patienten mit einem GPA von 3,5 bis 4 [456].

Es existiert kein randomisierter Vergleich zwischen Operation und Radiochirurgie von Hirnmetastasen. Muacevic et al. verglichen in einer randomisierten Phase III Studie eine alleinige GammaKlinge Radiochirurgie mit einer Metastasenresektion gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung [457]. Ausschließlich Patienten mit singulärer Hirnmetastase $\leq 3\text{cm}$ und KPS von einem ≥ 70 wurden randomisiert. Die Studie musste wegen schlechter Rekrutierung frühzeitig abgeschlossen werden ($n=64$). Es zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben, neurologischer Sterberate und lokaler Kontrolle; nach alleiniger Radiochirurgie kam es allerdings zu vermehrten distanten Hirnmetastasen. Die Toxizität war im Kombinationsarm höher im Vergleich zur Radiochirurgie.

Die retrospektive Studie von Elaimy et al. analysierte die verschiedenen Therapieverfahren bei Hirnmetastasen. Die Studie umfasste 275 Patienten mit verschiedenen Primärtumordiagnosen, wobei es sich nur in 9 Fällen um ein Nierenzellkarzinom handelte [458]. An Behandlungsverfahren gingen die Ganzhirnbestrahlung, die Radiochirurgie, die offene Resektion und Kombinationen der Verfahren ein. In der multivariaten Analyse war das Überleben nach Radiochirurgie signifikant besser im Vergleich zu Ganzhirnbestrahlung ($p < 0,001$), sowie die offene Resektion in Kombination mit Radiochirurgie im Vergleich zu SRS alleine ($p = 0,02$). Kein signifikanter Unterschied ergab sich für den Vergleich von alleiniger SRS und Resektion kombiniert mit WBRT, was den Ergebnissen der Studie von Muacevic et al. entspricht.

Die Ergebnisse aller oben beschriebenen Studien werden von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom dominiert, das zu den Tumoren mit geringerer Strahlensensibilität zählt. Folglich sind die Effekte einer alleinigen niedrig-dosierten Ganzhirnbestrahlung limitiert und erklären den Vorteil einer lokalen Therapieintensivierung mittels Radiochirurgie oder Neurochirurgie. Die Ergebnisse sollten daher gut auf die Situation des Nierenzellkarzinoms übertragbar sein, das ebenfalls als geringer strahlensensibel gilt. Randomisierte Studien spezifisch für Hirnmetastasen existieren nicht.

Radiochirurgie oder Neurochirurgie alleine ohne Ganzhirnbestrahlung

Ob eine Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur lokalen Strahlentherapie oder Neurochirurgie notwendig ist wurde in drei randomisierten Studien überprüft.

Aoyama et al. randomisierten 132 Patienten mit 1-4 Hirnmetastasen, jede maximal 3cm im Durchmesser, zu alleiniger Radiochirurgie mit 1 x 18 - 25Gy oder Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3Gy gefolgt von Radiochirurgie [459]: nach Ganzhirnbestrahlung wurde die Radiochirurgie Bestrahlungsdosis um 30% reduziert. Nur 7-8% der Patienten hatten ein Nierenzellkarzinom. Die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung verbesserte die lokale Kontrolle der behandelten Hirnmetastasen von 72,5% auf 88,7% nach einem Jahr und reduzierte gleichzeitig das Auftreten von neuen Hirnmetastasen von 63,7% auf 41,5%. Allerdings hatte die Ganzhirnbestrahlung keinen Einfluss auf die neurologische Sterberate sowie insbesondere keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, welches median 7,5 Monate sowie median 8 Monate nach Kombinationsbestrahlung sowie nach alleiniger Radiochirurgie betrug. Neurokognitive Defizite vor der Therapie waren signifikant mit dem Volumen der Hirnmetastasen korreliert. Obwohl die Ganzhirnbestrahlung keinen signifikanten Effekt auf die Neurokognition hatte, wurde nach alleiniger Radiochirurgie eine stabile Neurokognition nach ca. 13 Monaten beobachtet, während es nach Ganzhirnbestrahlung und Radiochirurgie nach 24 Monaten zu einer kontinuierlichen Verschlechterung kam [460].

Chang et al. untersuchten in einer randomisierten Studie die Neurokognition nach alleiniger Radiochirurgie versus Ganzhirnbestrahlung gefolgt von Radiochirurgie [461]. Nach der Rekrutierung von 58 Patienten wurde die Studie vorzeitig geschlossen, da nach Kombinationsbestrahlung ein zu hohes Risiko für Neurokognitive Defizite beobachtet wurde. Nach vier Monaten war die Merkfähigkeit im Kombinationsarm bei 52% der Patienten verschlechtert, was signifikant häufiger war als bei 24% der Patienten nach alleiniger Radiochirurgie.

In der größten Studie von Kocher et al. wurden 359 Patienten zwischen Neurochirurgie oder Radiochirurgie alleine und einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung randomisiert [442]. Nur 8% der Patienten hatten ein Nierenzellkarzinom. Eingeschlossen wurden Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen und einem WHO Performance Status von 0 - 2. Analog zu den beiden obigen Studien verbesserte die Ganzhirnbestrahlung die lokale Metastasenkontrolle und verhinderte das Auftreten von neuen Hirnmetastasen. Dies führte aber zu keiner Verbesserung des Überlebens mit einem Performance Status ≥ 2 , median 10 Monate nach alleiniger lokaler Metastasentherapie und 9,5 Monate nach zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung. Auch wurde das Gesamtüberleben nicht durch die Ganzhirnbestrahlung beeinflusst (10,7 Monate versus 10,9 Monate).

Sahgal et al. berichteten über eine Meta-Analyse der drei obigen Studien, basierend auf Patienten-individuellen Daten [462]. Nur radiochirurgisch behandelte Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Für Patienten ≤ 50 Jahre alt wurde ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach alleiniger Radiochirurgie beschrieben als nach zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung.

Die Erfahrungen der alleinigen Radiochirurgie scheinen gut auf Patienten mit Nierenzellkarzinom übertragbar zu sein. Kano et al. berichteten über 158 konsekutive Patienten mit Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms, die mittels alleiniger Gamma Knife Radiochirurgie behandelt wurden [463]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,2 Monate und eine lokale Kontrolle der bestrahlten Hirnmetastasen wurde nach einem Jahr in 92% der Patienten beobachtet.

Zusammenfassend verbessert die Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Radiochirurgie oder Neurochirurgie die lokale Metastasenkontrolle und verhindert das Auftreten von neuen Hirnmetastasen, ohne dabei aber das Gesamtüberleben oder das Überleben in gutem Performance Status zu verbessern. Die Neurokognition scheint bereits im

kurzfristigen Verlauf nach 4 Monaten durch eine Ganzhirnbestrahlung beeinträchtigt zu werden. Bei limitierter cerebraler Metastasierung (1 – 4 Hirnmetastasen) sollte daher auf eine Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden. Die Patienten sollten dann in engmaschiger Nachsorge (kraniales MRT alle 2-3 Monate) bleiben, um neue Hirnmetastasen frühzeitig zu erkennen und entsprechende Salvage Therapien durchzuführen. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass nach alleiniger Radiochirurgie ohne Ganzhirnbestrahlung auch bei 5-10 kleinen Hirnmetastasen ein ähnlich gutes Überleben erzielt wird wie nach Radiochirurgie von 2-4 Hirnmetastasen [464].

Postoperative Bestrahlung der Resektionshöhle

Nach alleiniger neurochirurgischer Metastasenextirpation kommt es in bis zu 59% der Patienten zu einem lokalen Rezidiv der Metastasen [442]. Eine lokale Bestrahlung der Resektionshöhle, fraktioniert stereotaktisch oder radiochirurgisch, könnte eine Alternative zur Ganzhirnbestrahlung sein, ohne das Risiko neurokognitiver Toxizität.

In einer prospektiven Phase II Studie an 49 Patienten (50 Läsionen) wurden 39 Patienten (40 Läsionen) postoperativ mittels Radiochirurgie behandelt [465]. Die Bestrahlungsdosis variierte zwischen 15 – 22Gy. Insgesamt wurde bei 22% der Läsionen nach 12 Monaten ein Lokalrezidiv beobachtet, signifikant häufiger in der Kohorte ohne postoperative Radiochirurgie (50%) im Vergleich zu bestrahlten Kohorte (15%). Insgesamt 17,5% der bestrahlten Patienten entwickelten eine Radionekrose.

Zahlreiche retrospektive Studien berichten ähnliche vielversprechende lokale Kontrollraten nach postoperativer Bestrahlung der Resektionshöhle [466], [467], [468], [469]. Insbesondere bei der Bestrahlung von größeren Resektionshöhlen könnte eine fraktionierte stereotaktische Bestrahlung ein günstigeres Sicherheitsprofil haben und niedrigere Raten an Radionekrosen verursachen [470], [471], [472].

Ob die verbesserte lokale Kontrolle durch eine Bestrahlung der Resektionshöhle die Lebensqualität und / oder Gesamtüberleben verbessert bleibt zu überprüfen.

Kombination von systemischer Therapie und Strahlentherapie

Zur Kombination von Strahlentherapie mit einem Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) existieren keine prospektiven Daten.

In einer retrospektiven Studie der University of Rochester wurden 25 Patienten mit Hirnmetastasen eines Nierenzell Karzinoms untersucht und mittels Ganzhirnbestrahlung, Radiochirurgie oder deren Kombination behandelt [473]. 7 Patienten wurden simultan zur Radiotherapie mit einem TKI behandelt, was keinen Einfluss auf lokale Tumorkontrolle oder Überleben hatte im Vergleich zur Therapie ohne simultane TKI-Gabe.

Staeher et al. untersuchten 106 Patienten mit spinal (n=55) oder cerebral (n=51) metastasiertem Nierenzellkarzinom, die mit Sorafenib oder Sunitinib simultan zur Radiochirurgie behandelt wurden [474]. Es wurden keine Grad III Nebenwirkungen der Radiochirurgie beobachtet; jeweils 3 Patienten entwickelten eine Grad 2 Tumorableitung oder einen Grad 2 Krampfanfall. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,7 Monaten konnte eine lokale Tumorkontrolle in 98 % der Patienten beobachtet werden und das mediane Gesamtüberleben betrug 11,1 Monate im Kollektiv der Patienten mit Hirnmetastasen.

Verma et al. berichteten über 81 Patienten mit cerebral metastasiertem Nierenzell Karzinom, von welchen etwa jeweils die Hälfte mit bzw. ohne TKI behandelt worden waren. Der Zeitpunkt der TKI-Behandlung war nicht spezifiziert. Die Mehrzahl der Patienten (n=34) wurde mittels alleiniger Radiochirurgie behandelt, bei 13 Patienten wurde eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt und bei 33 Patienten erfolgte keinerlei Lokalthherapie. Im Gesamtkollektiv betrug das mediane Überleben lediglich 5,4 Monate. In der Kohorte, in der eine TKI-Therapie erstmals erst nach Diagnose der Hirnmetastasen angesetzt wurde, konnte ein Gesamtüberleben von 23,6 Monaten erzielt werden.

Zusammenfassend gibt es keine eindeutigen Hinweise auf synergistische Effekte einer simultanen TKI-Therapie und Strahlentherapie, Ganzhirnbestrahlung und / oder Radiochirurgie. Ebenso scheint die simultane Therapie aber auch keine gesteigerten Nebenwirkungen und Toxizitäten zu verursachen. Bei hohem Druck durch extracerebrale Metastasierung und gleichzeitiger Hirnmetastasierung kann daher die TKI-Therapie ohne Unterbrechung für die cerebrale Strahlentherapie fortgesetzt werden. Umgekehrt kann bei im Vordergrund stehender Hirnmetastasierung die Systemtherapie für die lokale Strahlentherapie pausiert werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend verbessert die lokale Therapie-Intensivierung mittels Radiochirurgie oder Neurochirurgie zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung das Gesamtüberleben bei Patienten mit singulärer Metastase und gutem KPS. Bei kleineren Metastasen ist die Radiochirurgie isoeffektiv und weniger toxisch im Vergleich zur neurochirurgischen Resektion. Bei größeren Metastasen (> 3,5 - 4 cm) mit z.B. midline shift und bei schneller Symptomprogression sollte die neurochirurgische Entfernung angestrebt werden [475]. Bei limitierter Metastasierung (1-4 Hirnmetastase) verbessert eine Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Radiochirurgie oder Neurochirurgie nicht das Gesamtüberleben bei jedoch verschlechterter Neurokognition nach einem Jahr. Daher sollte sie erst als Salvage Therapie bei Auftreten multiplen Hirnmetastasen angewendet werden [442], [443], [462], [476].

8.3.4 Lebermetastasen

Auch Lebermetastasen kommen selten isoliert vor.

Thelen et al. führten bei 31 Patienten eine Resektion von Lebermetastasen durch. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben erreichte 82 %, 54 % und 39 %. In einer Multivarianzanalyse waren freie Resektionsränder der einzig signifikante Prognosefaktor [477].

In einer holländischen Studie wurde über die Resektion von Leberfiliae bei 33 Patienten berichtet. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben betrug 79 %, 47 % und 43 %. Ein metachrones Auftreten und eine R0-Resektion waren günstige prognostische Faktoren [478].

Stahler et al. berichteten über 88 Patienten mit Leberfiliae, von denen sich 68 einer Resektion unterzogen. Im Median wurden 2 Befunde (1-30) reseziert. 79 % der Gesamtgruppe erhielten zudem eine systemische Therapie. Das 5-Jahres-Überleben war signifikant besser in der Resektionsgruppe: 62 % vs. 29 % mit einem medianen Überleben von 142 vs. 27 Monate (p=0,003). Das mediane Überleben bei metachroner Metastasierung betrug 155 Monate. Patienten mit einer synchronen Metastasierung profitierten nicht von der Resektion [479].

Die gleichen günstigen prognostischen Faktoren (solitäre Läsionen, langes krankheitsfreies Intervall), die bei der Metastasektomie eine Rolle spielen, rechtfertigen abhängig von der Lokalisation und der Resektabilität der Metastasen als Alternative eine hochdosierte Radiotherapie mit dem Ziel einer lang anhaltenden Tumorkontrolle [65], [395], [398], [400], [401]. Insgesamt sind die Erfahrungen zur Leberstereotaxie von Nierenzellkarzinommetastasen begrenzt. Der größte Report von Stinauer et al. enthält zu 20 % Lebermetastasen, deren lokale Kontrolle analog den RECIST-Kriterien mit 88 % vergleichbar zur lokalen Kontrolle nach Hochpräzisionsbestrahlung in anderen Organsystemen war.

8.3.5 Pankreasmetastasen

Da Pankreasmetastasen selten sind, gibt es hier nur wenige Fallberichte. Gelingt die komplette Resektion, können sehr gute Überlebensraten erzielt werden. Sohn et al. gaben ein 5-Jahres-Überleben von 75 % bei 10 Patienten mit Metastasenresektion an [480].

Aus der Mayo Clinic wurde die Erfahrung bei 23 Patienten mit Pankreasmetastasen vorgestellt, wobei die Befunde bei 11 Patienten reseziert wurden. Nach im Mittel 42 Monaten waren 12 Patienten (52 %) am Leben, 6 der resezierten Patienten waren tumorfrei [481].

Zerbi et al. berichteten über die Resektion von Pankreasmetastasen bei 23 von 36 Patienten. Diese 23 Patienten gehörten gemäß den Kriterien des MSKCC in die günstige Risikogruppe. Bei einer Morbidität von 48 % betrug das 5-Jahres-Überleben 88 % (im Vergleich dazu 47 % für die nicht-operierten Patienten). Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug 44 Monate bei den operierten Patienten im Vergleich zu 27 Monaten bei den nicht-operierten Patienten [482].

In einem Review von Reddy und Wolfgang zur Resektion isolierter Pankreasmetastasen handelte es sich in 150 Fällen um Metastasen von Nierenzellkarzinomen, was den größten Anteil im Vergleich zu anderen Primärtumordiagnosen darstellte. 11 Artikel enthielten Langzeitdaten. In sieben Arbeiten wurde ein 5-Jahres-Überleben von mehr als 80 % angegeben. Die Auswertung aller 150 Patienten ergab ein 5-Jahres-Überleben von 66 % und ein medianes Überleben von 8,8 Jahren. Patienten mit metachronen Metastasen zeigten einen Trend zum besseren Überleben als solche mit synchronen Filiae (Median 105 vs. 31,5 Monate; $p=0,05$) [483].

Die gleichen günstigen prognostischen Faktoren (solitäre Läsionen, langes krankheitsfreies Intervall), die bei der Metastasektomie eine Rolle spielen, rechtfertigen prinzipiell abhängig von der Lokalisation und der Resektabilität der Metastasen als Alternative eine hochdosierte Radiotherapie mit dem Ziel einer lang anhaltenden Tumorkontrolle [395], [401], [65]. Insgesamt sind jedoch die Erfahrungen zur Pankreasstereotaxie von Nierenzellkarzinommetastasen auf Einzelfallberichte begrenzt.

8.4 Stellenwert der perioperativen Systemtherapie bei Metastasen Chirurgie

8.14	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	Zur perioperativen Systemtherapie im Zusammenhang mit einer geplanten Metastasenresektion gibt es keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien.	
	Starker Konsens	

9 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

9.1 Neoadjuvante Therapie

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	In der nicht-metastasierten Situation soll vor Primärtumorresektion keine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

9.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 2+-3	Der Effekt einer neoadjuvanten Therapie auf die Volumenreduktion des Primärtumors oder eines Cava-Thrombus ist klinisch nicht relevant.	
	LoE 3: [484] , [485] , [486] , [487] , [488] LoE 2+: [489] LoE 2-: [389] , [390] , [391] , [490] , [491]	
	Starker Konsens	

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante Therapie soll nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2+	[492] , [493] , [494] , [495]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Als Rationale für eine neoadjuvante Therapie bei nicht-metastasierter Situation werden folgende Faktoren angeführt:

- eine mögliche Volumenreduktion eines großen Primärtumors, um diesen operabel zu machen bzw. ein organerhaltendes Vorgehen zu ermöglichen, wenn dies notwendig ist [\[484\]](#), [\[485\]](#), [\[486\]](#), [\[496\]](#)
- die Therapie möglicher Mikrometastasen bzw. zirkulierender Tumorzellen [\[497\]](#)

Zudem wird eine Systemtherapie präoperativ zumeist besser toleriert als postoperativ im adjuvanten Setting. Das Therapieintervall wird in der Regel kürzer gewählt, eine Einschränkung der Nierenfunktion durch eine stattgehabte Operation an der betroffenen Niere besteht noch nicht.

Von Nachteil kann sein, dass es durch die neoadjuvante Therapie zu einer Verzögerung der Operation des Primärtumors kommt, wenn dieser bereits komplett resektabel ist und die Hauptintention der neoadjuvanten Therapie eher die Verhinderung eines frühen Rezidivs bei hohem Risikoprofil ist. Möglicherweise kann ein bestimmter Anteil an Patienten der Operation nicht mehr zugeführt werden aufgrund von Toxizität oder Progress unter der Systemtherapie. Zudem kann die medikamentöse Therapie zu erhöhten peri-/postoperativen Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Blutungsneigung, Thromboembolien führen. Dies kann letztendlich auch eine erhöhte Mortalitätsrate bedingen [495].

Die Sicherheitsaspekte während und nach einer neoadjuvanten Therapie und deren Auswirkung auf die Operation waren ein Hauptbestandteil von verschiedenen retrospektiven Untersuchungen. Nach neoadjuvanter Therapie mit Sunitinib betrug die Komplikationsrate bezüglich der Tumorstunde (Serom, Bauchwandhernie etc.) 11 % ohne höhergradige Komplikationen [484], [496]. Eine größere retrospektive Fallserie von 70 Patienten publizierten Chapin et al. 2011 mit besonderem Augenmerk auf die postoperativen Komplikationen nach neoadjuvanter zielgerichteter Therapie im Vergleich zu Patienten (n=103), die primär nephrektomiert worden waren [498]. Von immerhin 64 % der Patienten mit Komplikationen waren dies hauptsächlich oberflächliche Wunddehiscenzen (24,3 % vs. 5,8 %; $p < 0,001$) und Wundinfektionen (12,9 % vs. 2,9 %; $p=0,015$). Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der faszialen Dehiscenz, allgemeinen und schweren Komplikationen. Insgesamt war jedoch die Rate an späten chirurgischen Komplikationen im neoadjuvanten Arm deutlich höher mit 15,9 % vs. 3,8 % ($p=0,002$) und vielfältiger mit mehr als einer Komplikation bei 76,1 % vs. 50,9 % der Patienten ($p=0,013$).

Fünf prospektive Phase-II-Studien mit einer neoadjuvanten Target-Therapie, die sich bei primär metastasierten Patienten auf das Ziel fokussierten, eine zytoreduktive Nephrektomie durchführen zu können, seien etwas näher aufgeführt:

50 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom und einem resektablen Primärtumor in situ erhielten neoadjuvant Bevacizumab (n=27) oder Bevacizumab + Erlotinib (n=23) über 8 Wochen. Ein Ansprechen > 10 % (keine PR! [partielle Remission]) des Primärtumors fand sich bei 23 % der Patienten. 12 % der Primärtumoren waren progredient. 42 Patienten (84 %) konnten nephrektomiert werden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11 Monate, das Gesamtüberleben 25,4 Monate. Eine verzögerte Wundheilung nach Nephrektomie trat bei 31 % der Fälle auf, was signifikant häufiger ist verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe mit 2 % ($p<001$) [391].

28 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom wurden neoadjuvant mit Sorafenib (2 x 400 mg) behandelt (mediane Behandlungsdauer fünf Wochen). Die Größenreduktion des Primärtumors lag im Median bei 10 %. Zwei Patienten hatten eine partielle Remission, 26 eine Stabilisierung der Erkrankung, keiner einen Progress. Bei vier Patienten kam es zu einem Downstaging von T2 zu T1. Bei zwei Patienten mit einem Tumorthrombus war dieser nach neoadjuvanter Therapie nicht mehr vorhanden. Wundheilungsstörungen traten in einem Fall auf, ein Patient erlitt einen Herzinfarkt [389].

20 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom erhielten kontinuierlich über 3 Monate Sunitinib (37,5 mg). Bei 85 % der Patienten war eine Größenreduktion des Primärtumors im Mittel von 12 % zu verzeichnen (1 PR, kein PD [progressive disease]). Komplikationen im Rahmen der Nephrektomie wurden nicht beschrieben [390].

Eine Auswertung zweier Phase-II-Studien mit 45 intermediate prognosis- und 21 poor prognosis-Patienten (MSKCC-Score) ergab nach neoadjuvanter Gabe von 2-3 Zyklen Sunitinib (50 mg, 4 + 2-Schema) eine mediane Größenabnahme des Primärtumors von 13 % (4 PR). Eine Nephrektomie konnte bei 47 Patienten (71 %) durchgeführt werden. 18 % der Patienten waren während der neoadjuvanten Phase progredient, bei weiteren 36 % kam es während des therapiefreien perioperativen Intervalls zum Progress. Das progressionsfreie Überleben betrug 6,3 Monate, das Gesamtüberleben 15,2 Monate, getrennt für intermediate prognosis und poor prognosis 26 vs. 9 Monate ($p < 0,01$) Perioperative Komplikationen traten in 26 % der Fälle auf, davon handelte es sich in 13 % um Wundheilungsstörungen [491].

Eine Phase-II-Studie mit 104 Patienten (78 % intermediate prognosis und 22 % poor prognosis, Primärtumor in situ) untersuchte den neoadjuvanten Einsatz von Pazopanib (800 mg). Der Primärtumor zeigte in 14 % eine PR, in 69 % ein SD (stable disease) sowie in 16 % ein PD. 66 % der Patienten wurden nephrektomiert. Das progressionsfreie Überleben betrug initial 9 Monate, und im Update 2016 7,1 Monate, das Gesamtüberleben 22,5 bzw. 22,7 Monate, wobei signifikante Unterschiede zwischen intermediate prognosis- und poor prognosis-Patienten bestanden. 28 % wiesen schwerwiegende Nebenwirkungen (III/IV^e) auf, wobei dies in 4 Fällen zum Therapieabbruch führte. Bei 25 % der Patienten war eine Dosisreduktion des Pazopanibs im Therapieverlauf notwendig. Dies lässt die Autoren zu dem Schluss kommen, dass die Nephrektomie nach einer neoadjuvanten Pazopanibgabe sicher durchführbar ist bei Patienten mit intermediärer Prognose [499], [500], [499].

Fasst man die Ergebnisse dieser prospektiven Phase-II-Studien zusammen, so ergab sich eine Größenreduktion bei 23-85 % der Primärtumoren, die Größenreduktion war jedoch mit 10-13 % gering. Die Rate an partiellen Remissionen lag entsprechend nur zwischen 0 % und 14 %. Progressionen während der neoadjuvanten Therapie traten in bis zu 18 % der Fälle auf. Drei Studien gaben die tatsächlichen Nephrektomieraten mit 66-84 % an. Die Rate an Wundheilungsstörungen lag zwischen 13 % und 31 %.

Die Dauer der neoadjuvanten Therapie betrug in den Studien 8-12 Wochen. Für die Zytokinära konnte derzeit in zwei großen randomisierten Studien (Lit angeben) belegt werden, dass die zytoreduktive Nephrektomie den Verlauf der dann systemisch behandelten metastasierten Erkrankung positiv beeinflusste. Auch in der TKI-Ära hielt sich dieses Dogma lange Zeit. Mit der Carmena- und Surtime Studie wurde dies aber in Frage gestellt (siehe hierzu Kapitel 8, zytoreduktive Nephrektomie).

Aktuell laufen zahlreiche weitere Studien zum neoadjuvanten Einsatz einer Target-Therapie, Immuntherapie oder Kombination dieser beiden Therapieverfahren, wobei es sich durchweg um Phase II-Studien handelt wie zum Beispiel NCT04393350 mit Lenvatinib und Pembrolizumab. Es läuft aber auch eine randomisierte Phase III-Studie zu Nivolumab (PROSPER-Studie) mit Einschluss von insgesamt 766 Patienten, deren Stadium bei Studieneinschluss $\geq T2N0M0$ oder $T1-4N1M0$ war. Hier werden im Nivolumab-Arm 2 Zyklen Nivolumab neoadjuvant appliziert. Nach erfolgreicher partieller oder radikaler Nephrektomie wird Nivolumab adjuvant für 9 Monate fortgesetzt (NCT03055013).

9.2 Adjuvante Therapie

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Eine postoperative Strahlentherapie soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[501], [502]	
	Starker Konsens	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Eine zielgerichtete Therapie mit VEGFR-TKIs soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[503], [504]	
	Starker Konsens	

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Eine adjuvante Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab sollte bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit intermediär-hohem und hohem Risiko, wie in der Studie definiert, durchgeführt werden. Es liegen noch keine validen Gesamtüberlebensdaten vor.	
	Starker Konsens	

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab kann bei oligotop metastasierten Patienten mit dokumentiert stabiler Erkrankung nach Resektion von Primärtumor und Metastasen durchgeführt werden. Es liegen aber noch keine validen Gesamtüberlebensdaten vor.	
Level of Evidence 1-	[505]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Rationale für eine adjuvante Therapie ist eine Unterstützung des Behandlungserfolgs der Operation des Primärtumors durch Verbesserung der Heilungsaussichten oder zumindest Verlängerung der Zeit bis zum Tumorrezidiv oder zur Metastasierung.

Eine Sonderform der adjuvanten Therapie stellt die Behandlung von Patienten nach radikaler operativer Resektion einer oder mehrerer Metastasen dar (oligotop metastasierte Erkrankung), durch die ein NED-Status (no evidence of disease) erreicht wird. Hierbei ist eine konsolidierende Therapie gemeint, da die Operation alleine erkennbar nicht ausreicht, um die Erkrankung zu heilen. Eine oligotop metastasierte Erkrankung ist definiert als ein betroffenes Organ mit bis zu maximal 3 Metastasen.

In der adjuvanten Situation konnte durch die Strahlentherapie in einer Metaanalyse bei 7 vor allem retrospektiven Arbeiten mit 735 Patienten zwar eine Senkung des Lokalrezidivrisikos bei älteren Bestrahlungstechniken gezeigt werden, jedoch kein Einfluss auf das Überleben [\[502\]](#). Auch eine aktuell Metaanalyse mit 12 Studien und 1624 Patienten kam zu den gleichen Ergebnissen [\[501\]](#). Somit besteht keine Indikation zur postoperativen Radiotherapie.

2018 wurden zwei systematische Reviews zum Stellenwert der adjuvanten medikamentösen Therapie beim Nierenzellkarzinom publiziert [\[503\]](#), [\[504\]](#). In das Review von Bai et al. gingen 12 randomisierte Studien mit insgesamt 5936 Patienten aus dem Zeitraum 1996-2017 ein. Ca. 18% der Patienten hatten pT2-, 68% pT3-, 2% pT4-Tumoren und 10% Lymphknotenmetastasen gehabt. Bis auf eine Studie akzeptierten alle auch nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome. Betrachtet wurden die älteren Immuntherapien mit Interferon alpha, Interleukin 2, die Zweierkombination und die Dreierkombination mit zusätzlich 5-Fluorouracil, Vaccine-Therapien, Antikörper- und zielgerichtete Therapien mit Girentuximab, Sunitinib, Sorafenib und Thalidomid.

Insgesamt ergab sich weder für das krankheitsfreie Überleben (HR= 1.00; 95% CI 0.92–1.08; p= 0.971) noch für das Gesamtüberleben (HR= 1.04; 95% CI 0.95–1.15; p= 0.395) ein Vorteil. Für die Toxizität ergab sich unter den eingesetzten Substanzen im Vergleich zu der Placebogruppe ein deutlicher Anstieg (OR = 1.54; 95% CI 1.10–2.16). Für die einzelnen Substanzgruppen ergaben sich folgende Werte:

Immuntherapie:

- krankheitsfreies Überleben (HR=1.05; 95% CI 0.91–1.21; p= 0.477) 5 Studien, n=1796
- Gesamtüberleben (HR= 1.08; 95% CI 0.92–1.28; p= 0.345) 5 Studien, n=1796

Vaccine-Therapie:

- krankheitsfreies Überleben (HR=1.19; 95% CI 0.80–1.78; p= 0.066) 3 Studien, n=1227
- Gesamtüberleben (HR= 0.98; 95% CI 0.84–1.16; p= 0.853) 2 Studien, n=848

Zielgerichtete Therapie:

- krankheitsfreies Überleben (HR=0.95; 95% CI 0.85–1.06; p= 0.344) 2 Studien, n=2558
- Gesamtüberleben (HR= 1.07; 95% CI 0.90–1.26; p= 0.461) 1 Studie, n=1943

6 Studien analysierten Subgruppen mit \geq pT3-Tumoren und/oder Lymphknotenmetastasen. Auch hier fand sich kein Vorteil für eine adjuvante Therapie.

Zur Toxizität lagen Daten von 4396 Patienten aus 8 Studien vor. Die häufigsten Grad \geq 3 Toxizitäten waren Hypertonus, Fatigue, Hautausschlag, Hand-Fuss-Syndrom, Diarrhoe, Schmerz und Infektionen ([503]).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam das systematische Review von Lenis et al. mit 19 Studien und 10783 Patienten. In dieser Arbeit wurde auch analysiert, warum manche Substanzen in der adjuvanten Situation nicht wirken. So stellt sich die Frage, warum Angiogenesehemmer wirken sollten, solange nur einzelne Tumorzellen kursieren, die für ihr Überleben keine Angiogenese brauchen. Auch gibt es in der adjuvanten Situation nur eine eingeschränkte Antigen-Präsentation durch die Tumorzellen, so dass der Erfolg von Checkpointinhibitoren fraglich ist. Desweiteren wird die Frage erläutert, wie sich Patienten identifizieren lassen, die von einer adjuvanten Therapie profitieren. Die am häufigsten berücksichtigten Faktoren sind das Stadium, der Aggressivitätsgrad und der Performance Status. Diese Faktoren gehen in viele Nomogramme ein. Neu sind Biomarkerpanel, die in ersten Untersuchungen prädiktiv für das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben waren [506]. Es bleibt allerdings unklar, ob die zusätzlichen Kosten für solche Panels finanziert werden [504].

Zur adjuvanten Target-Therapie wurden sechs große randomisierte Phase-III-Studien initiiert:

Tabelle 44: Adjuvante Studien zur Target-Therapie

Studien-Akronym	Maßnahme	Clinical-Trials.gov-Nr.
ASSURE	Sunitinib vs. Sorafenib vs. Placebo	NCT00326898
SOURCE	Sorafenib für 1 Jahr vs. Sorafenib für 3 Jahre vs. Placebo	NCT00492258
S-TRAC	Sunitinib für 1 Jahr vs. Placebo	NCT00375674
EVEREST	Everolimus für 1 Jahr vs. Placebo	NCT01120249
PROTECT	Pazopanib für 1 Jahr vs. Placebo	NCT01235962
ATLAS	Axitinib für 3 Jahre vs. Placebo	NCT01599754

5 Dieser Studien wurden inzwischen abgeschlossen und publiziert [507]. In der doppelt-blinden ASSURE-Studie wurden 1943 Patienten randomisiert für eine einjährige adjuvante Therapie mit Sunitinib (n=647), Sorafenib (n=649) und Placebo (n=647). Eingebracht werden konnten Patienten mit pT1b,G3-4 oder >pt1b mit jeglichem G, N0/+, M0 Tumoren. Weder für den primären Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben (Sunitinib median 70 Monate, Sorafenib 73,4 Monate, Placebo 79,6 Monate) noch für das 5-Jahres-Gesamtüberleben (Sunitinib 77,9 %, Sorafenib 80,5 %, Placebo 80,3 %) ergab sich ein signifikanter Unterschied.

In der doppelt-blinden SOURCE-Studie wurden 1711 Patienten randomisiert. 642 bzw. 639 erhielten über ein bzw. drei Jahr(e) eine adjuvante Therapie mit Sorafenib, 430 Patienten entsprechend ein Placebo. Es wurden cM0-Patienten mit einem intermediären oder hohem Risiko nach dem Leibovich-Risiko-Score berücksichtigt. Das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren als primärer Endpunkt zeigte keinen Unterschied zwischen den drei Behandlungsarmen 3 Jahre(3J) Sorafenib vs. 3J Placebo DFS HR 1.01; 95% CI, 0.82 to 1.23; p=0.946. Daten für das Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt waren noch nicht reif.

In der doppelt-blinden S-TRAC-Studie wurden 615 Patienten randomisiert. 306 erhielten über ein Jahr eine adjuvante Therapie mit Sunitinib, 304 Patienten entsprechend ein Placebo. Es wurden pT3/4,N0/+,M0 Tumorstadien berücksichtigt. Das mediane Follow-up betrug 5,4 Jahre. Das krankheitsfreie Überleben als primärer Endpunkt zeigte mit median 6,8 Jahren (95% CI, 5,8 bis nr) für den Sunitinibarm versus 5,6 Jahre (95% CI, 3,8-6,6) für den Placeboarm einen signifikanten Vorteil für Sunitinib (HR 0,76; CI 0,59-0,98; p=0,03). Nach 3 und 5 Jahren betrug der Anteil krankheitsfreier Patienten 64,9 und 59,3% im Sunitinibarm sowie 59,5 und 51,3% im Placeboarm. Daten für das Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt waren noch nicht reif. 64 (20,7%) Patienten verstarben im Sunitinibarm, ebenso 64 (20,9%) im Placeboarm. Grad III/IV Nebenwirkungen waren mit 48,4 und 12,1% unter Sunitinib häufiger als unter Placebo mit 15,8 und 3,6%. Die häufigsten Nebenwirkungen im Sunitinibarm waren Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Hypertonus, Fatigue und Übelkeit. Dementsprechend traten unter Sunitinib auch mehr Dosisreduktionen (34.3% vs. 2%) und -unterbrechungen (46.4% vs.

13.2%) bzw. Therapieabbrüche (28.1% vs. 5.6%) als im Placeboarm auf. Nebenwirkungsbedingte Todesfälle wurden nicht verzeichnet [508].

2018 wurde ein Update der S-TRAC Studie publiziert mit einer Subgruppenanalyse bzgl. des krankheitsfreien Überlebens. Dieses zeigte für alle Subgruppen für Sunitinib einen Vorteil: pT3/4 N0/+, Fuhrmann G2, ECOG 1 (HR 0,74, 95% CI 0,55-0,99; p=0,04) Neutrophilen/ Lymphozyten Verhältnis -NLR (HR 0,72, 95% CI 0,54-0,95; p=0,02) und Fuhrmann G3/4 (HR 0,73, 95% CI 0,55-0,98; p=0,04). Das mediane Überleben war weiterhin in beiden Armen nicht erreicht (HR 0.92, 95% CI 0.66-1.28; p = 0.6) [509].

Nachdem die S-TRAC-Studie einen signifikanten Vorteil für die adjuvante Therapie mit Sunitinib gegenüber Placebo im Vergleich zur ASSURE-Studie bzgl. des krankheitsfreien Überlebens ergeben hatte, führten Haas et al. nochmals eine Subgruppen-Analyse der ASSURE-Studie durch, in der nur die pT3/4 und/oder N+ klarzelligen Tumoren berücksichtigt wurden. Das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben ergab keinen signifikanten Unterschied mit 47,7% für Sunitinib, 49,9% für Sorafenib und 50% für Placebo (HR 0,94 für Sunitinib v Placebo und HR 1,06; 97,5% CI 0,71-1,14 für Sorafenib vs Placebo). Gleiches galt für das 5-Jahres Gesamtüberleben mit 75,2% für Sunitinib, 80,2% für Sorafenib und 76,5% für Placebo (HR 1,06; 97,5% CI 0,78-1,45; p=0,66 für Sunitinib vs Placebo und HR 0,80; 97,5% CI 0,58-1,11; p=0,12 für Sorafenib vs Placebo). Dies ergab sich auch, wenn man eine Subgruppenanalyse bzgl. vorgenommenen Dosisreduktionen durchführte (Haas et al. 2017).

Somit konnte das unterschiedliche Ergebnis der ASSURE-Studie und der S-TRAC-Studie nicht erklärt werden.

Letztendlich erhielt Sunitinib Ende 2017 für die adjuvante Situation von der FDA die Zulassung. Die EMA bewertete dies anders und sah keinen zusätzlichen Benefit bis auf den positiven primären Endpunkt DFS. Insbesondere die negative ASSURE-Studie und die nicht akzeptable Toxizität durch die Sunitinibtherapie führten zu dieser Bewertung, sodass der Hersteller den Zulassungsantrag für Europa am 26.06.2018 zurückzog (EMA Feb. 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/sutent>)

Erste Daten zur Everest-Studie, die 2016 fertig rekrutierte mit insgesamt 1545 Patienten, davon 775 im Everolimus-Arm, liegen zur Pharmakokinetik vor [510]. Daten zum primären Endpunkt DFS oder zum OS liegen bisher nicht vor.

Die Protect-Studie, ebenfalls eine Phase III Studie, nahm 1538 Patienten auf, die randomisiert Pazopanib oder Placebo für ein Jahr adjuvant nach Nephrektomie bei pT2 high grade oder \geq pT3 Befunden einschließlich N1 Befunden erhielten. Die vorgesehene Pazopanib-Dosis betrug entsprechend der Standarddosis 800mg, musste allerdings nach Einschluss von 403 Patienten aufgrund der Toxizität auf 600mg verringert werden. Daher wurde die Auswertung dann auf die mit 600mg behandelten Patienten bezogen, so dass insgesamt 1135 Patienten in die Analyse eingingen. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben für die mit 800mg Pazopanib behandelten Patienten sowie die Toxizität. Die Auswertung des primären Endpunktes ergab einen Vorteil für Pazopanib, der aber nicht signifikant war (HR 0,86; 95% CI 0,70-1,06; p=0,165). Für die Auswertung des DFS mit 800mg Pazopanib ergab sich eine HR von 0,69 (95% CI 0,51-0,94). Somit wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht, wobei 800mg Pazopanib eine Signifikanz zeigten. Die Haupttoxizität unter Pazopanib bestand in einer Erhöhung der Leberwerte, wobei sich dies für 800 oder 600mg in der Häufigkeit nicht unterschied

[511]. Auch die finale OS-Auswertung für das 5-Jahresüberleben durch Motzer et al 2021 ergab keinen Überlebensvorteil für das Gesamtüberleben (OS Overall HR: 1.0 (95% CI 0.8-1.26) $p > 0.9$). Jedoch zeigte sich für lokal weiter fortgeschrittene Tumoren ein klarer Trend für Pazopanib (5y-OS Rate: T1/T2: HR 0.84 (95% CI 0.78-0.88), T3: HR 0.83 (95% CI 0.81-0.85), T4: HR 0.65 (95% CI 0.47-0.79) $p = 0.0005$).

In der doppelt-blinden ATLAS-Studie wurden 724 Patienten randomisiert. 363 erhielten über ein Jahr eine adjuvante Therapie mit Axitinib, 361 Patienten entsprechend ein Placebo. 14 Patienten schieden im Vorfeld wieder aus. Es wurden pT2, 3/4, N0/+, M0 Tumorstadien berücksichtigt. Das krankheitsfreie Überleben als primärer Endpunkt zeigte keinen signifikanten Vorteil für Axitinib (HR 0.870; 95% CI 0.660-1.147; $p = 0.321$). Es kreuzte bei der vorgeplanten Interimsanalyse nach 203 Ereignissen die Sinnlosigkeitsgrenze, sodass die Studie vorzeitig beendet wurde, ohne dass das mediane DFS in einem der beiden Arme erreicht wurde. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse der Hochrisikopatienten (pT3 FG ≥ 3 oder pT4 oder pN1) zeigte einen signifikanten Vorteil für Axitinib per Investigator (HR 0.641; 0.468-0.879; $p = 0.0051$), aber nicht per IRC (HR 0.735 (95% CI 0.525-1.028; $p = 0.0704$)). Daten für das Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt waren noch nicht reif. [512].

Metaanalysen zur Angiogeneseinhibition von [513], [513], [514] umfassen die o. g. Studien zu Sunitinib, Sorafenib, Axitinib und Pazopanib ohne gesicherten DFS- und OS-Benefit (DFS HR: 0.93, 95% CI, 0.84-1.02, $P = 0.16$; OS HR 0.98, 95% CI, 0.88-1.09, $P = 0.54$ in Mollica et al 2021). Dagegen konnten [515] in ihrer Metaanalyse zu diesen 4 Präparaten zwar auch keinen OS-Benefit, aber einen signifikanten DFS-Benefit aufzeigen und zwar für die Gesamtgruppe (DFS HR: 0.84 (95% CI 0.76-0.93) $p = 0.001$, OS HR: 0.89 (95% CI 0.76-1.04) $p = 0.14$) und die Hochrisikopatienten, definiert als pT3 mit mindestens Fuhrmanngrad ≥ 2 /pT4 oder/und N+ (DFS HR: 0.85 (95% CI 0.75-0.97) $p = 0.01$). Nimmt man jedoch die Bewertungstabelle der ESMO, die „Magnitude of Clinical Benefit scale (V1.1) (ESMO-MCBS)“ zur Hand, dann ist ein DFS-Benefit mit einer HR $< 0,7$ als klinisch bedeutsam zu bewerten und wie in diesem Fall mit einer HR $> 0,8$ als schwach bzw. mit dem niedrigem Empfehlungsgrad C einzustufen.

Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-blinde Phase III-Studie (ARISER-Studie) wurde mit dem monoklonalen Antikörper Girentuximab durchgeführt. Die Substanz bindet an die Carboanhydrase IX, ein Zelloberflächen-Glykoprotein, das von den Tumorzellen eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms exprimiert wird. Zwischen 2004 und 2013 wurden 864 Patienten mit einem pT3/pT4Nx/NOM0 oder jedem pT/N+M0 oder pT1b/pT2Nx/NOM0 $\geq G3$ klarzelligen Nierenzellkarzinom aufgenommen. Ko-primäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben 433 Patienten erhielten Girentuximab, 431 Placebo. Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug 71,4 Monate für Girentuximab und wurde für die Placebogruppe noch nicht erreicht. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen bei Auswertung noch nicht erreicht. Der Unterschied im krankheitsfreien oder Gesamtüberleben war für Girentuximab nicht signifikant (HR 0,97; 95% CI 0,79-1,18 bzw. HR 0,99; 95% CI 0,74-1,32). [516].

Zur adjuvanten Therapie mit einem Checkpointinhibitor laufen aktuell 5 Studien:

Tabelle 45: Adjuvante Studien zur Therapie mit einem Checkpointinhibitor

Studien-Akronym	Maßnahme	ClinicalTrials.gov-Nr.
PROSPER	Nivolumab vs Placebo, 2 Zyklen neoadjuvant	NCT03055013
CheckMate-914	Nivolumab +/- Ipilimumab	NCT03055013
IMmotion-010	Atezolizumab vs Placebo	NCT03024996
Keynote-564	Pembrolizumab vs Placebo	NCT03142334
RAMPART	Durvalumab vs Durvalumab+Tremelimumab vs Placebo	NCT03299532

Erste Ergebnisse zur Keynote 564-Studie mit Pembrolizumab vs Placebo wurden von [505]. Es wurden 994 Patienten mit einem pT3/pT4Nx/N0M0, jedem pT/N+M0, pT2Nx/N0M0 G4 oder oligotop metast. (ohne Erkrankungsnachweis nach Metastasenresektion und Nephrektomie weniger als 1 Jahr zurückliegend) klarzelligen Nierenzellkarzinom aufgenommen. Die häufigsten Metastasenorte waren Nebenniere, gefolgt von Lunge und Lymphknoten. Im Pembrolizumab-Arm erhielten die Patienten alle 3 Wochen 200 mg absolut von diesem PD-1-Inhibitor für ein Jahr. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) und hauptsekundär das Gesamtüberleben. 496 Patienten erhielten Pembrolizumab, 498 Placebo. Das mediane Follow-up betrug 24,1 Monate. Bis zu diesem Zeitpunkt war das mediane DFS noch nicht erreicht. Das DFS betrug nach einem Jahr 85,7 vs 76,2 % und nach 2 Jahren 77,3 vs 68,1 % für Pembrolizumab vs Placebo mit einer HR von 0,68 (95% CI 0,53-0,87; p=0,0010), wobei der präspezifizierte p-Wert von 0.0014 unterschritten war. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen bei dieser frühen Auswertung noch nicht erreicht und die Daten sind nach 51 Ereignissen nicht valide und werden nach ca. 200 Ereignissen erwartet. Der Unterschied im Gesamtüberleben war für Pembrolizumab deutlich, aber statistisch nicht signifikant, aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und dadurch geringen Anzahl von bisher verzeichneten Todesfällen (HR 0,54; 95% CI 0,30-0,96; p=0,0164). Es hätte ein p-Wert zu diesem Zeitpunkt von 51 Ereignissen von 0.0000093 unterschritten werden müssen. Die Grad 3-5 Nebenwirkungen unterschieden sich in beiden Armen zu Ungunsten von Pembrolizumab (32,4 vs. 17,7 %), führten auch zu mehr Therapieabbrüchen (20,7 vs 2,0 %), aber nicht zu mehr Todesfällen (0,4 vs 0,2 %). Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Pembrolizumab waren Fatigue, Juckreiz, Hypothyreose, Durchfall und Hautausschlag. Auch in den Lebensqualitätsanalysen und den Symptomwerten waren keine signifikante Unterschiede zwischen Pembrolizumab- und Placebo-Arm zu verzeichnen [505].

Am 17.11.21 wurde Pembrolizumab als adjuvante Therapie nach Nephrektomie beim intermediären und Hochrisikopatienten sowie als konsolidierende Therapie beim oligotop metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie und kompletter

Metastasektomie von der FDA in den USA zugelassen. Die Zulassung in Europa wird in 2022 erwartet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ausschließlich Hochrisikopatienten mit den Tumorstadien pT3/4 N0/X cM0 oder pT1-4 pN1 cM0 von einer adjuvanten Therapie profitieren zu scheinen sowie möglicherweise oligotop metastasierte Patienten nach radikaler Nephrektomie und Metastasektomie mit präoperativer Dokumentation einer nicht-progressiven Erkrankung [505], [517].

Zusammenfassend stellt die Leitliniengruppe zur neo-/adjuvanten Therapie des Nierenzellkarzinoms fest, dass aufgrund der fehlenden Empfehlung weiterhin erheblicher Forschungsbedarf besteht, um effektivere Therapieoptionen zu entwickeln bzw. zu optimieren. Die derzeit zur Verfügung stehenden Substanzen haben nicht das Potential, für die präoperative Therapie empfohlen zu werden. Hier bedarf es neuer Therapieansätze mit hoffentlich effektiveren Substanzen, insbesondere was die Tumolvolumenreduktion betrifft. Zudem wäre die Durchführung prospektiver, randomisierter Studien wünschenswert. In Bezug auf die adjuvante Therapie bleiben die Ergebnisse der anderen fünf großen Phase-III-Studien zu den zielgerichteten Substanzen abzuwarten. Sollten diese einen negativen Ausgang haben, gilt auch für diesen Sektor, sich innovativen Wirkprinzipien zuzuwenden und diese in klinischen Studien zu untersuchen.

In den o. g. Studien zu TKIs und PD-(L)1-Inhibition wurden die jeweils folgenden Patientenkollektive rekrutiert, die vorab als Risikopatienten eingestuft wurden:

Tabelle 46: Patientenkollektive in Studien

STRAC	ASSURE*	PROTECT	ATLAS
pT \geq 3 pT \geq 1 N1	pT \geq 2 pT1b G \geq 3 pT \geq 1 N1	pT2 G \geq 3 pT \geq 3 pT \geq 1 N1	pT \geq 2 pT \geq 2 N1
* schließt nccRCC ein			

Tabelle 47: Patientenkollektive in Studien Teil 2

KN564	IM010	PROSPER*	CM914
pT2 G4 pT>=3 pT>=1 N1	pT2 G4 pT>=3a G>=3 pT>=3b pT>=1 N1	pT>=2	pT2a G>=3 pT>=2b pT>=1 N1
M1 R0 NED	M1 R0 NED	-	-
Pembrolizumab vs Placebo	Atezolizumab vs Placebo	Nivolumab vs Nachsorge	Nivolumab oder Nivolumab + Ipilipumab vs Placebo
*schließt nccRCC ein			

Für die Pembrolizumab-Studie [505], die bereits zur Zulassung in den USA führte, wurden die drei positiven Risikogruppen intermediär-hoch (86,1 %, hoch (8,1%) oder M1 NED (5,8%) nach pathologischem TNM-Status und Fuhrman Grad vorab definiert [87], [518], [519]:

a) Intermediär-hohes Risiko

- pT2, Gr. 4 oder sarcomatoid, N0, M0
- pT3, jeder Gr., N0, M0

b) Hohes Risiko

- pT4, jeder Gr. N0, M0
- pT1-4, jeder Gr., N+, M0

c) M1 NED mit primären Nierentumor und soliden, isolierten Weichgewebemetastasen, die komplett resezierbar sind:

- zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder
- ≤1 Jahr nach der Nephrektomie (metachron)

10 Nicht-Klarzellige Nierenzellkarzinome

Während das klarzellige RCC (ccRCC) mit etwa 75% der vorherrschende Subtyp der Nierenzellkarzinome ist, haben die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome (nccRCC) nur einen Anteil von 20-25%. Sie stellen eine histopathologisch heterogene Gruppe dar, mit entsprechend der WHO Klassifikation mehr als 15 verschiedenen Entitäten, deren Häufigkeit zwischen <1% und 10-15% liegt (siehe [Tabelle 48](#)) [520]. Gerade in den letzten Jahren wurden noch weitere neue Entitäten mit unterschiedlichen histopathologischen und molekularen Merkmalen beschrieben (siehe [Tabelle 48](#)). Sarkomatoide und rhabdoide Komponenten können sowohl in ccRCCs als auch in nccRCCs vorhanden sein und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

10.1 Pathologie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome

10.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Die histopathologische Klassifikation der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome soll nach der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation vorgenommen werden.	
	Starker Konsens	

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Zur histopathologischen Klassifikation des nccRCC entsprechend der WHO-Klassifikation sollten, wenn notwendig, immunhistochemische und ggf. molekularpathologische Untersuchungen der Tumoren erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Verdacht auf eine hereditäre Ursache des nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine humangenetische Beratung erfolgen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 48: WHO-Klassifikation der Nierenzellkarzinome 2016

Entität	Häufigkeit (%)	Molekulare Charakteristika
Klarzelliges RCC	75	VHL, KDM6A/UTX, KDM5C/JARID1C, SETD2, PBRM1, BAP1, HIF1A, SQSTM1
Papilläres RCC	10–15	MYC, teilweise MET, VHL, FHIT, gelegentlich TERT-Promotor, CDKN2A, SETD2, TDE3, NRF2-ARE-Signalweg
Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom	5	MET, PTEN, ERBB4 und STK11
Chromophobes RCC	5	p53- und TP53-Zielgene, gelegentlich PTEN; PPARGC1A, MT-ND5
Ductus-Bellini-Karzinom	1	ERBB2/HER2, NF2, SETD2, CDKN2A
Medulläres RCC	1	ABL und BCR (selten)
MiTF (Translokationskarzinom der Niere)	1	Unterschiedliche Translokationen, TFE, TFE-Zielgene, MET, TFEB
Multilokuläres zystisches Nierenneoplasma mit niedrigem malignem Potenzial	<=1	Häufig VHL
Hereditäre Leiomyomatosis mit RCC (FH-defizientes RCC)	<=1	Keimbahn- oder somatische Mutation der Fumarathydratase
Succinatdehydrogenase-(SDHB-) defizientes RCC	<=1	SDHA/B/C/D-Keimbahnmutation
Tubulozystisches RCC	<=1	Teilweise FH-Verlust und -Mutation
Erworbenes mit zystischer Nierenerkrankung assoziiertes RCC	<=1	Unklar
Eosinophiles solid-zystisches RCC (ESC)	<= 1	Mutationen in Genen des mTOR-Signalwegs (TSC1/2, mTOR)
Eosinophiles RCC, NOS (LOT,HOT)	1-2	Mutationen in Genen des mTOR-Signalwegs (TSC1/2, mTOR)
NKZ, nicht klassifiziert	<1	Unklar
Quelle: [520]		

Tabelle 49: Hereditäre Syndrome mit unterschiedlichen Nierenzellkarzinomen

Syndrome	Gen	Art des Nierentumors
Von Hippel-Lindau-Syndrome	<i>VHL</i>	Multiple, oft bilaterale klarzellige RCC, häufig zystisch
Papilläres RCC-Syndrome (RRCCP1)	<i>MET</i>	Multiple, bilaterale papilläre RCC (G1-2)
<i>BAP1</i> -Tumor Prädispositionssyndrom	<i>BAP1</i>	Klarzelliges RCC
Rhabdoidtumor-Prädispositionssyndrom (RTPS)	<i>SMARCB1</i> , <i>SMARCA4</i>	SMARCB1/INI-defizientes RCC, rhabdoide Tumoren
Hereditäre Leiomyomatosis und RCC (HLRCC)	<i>FH</i>	Fumarathydratase-defizientes RCC
Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom		Papilläres RCC, Onkozytom
Birt-Hogg-Dubé-Syndrome	(<i>BDH</i>) <i>FCLN</i>	Multiple chromophobes RCC, Hybrid chromophob/onkozytärer Tumor, papilläres RCC
Tuberöse Sklerose	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	Multiple, bilaterale Angiomyolipome, Lymphangioliomyomatosis (LAM), selten RCC mit unterschiedlicher Histologie, eosinophiles, solides und zystisches (ESC) RCC, Nierenzysten
PTEN-Hamartoma Tumorssyndrome (PHTS)/ Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrome (BRRS)/Cowden-Syndrom	<i>PTEN</i> , <i>AKT1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>SEC23B</i>	RCC, verschiedene histologische Subtypen
Succinatdehydrogenase (SDH)-Defizienz	<i>SDHA/B/C/D</i>	Succinatdehydrogenase (SDH)-defizientes RCC
Hyperparathyreoidismus-Kiefergelenk-Tumorsyndrome	<i>HRPT2</i>	Gemischter epithelialer und Stromatumor (MEST), papilläres RCC

Nichtklarzellige Nierenzellkarzinome sollen entsprechend der WHO-Klassifikation klassifiziert werden. Dazu sind häufig immunhistochemische Zusatzuntersuchungen notwendig. Insbesondere die Abgrenzung des papillären Karzinoms von einem Urothelkarzinom des Nierenbeckens und anderen High-Grade-Karzinomen des distalen Nephrons (MITF-Translokationskarzinom, Ductus Bellini-Karzinom, medulläres Karzinom, FH-defizientes RCC, SMARCB1/INI-defizientes Karzinom) bedarf eines Panels von immunhistochemischen Untersuchungen (PAX8, GATA3, TFE3, MelanA, FH,

SMARCB1/INI, SMARCA4) und ggf. einer molekularpathologischen Untersuchung. Auch die Differentialdiagnose von Nierentumoren mit eosinophilem/onkozytären Zytoplasma (Chromphobes Karzinom, Onkozytom, Low-grade onkozytärer Tumor (LOT), Eosinophiler Vakuolisierter Tumor (EVT)/High-grade onkozytärer Tumor (HOT), eosinophiles solid-zystisches Karzinom (ESC), SDHB-defizientes Karzinom, epitheloides Angiomyolipom, FH-defizientes Karzinom) bedarf zusätzlicher immunhistologischer (PAX8, CD117, CK7, CK20, SDHB, FH, HMB45) und ggf. molekularpathologischer Untersuchungen.

Bei Durchführung immunhistochemischer oder molekularer Untersuchungen können sich Anhaltspunkte für eines hereditäres Tumorsyndrom ergeben (siehe Tabelle oben).

10.2 Therapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Das diagnostische und operative Vorgehen sowie die Nachsorge soll analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.5	Konsensbasiertes Statement	neu 2022
EK	Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome gibt es keine entitätsbezogenen Standards.	
	Starker Konsens	

10.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei metastasierten nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen soll keine alleinige Zytokin-basierte Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1-	[521]	
	Starker Konsens	

10.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome sollen außerhalb von Studien mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen behandelt werden.	
Level of Evidence 1+	[349] , [522] , [326] , [523] , [524] , [525] , [526] , [527] , [528] , [329]	
	Starker Konsens	

10.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Im Falle einer Monotherapie sollten bei metastasiertem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom TKI-Inhibitoren, präferenziell Sunitinib, eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+	[529] , [530] , [531] , [341]	
	Starker Konsens	

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	mTOR-Inhibitoren können beim chromophoben Nierenzellkarzinom als Alternative eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

10.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Tyrosinkinase-Inhibitoren können beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2-	[532] , [533] , [534] , [529] , [530] , [531] , [535] , [341]	
	Starker Konsens	

Die meisten Therapiestudien schließen bisher ausschließlich oder überwiegend nur klarzellige Nierenzellkarzinome ein, so dass die Datenlage für nicht-klarzellige Nierenzellkarzinom limitiert ist. Es gibt einige Kohortenstudien und nur wenige kleine randomisierte klinische Studien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) sowie mit „mammalian target of rapamycin“ (mTOR) Inhibitoren [335], [350]. Auch für neuere Wirkstoffe wie der TKI-Cabozantinib- und / oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren (IO) sind nur begrenzte klinischen Daten vorhanden [536], [536], [534], [537]. In den Zulassungen der EMA/Europäischen Kommission wird bisher nicht nach Tumorentität unterschieden.

Im Vergleich zu Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom zeigen Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom ein eher schlechteres Ansprechen auf VEGF- oder mTOR-gerichtete Therapien sowie ein kürzeres medianes Gesamtüberleben (OS) [535], [532], [538]. Da nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome in den meisten Nierenzellkarzinomstudien ausgeschlossen wurden, ist die optimale Therapiestrategie bisher nicht gesichert.

In einer Subgruppenanalyse der Studie „Advanced Renal Cell Carcinoma“ (ARCC) mit Temsirolimus vs. Interferon- α war das Gesamtüberleben (OS) für mit Temsirolimus behandelte nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome (überwiegend papilläre Nierenzellkarzinome) verglichen mit Interferon- α (IFN α) mit 10,7 Monate vs. 4,3 Monate (HR 0,49 (95% CI = 0,29, 0,85)) überlegen und auch das progressionsfreie Überleben (PFS) war mit 7 Monate vs 1,8 Monate (HR 0,38 (95% CI =0,23, 0,62)) unter Temsirolimus deutlich verlängert [521].

Tabelle 50: Randomisierte Studien beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom

Referenz	Therapie	Histologie	N	PFS (Monate)	OS (Monate)
Dutcher et al. 2009	IFN vs Temsirolimus	Gesamt Papillär Chromophob Ductus Bellini Unklassifiziert	73 55 11 5 2	1,8 vs 7,0	4,3 vs 11,6
Motzer et al. 2014	Everolimus vs Sunitinib	Gesamt Papillär Chromophob Unklassifiziert	66 50 12 4	5,1 vs. 7,2	Na
Tannir et al. 2016	Everolimus vs Sunitinib	Gesamt Papillär Chromophob (Unklassifiziert Translokation assoziiert Sarkomatoid)	68 27 12 29	4,1 vs 6,1	14,9 vs 16,2
Armstrong et al, 2016	Everolimus vs Sunitinib	Gesamt Papillär Chromophob Unklassifiziert	108 76 16 16	5,6 vs 8,3	13,2 vs 31,5
Bergmann et al. 2020	Temsirolimus vs Sunitinib	Gesamt Papillär Chromophob Medullär Unklassifiziert	22 16 2 1 3	9,3 vs 13,2	19,4 vs 19,8
Twardowski et al, 2017	Tivantinib vs Tivantinib + Erlotinib	Papillär	50	2,0 v. 5,4	10,3 vs 11,3
Pal et al 2021	Sunitinib vs Cabozantinib vs Crizotinib vs Savolitinib	Papillär	152	5,6 vs 9,0 vs 2,8 vs 3,0	16,4 vs 20,0 vs 19,9 vs 11,7

Insgesamt vier kleinere randomisierte klinische Studien mit nccRCC untersuchten die Wirksamkeit von Sunitinib im Vergleich zur Therapie mit den mTOR-Inhibitoren Everolimus bzw. Temsirolimus. Während die ASPEN-Studie ein verbessertes PFS (8,3 Monate gegenüber 5,6 Monaten) mit vergleichbarem OS für Sunitinib gegenüber Everolimus zeigen konnte, ergab die ESPN-Studie keinen signifikanten Vorteil bei PFS oder OS für Sunitinib [529], [530]. Insbesondere Patienten mit einem guten oder mittleren Risikoprofil nach MSKCC-Kriterien schienen in der ASPEN-Studie von einer Therapie mit dem VEGF-TKI zu profitieren (PFS 14 Monate gegenüber 5,7 Monaten bei günstigem Risiko und 6,5 gegenüber 4,9 Monaten bei mittlerem Risiko) im Vergleich zu Everolimus. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil unter Everolimus-Therapie ein signifikant besseres PFS (4,0 vs. 6,1 Monate, HR 0,3). Im Gegensatz zur ASPEN-Studie zeigte die ESPN-Studie keinen signifikanten Vorteil bei PFS oder mOS für Sunitinib [529]. Hier zeigte nur die Kohorte ohne sarkomatoide Komponenten ein signifikant besseres OS von 31,6 Monaten gegenüber 10,5 Monaten zugunsten von Sunitinib. Die Subgruppenanalyse der RECORD-3-Studie ergab ein PFS, das mit den ASPEN-Daten mit Sunitinib vergleichbar war [341]. Die kleine randomisierte Phase-II-Studie von Bergmann et al. [531], in der Sunitinib mit Temsirolimus verglichen wurde, zeigte keine signifikanten Unterschiede, sondern einen Trend zugunsten von Sunitinib hinsichtlich des Gesamtansprechens (ORR) und des PFS. In einer Metaanalyse von 4 randomisierten Studien mit insgesamt 332 Patienten, in der TKIs gegen mTOR Inhibitoren verglichen wurde, zeigte sich ein günstigeres PFS für TKIs (HR=0,71, CI 0,56-0,80; $p < 0,0001$) aber kein Überlebensvorteil für TKIs gegenüber mTOR-Inhibitoren [536].

Tabelle 51: Nicht randomisierte Studien mit mTOR-Inhibitoren und TKI beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom

Referenz	Therapie	Histologie	N	PFS (Monate)	OS (Monate)
Escudier et al, 2016	Everolimus	papillär	92	4,1	21,4
Koh et al, 2013	Everolimus	Gesamt Papillär Chromophobe Ductus Bellini Sarkomatoid Unklassifiziert	49 28 7 2 3 6	5,2	14,0
Buti et al, 2017	Pazopanib	Gesamt Papillär Chromophobe Ductus Bellini Unklassifiziert	37 19 9 1 8	15,9	17,3
Matrana et al, 2017	Pazopanib	Gesamt Papillär Chromophobe Sonstige Unklassifiziert	29 7 4 13 5	8,1 (Erstlinie) 4,0 (vortherapiert)	31,0 13,6
Martínez Chanzá et al, 2019	Cabozantinib	Gesamt Papillär Chromophobe XP11.2 Translokation Ductus Bellini Unklassifiziert	112 66 10 17 4 12	7,0	12,0
Hutson TE et al, 2020	Lenvatinib + Everolimus	Gesamt Papillär Chromophobe Unklassifiziert	31 20 9 2	9,2	15,6

In einer systematischen Übersicht über die Behandlungsergebnisse von Pazopanib bei 318 Patienten mit nccRCC von Bersanelli et al (2020) wurde Pazopanib allein als Erstbehandlung mit einer ORR von 27% bis 33% in Verbindung gebracht, wobei das

mediane PFS zwischen 8,1 und 16,5 Monate und medianes OS zwischen 17,3 und 31 Monaten lag. Eine kleinere, nicht randomisierte Studie dokumentierte auch die Wirksamkeit von Sorafenib bei papillärem und chromophobem nccRCC [533].

Eine kleine Phase-2-Studie, die kürzlich von Hutson et al. [2020] [539], veröffentlicht wurde, zeigte einen möglichen Vorteil für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus als Erstlinientherapie bei allerdings geringer Patientenzahl, insbesondere beim chromophoben Subtyp. Die Ergebnisse müssen aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Immuncheckpointinhibitoren (IOs) haben die Therapie des Nierenzellkarzinoms verändert. In der Zweitlinientherapie des klarzelligen RCC verbesserte die Therapie mit Nivolumab in der CHECKMATE-025-Studie das OS im Vergleich zu Everolimus [540]. In der Erstlinie zeigte die CHECKMATE-214 Studie, die Ipilimumab/Nivolumab mit Sunitinib verglich, ein besseres ORR und komplette Remissionen (CR) sowie ein verlängertes PFS und OS bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko gemäß dem IMDC-Score [541]. Diese Kombination wurde von FDA und EMA für RCC mit mittlerem und hohem Risiko unabhängig vom histologischen Subtyp zugelassen. Aktuelle Kombinationen eines TKI mit einem Immuncheckpointinhibitor in Phase-III Studien (Axitinib plus Pembrolizumab (KEYNOTE-426), Axitinib plus Avelumab (Javelin-101), Cabozantinib plus Nivolumab, Lenvatinib plus Pembrolizumab) zeigten im Vergleich zu Sunitinib eine signifikante Überlegenheit von ORR, PFS und außer für Axitinib plus Avelumab auch im OS unabhängig vom IMDC-Risikoscore [542], [329], [543], [544], [326]. Die TKI/IO-Kombinationen wurden von der FDA und EMA unabhängig vom Risikoscore und histologischem Subtyp zugelassen (Stand 8/2021). Insgesamt sind jedoch die Studien mit IOs bei nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen beschränkt.

Es gibt einige Fallberichte und kleine Kohorten, die einen möglichen Nutzen für Immuncheckpointinhibitoren bei diversen nicht-klarzelligen histologischen Entitäten einschließlich des Sammelrohrkarzinoms (CDC) gezeigt haben [523], [524], [525], [526], [545], [528]. In einer retrospektiven Einzelinstitutsanalyse von Chahoud et al (2019) bei 40 Patienten mit nccRCC, die mit Nivolumab allein oder in Kombination in der Erstlinie (6 Punkte) oder darüber hinaus (34 Punkte) behandelt wurden, betrug die ORR bei allen Patienten 15,6 % (CR-Rate 8,8 %), das mediane PFS betrug 4,9 Monate und das mediane OS 21,7 Monate.

In einer einarmigen prospektiven Studie von McDermott et al (2021) mit Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei 165 Patienten mit nccRCC (71,5 % PRCC, 12,7 % CRCC, 15,8 % nicht klassifiziert) ergab sich eine ORR von 26,7 % (CR 6,7 %) in der Gesamtpopulation. Betrachtet man verschiedene histologische Subtypen, betrug die ORR 28,8 % (CR 5,9) beim PRCC, 0,5 % (CR 4,8%) beim CRCC und 30,8 (CR 11,5%) beim nicht klassifizierten RCC. Die ORR war mit 35,3% gegenüber 12,1% bei den Tumoren mit CPS>1 in der PDL-1-Expression etwas höher. Tumoren mit sarkomatoiden Merkmalen hatten die höchste ORR von 42,1 %. Das mediane PFS betrug 5,5 Monate, 3,9 Monate und 2,8 Monate und das mediane OS 31,5 Monate, 23,5 Monate und 17,6 Monate für PRCC, CRCC bzw. nicht klassifiziertes RCC.

10.11	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Metastasierte Nierenzellkarzinome mit sarkomatoidem Anteil sollen analog der klarzelligen Nierenzellkarzinome mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Die sarkomatoide Differenzierung (sRCC) wird in der WHO-Klassifikation nicht als separate RCC-Einheit betrachtet und kann bei allen histologischen Subtypen gefunden werden [520], [546], [538]. Eine sarkomatoide Dedifferenzierung findet sich bei etwa 1 bis 5% aller Nierenzellkarzinome. Sie gehen mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf einher. Bei der Behandlung von sarkomatoiden Nierenzellkarzinomen wurden chemotherapiebasierte Therapien und / oder TKIs mit begrenzter Aktivität verabreicht [546], [547], [535], [548].

Eine Phase-II-Studie mit Capecitabin, Gemcitabin und Bevacizumab zeigte eine ORR von 20%, ein medianes PFS von 5,5 Monaten (95% CI, 3,4-7,7) und ein medianes OS von 12 Monaten (95% CI, 10,6-13,4) [546]. Eine weitere Phase-II-Studie mit der Kombination von Sunitinib und Gemcitabin zeigte eine Zeit bis zur Progression (TTP) von 5 Monaten (95% CI, 3-9 Monate) und ein medianes OS von 10 Monaten (95% CI, 9-29 Monate) [549]. Hierbei wurde ein höherer klinischer Nutzen (ORR plus stabile Erkrankung) für Patienten berichtet, deren Tumoren >10% sarkomatoiden Anteil aufwiesen als Patienten mit <10% sarkomatoidem Anteil ($p = 0,04$). In einer Metaanalyse mit 6 Studien in sRCC mit VEGF-zielgerichteten Therapien, Zytokinen oder konventioneller Chemotherapie wurden Ansprechraten von 7,9% bis 18,6% für Chemotherapie und 0% bis 15,8% für zielgerichtete Therapien angegeben [546]. In einer Kohorte von 85 Patienten mit sRCC und ccRCC, die mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine ORR von 13%, ein medianes PFS von 3,5 (1,6-5,4) Monaten und ein medianes OS von 8,2 (4,8-14,3) für die Untergruppe von 23 Patienten mit ccRCC mit sarkomatoiden Merkmalen berichtet [550]. Park et al [551] berichten über 25 Patienten mit sRCC, die mit der Kombination von Axitinib und Gemcitabin behandelt wurden. Die ORR betrug 56%, das mediane PFS 4,2 Monate (95% CI, 2,3-6,1) und das mediane OS 8,4 Monate (95% CI 3,3-13,4 Monate).

Sarkomatoide Nierenzellkarzinome scheinen eine höhere PD-L1-Expression und eine höhere PD1- und CD8-positive Zelldichte als klarzellige Nierenzellkarzinome zu haben [552], [553]. Es gibt Kasuistiken, die ein Ansprechen von Immuncheckpointinhibitoren vermuten lassen [554], [555], [528]. Weiterhin zeigte eine Phase-II-Studie mit Pembrolizumab-Monotherapie eine ORR von 42,1% und eine CR von 10,5%, ein medianes PFS von 6,9 Monaten und ein medianes OS von 25,5 Monaten bei Patienten mit sRCC [528]. Subgruppenanalysen in Zulassungsstudien von klarzelligen Nierenzellkarzinomen mit Kombinationen in der Erstlinie zeigten ein gutes Ansprechen, wobei der Anteil der sarkomatoiden Histologie nicht angegeben wurde. In einer Metaanalyse von Buonerba et al [556] ergaben sich Hinweise auf ein besonders gutes Ansprechen von sRCC auf Immuncheckpointinhibitoren.

Bei mit Ipilimumab / Nivolumab behandeltem sRCC mit mittlerem und hohem Risiko wurde eine ORR von 60,8% gegenüber 23,1% in der Sunitinib-Gruppe mit einer CR-Rate von 19% gegenüber 3% berichtet [522]. Andere Immuncheckpoint-Inhibitor Kombinationen wie Axitinib / Pembrolizumab, Axitinib / Avelumab oder Atezolizumab

/ Bevacizumab zeigten eine relevante Überlegenheit in Bezug auf ORR, PFS und OS im Vergleich zu Sunitinib [542], [352], [328].

Tabelle 52: Klinische Studien bei Nierenzellkarzinomen mit sarkomatoidem Anteil

Referenz	Therapie	N	Patienten- charakteristika	ORR/CR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Tannir et al 2021 (Checkmate 214)	Ipilimumab/Nivolumab vs Sunitinib)	74	ccRCC IR+HR	60,8/19	26,5	NR
		65		23,1/3	5,1	14,2
Rini et al 2019 (Keynote 426)	Axitinib/Pembrolizumab vs Sunitinib	51 54	Alle Risiko- gruppen	58,8 31,5	Na	OS nach 12 Mo: 83,3 vs 79,5
Motzer et al 2019 (Javelin 101)	Axitinib/Avelumab vs Sunitinib	47 61	Alle Risiko- gruppen	46,8 21,3	7,4 4,0	OS nach 12 Mo: 83 vs 67
Rini et al 2019 (IMotion 151)	Atezolizumab/Bevacizumab vs. Sunitinib	68 74	Alle Risiko- gruppen	49/10 14/3	8,3 5,3	21,7 15,4
McGregor et al 2020	Atezolizumab/Bevacizumab	60	Alle Risiko- gruppen	33	8,3	NR
McDermott et al 2021	Pembrolizumab	38	Alle Risiko- gruppen	42,1/10,5	6,9	25,5

11 Palliative Lokaltherapie

11.1 Palliative Radiotherapie

11.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Hirn-/Knochenmetastasen, spinaler Kompression und anderen symptomatischen Metastasen soll die Indikation für eine palliative Strahlentherapie geprüft werden. <u>Knochenmetastasen und spinale Kompression:</u> Leitlinienadaptation: [65], [557], Literatur: [436], [558], [559], [560], [561] <u>Multiple Hirnmetastasen:</u> Leitlinienadaptation: [65], Literatur: [562], [563], [564]	
Level of Evidence 2	[436], [557], [558], [559], [560], [561], [562], [563], [564], [65]	
	Starker Konsens	

11.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	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. Leitlinienadaptation: [65] Literatur: Level 2: B [422], [428], [565], [499], [566], [567], [568], [569], [570]	
Level of Evidence 4	[422], [428], [565], [499], [566], [567], [568], [569], [570], [65]	
	Konsens	

11.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	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). Leitlinienadaptation: [65] Literatur: [571]	
Level of Evidence 4	[571] , [65]	
	Konsens	

Hintergrund

In der palliativen Therapie von Metastasen gelten grundsätzlich die gleichen Empfehlungen wie für die palliative Radiotherapie bei anderen Tumorentitäten. Generell wird die palliative Radiotherapie kaum tumortypspezifisch sowohl zur zeitbegrenzten lokalen Kontrolle (Prävention von Komplikationen, Erhalt der Lebensqualität) als auch zur Symptomlinderung eingesetzt. Bei der Auswahl der Fraktionierungsschemata sind der Allgemeinzustand und die Lebenserwartung zu berücksichtigen. Auch für das Nierenzellkarzinom wird deshalb im Folgenden auf die jeweils aktualisierten Leitlinien und Reviews zur palliativen Radiotherapie verwiesen bzw. werden Statements aus den Leitlinien adaptiert.

Die Empfehlungen 11.1.-11.3. basieren auf einer entsprechenden Empfehlung einer bereits bestehenden evidenzbasierten Leitlinie und wurden ohne inhaltliche Modifikationen von der Leitliniengruppe adaptiert [\[65\]](#). Der Hintergrund dieser Empfehlungen wird in den folgenden Unterkapiteln für die einzelnen Lokalisationen (11.1.2-11.1.4) dargestellt.

Zu den Empfehlungen 11.2. und 11.3.: Neben dem Einfluss der Metastasektomie und der Radiotherapie auf das Überleben besteht auch eine Indikation zur lokalen Behandlung von schmerzhaften Metastasen. Bei Patienten mit schmerzhaften Metastasen eines Nierenzellkarzinoms ist die palliative Radiotherapie eine gute Wahl [\[65\]](#). Im Allgemeinen kann mit einer Bestrahlung in 60-85 % der Fälle ein Abnehmen der Beschwerden erreicht werden [\[565\]](#), [\[499\]](#), [\[566\]](#), [\[567\]](#), [\[568\]](#). Aufgrund der relativen Radioresistenz werden beim Nierenzellkarzinom hypofraktionierte Bestrahlungen bzw. bei besserer Prognose auch höhere Dosierungen verwendet (siehe auch Kapitel 11.1.2) [\[572\]](#), [\[573\]](#).

11.1.1 Knochenmetastasen

11.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Frakturrisiko oder instabiler Fraktur sollte eine stabilisierende Chirurgie vor einer Radiotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 4	[430], [65]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung 11.4. basieren auf einer entsprechenden Empfehlung einer bereits bestehenden evidenzbasierten Leitlinie und wurden ohne inhaltliche Modifikationen von der Leitliniengruppe adaptiert [65].

Sechs Studien aus den Jahren 1983-2003 zur Strahlentherapie bei Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen eines Nierenzellkarzinoms zeigen, dass mit einer perkutanen Bestrahlung in 60-85 % der Fälle eine Abnahme der Beschwerden erreicht werden kann [565], [499], [566], [567], [568]. Die Ansprechraten liegen damit nicht niedriger als bei anderen Tumorentitäten. Zwei neuere Studien, davon eine Phase-II-Studie bestätigen diese Prozentsätze, erwähnen aber, dass die Wirkung der Strahlentherapie eher kurz anhält (Lee: Zeit bis zu einem Rezidiv median 3 Monate und Reichel: 22 % Rezidive nach median 29 Wochen) [65], [572], [573]. Deshalb wird das Nierenzellkarzinom im Bereich üblicher Einzeldosen eher als radioresistent angesehen. Hypofraktionierte Bestrahlungsschemata oder radiochirurgische Verfahren mit hoher Dosierung werden empfohlen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit wenigen Metastasen und in gutem Allgemeinzustand (vgl. dazu Kapitel 8). Bei multipel metastasierten Patienten und bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand mit schlechter Überlebensprognose gelten weiterhin die gleichen Empfehlungen zur Strahlentherapie mit dem Ziel der Schmerzlinderung wie bei schmerzhaften Knochenmetastasen anderer Tumorentitäten. Das Standardkonzept zur Schmerzlinderung ist 1 x 8 Gy/5 x 4 Gy mit einer kürzeren Behandlungsdauer und gleicher schmerzlindernden Wirkung im Vergleich zu 10 x 3 Gy [558], [559].

Nach einer operativen Entfernung von Knochenmetastasen sollte eine postoperative Radiotherapie wegen der möglichen Kontamination des Operationsgebietes und der häufig inkompletten Resektion folgen [430], [574].

Bei spinaler Kompression durch Knochenmetastasen war bei Patienten mit Dekompression vor Bestrahlung eine höhere Rate an Gehfähigkeit zu erreichen als mit alleiniger Bestrahlung (84 % vs. 57 %) [430].

11.1.2 Spinale Kompression

11.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	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. Leitlinienadaptation: [65] Literatur: [430], [436], [561]	
Level of Evidence 2	[430], [436], [561], [65]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einer entsprechenden Empfehlung einer bereits bestehenden evidenzbasierten Leitlinie und wurde ohne inhaltliche Modifikationen von der Leitliniengruppe adaptiert [65].

Auch bei spinalen Metastasen ist die schmerzlindernde Wirkung nach konventionell geplanter und dosierter Strahlentherapie nicht schlechter als nach stereotaktischer Radiotherapie (Ansprechrate 62 % vs. 68 %). In dieser Studie zeigten allerdings mehr Patienten nach Stereotaxie eine komplette Remission als nach konventionell fraktionierter palliativer Bestrahlung (33 % vs 12 %) und der Effekt nach Stereotaxie hielt deutlich länger an (1,7 vs 4,8 Monate) [436]. Die Überlebenszeit von Patienten mit spinaler Kompression korreliert signifikant mit der Zahl der metastatisch befallenen übrigen Organe (6-Monatsüberleben 93 % vs. 57 % vs. 21 % bei 0, 1 oder 2 weiteren befallenen extraspinalen Organen [561]. Patienten mit guter Prognose sollten deshalb hochdosiert stereotaktisch bestrahlt werden. Wegen der zusätzlichen Belastung durch die aufwändigere Lagerung und die längere Dauer der einzelnen Sitzungen sollten Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und mit schlechter Überlebensprognose weiterhin konventionell hypofraktioniert bestrahlt werden, da die Stereotaxie auch eine zusätzliche Belastung sein kann.

11.1.3 Multiple Hirnmetastasen

11.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen und multiplen (> 4 Hirnmetastasen) und mäßigem bis gutem Karnofsky-Index wird eine Bestrahlung des gesamten Gehirns empfohlen.	
Level of Evidence 2	[65]	
	Starker Konsens	

11.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 3	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.	
	[444], [449], [575], [65]	
	Konsens	

11.8	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 2	Das mediane Überleben von unbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen beträgt einen Monat, mit Kortikosteroiden 2 Monate und nach Behandlung mit WBRT 3-6 Monate.	
	[453], [576]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen 10.6-10.8 basieren auf einer entsprechenden Empfehlung einer bereits bestehenden evidenzbasierten Leitlinie und wurden ohne inhaltliche Modifikationen von der Leitliniengruppe adaptiert [65]. Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und multiplen Hirnmetastasen in mäßigem bis gutem Allgemeinzustand wird eine Ganzhirnradiatio empfohlen. Entscheidend für eine abgewogene Therapieentscheidung sind der neurologisch-klinische Allgemeinzustand des Patienten, das Vorliegen oder das Fehlen von extracraniellen Metastasen, die Dynamik eventueller extracranieller Tumormanifestationen mit der hiermit geschätzten Prognose sowie eine adäquate radiologische Bildgebung des Cerebrums. Die Prognose von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen in den RPA-Klassen 1-3 ist generell

schlecht (im Median 2,3-7,1 Monate [445]. Eine retrospektive Analyse bei Nierenzellkarzinompatienten ergab ein medianes Überleben von 4,4 Monaten nach Ganzhirnradiatio, das damit nicht schlechter ist als bei anderen Tumorentitäten [577]. Die Überlebensprognose ist abhängig vom Alter, dem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), Größe und Anzahl der cerebralen Metastasierung sowie der extracraniellen Metastasen [65], [562], [563], [578].

Patienten mit Hirndrucksymptomatik haben eine schlechtere Prognose als die übrigen [564]. Jüngere Patienten (unter 65 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≥ 70) und ohne extracerebrale Metastasen haben mit 8,5 Monaten Überlebenszeit nach Ganzhirnbestrahlung die beste Überlebensprognose im Vergleich zu den übrigen [449]. Bezogen auf Effektivität und Toxizität sind die moderat hypofraktionierten Verfahren (10 x 3 Gy) den hypofraktionierten Konzepten (5 x 4 Gy) nicht überlegen [449], [579]. Angesichts der prognostischen Bedeutung des Allgemeinzustands ist bei einem auch unter adäquater Dexamethason-Therapie irreversibel schlechten Allgemein- oder neurologischen Zustand eine Ganzhirnbestrahlung nicht indiziert.

12 Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien

12.1 Supportive Therapie

12.1.1 Therapie tumorbedingter Symptome

Anämie

Zur Anämie wird auf die Leitlinie [Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](#) verwiesen.

Schmerz

Das Schema zur Schmerztherapie weist drei Stufen auf:

Stufe I:

ein Nichtopioid-Analgetikum, z. B. Paracetamol oder NSAR (Ibuprofen, Diclofenac), Koanalgetika und/oder Adjuvantien

Stufe II:

ein schwach wirkendes Opioid (nicht unter BtMVV), z. B. Tramadol oder Tilidin/Naloxon ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien

Stufe III:

ein stark wirkendes Opioid (BtMVV), z. B. Morphin, ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien

Zusätzlich zu diesem Stufenschema empfiehlt die WHO eine nichtinvasive, wenn möglich orale Therapie. Diese Therapie soll individuell auf den Patienten abgestimmt und nach einem festen Zeitplan gegeben werden [\[580\]](#), [\[581\]](#).

12.1.2 Häufige Probleme in der supportiven Betreuung von Patienten mit Nierenzellkarzinom

12.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2022
Level of Evidence 1++	Zur palliativen Therapie von ossären Metastasen stehen neben der medikamentösen analgetischen Therapie die lokale Radiotherapie und/oder eine chirurgische Intervention zur Verfügung.	
	[581] , [582]	
	Starker Konsens	

12.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen bei ossären Metastasen sollten Bisphosphonate oder der monoklonale Antikörper Denosumab in Kombination mit Calcium und Vitamin D3 eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1-	[580] , [582] , [583] , [584] , [585] , [586] , [587] , [588]	
	Starker Konsens	

12.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 3	[583] , [585] , [586]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Knochenmetastasen sind beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit 30 bis 50 % häufig [\[421\]](#). Knochenmetastasen treten häufig in tragenden Skelettabschnitten, so zum Beispiel im Achsenskelett, proximalen Femur und proximalen Humerus auf. Sie imponieren beim Nierenzellkarzinom in der Regel osteolytisch und weisen eine verminderte Stabilität auf. Knochenmetastasen sind ursächlich verantwortlich für skelettale Komplikationen. Folgende skelettale Ereignisse (skeletal related events=SRE) sind möglich:

- Pathologische Frakturen
- Spinale Kompression (u. a. ödembedingt)
- Strahlentherapie von ossären Metastasen (Indikation ossärer Schmerz oder nach chirurgischer Intervention)
- Operation am Knochen aufgrund von ossären Metastasen

Ca. 70 % der Patienten mit Knochenmetastasen leiden unter Schmerzen. Zweithäufigste Komplikation ist das Auftreten von pathologischen Frakturen [582], [584], [585]. Zur Reduktion von skelettalen Komplikationen existieren zwei Therapieoptionen [582], [584]:

- Lokale Radiotherapie und Operation
- Systemische knochenspezifische medikamentöse Therapie

Gemäß den Leitlinien für die Behandlung von ossären Metastasen des Prostatakarzinoms, des Mammakarzinoms und der Leitlinie der Gesellschaft für Osteonkologie werden Empfehlungen für die medikamentöse Prävention von SREs gegeben. Je nach Einzelfall können medikamentöse und radiotherapeutische Verfahren kombiniert werden.

Bei spinaler Kompression mit neurologischen Ausfällen muss eine sofortige chirurgische Vorstellung und ggf. eine sofortige chirurgische Therapie (Dekompression) erfolgen.

Für die medikamentöse Prävention von SREs eignen sich das Bisphosphonat Zoledronsäure oder der monoklonale Antikörper Denosumab. Beide Substanzen zeigen eine signifikante Senkung für das Auftreten skelettaler Komplikationen im Vergleich zu einer Placebogabe (+ Vitamin D + Calcium). Dabei muss jedoch betont werden, dass im Gegensatz zum Prostatakarzinom, wo es für die Anwendung dieser Substanzen ein RCT gibt, für das Nierenzellkarzinom nur eine begrenzte Evidenz existiert [584], [585]. In einer prospektiven, nicht kontrollierten Studie an 50 mit Zoledronsäure behandelten Patienten sowie in einer Subpopulation von 155 Patienten aus einem RCT, von denen 70 Denosumab und 85 Zoledronsäure erhielten, konnte eine Senkung der SRE-Rate festgestellt werden [587], [588].

Bisher liegen keine Hinweise vor, die gegen die Übertragbarkeit der Evidenz zur Therapie mit diesen Substanzen aus anderen Tumorentitäten auf das Nierenzellkarzinom sprechen. In der Versorgungsumsetzung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist Zoledronsäure in Deutschland seit Jahren faktisch etabliert [589]. Bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen sind in ca. 10 % relevante Hypokalzämien und in ca. 1-2 % Kieferosteonekrosen zu berücksichtigen. Das Risiko steigt mit der Behandlungsdauer [583], [586].

Für die Prävention eines durch die Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlustes gibt es in Analogie zur DVO-Leitlinie zur Prophylaxe der Osteoporose in Abhängigkeit vom Einzelfall folgende Empfehlungen [583], [586]:

- Körperliche Aktivität
- Vermeidung von Immobilisation
- Kalzium (1000-1500mg/d)
- Vitamin D (800-2000 U/d)
- Reduktion Nikotinabusus
- Vermeidung eines BMI < 20 kg/m²

Hämaturie

Eine Hämaturie kann durch den Primärtumor oder Metastasen eines Nierenzellkarzinoms bedingt sein [590]. Grundsätzlich steht die konservative, operative oder interventionelle Behandlung zur Verfügung. Bei Blutungskomplikationen wie Flankenschmerz, Harnstauung durch Koagel oder Harnverhalt kann eine endoskopische Ausräumung notwendig werden. Bei Anämie oder einem unverträglich hohen Operationsrisiko für schwerkranke Patienten kann eine Embolisation der Nierenarterie sinnvoll sein [590], [591].

Hyperkalzämie

Eine Hyperkalzämie wird bei etwa 15 % der Patient(inn)en mit Nierenzellkarzinom beobachtet und ist unterschiedlicher Genese [592], [593], [594], [595], [596], [597], [598], [599]:

- osteolytische Metastasen
- Überproduktion von Parathormon-related protein (PTHrP)
- Vermehrte Prostaglandin-Produktion mit konsekutiver Knochenresorption

Nach sorgfältiger Ursachenklärung stehen eine therapeutisch verstärkte Infusionstherapie, Calcitonin und Bisphosphonate zur Verfügung.

Polyglobulie

Nierenzellkarzinome haben in ca. 20 % die Fähigkeit zur ektopen Hormonbildung, welche zu paraneoplastischen Symptomen führen kann. Dabei tritt in ca. 1-5 % der Patienten eine Polyglobulie auf [600]. Diese ist bedingt durch eine Erythropoetinbildung durch Tumorzellen. Die Therapie besteht nach Ausschluss anderer Formen der Erythrozytose in der Behandlung der Grunderkrankung, Volumensubstitution und ggf. Aderlässen [600], [601].

12.1.3 Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad A	Zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms bei Krebspatienten soll ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[602], [603], [604], [605], [606], [607], [608], [609], [610], [611], [612], [613], [614], [615], [616], [617], [618]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einer entsprechenden Empfehlung der S3-Leitlinie Psychoonkologie [619]. Bewegungsinterventionen führen zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue [602], [613], [614], [616], [617], [618]. Das gilt sowohl für Patienten und Patientinnen während der primären Therapie als auch für sog. „cancer survivors“. Die Interventionen sollen überwiegend aus Ausdauer- und Krafttraining bzw. aus einer Kombination von beidem bestehen [620], [621], [622]. Sie sollen sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientieren [623], [624].

Welche Therapiefrequenzen hier sinnvoll sind, ist nicht eindeutig zu beantworten. Der Durchschnitt in den vorliegenden Arbeiten liegt bei 3x pro Woche über 30-60 Minuten [625], [626], [627], [628].

Es ist zu berücksichtigen, dass die Daten zum Nutzen einer Bewegungstherapie auf Studien basieren, die entweder andere Entitäten (überwiegend Brustkrebs) oder bezüglich der Krebsentität gemischte Populationen untersuchten. Der Leitliniengruppe liegen bisher keine Hinweise vor, die gegen eine Übertragbarkeit der positiven Ergebnisse auf Patienten mit Nierenzellkarzinom sprechen.

Grundsätzliche Informationen zur Ergotherapie finden sich im [Kapitel 13](#).

12.1.4 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 Leitlinie [Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](#) 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.

Hypertonus

Das Auftreten eines arteriellen Hypertonus gehört zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen im Rahmen einer TKI-Therapie. Auch unter einer Therapie mit aVEGF-Substanzen oder mTOR-Inhibitoren können Blutdruckerhöhungen auftreten (17-40 % der Patienten) [\[272\]](#), [\[293\]](#), [\[294\]](#), [\[343\]](#), [\[368\]](#), [\[339\]](#), [\[585\]](#), [\[586\]](#), [\[591\]](#), [\[592\]](#), [\[601\]](#), [\[602\]](#), [\[603\]](#), [\[604\]](#), [\[629\]](#), [\[630\]](#).

Die Entwicklung eines Hypertonus ist möglicherweise mit einem besseren Therapieergebnis bezüglich des progressionsfreien Überlebens assoziiert [\[605\]](#), [\[631\]](#).

Alle Patienten sollten über das mögliche Auftreten eines arteriellen Hypertonus aufgeklärt werden. Regelmäßige Blutdruckkontrollen sollten erfolgen.

Bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ist eine kardiologische Vorstellung zu empfehlen. Es sollten gängige Blutdruckmedikamente eingesetzt oder bereits eingenommene Medikamente intensiviert werden.

Kardiale Nebenwirkungen

Kardiale Nebenwirkungen zählen zu den selteneren unerwünschten Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie mit aVEGF-gerichteten Substanzen und mTOR-Inhibitoren [272], [293], [294], [343], [368], [339], [629]. Hierzu zählen symptomatische Arrhythmien, erhöhte Herzenzyme und ein akutes Koronarsyndrom sowie Einschränkungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Vor dem Start und im Verlauf einer Therapie ist eine genaue kardiale Anamnese zu erheben und regelmäßige kardiologische Untersuchungen mit EKG und Echokardiographie sind zu empfehlen [630], [631].

Blutbildveränderungen

Blutbildveränderungen treten vor allem unter der Therapie mit TKI häufig auf (bis zu zwei Drittel der behandelten Patienten), sind jedoch selten dosislimitierend [272], [292], [293], [294], [343], [368], [339], [629]. Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombopenie und Anämie 3. oder 4. Grades treten nur in etwa 10 % der behandelten Patienten auf und können dann eine Therapiepause notwendig machen [292], [293], [294], [343], [368], [339], [629], [631]. Die Veränderungen sind typischerweise reversibel, eine Behandlung kann symptomabhängig in der Transfusion von Erythrozyten und/oder der Gabe von Erythropoetinen bestehen. Auf den Zusammenhang zwischen der bekannten erhöhten Blutungsneigung unter TKI und einer eventuellen Thrombopenie sollte geachtet werden.

Lebertoxizität

Ein Anstieg der Transaminasen ist unter TKI möglich (in 2-3 % aller Fälle), aber selten therapielimitierend. Einige TKI können Leberversagen Grad 3 oder 4 auslösen (in < 1 %), so dass insbesondere in den ersten Therapiemonaten unter TKI-Therapie eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte durchgeführt werden sollte [234], [292], [343], [368], [629].

Pazopanib wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamt-Bilirubin mehr als dreifach über dem oberen Grenzwert) unabhängig von den Transaminasen nicht empfohlen. Serum-Leberfunktionsuntersuchungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib und danach in den Wochen 3, 5, 7 und 9 durchgeführt werden. Anschließend sollten die Untersuchungen monatlich sowie nach dem 4. Monat wie klinisch indiziert erfolgen [632].

Nierenversagen

Signifikantes Nierenversagen Grad 3 oder 4 tritt unter einer Therapie mit TKI, aVEGF-Substanzen oder mTOR-Inhibitoren nur selten auf (< 10 %), allerdings muss bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom eine häufige vorbestehende Niereninsuffizienz nach Entfernung einer tumortragenden Niere beachtet werden [368], [633], [634], [635]. Auf die Wechselwirkungen zwischen therapieassoziiertes Hypertonie, Proteinurie und Nierenversagen muss geachtet werden. Eine Proteinurie, selten auch ein nephrotisches Syndrom kann insbesondere unter Therapie mit TKI oder aVEGF-Substanzen auftreten. Daher ist trotz der generell geringen Nephrotoxizität dieser Substanzen eine regelmäßige Kontrolle der Retentionsparameter erforderlich und ein Screening auf Proteinurie vor Therapiebeginn und zur Interpretation späterer Kontrollbefunde wird empfohlen.

Hypothyreose

Da in den Zulassungsstudien meist keine routinemäßige Verlaufsbeurteilung endokrinologischer Parameter erfolgte, wurden Nebenwirkungen der Medikamente bezüglich der Schilddrüsenfunktion zunächst nur aus retrospektiven Analysen bekannt. Von Bedeutung ist die primäre medikamentenassoziierte Hypothyreose für die Therapie mit TKI [635]. Daraus leitet sich die Empfehlung zur Kontrolle der Schilddrüsenparameter vor und während einer Therapie mit TKI ab. Eine Empfehlung ist die Kontrolle des Serum-TSH am Tag 1 der ersten 4 Zyklen und anschließend alle 2-3 Zyklen, wobei keine evidenzbasierten Daten hierzu existieren [635], [636], [637]. Da eine schwerwiegende Hypothyreose auch die Auswirkungen anderer therapieassoziiierter Nebenwirkungen wie Kardiomyopathie, Anämie oder Fatigue beeinflussen kann, ergibt sich häufig eine Therapieindikation [636]. Bei TSH-Spiegeln > 10 mU/l und Symptomen, die auf eine Hypothyreose hindeuten, sollte eine Hormonsubstitution (L-Thyroxin in üblichen Dosierungen) erfolgen [637].

Mukositis

Schleimhautentzündungen in Form von Stomatitis und Mukositis stellen eine typische Nebenwirkung bei der Therapie mit TKI und mTOR-Inhibitoren dar [272], [292], [293], [294], [343], [368], [339], [629], [633], [634], [637], [638]. Im Gegensatz zur Chemotherapie-assoziierten Schleimhauttoxizität zeigen sich unter TKI-Therapie vielfach rein funktionelle Beschwerden mit Geschmacksstörungen, unter mTOR-Inhibitoren eventuell auch sichtbare Veränderungen wie Aphthen. Aufgrund der dauerhaften Einnahme der Substanzen wird die Lebensqualität durch diese Nebenwirkungen nachhaltig beeinträchtigt [272], [292], [293], [294], [343], [368], [339], [629], [633], [634], [637], [638]. Frühzeitige vorbeugende Maßnahmen mit Vermeidung stark gewürzter Nahrung und intensivierter Schleimhautpflege mit Mundspülungen sind zur Symptomkontrolle anzuraten. Bei zunehmenden Beschwerden können pharmakologische Behandlungen mit Antiphlogistika, Lokalanästhetika, selten auch Antibiotika, notwendig werden. Neben symptomatischen Maßnahmen ist bei Auftreten von schwerer Schleimhauttoxizität (Grad 3 oder 4) eine Therapiepause und Dosisanpassung notwendig. Weitere detaillierte Informationen können unter www.mascc.org und www.ASORS.de eingesehen werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

Bei bis zu einem Drittel der behandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom wird eine Dyspnoe beobachtet, vorwiegend unter mTOR-Inhibitoren und unter Interferon, sofern in den Zulassungsstudien berichtet [293], [368]. Eine seltenere, aber belastende Nebenwirkung von mTOR-Inhibitoren ist die nicht-infektiöse Pneumonitis, die einer raschen diagnostischen Abklärung und Therapie bedarf [633]. Nach rückläufiger Klinik einer behandelten Pneumonitis ist die Weiterführung der Therapie selbst bei schwerwiegenden Verläufen häufig möglich.

Depression

Während einer Therapie mit Interferon stellt die Depression eine typische Nebenwirkung dar, die bei bis zu einem Viertel der behandelten Patienten vorkommen kann [639]. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie konnte die Wirksamkeit des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Citalopram in diesen Fällen dokumentieren [640]. Als Nebenwirkung der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit TKI, aVEGF-Substanzen oder mTOR-Inhibitoren ist die

Depression eher selten. Aus den entsprechenden Zulassungsstudien liegen keine systematisch erfassten Daten zum Auftreten einer Depression vor.

12.1.5 Nebenwirkungsmanagement - Checkpointinhibitortherapie

Folgende typische Nebenwirkungen der Checkpointinhibitortherapie des Nierenzellkarzinoms können auftreten:

Infusionsreaktionen

Typische Zeichen einer Infusionsreaktion können sein:

- Schüttelfrost
- Schwindel
- Nausea
- Angstgefühl
- Blutdruckabfall
- Atemnot
- Urtikaria

Infusionsreaktionen treten eher zu Beginn der Therapie, im weiteren Verlauf jedoch selten auf und können durch Gabe von Kortikosteroiden sowie eine spätere Prämedikation mit einem H1-Antihistaminikum und ggf. eine begleitende Gabe von Paracetamol meist gut beherrscht werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

- Dermatitis
- Pneumonitis
- Kolitis
- Thyreoiditis
- Hypophysitis
- Hepatitis
- Myokarditis
- Nephritis
- Pankreatitis

Dermatitis

Die Dermatitis (ca. 50%) gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Immuntherapie und fällt durch leichtgradige Exantheme an Stamm und Extremitäten mit und ohne Pruritus auf. Therapeutisch genügt meist die topische Behandlung mit Kortikosteroiden. Bei großen oder exfoliativen Hautveränderungen sollte eine dermatologische Beurteilung angestrebt werden. Bei der sehr seltenen toxisch-epidermalen Nekrolyse (TEN, respektive Lyell-Syndrom) droht eine Sepsis, daher ist hier eine interdisziplinäre Mitbetreuung und ggf. Therapie mit intravenösem Immunglobulin nötig [\[641\]](#)

Pneumonitis

Die Pneumonitis, aber auch eine Pneumonie, ist gekennzeichnet durch Husten/Atembeschwerden, Fieber, Thorax-Schmerzen, Dyspnoe und Hypoxie. Das Management erfordert eine rasche Abklärung mittels Bildgebung (hochauflösendes Thorax-CT), Blutgasanalyse, Infektparameter (z.B. Leukozyten, CRP), Mikrobiologie

(Sputum) sowie Lungenfunktionsprüfung. Grundsätzlich sollte eine pulmonologische Mitbetreuung erfolgen. Die Therapie besteht in der Gabe von Sauerstoff, hoch dosierten Kortikosteroiden und ggf. Breitspektrumantibiotika [641].

Kolitis

Kolitiden treten in ca. 30% und meist im frühen Behandlungsverlauf, einige Tage bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Eine Stuhlkultur (Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile sowie virale Pathogene) und möglicherweise eine Koloskopie zum Ausschluss von Ulzerationen bzw. einer Pankolitis sind anzuraten. Bei Diarrhoe Grad 1 - 2 ist die Gabe von Loperamid meist ausreichend, bei schwerer Diarrhoe stattdessen der Einsatz von 1–2 mg/kg Methylprednisolon pro Tag oder nichtresorbierbares Steroid (zum Beispiel Budesonid). Bei glukokortikoidrefraktärem Verlauf ist die gastroenterologische Mitbetreuung und ggf. der Einsatz des TNF-Blockers Infliximab, 500–1000mg 2-mal täglich, angezeigt [641].

Thyreoiditis

Die Thyreoiditis tritt unter einer Checkpointinhibitor-Monotherapie in bis zu 8,5% und in einer Checkpointinhibitor-Kombinationstherapie in bis zu 16,4% auf [642]. Häufig handelt es sich um eine hypothyreote Stoffwechsellaage, die leicht zu erkennen und zu substituieren ist, es kann aber auch eine Hyperthyreose vorliegen.

Hypophysitis

Die Hypophysitis ist selten, ihre Diagnose jedoch entscheidend. Unter einer Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab kann sie in bis zu 13% auftreten [643]. Sie ist durch Sehstörungen, Doppelbilder, Koordinationsstörungen und Kopfschmerzen gekennzeichnet. Die Diagnose ist durch entsprechende Labortests, sicher jedoch einzig durch ein Dünnschicht-MRT der Hypophyse zu erzielen. Nicht selten ist eine dauerhafte endokrine Substitutionstherapie aufgrund persistierender adrener Insuffizienz mit Kortikosteroiden und Mineralokortikoiden erforderlich [643].

Hepatitis

Die Hepatitis kommt in etwa 20% vor und fällt durch laborchemische Veränderungen auf. Messungen der Transaminasen vor und während der Therapie sind daher obligat (GOT, GPT, AP, Bilirubin). Grundsätzlich ist eine Ausschlussdiagnostik gegenüber einer toxischen Genese (z.B. Medikamente, Alkohol) und einer Virushepatitis oder Progress der Grunderkrankung nötig. Bei Persistenz unter niedrig dosierter Kortikosteroid-Therapie (Prednisolon 0,5-1,0 mg/kg KG) internistische Mitbetreuung und ggf. Leberbiopsie bzw. Gabe von Mycophenolat-Mofetil. Auf das Management von Transaminasen-Erhöhungen unter gleichzeitiger Targettherapie wird im Folgenden eingegangen [644], [645].

Nephritis

Ein akutes Nierenversagen unter CPI Therapie tritt in etwa in 3-5 % der Patienten auf [646], das relative Risiko liegt bei 1,8 [647]. Laborchemisch zeigt sich ein Anstieg der Retentionsparameter, in 68 % der Patienten eine Pyurie, 21 % eine Eosinophilie, 16 % eine Hämaturie und 11 % eine Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus [648]. Das zeitliche Auftreten des AKI variiert stark (CTLA-4 Inhibitoren 6-12 Wochen, PD-1 Inhibitoren 3-12 Monate). 2/3 der Patienten entwickelt eine A(T)IN, ca. 1/4 der

Patienten eine granulomatöse Entzündung mit nicht-nekrotisierenden oder epitheloidzelligen Granulome [649].

Für detailliertere Empfehlungen sowie seltener auftretende immunvermittelte Nebenwirkungen in weiteren Organsystemen (z.B. Myokarditis, Pankreatitis, Diabetes mellitus, Arthritis, Myositis, Dermatomyositis) siehe auch die entsprechende Behandlungsleitlinie der ASCO (American Society of Clinical Oncology) [645].

Unterbrechung und Wiederaufnahme der Checkpointinhibitortherapie

Unter der Checkpointinhibitortherapie erfolgt grundsätzlich keine Dosisreduktion, sondern Pausierung derselben und eine Kortikosteroid-Therapie. Ein Ausschleichen ist nur nach einer mehr als 3 Wochen dauernden Kortikosteroid-Therapie notwendig, jedoch nicht im Falle einer kurzen Stoßtherapie [<https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal>]. Das Ausschleichen der Steroide sollte nach einer längeren Gabe über mindestens einen Monat erfolgen.

Die Frage, ob nach Pausierung einer Checkpointinhibitortherapie aufgrund von Nebenwirkungen die erneute Einleitung der Therapie oder ein Abbruch derselben empfehlenswert ist, kann aufgrund fehlender prospektiver Daten nicht eindeutig beantwortet werden. Während nach einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bei Schweregrad 1-2 nach Normalisierung der Laborwerte bzw. der Symptome eine Re-Exposition erfolgen kann, ist dies bei Grad 3 lediglich in Einzelfällen und bei Grad 4 grundsätzlich nicht möglich. Neben Fragen der Sicherheit muss auch abgewogen werden, ob durch einen Abbruch der Checkpointinhibitortherapie die Chance auf ein Ansprechen vergeben wird [650], [651], [650].

Management von Nebenwirkungen unter Checkpointinhibitor-Kombination (Nivolumab plus Ipilimumab)

Das Management immunvermittelter Nebenwirkungen nach Organsystem und Schweregrad unter Nivolumab plus Ipilimumab unterscheidet sich in einzelnen Punkten von dem Vorgehen bei Monotherapie mit Nivolumab. So sollte bei der Immun-Immun-Kombinationstherapie ggf. bereits bei Auftreten von Grad 3 Nebenwirkungen ein Therapieabbruch erwogen werden, und zwar nicht nur bei Hepatitis, Myokarditis und Pneumonitis, sondern auch bei schwerer Kolitis [652]. Des Weiteren nehmen insbesondere endokrine Nebenwirkungen unter der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber der alleinigen Nivolumab-Therapie auf etwa ein Drittel aller Patienten zu und erfordern besondere Aufmerksamkeit [653].

Management von Nebenwirkungen unter gleichzeitiger Checkpointinhibitor- und Targettherapie

Im Gegensatz zur Checkpointinhibitortherapie sind die typischen Nebenwirkungen der Targettherapie nicht immunvermittelt und werden folglich nicht durch Kortisongabe, sondern ggf. Therapiepausen und Dosisreduktion behandelt. Das Nebenwirkungsmanagement dieser Kombinationen ist deutlich komplexer und das rasche Erkennen der jeweiligen Ätiologie z.B. einer Diarrhoe oder Hepatitis (Transaminasenerhöhung) ist wichtig [644]. Hilfreich ist im Falle einer Kombination mit Axitinib dessen sehr kurze Halbwertszeit, weshalb es bei Grad 1/2-Nebenwirkungen ratsam ist, zunächst Axitinib zu pausieren und den Checkpointinhibitor vorerst weiterzuführen, da eine Axitinib-vermittelte Nebenwirkung nach wenigen Tagen des Absetzens wieder rückläufig sein kann. Andere Tyrosinkinasehemmer wie Cabozantinib oder Lenvatinib weisen jedoch deutlich längere Halbwertszeiten auf, so

dass hier längere Therapiepausen notwendig sein können. Im Falle von Grad 3-4 Nebenwirkungen sollten beide Substanzen pausiert und vorsorglich eine Steroidtherapie eingeleitet werden. Eine ausgeprägte Fatigue sollte zur Überprüfung einer ggf. koexistierenden Hypothyreose Anlass geben. Dies gilt auch für kardiovaskuläre Syndrome wie Kardiomyopathie oder Herzrhythmusstörungen, auch wenn diese deutlich seltener immunvermittelt sind [654].

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

12.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Nierenzellkarzinompatienten sollen Zugang zu Informationen über Hospiz- und Palliativangebote erhalten.	
	Konsens	

12.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Der palliativmedizinische Behandlungsbedarf sollte bei Nierenzellkarzinompatienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wiederholt ermittelt werden.	
	Konsens	

12.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Nierenzellkarzinompatienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sollen bedarfsorientiert palliativmedizinisch mitbetreut werden.	
	Konsens	

12.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Tumorspezifische Medikamente und Maßnahmen sollen in der Sterbephase beendet werden.	
	Starker Konsens	

12.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Die Behandlung am Lebensende soll sich an körperlichen Symptomen und psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnissen und Problemstellungen der Nierenzellkarzinompatienten sowie ihrer nahestehenden Bezugspersonen orientieren.	
	Starker Konsens	

Hintergrund Empfehlung 11.5

Nach der aktuellen WHO-Definition sollen nicht nur Sterbende, sondern alle lebensbedrohlich erkrankten Patienten mit komplexen Symptomen Zugang zur Palliativmedizin haben [655]. Die prospektiv-randomisierte Studie von Temel et al. zeigte bei Lungenkarzinompatienten, dass Patienten mit früher palliativmedizinischer Mitbetreuung nicht nur eine bessere Lebensqualität hatten, sondern auch signifikant länger lebten als die Patienten der Kontrollgruppe (11,6 vs. 8,9 Monate, $p=0,002$) [656]. Auf der Basis dieser Studienergebnisse und eines aktuellen systematischen Reviews [657], fordern die [American Society of Clinical Oncology \(ASCO\)](#) und das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) inzwischen entitätenunabhängig eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung [658], [659].

Die Empfehlungen wurden von der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft übernommen [580], [660].

Hintergrund Empfehlung 11.6-11.7

Insbesondere Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom leiden häufig an einer Vielzahl körperlicher Beschwerden und Belastungen (20-80 %) [661]. Daten speziell für Patienten mit Nierenzellkarzinom liegen allerdings nicht vor. Da die Symptomlast in der ärztlichen Anamnese oft unterschätzt wird, hat die systematische patientengenerierte Symptomerfassung einen zunehmenden Stellenwert [662], [663], [664], [665], [666]. Palliativmedizinisches Symptomscreening ist inzwischen methodisch gut etabliert [667], [668], [669], [670], [671]. Für die Erfassung des palliativmedizinischen Behandlungsbedarfs stehen verschiedene einfache, auch im deutschen Sprachraum validierte Instrumente zur Verfügung [672], z. B.:

- Edmonton Symptom Assessment Scale [673]
- Minimales Dokumentationssystem [672]
- Basisdokumentation der HOPE-Kerndokumentation [674]

Die Instrumente können sowohl in der Wartezeit auf das Arztgespräch von den Patienten bearbeitet als auch in der ärztlichen Anamnese strukturgebend genutzt werden. Es sollte individuell für die Abteilung/Klinik entschieden werden, welches Instrument am geeignetsten ist. Ergänzend sollten psychosoziale Aspekte, Lebensqualität, Angst und Depression im Krankheitsverlauf wiederholt erfasst werden (vgl. dazu [Kapitel 14](#) „Psychoonkologische Aspekte“). Für den ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale) wurden bereits Schwellenwerte definiert, die nach klinischem Assessment auch die Zuweisung zur Palliativmedizin oder anderen Spezialisten (Ernährungsberatung, Psychoonkologie) triggern [675].

Hintergrund Empfehlung 11.8

Die Temel-Studie und weitere Analysen zeigen, dass Patienten mit inkurabler Erkrankung in der Terminalphase ihrer Erkrankung in der Regel nicht von einer Chemotherapie profitieren [656], [676]. Patienten, die in den letzten 14 Lebenstagen eine Chemotherapie erhalten, haben signifikant geringer Kontakt zu Hospiz- oder Palliativangeboten [656], [676], [677], [678]. Die Durchführung einer (palliativen) Chemotherapie korreliert signifikant mit dem Versterben an einem vom Patienten nicht gewünschten Ort [679]. Auch wenn einzelne tumorspezifische Therapien zur Symptomlinderung beitragen, so bedeutet diese Therapie in der Final- und Sterbephase oft eine zusätzliche, auch nebenwirkungsträchtige Belastung. Insofern soll die tumorspezifische Therapie spätestens im Kontext einer Therapiezieländerung in Richtung Sterbebegleitung beendet werden. Der von Earle 2003 erstmals beschriebene (negative) Indikator für die Versorgungsqualität onkologischer Patienten am Lebensende „Anteil Patienten mit Chemotherapie in den letzten 14 Lebenstagen“ wurde bereits im Jahr 2009 in das Qualitätssicherungsprogramm der ASCO übernommen [680], [681].

Hintergrund Empfehlung 11.9

Die Empfehlung basiert auf einer entsprechenden Empfehlung der S3-Leitlinie. Die S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ beschreibt im 4. Kapitel (Grundsätze der Palliativversorgung) und im 10. Kapitel (Sterbephase) ausführlich die Erfordernisse für die Betreuung von Sterbenden. Auch in den Grundsätzen der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung, der breit akzeptierten Charta zur Betreuung von schwerstkranken und sterbenden Patienten, ebenso wie in der Schweizerischen Leitlinie „Palliative Care“ sind die ärztlichen Aufgaben am Lebensende ausführlich beschrieben. Diese Aufgaben gelten auch für das gesamte mitbehandelnde, oft multiprofessionell organisierte Team [682], [683], [684]. Die o. g. Empfehlung ist eine Zusammenfassung dieser ausführlicheren Texte.

12.2 Komplementäre Therapie

12.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und alternativen Therapien befragt werden.	
	Konsens	

12.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Prävalenz und Definition

In allgemeinen Untersuchungen liegt die Prävalenz des Einsatzes von Komplementärmedizin bei Tumorerkrankungen bei 50-60 % [685], [686]. Komplementäre Verfahren beruhen auf unterschiedlichen Methoden und Substanzen, die zum Teil aus der Naturheilkunde stammen können oder auf eine andere Weise den Gedanken eines ganzheitlichen Therapiekonzepts verfolgen.

Es gibt keine allgemein festgelegte Definition wie komplementäre Medizin und Alternativmedizin zu verstehen sind. Häufig sind die Begriffe nicht scharf getrennt und werden synonym verwandt. Auch die Grenzziehung zur sogenannten Schulmedizin ist nicht einheitlich.

Komplementäre Verfahren unterscheiden sich von alternativen Verfahren dadurch, dass sie den Wert der konventionellen Therapie und Vorgehensweise nicht in Frage stellen, sondern sich als Ergänzung verstehen [687].

Alternative Therapien beruhen oft auf ätiologischen oder weltanschaulichen Konzepten, die wissenschaftlichen Erkenntnissen und Behandlungsgrundsätzen widersprechen, und gehen von einem anderen Verständnis von Ätiologie und Pathogenese von Krankheiten aus. Der Wirksamkeitsnachweis als Basis der wissenschaftlichen Medizin wird hierbei als inadäquat abgelehnt, an seine Stelle treten eigene konzeptbasierte Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit. „Schulmedizinische Vorgehensweisen und Therapien“ werden durch konzeptbasierte alternative Therapien ersetzt. Werden sie parallel eingesetzt, werden die Interaktionen mit schulmedizinischen Verfahren nicht beachtet.

12.2.1 Akupunktur

Die Evidenz in einem Cochrane-Review zur Akupunkturpunktstimulation (11 Studien mit n=1247) kann wie folgt zusammengefasst werden: bei Chemotherapie kann Akupunkturpunktstimulation das Auftreten von akutem Erbrechen reduzieren. Auf

nicht akute oder verzögerte Übelkeit zeigte sich kein Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe [688].

Zur Schmerztherapie liegen nicht genug valide Daten vor, die für eine positive Empfehlung ausreichen. Eine ältere Arbeit nach westlichen Therapiestandards zeigt eine Verbesserung der Schmerzsituation, entbehrt aber einer Kontrollgruppe [689].

Wie auch in anderen Bereichen der komplementären Medizin ersetzt die gegebenenfalls flankierend eingesetzte Akupunktur nicht eine Schmerztherapie in Anlehnung an das WHO-Stufenkonzept. Wird sie zur Antiemese eingesetzt, ersetzt sie nicht den Einsatz einer Rescue-Medikation sowie einer angepassten, an den Leitlinien orientierten antiemetischen Therapie.

12.2.2 Meditation

Der Begriff „Meditation“ ist ein Sammelbegriff, hinter dem sich unterschiedlichste Ansätze verbergen. Gemeinsam ist ihnen, die (Selbst-)Achtsamkeit des Patienten zu erhöhen und damit für ihn einen besseren Umgang mit der Krankheit zu erreichen. In diesem Bereich sind auch die klassischen Entspannungsverfahren anzusiedeln.

Die bisher veröffentlichten Daten zu Tumorpatienten beruhen auf sehr heterogenen Daten unterschiedlicher Qualität mit eingeschränkter Aussagekraft [690]. In der begleitenden Therapie sind keine Nebenwirkungen zu erwarten. Der wesentliche Nutzen solcher Therapieverfahren liegt in einer Verbesserung des seelischen Wohlbefindens und einer Stressreduktion, die mit einer Verbesserung der Lebensqualität korrelieren [690], [691].

12.2.3 Homöopathie

Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich durch Homöopathie ein therapeutischer Nutzen für Patienten mit Nierenzellkarzinom erzielen lässt. Eine Cochrane-Analyse untersucht eine sehr heterogene Gruppe an Studien. In insgesamt 8 Studien (n=664) fanden sich vorläufige Daten zur Wirksamkeit von Calendula bei der Prophylaxe einer radiogenen Dermatitis (n=254) und für Traumeel S gegenüber Placebo als Mundspülung bei chemotherapieinduzierter Stomatitis. Zusammenfassend ergab sich aber keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit von homöopathischen Präparaten in der Begleittherapie von Tumorpatienten [692].

12.2.4 Misteltherapie

Es gibt keinen Hinweis auf einen positiven Einfluss von Mistelextrakten auf die Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Das Cochrane-Review weist keinen positiven Effekt einer Therapie mit Mistelextrakten auf das Überleben nach, und auch die Verbesserung der Lebensqualität durch Mistelextrakte ist auf Basis der Datenlage nicht belegt [693]. Die Reviewer der Cochrane-Analyse sehen lediglich schwache Hinweise auf Verbesserung der Lebensqualität [693].

Die meisten Studien zur Misteltherapie sind methodisch nicht ausreichend. Die methodisch gut durchgeführten Studien zeigen keinen positiven Einfluss auf das Überleben. Es gibt nach wie vor keine Daten zur Langzeitanwendung und ihren Folgen [693].

Es ist unbestritten, dass es unter Misteltherapie zu einer Reihe von immunologischen Reaktionen kommt, die in verschiedenen Studien je nach Fragestellung voneinander abweichen. Ob es zu klinisch relevanten negativen immunologischen Effekten kommen kann, ist nach wie vor ungeklärt [694].

Es gibt keine vergleichenden Untersuchungen und Bewertungen von verschiedenen Präparaten. Die Herstellerempfehlungen basieren bezüglich der Konzentration der Mistelpräparate, der Auswahl der Wirtsbäume und den Zusätzen von anderen Stoffen zu einzelnen Mistelpräparaten nicht auf wissenschaftlichen Untersuchungen, sondern orientieren sich am Konzept der Anthroposophie und deren Weltbild. Sie sind auf deren Tumorkonzept ausgerichtet und nicht an evidenzbasierten Erkenntnissen.

12.2.5 Hyperthermie

Die physikalische Zufuhr von Wärme bei Tumorerkrankungen kann in unterschiedlichen Formen stattfinden und wird wie folgt unterschieden [695]:

- Ganzkörperhyperthermie
- Perfusionshyperthermie
- Lokale Oberflächenhyperthermie
- Teilkörperhyperthermie

Da sowohl alle lokalen als auch die systemischen Verfahren mit dem Oberbegriff „Hyperthermie“ bezeichnet werden, ist es schwer, sie in der Beurteilung der Wirksamkeit voneinander abzugrenzen.

Die Ganzkörperhyperthermie zielt auf eine Erhöhung der Körperkerntemperatur ab und kann bei systemischer Metastasierung angewendet werden. Bei der Teilkörperhyperthermie, der Perfusionshyperthermie und der lokalen Oberflächenhyperthermie werden lokalisierte Malignome so selektiv wie möglich überwärmt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für die Hyperthermie als alleinige Therapie bei der Behandlung von Tumoren nicht der klinische Wirksamkeitsnachweis vorliegt. Zwar gibt es für einzelne Tumorentitäten und Indikationen vielversprechende Ergebnisse, jedoch fehlt für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms wie für viele andere Tumoren der wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis. Zudem wurden die wenigen erfolversprechenden Anwendungen der Hyperthermie ausschließlich in Kombination mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie erzielt, welche bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms per se bereits nahezu wirkungslos sind [695]. Eine Behandlung von Nierenzellkarzinomen mit Hyperthermie ist ein experimentelles Therapieverfahren und ist außerhalb von GCP-konformen Studien abzulehnen. [696], [697], [698]

12.2.6 Beratung

Die ärztliche Beratung im Bereich Komplementärmedizin sollte das Interesse und die Zielsetzung, die der Patient mit dem Komplex Komplementärmedizin verbindet, abfragen. In diesem Zusammenhang kann es hilfreich sein, dass für den Patienten relevante, laienätiologische Modell zur Tumorbilogie zu erfragen. Das Ziel der weiteren Beratung sollte neben einer fachlich orientierten Aufklärung über die Möglichkeiten und Risiken einer komplementären Therapie zu einer gegenseitigen Offenheit und damit zu einer Stärkung der Arzt-Patientenbeziehung führen. Damit können zum einen die Eigeninitiative und Selbstverantwortung der Patienten und ihre

Kontrolle gestärkt werden, zum anderen der Patient eher vor unseriösen Angeboten geschützt werden, und nicht zuletzt Schaden durch Nebenwirkungen und Wechselwirkungen durch unkontrollierte Anwendung von komplementären und alternativen Methoden abgewendet werden [\[699\]](#), [\[700\]](#).

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

13 Rehabilitation und Nachsorge

13.1 Rehabilitation nach Akuttherapie

13.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Allen Patienten soll nach lokaler Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine fachspezifische Rehabilitation in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB)/ Anschlussrehabilitation (ARH, AR) angeboten werden.	
	Konsens	

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei fortbestehenden Beschwerden sollen die Patienten über weitere Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden.	
	Konsens	

13.3	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	Auch Patienten mit systemischer Erkrankung können von der fachspezifischen Rehabilitation profitieren.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

13.4	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	Die Rehabilitation sollte entsprechend der Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	
	Konsens	

13.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Patienten mit Nierenzellkarzinom soll im Zuge einer Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung sowie eine sozialmedizinische Beratung angeboten werden.	
	Konsens	

13.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Patienten mit Nierenzellkarzinom soll im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme eine zielgerichtete Physiotherapie und bei Einschränkungen der Funktionsfähigkeit eine Ergotherapie angeboten werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Einleitung

Allgemein gültige Aspekte der fachspezifischen urologischen Rehabilitation wurden aus der interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms übernommen [582].

Zielsetzung der Rehabilitation

Ziel der AHB/AR ist die schnelle soziale Reintegration des Patienten in das Alltags- und Berufsleben. Ziel der medizinischen Rehabilitation ist der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit, des selbstbestimmten Alltagslebens und der Teilhabe. Am Anfang jeder AHB bzw. medizinischen Rehabilitation steht die partizipative Festlegung realistischer Rehabilitationsziele für den Patienten. Das Erreichen der Reha-Ziele gelingt zum einen durch Verbesserung bzw. Beseitigung der spezifischen postoperativen oder chronischen Beschwerden und Funktionsdefizite (z. B. Schmerzen), zum anderen durch Steigerung der körperlichen Fitness und Belastbarkeit sowie durch Stärkung und Stabilisierung des durch die uroonkologische Erkrankung möglicherweise alterierten psychischen Zustandes. Darüber hinaus sollen ungünstige Verhaltensweisen der Patienten erkannt und diese durch gezielte Schulungen zur Verhaltensänderung angeregt werden. Eine Sozialberatung hilft, Alltagsprobleme nach der Therapie besser zu lösen und erläutert relevante rechtliche Inhalte.

Die Zielsetzung der Rehabilitation lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- Diagnostik relevanter Störungen nach Therapie wie z. B. Operationsfolgen oder Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen
- Therapie posttherapeutischer Funktionsstörungen wie z. B. Schmerzen oder operationsbedingter temporärer bzw. dauerhafter neuromuskulärer Störungen
- Bewältigung körperlicher und psychischer Folgestörungen (Coping)
- Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit
- Verhaltensänderung (Verringerung der Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz)
- Diagnostik und Therapie von Spätkomplikationen
- Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, soweit der Patient noch im Berufsleben steht, Erhalt oder Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit
- Beratung zu sozialer Unterstützung

Diagnostik in der Rehabilitation

Es erfolgt -sofern nicht bereits vorhanden-eine laborchemische Beurteilung des Blutbilds und der Nieren- und Leberfunktion. Dabei ist insbesondere auch auf Stoffwechsellagen (Acidose) bei Niereninsuffizienz zu achten. Eine begleitende Harnwegsinfektion wird durch Urinuntersuchung ausgeschlossen. Sonographisch lassen sich die verbliebene und ggf. die operierte Niere ebenso wie die Nierenloge nach Nephrektomie sowie akut zu therapierende Spät komplikationen wie Gefäßverletzungen mit Nachblutung, Infektionen wie z. B. ein Abszess, Aszites oder Pleuraergüsse beurteilen. Eine Uroflowmetrie und eine Restharnmessung lassen eine subvesikale Obstruktion nach perioperativer Katheterableitung erkennen. Nach bzw. während der Chemotherapie erfolgt eine kardiale Kontrolle mit EKG und Echokardiographie.

Therapie posttherapeutischer Funktionsstörungen

Eine Bewertung der Schmerzen sollte bei allen betroffenen Rehabilitanden anhand einer 10-stufigen numerischen Ratingskala bei Aufnahme und vor Entlassung erfolgen. Wesentliche Schmerzen an der Wunde bzw. Narbe (in Ruhe, bei Bewegung, beim Sitzen) liegen nach Abschluss der Rehabilitation bei operierten Patienten meist nicht mehr vor. Persistierende relevante Schmerzen nach einem ausreichend langen Behandlungszeitraum bedürfen eines multimodalen Therapiekonzepts.

Bei Flankenschnitten tritt oftmals eine Muskelrelaxation der Bauchwand, d. h. eine Vorwölbung der Muskulatur durch fehlende, da durchtrennte Nervenversorgung auf. Dies ist nicht mit einem Narbenbruch zu verwechseln. Bei dieser Relaxation ist das Training der angrenzenden Muskelgruppen von ganz besonderer Bedeutung, um dem Rumpf wieder genügend Halt zu geben.

Ein körperliches Training verbessert die Blutversorgung im Wundbereich und beschleunigt so den Abbau von Restblutergüssen oder Schwellungen, so dass eine bessere Wundheilung erfolgt. Dabei ist auf eine an die aktuelle Phase der Wundstabilisierung angepasste Übungsintensität zu achten.

Lagerungsbedingte Paresen peripherer Nerven wie z. B. eine Peroneusparese oder die Schädigung des Plexus brachialis (6 % bei roboterassistierten Nierentumoroperationen) werden in der Reha mit gezielter Physiotherapie und Elektrotherapie (Interferenzstrom oder diodynamischer Strom) behandelt. In der Regel sind sie innerhalb eines Monats bei 59 % der Patienten und nach 1 bis 6 Monaten bei 77 % beseitigt. Bei 23 % persistieren die Paresen über ½ Jahr hinaus [701].

Dauerschäden mit stärkerer Beeinträchtigung der Patienten wie z. B. Bauchdeckenhernien oder Bauchdeckenparesen (Muskelrelaxationen) müssen abhängig von der Ausprägung gegebenenfalls operiert oder mit Hilfsmitteln (z. B. Stützmitter oder transkutane Elektrotherapie [TENS]) versorgt werden. Nach Untersuchungen von Gunnarsson et al. 2011 scheinen Stützmitter die Abdominalmuskelfunktion nicht wesentlich zu beeinträchtigen [702]. Und bei Frischoperierten konnte in einer randomisierten Studie bei medianer Laparotomie durch ein Stützmitter (n=23 mit, n=25 ohne) eine signifikante Reduktion der Schmerzen (visuell analoge Schmerzskala: ca. 1,6 Pkt. vs. 4,2 Pkt. am 5. Tag, p=0,004) bei fehlender Beeinträchtigung von Lungenfunktion, Wundheilung oder des intraabdominalen Drucks erreicht werden [703]. Studien zur Versorgung von Patienten mit chronischen Beschwerden liegen nicht vor.

Nach partieller oder kompletter Nephrektomie steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer chronischen Niereninsuffizienz an [238]. Dies sollte bei der Nachsorge entsprechend berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen nach Chemotherapie oder bei Weiterführung der Chemotherapie während der Rehabilitation wie Hauttoxizität, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Ascites, Hypertonus, Fatigue, kardiale Nebenwirkungen, Depression, Mukositis, Pneumonitis, Hypothyreose, Anämie, Niereninsuffizienz und Leberschäden werden adäquat therapiert. Sexuelle Funktionsstörungen treten beim fortgeschrittenen Nierentumor und im Rahmen der Chemotherapie nicht häufiger auf als bei nicht-urogenitalen Tumoren. Jüngere Nierentumorpatienten profitieren eventuell von einer Beratung, dass sie noch sexuell aktiv sein dürfen, um die Isolation durch die fortgeschrittene Krankheit und die Aussicht auf den Tod zu bekämpfen [704].

Körperlicher Aufbau

Zum allgemeinen körperlichen Aufbau (allgemeine Roborierung und Aufschulung der Muskulatur sowie Verbesserung des Allgemeinzustands) kommen je nach Indikation und Leistungsfähigkeit des Patienten zum Einsatz:

- Bewegungstherapie mit Ausrichtung auf Ausdauer, Kraft und/oder Koordination einzeln oder in der Gruppe (z. B. Bewegungsbad, Crosstrainertraining, Ergometertraining liegend/sitzend oder Handkurbelergometer)
- Gerätetraining
- Schwimmen
- Walking/Nordic Walking
- Wassertreten

Ein reduzierter Allgemeinzustand (z. B. durch Therapie und Postaggressionsstoffwechsel) sollte nach der AHB oder Rehabilitation deutlich gebessert sein. Der Muskelaufbau nach großen Eingriffen dauert selbst bei intensivem Training bis zu einem halben Jahr. Durch die intensiven bewegungstherapeutischen Übungen während der Rehabilitation wird dieser Vorgang beschleunigt und der Patient für ein eigenes Training zu Hause geschult und motiviert.

Allgemeine Prophylaxemaßnahmen

Zur Durchführung bzw. Vermittlung von immunstimulierenden und allgemein prophylaktischen bzw. protektiven Maßnahmen kommen zum Einsatz:

- Balneotherapie,
- Wärmepackungen von Schulter und Nacken, Kohlensäurewannenbäder, Wassertreten, Wechselgüsse der Beine (bei Varicosis und/oder Ödemen der Arme),
- Bewegungstherapie (siehe Punkt „körperlicher Aufbau“),
- Ernährungsumstellung (mit pflanzlichen Lektinen angereicherte und in ihrem Gehalt an tierischen Fetten reduzierte, immunmodulierende Kost, bei männlichen Rehabilitanden Einbezug der Lebenspartner wünschenswert), ausreichende Trinkmenge,
- Vermeiden von Risikofaktoren (z. B. metabolisches Syndrom, Rauchen, übermäßiger Alkoholgenuß, entsprechende Impfungen nach Splenektomie),

- Umstellung des Sozialverhaltens bei Bedarf (Erreichen einer positiven Stimmungslage und damit einer Immunstimulation im Sinne der Psychoneuroimmunologie).

Es erfolgt eine Beratung durch Urologen, Nephrologen, Sporttherapeuten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Diätassistenten und Psychologen über allgemeine persönliche Verhaltensweisen (Risikovermeidung durch entsprechendes Verhalten), Stabilisierung der Nierenfunktion und Hinweise auf ein Rezidiv, ergänzt durch das Erlernen von Entspannungstechniken wie der progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson zur Stressbewältigung.

Schulungen zur Optimierung des Trinkverhaltens nach Nieren(teil-)verlust, zur Ernährung bei Darmfunktionsstörungen (Obstipation, Flatulenz etc.) und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininwerte > 2 mg%) und zum persönlichen Sozialverhalten sowie zu dem Erlernen von Entspannungstechniken beschleunigen den Genesungsprozess des Patienten.

Durch die genannten Maßnahmen soll das temporäre Immundefizit nach Operationen oder Chemotherapie behoben bzw. verringert werden. Darüber hinaus soll der Patient befähigt werden im Alltag die Risikofaktoren, insbesondere für eine Niereninsuffizienz, zu vermeiden.

Diagnostik und Therapie postoperativer Spätkomplikationen

Hier kommen z. B. Gefäßverletzungen, Infektionen, Nierenfunktionsstörungen und Stoffwechsellentgleisungen (Acidose) bei Niereninsuffizienz in Frage.

Sozialberatung

Im Vordergrund stehen die Einleitung von Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben, Hilfen zur beruflichen Rehabilitation, Fragen zur wirtschaftlichen Sicherung, die Beratung zur Wahrnehmung der Nachsorge und zu Rentenfragen sowie Beratung und Vorträge zu sozialrechtlichen Themen wie z. B. zur Schwerbehinderung.

Somato-psychischer Gesundungsprozess

Der somato-psychische Gesundungsprozess wird durch Bewegungstherapie, physikalische Therapie und psychologische oder psychoonkologische Maßnahmen positiv beeinflusst. Die Erwerbstätigkeit und das übliche Alltagsleben sollen so wesentlich früher wieder aufgenommen werden können. Allgemeines körperliches Training fördert eine positive Einstellung und den Krankheitsverarbeitungsprozess. Dadurch werden neben der Verbesserung des Allgemeinzustandes auch Funktionsdefizite, z. B. erschwertes Aufstehen durch postoperative Schmerzen, verbessert [705]. Die Wahl des Operationsverfahrens ist für die Wiederherstellung der Lebensqualität auf längere Sicht unerheblich [157].

Ein Teil dieser Probleme kann auch im Verlauf bestehen bleiben, so dass dann die Indikation zu einer medizinischen Rehabilitation ein oder zwei Jahre nach Primärtherapie besteht.

Temporäre Nierenfunktionsstörungen sind normalerweise 3-6 Monate postoperativ kompensiert, ansonsten durch vorbestehende Erkrankungen der Restniere als Dauerschädigung zu betrachten.

Zum Ende der Rehabilitation werden die physischen und psychischen Befunde aktualisiert, beurteilt, dem Patienten mitgeteilt und im Reha-Entlassungsbericht den behandelnden Ärzten berichtet [705], [706], [707].

Hintergrund Empfehlung 12.1, 12.2 und 12.3

Mit der Entwicklung der Therapieformen beim Nierentumor haben sich auch der Rehabilitationsbedarf und die Indikationen zur Rehabilitation erweitert. Wegen spezifischer physischer und psychischer Krankheitsfolgen und Nebenwirkungen der operativen und medikamentösen Tumorthherapie sollte gemäß Expertenkonsens jedem Patienten unter dem Blick des onkologischen Therapieziels der zeitnahen Rekonvaleszenz mit Wiedererreichen einer hohen Lebensqualität, der sozialen und beruflichen Teilhabe sowie der umfassenden Krankheitsbewältigung eine fachspezifische urologische Rehabilitation angeboten werden. Eine Nierentumorentfernung durch komplette oder partielle Nephrektomie, offen chirurgisch oder endoskopisch stellt einen großen operativen Eingriff dar, der einer Anschlussrehabilitation (AHB/AR) bedarf. Auch aus minimal invasiven Nierentumoroperationen wie der Radiofrequenzablation oder der lokalen Thermotherapie sowie der Chemotherapie bei Nierentumor kann ein Rehabilitationsbedarf entstehen. Bei fortbestehenden Beschwerden besteht die Möglichkeit weiterer Rehabilitationsmaßnahmen. Dabei muss der Wiederholungsantrag innerhalb eines Jahres nach der Akuttherapie gestellt werden. Auch Patienten mit systemischer Erkrankung können von der fachspezifischen Rehabilitation profitieren. Die Rehabilitationsmaßnahme wird aktuell in der Regel stationär durchgeführt [705], [708].

Im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. Es besteht ein gesetzlicher Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe (§ 4) mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden/zu mindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern und eine möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensführung zu ermöglichen [709].

Neben der urologisch ausgerichteten AHB/AR in zeitlicher Nähe zum akutstationären Aufenthalt können Leistungen zur medizinischen Rehabilitation als onkologische Rehabilitationen erbracht werden (SGB VI, § 31, Satz 1.3) [710]. Diese Leistungen werden in der Regel für längstens drei Wochen bewilligt. Sie können für einen längeren Zeitraum erbracht werden, wenn dies erforderlich ist, um das Rehabilitationsziel zu erreichen (SGB VI § 15, Satz 3) [711]. Dem Wunsch- und Wahlrecht der Patienten zur Auswahl einer Reha-Einrichtung wird dabei möglichst Rechnung getragen (SGB IX, § 9) [712].

Hintergrund Empfehlung 12.4

Der Arbeitskreis Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der Akademie der Deutschen Urologen hat notwendige strukturelle Voraussetzungen (personelle, räumliche und technische Ausstattung) und Merkmale der Prozessqualität zur Durchführung einer urologischen Rehabilitation formuliert, um die Ergebnisqualität zu sichern [712]. Anhand der Aufnahmebefunde wird ein multimodulares, differenziertes Programm zur Diagnostik und Therapie erstellt, das geeignet ist,

krankheits- und therapiebedingte Defizite festzustellen und zu überwinden. Urologische Fachkompetenz ist dabei hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Optionen und Nachbehandlungskonzepte erforderlich, da postinterventionelle Funktionsstörungen und behandlungsspezifische Komplikationen wie Wundinfektionen, Nachblutungen, Abszesse und Harnverhalt einer unmittelbaren fachärztlichen Diagnostik und Behandlung bedürfen [713].

Da die Primärinformationen zur Krebserkrankung und den therapeutischen Optionen häufig noch im Stadium der akuten Krankheitsmitteilung erfolgen, werden sie oft nur partiell aufgenommen. In der medizinischen Rehabilitation haben Vorträge, Gesprächskreise, Einzelgespräche mit Ärzten, Psychologen und Sozialarbeitern etc. auch die Aufgabe einer Nacharbeitung und Verarbeitung der Informationen im Sinne einer Konsolidierung, Einordnung, Bewertung, Erlebnisverarbeitung und Perspektivengewinnung. Gesundheitsbildung und psychoedukative Gesichtspunkte ermöglichen dem Patienten, wieder selbst handelndes Subjekt zu werden. Im Rahmen der Ermutigung zur Partizipation können auch Kontakte zu Selbsthilfegruppen vermittelt werden, mit denen vielfach eine gute Zusammenarbeit besteht.

Hintergrund Empfehlung 12.5

Eine Therapie psychoonkologischer Probleme wie z. B. bei Rezidivängsten, Selbstvorwürfen, Anpassungsstörungen, Schlafstörungen, zwischenmenschlichen Problemen, Stimmungsschwankungen und Konzentrationsstörungen dient zur psychischen Stabilisierung und besseren Verarbeitung der krankheits- und therapiebedingten Problematik. Für weitergehende Informationen und Handlungsempfehlungen wird auf die S3-Leitlinie zur Psychoonkologischen Versorgung von Krebspatienten verwiesen [619].

Eine akute somato-psychische Belastungsreaktion (Depressivität) tritt generell bei ca. 25 % der Tumorpatienten auf, bei Patienten mit einem Nierentumor in mehr als der Hälfte der Fälle [714].

Die psychosoziale Versorgung von Karzinompatienten (und deren Angehörigen) wird als wichtiger Bestandteil einer umfassenden onkologischen Behandlung erachtet. Neben der Überlebenszeit stellt die Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität von Patienten, die zum Teil krankheits- und behandlungsbedingt schwerwiegende Einschränkungen verarbeiten müssen, einen Schwerpunkt onkologischer Behandlung dar [619], [715], [716].

Beeinträchtigungen betreffen vor allem folgende Bereiche: körperliche Probleme (Symptome, Schmerzen, Verlust der körperlichen Integrität), Funktionsstörungen (Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Infragestellung sozialer Rollen), emotionales Wohlbefinden und soziale Partizipation. [619], [717], [718].

Art und Ausmaß der individuellen Belastung sind dabei nicht nur von Krankheitsfaktoren abhängig, sondern auch von Personen- und Umgebungsfaktoren wie individuellen Ressourcen, Krankheitsverarbeitungsstrategien und von dem Ausmaß an sozialer Unterstützung [719].

Wesentlich ist die frühzeitige Diagnostik von aus Krankheit und Therapie resultierenden oder gleichzeitig auftretenden psychischen Störungen und deren Behandlung [720], [721].

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [619], [722]. In dieser Zeit bietet die Rehabilitation Unterstützung für Nierenkarzinompatienten.

Angst, vor allem Progredienzangst, Depressivität und Anpassungsstörungen sind häufige psychische Begleitsymptome einer Krebserkrankung [619]. Dabei ist die subjektive psychische Belastung durchaus unabhängig vom objektiven Befund [723]. Wichtig ist, bei älteren Patienten nach Nierentumoroperation und nach Nierenteilresektion eine intensive Beratung durchzuführen, da sie mehr Rezidivängste aufweisen als jüngere Patienten [724].

Das frühzeitige Erkennen psychischer Störungen in der onkologischen Versorgung und die Bereitstellung eines breitgefächerten und niedrigschwelligen psychosozialen Unterstützungsangebots ist von besonderer Bedeutung, weil komorbide psychische Störungen bei Krebspatienten nicht nur deren Behandlung erschweren, sondern sich auch nachteilig auf die Compliance auswirken und zu schlechteren medizinischen Behandlungsergebnissen führen [725]. Ein solches Angebot kann während der Rehabilitation ermöglicht werden [726]. Für Nierenkarzinompatienten kann eine solche psychosoziale Unterstützung eine wesentliche Hilfe zur Krankheitsverarbeitung darstellen [727]. Eine Metaanalyse psychoonkologischer Studien zeigt, dass psychoonkologische Interventionen psychische Belastungen reduzieren und positive Effekte u. a. auf Angst, Depressionen, Hilflosigkeit, Schmerzen, berufliche Beeinträchtigung, körperliche und soziale Aktivitäten sowie die Lebensqualität haben [720].

Zur aktiven psychoonkologischen Krankheitsbewältigung kommen dabei während der Rehabilitation je nach Indikation folgende Maßnahmen zum Einsatz:

- Austausch mit Mitpatienten
- psychologische Einzel- oder Paargespräche
- Gruppengespräche
- Verfahren zur körperlichen und seelischen Entspannung wie die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR)
- Seminare mit Hinweisen zur Lebensführung nach Nierentumortherapie
- Urologische Beratung, insbesondere zu Prognose und Verlauf
- Bewegungstherapie, Balneo- und Physiotherapie, Ergotherapie

Wichtig ist die Beratung der Patienten, dass 50-80 % nach 12 Monaten die gleiche Lebensqualität erreicht haben werden, wie vor der Behandlung [728].

Das Ausmaß der Depressivität ist bei metastatischen Tumoren ein entscheidender Faktor für das Überleben [729], deshalb ist bei depressiven Patienten oft eine weitere psychologische Behandlung am Heimatort angezeigt.

Die Tumorproblematik selbst wird nach Beratung und Therapie von Beschwerden nach der Rehabilitation psychisch in der Regel gut bewältigt. Dabei spielen die Erarbeitung und Bestimmung neuer Lebensinhalte und -ziele eine wichtige Rolle [705].

Sozialmedizinische Beratung

Es soll zum Ende der fachspezifischen urologischen Rehabilitation eine sozialmedizinische Beratung mit entsprechender Dokumentation im Arztbrief unter

besonderer Berücksichtigung der Leistungsfähigkeit, ggf. mit Ausblick auf die zu erwartende weitere Entwicklung gemäß den folgenden Vorgaben durchgeführt werden:

Positives Leistungsbild

Mittelschwere bis gelegentlich schwere körperliche Arbeiten (Lasten bis 40 kg) über 6 Stunden sind nach einer Heilungsphase von 3 Monaten in der Regel möglich. Die Gehstrecke ist nicht eingeschränkt. Bei Niereninsuffizienz ist je nach Ausprägung zu verfahren. In der Regel liegen bei einer Nierenfunktionsstörung neben der (partiellen) Nephrektomie weitere Zusatzerkrankungen vor.

Beim Nierenzellkarzinom in Kategorie pT4 und bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen ist die Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben in der Regel auf unter 3 Stunden einzuschätzen.

Negatives Leistungsbild

Bei verbleibender geringfügiger Bauchdeckenparese oder kleiner Bauchdeckenhernie sind leichte bis gelegentlich mittelschwere körperliche Arbeiten (Lasten bis 15 kg) ohne häufiges Bücken, Heben, Treppensteigen, Arbeiten auf Leitern oder Überkopfarbeiten möglich. Gegebenenfalls ist der temporäre Einsatz von Hilfsmitteln (Stützmitter) sinnvoll [702], [703], [730], [731], [732].

Hintergrund Empfehlung 12.6

Spezielle funktionsorientierte Krankengymnastik, Bewegungstherapie und medizinische Trainingstherapie stellen obligatorische Komponenten einer fachspezifischen urologischen Anschlussrehabilitation (AHB) oder Tumornachsorgemaßnahme nach Therapie eines Nierenzellkarzinoms dar [705].

Ergotherapie unterstützt und begleitet Menschen jeden Alters, die in ihrer Handlungsfähigkeit eingeschränkt oder von Einschränkung bedroht sind. Ziel ist, sie bei der Durchführung für sie bedeutungsvoller Betätigungen in den Bereichen Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit in ihrer persönlichen Umwelt zu stärken. Hierbei dienen spezifische Aktivitäten, Umweltanpassung und Beratung dazu, dem Menschen Handlungsfähigkeit im Alltag, gesellschaftliche Teilhabe und eine Verbesserung seiner Lebensqualität zu ermöglichen [DVE 08/2007].

Ergotherapie erfolgt klientenzentriert und kann in allen Phasen der Erkrankung eingesetzt werden. Zu den wichtigsten Methoden der Ergotherapie zählen u. a. individuell ausgewählte Betätigungen, Umweltanpassungen, Beratungen, Hilfsmittelanpassung und -training [733], sowie das Hirnleistungstraining. Während der rehabilitativen Versorgung werden vorrangig Begleiterscheinungen der adjuvanten Therapien mit sensomotorisch-perzeptiven Verfahren behandelt [King et al. 2011]. Hierunter fallen u. a. Neuropathien an den Händen und Füßen, ein eingeschränktes Bewegungsausmaß und Ödeme.

Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien [733], [734], [735], [736] mit 95 Teilnehmern (Mehrzahl der Teilnehmer mit Brustkrebs) berichten von positiven Auswirkungen durch die Ergotherapie, u. a. auf die Begleitsymptomatik, das Stimmungsbild und die Lebensqualität.

13.2 Nachsorge nach Lokaltherapie des Primärtumors im nicht fernmetastasierten Stadium

13.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Die Nachsorge nach Primärtumorthherapie im nicht fernmetastasierten Stadium soll risikoadaptiert erfolgen.	
	Starker Konsens	

13.8	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	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.	
	Starker Konsens	

13.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	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 	
	Starker Konsens	

13.10	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2021
EK	Das PET/CT, Schädel-CT und -MRT, konventioneller Röntgen-Thorax sowie die Knochenszintigraphie haben in der Routine-Nachsorge von asymptomatischen Patienten keinen Stellenwert.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen in den vergangenen Jahren hat dazu geführt, dass sich auch die Nachsorgestrategien nach Primärtumorthherapie verändert haben.

Ziele der Tumornachsorge sind:

- Detektion von Lokalrezidiven nach nierenerhaltender Chirurgie bzw. ablativen Techniken,
- Rezidiven in der kontralateralen Niere,
- Fernmetastasen
- Beurteilung der Nierenfunktion
- Erfassung von Komplikationen der Primärtherapie

Eine Vielzahl von Publikationen hat sich in den vergangenen Jahren mit der Nachsorge nach Primärtherapie von Nierenzellkarzinomen auseinandergesetzt. Prospektive Studien zu Nachsorgekonzepten wurden nicht berichtet, ein allgemeiner Konsens nicht erreicht.

Die Nierenteilresektion hat sich in den vergangenen Jahren zum Standard für alle technisch so operablen Primärtumoren entwickelt. Insgesamt demonstrieren publizierte Arbeiten für die Nierenteilresektion bei lokal begrenzten Nierenzellkarzinomen der Stadien pT1a und pT1b identische onkologische Sicherheit bei verbessertem Nierenfunktionserhalt und Gesamtüberleben gegenüber der Tumornephrektomie [241], [242], [737], [738].

Ein minimaler Sicherheitsabstand von bis zu < 1 mm erscheint dabei als ausreichend. Lokal fortgeschrittene Tumoren der Stadien pT2 sowie pT3a bzw. eine histologisch formale R1-Resektion erhöhen das Lokalrezidivrisiko bei analogem Metastasierungsrisiko und Gesamtüberleben. Diese Patienten benötigen eine intensiviertere postoperative Tumornachsorge, profitieren aber ebenfalls hinsichtlich Lebensqualität und kardiovaskulärer Morbidität vom Nierengewebserhalt. Lokalrezidive nach Nierenteilresektionen treten in weniger als 5 % der Fälle auf. Ihre frühzeitige Diagnose ermöglicht in vielen Fällen ein erneutes nierenerhaltendes Vorgehen [739].

Die Nachsorgeintensität ist anhand des Progressionsrisikos individuell festzulegen. Dabei gilt die Nierenteilresektion bei Tumoren der Stadien pT1a/b N0 wie bereits beschrieben als absolut gleichwertig mit der radikalen Tumornephrektomie und erfordert keine intensiviertere Nachsorge [740]. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bzw. nach ablativen Therapieverfahren ist eine intensiviertere Nachsorge zu empfehlen.

In der metastasierten Situation kann eine frühzeitige Diagnose die Chance einer chirurgischen Resektion von Metastasen verbessern. Jedoch weisen nur etwa 5 % aller Patienten mit Metastasierung eines Nierenzellkarzinoms solitäre bzw. oligolokuläre Befunde auf, die einer Metastasenchirurgie zugänglich wären [741]. Prognostisch relevant ist dabei ein Zeitintervall von mindestens 1 Jahr zwischen Primärtherapie und Metastasierung. Patienten mit früher Metastasierung profitieren weniger vom metastasenchirurgischen Vorgehen [742].

Seit 2005 haben verschiedene Arbeitsgruppen Scoringssysteme entwickelt, um das Rezidivrisiko und -lokalisierung abzuschätzen [97], [105], [110], [113]. Basierend auf diesen inzwischen validierten Scoringssystemen wurden durch verschiedene

Arbeitsgruppen zum Teil detailliertere Nachsorgeempfehlungen erarbeitet [\[92\]](#), [\[743\]](#), [\[744\]](#).

Tabelle 53: 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+

Neben der klinischen Untersuchung bildet die Bestimmung von Routine-Laborparametern (Blutbild, Kreatinin, CRP bzw. BSG, vor CT mit Kontrastmittelgabe TSH) die Basis der Tumornachsorge. Diese dienen der Beurteilung der Nierenfunktion sowie der Vorbereitung einer Schnittbilddiagnostik. Spezifische Tumormarker sind für das Nierenzellkarzinom nicht verfügbar, ein Anstieg unspezifischer Entzündungsparameter kann jedoch Hinweise auf die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung geben.

Die Skelettszintigraphie, PET/CT und MRT/CT Schädel erscheinen in der Tumornachsorge – auch bei Hochrisikopatienten – nicht regulär gerechtfertigt. Beim Nachweis jeglicher Metastasierung bzw. klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen sollten weiterführende Untersuchungen (entsprechend [Kapitel 4](#)) veranlasst werden.

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 Referenz 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.

Tabelle 54: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko

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

Tabelle 55: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko

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

Tabelle 56: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit hohem Rezidivrisiko

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

14 Psychoonkologische Aspekte

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.

14.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Patienten und ihre Zugehörigen sollen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf bedarfsorientiert Zugang zu adäquaten Informationen und aufklärenden Gesprächen haben.	
	Konsens	

14.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	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.	
	Konsens	

14.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Während des gesamten Krankheitsverlaufes sollte das psychosoziale Befinden der Patienten regelmäßig erfasst werden.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund Empfehlung 13.1

Die psychosoziale Beratung und Behandlung von Patienten mit einer Tumorerkrankung sollte ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe aller in der Onkologie beteiligten Berufsgruppen dar [\[619\]](#), [\[745\]](#). Die psychoonkologischen Maßnahmen sollen in das Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden.

Hierfür sollte der behandelnde Arzt über psychoonkologische Basiskompetenzen [\[619\]](#), verfügen. Darüber hinaus ist die Integration einer psychoonkologisch geschulten Fachkraft in das Behandlungsteam wünschenswert.

Psychosoziale Hilfen beinhalten Maßnahmen zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung, des Umgangs mit fortbestehenden Funktionsstörungen und weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen wie wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige. Somit betreffen diese Hilfen die

gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung. In Befragungen von Patienten mit onkologischen Erkrankungen und ihren Zugehörigen gehörte das Informationsbedürfnis zu den häufigsten und wichtigsten, jedoch unerfüllten Bedürfnissen [746], [747].

Patientenzentrierte Aufklärungsgespräche und Informationsmaterialien können sich positiv auf Krankheitsverarbeitung, Befinden und Lebensqualität auswirken [748], [749], [750], [751], [752], [753]. Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Wünsche, Sorgen und Bedürfnisse des Patienten erfasst und berücksichtigt werden.

Wenn verfügbar, sollen unterschiedliche Therapieoptionen im Gespräch vermittelt und eingehend erklärt werden, um eine gemeinsam getragene Therapieentscheidung zu ermöglichen [754], [755]. Es sollten Informationen bezüglich der Wirksamkeit, Prognose und möglichen Risiken sowie therapieassoziiertes Nebenwirkungen weitergegeben werden. Hier sollten die multidimensionalen Auswirkungen der Erkrankung auf das Leben des Patienten berücksichtigt und auf entsprechende Unterstützungsmöglichkeiten (beispielsweise Selbsthilfegruppen, Möglichkeit, eine Zweitmeinung einzuholen) verwiesen werden.

Hintergrund Empfehlung 13.2

Die Diagnose einer Krebserkrankung gehört zu den intensivsten Lebenserfahrungen und wirkt sich für die Betroffenen und ihre Zugehörigen auf nahezu alle Lebensbereiche (körperlich, psychisch, beruflich, sozial, finanziell, spirituell) in unterschiedlichem Ausmaß aus, beispielsweise durch die damit verbundene und immer wiederkehrende existenzielle Bedrohung und Verunsicherung in allen Phasen der Erkrankung.

Zu einer qualifizierten Behandlung von ambulanten und stationären Tumorpatienten und ihren Zugehörigen gehören das frühzeitige und langfristige Angebot einer psychoonkologischen Beratung, Begleitung und Behandlung sowie die orts- und zeitnahe Unterstützung bei der Bewältigung körperlicher, psychischer, sozialer, beruflicher und finanzieller Schwierigkeiten und Notlagen [756] -immer an den individuellen Bedürfnissen und Präferenzen orientiert.

Die psychoonkologische Betreuung umfasst eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik sowie das Angebot einer gezielten psychoonkologischen Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme.

Die diagnostische Abklärung sowie die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung erwachsener Krebspatienten“ erfolgen [619]. Dies beinhaltet, dass der Patient frühzeitig nach Diagnosestellung oder im Behandlungsverlauf über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden sollte.

Hintergrund Empfehlung 13.3

Mit einer Häufigkeit von 20-35 % treten über die gesamte Krankheitsdauer einer onkologischen Erkrankung psychische Belastungssituationen und Störungen auf, die therapiebedürftig sind. Gehäuft sind Anpassungs- und depressive Störungen [711], [757], [758], [759], [760], [761]. Hierbei sind starke Beeinträchtigungen im Alltag, ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium und starke körperliche Beschwerden mit einem höheren Risiko einer psychischen Störung assoziiert [762].

Ein großer Anteil psychischer Störungen bei onkologischen Patienten wird nicht ausreichend diagnostiziert und bleibt unzureichend therapiert, welches Nachteile für die Lebensqualität und die Compliance der Betroffenen hat [759], [763], [764], [765]. Daher sollte zur Feststellung der psychosozialen Belastungen regelmäßig im gesamten Krankheitsverlauf eine systematische Erfassung der psychosozialen Situation der Patienten erfolgen.

Neben der klinischen Beurteilung durch Ärzte und Pflegende im Rahmen der Anamneseerhebung sollten standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden, wie beispielsweise die von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlenen Messinstrumente [766], [767], [768], [769], [768].

Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstruments sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen durchgeführt werden:

- wenn klinisch indiziert oder
- bei Veränderungen des Erkrankungsstatus des Patienten, beispielsweise bei Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung [619], [768].

Im Falle eines im Screening festgestellten möglichen Bedarfs an psychoonkologischer Betreuung sollte im Sinne des gestuften Vorgehens ein diagnostisches Gespräch [768], [770] zur weiteren Abklärung angeboten werden. Psychoonkologische Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten als auch bei psychischen Störungen, insbesondere bei depressiven, Anpassungs- und Angststörungen, indiziert. Neben psychoedukativen und supportiven Interventionen wie Entspannungsverfahren etc. werden insbesondere Elemente der Einzelpsychotherapie, Familientherapie und Paartherapie eingesetzt [718].

Hierbei ist zu beachten, dass sich das weitere Vorgehen immer am individuellen Bedarf und den Wünschen des Patienten orientiert [771], und die Zugehörigen in die psychosoziale Beratung und Behandlung eingebunden werden [619], [768] und psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

Ein interdisziplinärer Informationsfluss sollte sichergestellt werden und durch regelhafte Rückmeldung mit den an der onkologischen Behandlung beteiligten Berufsgruppen optimiert werden. So können möglicherweise notwendige Hilfestellungen oder Interventionen bedarfsgerecht angeboten werden [768].

15 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [772], [773]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Onkologischen Leitlinienprogramms erstellt [773]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienen alle starken (Empfehlungsstärke A, „soll“) Empfehlungen der Leitlinie sowie die Ergebnisse der nationalen/internationalen QI-Recherche. Für den methodisch begleiteten Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt. Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden final 9 Indikatoren angenommen.

Tabelle 57: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage /weitere Informationen
QI 1: Biopsie vor ablativer Therapie		
<p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten mit Diagnose-sicherung durch Stanzzyylinderbiopsie vor ablativer Therapie (RFA o. Cryoablation)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca und ablativer Therapie (RFA o. Cryoablation)</p>	<p>Empfehlung 4.4</p> <p>Eine Biopsie soll vor ablativer Therapie durchgeführt werden.</p>	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Diagnosesicherung mit Stanzbiopsie vor ablativer Therapie.</p>
QI 2: Biopsie vor systemischer Therapie		
<p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten mit Histologie vor systemischer Therapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Nierenzell-Ca und systemischer Therapie</p>	<p>Empfehlung 4.6</p> <p>Wenn bislang keine histopathologische Sicherung eines Nierenzellkarzinoms und des Subtyps vorliegt, soll eine Biopsie aus dem Primarius oder einer Metastase vor systemischer Therapie erfolgen.</p>	<p>Expertenkonsens.</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Diagnosesicherung mit Histologie vor systemischer Therapie</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage /weitere Informationen
QI 3: Histologischer Typ nach aktueller WHO-Klassifikation		
<p>Zähler</p> <p>Anzahl Pat. mit Befundberichten mit: Klassifikation nach WHO u. Vancouver-Klassifikation u. Staging nach TNM</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Nierenzell-Ca und Histologie</p>	<p>Empfehlung 4.9</p> <p>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:</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. 	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Befundberichte mit den aufgeführten Angaben.</p> <p>Anmerkungen: Vancouver-Klassifikation: G. Kristiansen, B. Delahunt, J.R. Srigley et al. Vancouver-Klassifikation von Nierentumoren. Empfehlungen der Konsenskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) 2012. Pathologie 2014. DOI 10.1007/s00292-014-2030-z</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO-Klassifikation: 2004 TNM 7. Auflage
QI 4: Tumorgrad nach Fuhrman		
<p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten mit Angabe des Tumorgrads nach Fuhrman im histologischen Befund</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit klarzelligen oder papillären Nierenzell-Ca.</p>	<p>Empfehlung 4.10</p> <p>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>Anmerkungen: WHO-ISUP-Grading</p> <p>[67]</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage /weitere Informationen
QI 5: R0-Resektion		
Zähler Anzahl Pat. mit R0-Resektion Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca und operativer Resektion	Empfehlung 6.13 Bei der Nierentumorentfernung soll eine R0-Resektion erfolgen.	Expertenkonsens Qualitätsziel: Möglichst häufig R0-Resektion. EG A, LoE 3
QI 6: Nephrektomie bei pT1		
Zähler Anzahl Patienten mit Nephrektomie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca pT1	Empfehlung 6.2 Lokal begrenzte Tumoren in der klinischen Kategorie T1 sollen nierenerhaltend operiert werden.	Qualitätsziel: niedrig Möglichst selten Nephrektomie bei pT1. EG A, LoE 3 [140] , [146]
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	Empfehlung 12.3 Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll eine zahnärztliche Untersuchung und evtl. zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung in Mundhygiene vor Beginn der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab erfolgen.	Qualitätsziel: Möglichst häufig zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der Therapie mit Bisphosphonat- oder Denosumab EG A, LoE 3+ [583] , [585] , [586]

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage /weitere Informationen
QI 8: Zwei-Jahres-Überleben metastasiertes Nierenzellkarzinom		
<p>Zähler</p> <p>Anzahl lebende Patienten im Jahr vor Erfassungsjahr</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines metastasierten Nierenzell-Ca 3 Jahre vor Erfassungsjahr</p>	<p>2 Year Survival Metastatic Kidney Cancer</p> <p>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</p> <p>N: Number of patients with metastatic cancer at diagnosis for whom at least 2 years have elapsed since diagnosis.</p>	<p>Qualitätsziel: >=50%</p> <p>Anmerkungen: Quelle: NHS (UK) ¹</p>
QI 9: 30-Tage-Mortalität nach Intervention		
<p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten, die innerhalb von 30 Tagen postinterventionell verstorben sind</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Nierenzell-Ca mit Nieren(teil)resektion oder ablativer Therapie (RFA, Kryotherapie) als Ersttherapie</p>	<p>30 Day Mortality After Surgery or Ablation</p> <p>Ausschlüsse: Emergency surgery (nephrectomy).</p> <p>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)</p> <p>Z: Number of patients who undergo minimally invasive or operative treatment as first treatment who die within 30 days</p> <p>N: All patients who undergo minimally invasive (RFA, cryotherapy, SACT) or operative treatment as first treatment for RCC.</p> <p>Zielvorgaben: < 5% (This target reflects the fact that death from any cause, rather than death from renal cancer is being measured by this indicator.)</p>	<p>Qualitätsziel: <5%</p> <p>Anmerkungen: Quelle: Scottish Cancer Taskforce. Renal Cancer Clinical Quality Performance Indicators. Published: January 2012. Updated: December 2014 (v2.1) Published by: Healthcare Improvement ²</p>

16 Anhang

16.1 Übersicht der Änderungen in Version 4

Tabelle 58: Übersicht der Änderungen in Version 4

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

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

Version 3.0	Version 4.0	Änderung
	<p>Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit ungünstigem Risiko: Cabozantinib oder Sunitinib <p>(alphabetische Reihenfolge).</p>	
7.19	7.16	modifiziert 2022
Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab+Axitinib oder Avelumab + Axitinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungstatus beachten*).	<p>Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab+Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungstatus beachten*).</p> <p>*Bei Sunitinib, Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus deckt der Zulassungstext diese Indikation ab.</p>	
7.25	7.22	modifiziert 2022
Patienten, die eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten, sollen auch nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden.	Patienten, die eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten, sollen auch nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese in Abhängigkeit der Schwere therapiert werden.	
	9.4	neu 2022
	Eine postoperative Strahlentherapie soll nicht durchgeführt werden.	

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

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

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

17 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms.....	128
---	-----

18 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	11
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	14
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis.....	16
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	21
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	22
Tabelle 6: Konsensusstärke.....	22
Tabelle 7: Übersicht der Verfahren im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Nierenzellkarzinom.....	94
Tabelle 8: VEGF-Inhibitoren	99
Tabelle 9: mTOR-Inhibitoren	100
Tabelle 10: Checkpoint-Inhibitoren	100
Tabelle 11: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe (nach Heng 2013).....	101
Tabelle 12: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie.....	101
Tabelle 13: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie.....	102
Tabelle 14: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie	102
Tabelle 15: Ergebnisse der Zulassungsstudie AXIS.....	103
Tabelle 16: Ergebnisse der AGILE 1051 Studie	104
Tabelle 17: Ergebnisse der Phase III-Studie JAVELIN Renal 101	105
Tabelle 18: Ergebnisse der Zulassungsstudie AVOREN	106
Tabelle 19: Ergebnisse der Phase-III-Studie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB)	107
Tabelle 20: Ergebnisse der Zulassungsstudie METEOR (Zweitlinie)	108
Tabelle 21: Ergebnisse der CABOSUN Studie (Erstlinie).....	109
Tabelle 22: Ergebnisse der Zulassungsstudie RECORD-1	110
Tabelle 23: Ergebnisse RECORD-3 Studie (Effektivitätsdaten Erstlinie)	111
Tabelle 24: Ergebnisse der Zulassungsstudie CheckMate025	113

Tabelle 25: Ergebnisse der Zulassungsstudie CheckMate-9ER.....	114
Tabelle 26: Effektivitätsdaten der CA209-214 Studie in der Erstlinie	115
Tabelle 27: Ergebnisse der Zulassungsstudie HOPE205 (post hoc unabhängige Auswertung des Ansprechens).....	116
Tabelle 28: Ergebnisse der Zulassungsstudie VEG105192.....	117
Tabelle 29: Ergebnisse der Phase-III-Studie COMPARZ.....	118
Tabelle 30: Ergebnisse der KEYNOTE-426-Studie	119
Tabelle 31: Ergebnisse der Zulassungsstudie CLEAR in der Erstlinie	120
Tabelle 32: Ergebnisse der Zulassungsstudie TARGET	121
Tabelle 33: Ergebnisse SWITCH-1 Studie (Effektivitätsdaten Erstlinie)	122
Tabelle 34: Ergebnisse der SWITCH-2 Studie. Angegeben werden die jeweils verwendeten Substanzen in der Erstlinie	123
Tabelle 35: Ergebnisse der Zulassungsstudie NCT00098657	124
Tabelle 36: Effektivitätsdaten der TIVO-1 Studie bei TKI-naiven Patienten mit max. 1 Vortherapie.....	125
Tabelle 37: Ergebnisse der Zulassungsstudie ARCC (Erstlinie).....	126
Tabelle 38: Ergebnisse der INTORSECT-Studie (Zweitlinie).....	127
Tabelle 39: Studien zur extrakraniellen Oligometastasierung beim Nierenzellkarzinom nach de Meerleer et al.....	142
Tabelle 40: Retrospektive Studien zur Überlebensrate nach Lungenmetastasektomie	147
Tabelle 41: RPA-Klassen und Prognoseschätzung nach Gaspar et al.	154
Tabelle 42: GPA-/Sperduto-Index für Summenscorebildung	154
Tabelle 43: GPA-/Sperduto-Index und Prognose	155
Tabelle 44: Adjuvante Studien zur Target-Therapie.....	168
Tabelle 45: Adjuvante Studien zur Therapie mit einem Checkpointinhibitor	171
Tabelle 46: Patientenkollektive in Studien	172
Tabelle 47: Patientenkollektive in Studien Teil 2	173
Tabelle 48: WHO-Klassifikation der Nierenzellkarzinome 2016	175
Tabelle 49: Hereditäre Syndrome mit unterschiedlichen Nierenzellkarzinomen	176
Tabelle 50: Randomisierte Studien beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom	180
Tabelle 51: Nicht randomisierte Studien mit mTOR-Inhibitoren und TKI beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom	182

Tabelle 52: Klinische Studien bei Nierenzellkarzinomen mit sarkomatoidem Anteil	185
Tabelle 53: Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation eines Nierenzellkarzinoms	221
Tabelle 54: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko	222
Tabelle 55: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko	222
Tabelle 56: Empfehlung zum Nachsorgeplan für Patienten mit hohem Rezidivrisiko.....	223
Tabelle 57: Qualitätsindikatoren	227
Tabelle 58: Übersicht der Änderungen in Version 4	231

19 Literaturverzeichnis

1. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:268-77. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544571>
2. Luo J, Margolis KL, Adami HO, Lopez AM, Lessin L, Ye W, et al. Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). *Am J Epidemiol.* 2007;166:752-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17615089>
3. Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2004;108:115-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618625>
4. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2006;118:728-38. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
5. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114:101-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523697>
6. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer.* 2008;8:387. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19108730>
7. Hu J, Ugnat AM, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer.* 2005;41:770-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763654>
8. Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control.* 1993;4:101-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8481488>
9. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol.* 2003;13:245-51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684190>
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
11. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med.* 2000;343:1305-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058675>
12. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer.* 2007;97:112-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519895>
13. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008;167:438-46. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
14. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol.* 1999;149:521-30. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084241>

15. Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int.* 2005;67:647-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673312>
16. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer.* 1997;79:2171-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179064>
17. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2005;16:1099-106. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184476>
18. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sorensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1302-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812478>
19. Cumberbatch M, Rota M, Catto J, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016;70(3):458-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26149669/>
20. Behrens G, Leitzmann M. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013;108(4):798-811. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23412105/>
21. Hidayat K, Du X, Zou S, Shi B. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2017;35(7):1333-1344. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157813/>
22. Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1730-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505906>
23. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2006;118:3133-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425278>
24. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:347-53. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056579>
25. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:119-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2787957>
26. Butler A, Olshan A, Kshirsagar A, Edwards J, Nielsen M, Wheeler S, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):763-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662835/>
27. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, et al. Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. *Journal of computer assisted tomography.* 2004;28:333-339
28. Hallscheidt P, Schoenberg S, Schenk JP, Zuna I, Petirsch O, Riedasch G. [Multi-slice CT in the planning of nephron-sparing interventions for renal cell carcinoma: Prospective study correlated with histopathology]. *Röfo.* 2002;174:898-903. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101482>

29. Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;181:486-90; discussion 491. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100567>
30. Prando A, Prando D, Prando P. Renal cell carcinoma: unusual imaging manifestations. *Radiographics*. 2006;26:233-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418254>
31. Varshney N, Kebede A, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar J. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017;4(3):20-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785532/>
32. Hasumi H, Baba M, Hasumi Y, Furuya M, Yao M. Birt-Hogg-Dubé syndrome: Clinical and molecular aspects of recently identified kidney cancer syndrome. *Int J Urol*. 2016;23(3):204-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608100/>
33. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. 2020; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301695/>
34. Schmidt L, Linehan W. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol*. 2015;12(10):558-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334087/>
35. Chayed Z, Kristensen L, Ousager L, Rønlund K, Bygum A. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461594/>
36. Alaghebandan R, Perez Montiel D, Luis A, Hes O. Molecular Genetics of Renal Cell Tumors: A Practical Diagnostic Approach. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905821/>
37. Israel GM, Hecht E, Bosniak MA. CT and MR imaging of complications of partial nephrectomy. *Radiographics*. 2006;26:1419-29. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973773>
38. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 2005;29:64-68. URL: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004728-200501000-00012>
39. Raman SP, Johnson PT, Allaf ME, Netto G, Fishman EK. Chromophobe renal cell carcinoma: multiphase MDCT enhancement patterns and morphologic features. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201:1268-1276
40. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*. 2001;21 Spec No:S237-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
41. Kim C, Choi HJ, Cho K. Diagnostic value of multidetector computed tomography for renal sinus fat invasion in renal cell carcinoma patients. *European journal of radiology*. 2014;83:914-918
42. Karlo CA, Donati OF, Marigliano C, Tickoo SK, Hricak H, Russo P, et al. Role of CT in the assessment of muscular venous branch invasion in patients with renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:847-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24059374>
43. Vargas HA, Delaney HG, Delappe EM, Wang Y, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Multiphase contrast-enhanced MRI: single-slice versus volumetric quantification of tumor enhancement for the assessment of renal clear-cell carcinoma fuhrman grade. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37:1160-1167. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152173>
44. Hallscheidt P, Hansmann J, Schenk JP, Radeleff BA, Kauffmann GW, Riedasch G. [Organ-sparing surgery of renal cell carcinoma - operative technique and findings in radiological follow-up]. *Röfo*. 2002;174:409-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960401>

45. Engelman U, Schaub T, Schweden F, Jacobi GH, Thuroff JW. Digital subtraction angiography in staging renal cell carcinoma: comparison with computerized tomography and histopathology. *J Urol.* 1984;132:1093-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6389902>
46. Grups JW, Heller V. Comparative value of ultrasonography, computerized tomography, angiography and excretory urography in the staging of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1987;138:482-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3305989>
47. Tan HJ, Jacobs BL, Hafez KS, Montgomery JS, Weizer AZ, Wood DP, et al. Understanding the role of percutaneous biopsy in the management of patients with a small renal mass. *Urology.* 2012;79:372-7
48. Kutikov A, Uzzo RG. The RENAL nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009;182:844-53
49. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MA, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol.* 2012;62:491-504. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633318>
50. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy--a renaissance?. *J Urol.* 2008;179:20-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997455>
51. Phé V, Yates DR, Renard-Penna R, Cussenot O, Roupret M. Is there a contemporary role for percutaneous needle biopsy in the era of small renal masses?. *BJU Int.* 2012;109:867-72
52. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol.* 2007;178:379-86. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561170>
53. Barwari K, Kummerlin IP, ten Kate FJ, Algaba F, Trias I, Wijkstra H, et al. What is the added value of combined core biopsy and fine needle aspiration in the diagnostic process of renal tumours?. *World J Urol.* 2013;31:823-7
54. Li G, Cuilleron M, Zhao A, Obadia F, Mouracade P, Tostain J, et al. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. *Anticancer Res.* 2012;32:3463-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843931>
55. Parks GE, Perkins LA, Zagoria RJ, Garvin AJ, Sirintrapun SJ, Geisinger KR. Benefits of a combined approach to sampling of renal neoplasms as demonstrated in a series of 351 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:827-35
56. Breda A, Treat EG, Haft-Candell L, Leppert JT, Harper JD, Said J, et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int.* 2010;105:940-5
57. Hobbs DJ, Zhou M, Campbell SC, Aydin H, Weight CJ, Lane BR. The impact of location and number of cores on the diagnostic accuracy of renal mass biopsy: an ex vivo study. *World J Urol.* 2013;31:1159-64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527673>
58. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol.* 2005;174:44-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947574>
59. Menogue SR, O'Brien BA, Brown AL, Cohen RJ. Percutaneous core biopsy of small renal mass lesions: a diagnostic tool to better stratify patients for surgical intervention. *BJU Int.* 2013;111:E146-51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22805186>
60. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, Evans A, Chung H, Shiff DA, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol.* 2011;60:578-84. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704449>

61. Abel EJ, Carrasco A, Culp SH, Matin SF, Tamboli P, Tannir NM, et al. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int.* 2012;110:1742-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503066>
62. Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, Richter F, Watson RA, Thomas R, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol.* 2002;12:2518-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271393>
63. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, McGovern F, Hahn P, Jhaveri K, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery?. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:755-8
64. Lechevallier E, André M, Barriol D, Daniel L, Eghazarian C, De Fromont M, et al. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology.* 2000;216:506-10
65. Tumoren LWU. Renal cell carcinoma Nation-wide guideline, Version: 20. 2010
66. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1469-89
67. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1490-504
68. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2017
69. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1997;24:507-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>
70. Heidenreich A, Ravery V, European Society of Oncological U. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004;22:307-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
71. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol.* 1991;13:37-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427>
72. Hupertan V, Roupret M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, et al. Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer.* 2006;107:2604-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075871>
73. Veeratterapillay R, Rakhra S, El-Sherif A, Johnson M, Soomro N, Heer R. Can the Kattan nomogram still accurately predict prognosis in renal cell carcinoma using the revised 2010 tumor-nodes-metastasis reclassification?. *Int J Urol.* 2012;19:773-6
74. Klatter T, Remzi M, Zigeuner RE, Mannweiler S, Said JW, Kabbinar FF, et al. Development and external validation of a nomogram predicting disease specific survival after nephrectomy for papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010;184:53-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478577>
75. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997;10:537-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195569>
76. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:289-96

77. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:454-63
78. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:832-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681528>
79. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011;22:295-300. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657034>
80. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-9
81. Bamias A, Tzannis K, Beuselinck B, Oudard S, Escudier B, Diosynopoulos D, et al. Development and validation of a prognostic model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a European collaboration. *Br J Cancer*. 2013;109:332-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807171>
82. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14:141-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>
83. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Negrier S, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5443-50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828239>
84. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*. 2007;110:543-50
85. Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol*. 2002;13:1460-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196373>
86. Escudier B, Ravaud A, Negrier S, Szczylik C, Bellmunt J, Bracarda S. Update on AVOREN trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): efficacy and safety in subgroups of patients (pts) and pharmacokinetic (PK) analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26:Abstr 5025
87. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;98:2566-75. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669275>
88. Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*. 2005;174:1759-63; discussion 1763. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217278>
89. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2530-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561319>

90. Karakiewicz PI, Sun M, Bellmunt J, Sneller V, Escudier B. Prediction of progression-free survival rates after bevacizumab plus interferon versus interferon alone in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of a nomogram to the Motzer criteria. *Eur Urol.* 2011;60:48-56. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190790>
91. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;92:901-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632843>
92. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer.* 2005;104:1362-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599>
93. Yacyioglu O, Roberts WW, Chan T, Epstein JI, Marshall FF, Kavoussi LR. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology.* 2001;58:141-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489682>
94. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:1649-57
95. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:4559-66. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454113>
96. Zisman A, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Validation of the ucla integrated staging system for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3792-3
97. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol.* 2005;174:466-72; discussion 472; quiz 801. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866>
98. Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer.* 2008;113:65-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473356>
99. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3316-22
100. Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ, Janzen NK, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol.* 2003;170:2221-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634383>
101. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Brunelli M, Cavalleri S, Martignoni G, et al. The 'Stage, Size, Grade and Necrosis' score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009;103:165-70
102. Hutterer GC, Patard JJ, Jeldres C, Perrotte P, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with distant metastases from renal cell carcinoma can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *BJU Int.* 2008;101:39-43
103. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, Ionescu C, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer.* 2007;121:2556-61

104. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2009;55:287-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>
105. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007;25:1316-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
106. Cindolo L, Chiodini P, Brookman-May S, De Cobelli O, May M, Squillacciotti S, et al. Assessing the accuracy and generalizability of the preoperative and postoperative Karakiewicz nomograms for renal cell carcinoma: results from a multicentre European and US study. *BJU Int*. 2013;112:578-84. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470199>
107. Tan MH, Li H, Choong CV, Chia KS, Toh CK, Tang T, et al. The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117:5314-24
108. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002;168:2395-400. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
109. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*. 2010;57:102-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
110. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97:1663-71
111. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma at a single European center applying routine pathology. *J Urol*. 2011;186:1773-7
112. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108:901-7
113. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166:63-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
114. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Groselj-Strele A, et al. Predictive ability of the 2002 and 2010 versions of the Tumour-Node-Metastasis classification system regarding metastasis-free, cancer-specific and overall survival in a European renal cell carcinoma single-centre series. *BJU Int*. 2013;111:E191-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107473>
115. Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982;247:2543-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069920>
116. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36
117. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005;173:48-51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>

118. Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. 2009
119. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1518-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025522>
120. Hu Q, Gou Y, Sun C, Ding W, Xu K, Gu B, et al. The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2014;32:50.e1-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239465>
121. Junker K, Ficarra V, Kwon ED, Leibovich BC, Thompson RH, Oosterwijk E. Potential role of genetic markers in the management of kidney cancer. *Eur Urol.* 2013;63:333-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040205>
122. Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2011;16 Suppl 2:4-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346035>
123. Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J, Shuch B, Said JW, Riggs SB, et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:894-900
124. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, Sheinin Y, Kuntz SM, Eckel-Passow JE, et al. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer.* 2009;115:2092-103
125. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol.* 2011;60:644-61
126. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013;499:43-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792563>
127. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013;45:860-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797736>
128. Brooks SA, Brannon AR, Parker JS, Fisher JC, Sen O, Kattan MW, et al. ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2014;66:77-84. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613583>
129. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2014;26:319-30. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25155756>
130. Novick A, Campbell S, Belldegrun A, Blute M, Chow G, Derweesh I, et al. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass. 2009;1-76
131. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer.* 2012;118:997-1006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302>
132. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol.* 2006;175:425-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406965>
133. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol.* 2008;179:1227-33; discussion 1233-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280512>

134. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. 2010;116:3119-26. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564627>
135. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*. 2011;60:39-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477920>
136. Lane BR, Tobert CM, Riedinger CB. Growth kinetics and active surveillance for small renal masses. *Curr Opin Urol*. 2012;22:353-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706068>
137. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, Cronin A, Kaag M, Kundu S, et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *J Urol*. 2009;182:41-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450840>
138. Pierorazio PM, Hyams ES, Mullins JK, Allaf ME. Active surveillance for small renal masses. *Rev Urol*. 2012;14:13-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172995>
139. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*. 2012;110:510-6
140. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;61:972-93
141. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;110:E737-43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107102>
142. Van Poppel H, Joniau S. Is surveillance an option for the treatment of small renal masses?. *Eur Urol*. 2007;52:1323-30
143. Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*. 2005;66:23-28. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2005.06.114>
144. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int*. 2012;110:1438-43; discussion 1443
145. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. 2013
146. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;62:1097-117. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841673>
147. Xia L, Wang X, Xu T, Guzzo T. Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies Reporting Perioperative Outcomes of Robot-Assisted Partial Nephrectomy Versus Open Partial Nephrectomy. *J Endourol*. 2017;31(9):893-909. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305835/>
148. Cacciamani G, Gill T, Medina L, Ashrafi A, Winter M, Sotelo R, et al. Impact of Host Factors on Robotic Partial Nephrectomy Outcomes: Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2018;200(4):716-730. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730203/>
149. Grivas N, Kalampokis N, Larcher A, Tyrizis S, Rha K, Ficarra V, et al. Robot-assisted versus open partial nephrectomy: comparison of outcomes A systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2019;71(2):113-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895768/>

150. Tsai S, Tseng P, Sherer B, Lai Y, Lin P, Wu C, et al. Open versus robotic partial nephrectomy: Systematic review and meta-analysis of contemporary studies. *Int J Med Robot.* 2019;15(1):e1963. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265760/>
151. Bragayrac L, Abbotoy D, Attwood K, Darwiche F, Hoffmeyer J, Kauffman E, et al. Outcomes of Minimal Invasive vs Open Radical Nephrectomy for the Treatment of Locally Advanced Renal-Cell Carcinoma. *J Endourol.* 2016;30(8):871-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203682/>
152. Golombos D, Chughtai B, Trinh Q, Mao J, Te A, O'Malley P, et al. Adoption of Technology and Its Impact on Nephrectomy Outcomes, a US Population-Based Analysis (2008-2012). *J Endourol.* 2017;31(1):91-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809567/>
153. Golombos D, Chughtai B, Trinh Q, Thomas D, Mao J, Te A, et al. Minimally invasive vs open nephrectomy in the modern era: does approach matter?. *World J Urol.* 2017;35(10):1557-1568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477204/>
154. Khan M, Patel R, Jain N, Balakrishnan A, Venkataraman M. Prospective analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal tumours more than 7 cm. *J Minim Access Surg.* 15(1):14-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582796/>
155. Lee H, Lee C, Yoo J, Sung H, Jeong B, Jeon S, et al. Comparisons of oncological outcomes and perioperative complications between laparoscopic and open radical nephrectomies in patients with clinical T2 renal cell carcinoma (≥ 7 cm). *PLoS One.* 2018;13(1):e0191786. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364958/>
156. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol.* 2007;177:862-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
157. Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N, Nabi G. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surg Endosc.* 2011;25:3154-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21594741>
158. Jeong I, Khandwala Y, Kim J, Han D, Li S, Wang Y, et al. Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. *JAMA.* 2017;318(16):1561-1568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067427/>
159. Anele U, Marchioni M, Yang B, Simone G, Uzzo R, Lau C, et al. Robotic versus laparoscopic radical nephrectomy: a large multi-institutional analysis (ROSULA Collaborative Group). *World J Urol.* 2019;37(11):2439-2450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734072/>
160. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969;101:297-301. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5765875>
161. MacLennan S, Imamura M, Lapitan M, Omar M, Lam T, Hilvano-Cabungcal A, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012;62(6):1097-1117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841673/>
162. Peng B, Zheng J, Xu D, Ren J. 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;27:1167 - 1169
163. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, 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;104:470-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445>

164. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2005;173:38-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021>
165. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*. 2004;64:919-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>
166. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, Batler RA, Gonzalez CM, Vardi IY. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach?. *J Urol*. 2006;175:1230-3; discussion 1234. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515966>
167. Fan X, Xu K, Lin T, Liu H, Yin Z, Dong W, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2013;111:611-21
168. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2009;27:89-94. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704439>
169. Anele UA, Marchioni M, Yang B, Simone G, Uzzo RG, Lau C, et al. Robotic versus laparoscopic radical nephrectomy: a large multi-institutional analysis (ROSULA Collaborative Group). *World J Urol*. 2019
170. Grivas N, Kalampokis N, Larcher A, Tyritzis S, Rha KH, Ficarra V, et al. Robot-assisted versus open partial nephrectomy: comparison of outcomes A systematic review. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2019;18: URL: [ot-assisted versus open partial nephrectomy: comparison of outcomes. A systematic review. Minerva urologica e nefrologica](https://doi.org/10.23748/minerva.urol.190001)
171. Shen Z, Xie L, Xie W, Hu H, Chen T, Xing C, et al. The comparison of perioperative outcomes of robot-assisted and open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14:220. URL: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med12&AN=27549155>
172. Vartolomei MD, Foerster B, Kimura S, Autorino R, Shariat SF, Seitz C. Oncologic outcomes after minimally invasive surgery for cT1 renal masses: a comprehensive review. *Current Opinion in Urology*. 2018;28:132-138. URL: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med1&AN=29278581>
173. Perez-Ardavin J, Sanchez-Gonzalez JV, Martinez-Sarmiento M, Monserrat-Monfort JJ, Garcia-Olaverri J, Boronat-Tormo F, et al. Surgical Treatment of Completely Endophytic Renal Tumor: a Systematic Review. *Current Urology Reports*. 2019;20:3. URL: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med1&AN=30649644https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11934-019-0864-x.pdf>
174. Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am*. 1983;10:637-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6356550>
175. Raman JD, Raj GV, Lucas SM, Williams SK, Lauer EM, Ahrar K, et al. Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int*. 2010;105:496-500. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681900>

176. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi K, Bazzi WM, Patterson AL, Derweesh IH. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy—a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology*. 2012;80:865-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951008>
177. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Sassa N, Fujita T, Gotoh M. Effect of warm ischemia on renal function during partial nephrectomy: assessment with new 99mTc-mercaptoacetyl triglycine scintigraphy parameter. *Urology*. 2012;79:160-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070892>
178. Shao P, Qin C, Yin C, Meng X, Ju X, Li J, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *Eur Urol*. 2011;59:849-55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146917>
179. Wang L, Li M, Chen W, Wu Z, Cai C, Xiang C, et al. Is diameter-axial-polar scoring predictive of renal functional damage in patients undergoing partial nephrectomy? An evaluation using technetium Tc 99m ((9)(9)Tcm) diethylene-triamine-penta-acetic acid (DTPA) glomerular filtration rate. *BJU Int*. 2013;111:1191-8
180. Hillyer SP, Autorino R, Laydner H, Yang B, Altunrende F, White M, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for bilateral synchronous kidney tumors: single-institution comparative analysis. *Urology*. 2011;78:808-12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855967>
181. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrassamee K, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol*. 2013;189:1236-42
182. Lee S, Oh J, Hong SK, Lee SE, Byun SS. Open versus robot-assisted partial nephrectomy: effect on clinical outcome. *J Endourol*. 2011;25:1181-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21657825>
183. Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA, Ong AM, Allaf ME, Trock BJ, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol*. 2004;172:1264-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371820>
184. Kane CJ, Mitchell JA, Meng MV, Anast J, Carroll PR, Stoller ML. Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes. *Urology*. 2004;63:241-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972462>
185. Krane LS, Mufarrij PW, Manny TB, Hemal AK. Comparison of clamping technique in robotic partial nephrectomy: does unclamped partial nephrectomy improve perioperative outcomes and renal function?. *Can J Urol*. 2013;20:6662-7
186. Hillyer SP, Bhayani SB, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Tanagho Y, et al. Robotic partial nephrectomy for solitary kidney: a multi-institutional analysis. *Urology*. 2013;81:93-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153935>
187. Lane BR, Novick AC, Babineau D, Fergany AF, Kaouk JH, Gill IS. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol*. 2008;179:847-51; discussion 852. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221958>
188. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2010;58:340-5
189. Campbell SC. A nonischemic approach to partial nephrectomy is optimal No. *J Urol*. 2012;187:388-90
190. Simmons MN, Lieser GC, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Association between warm ischemia time and renal parenchymal atrophy after partial nephrectomy. *J Urol*. 2013;189:1638-42

191. Kim SP, Thompson RH. Kidney function after partial nephrectomy: current thinking. *Curr Opin Urol.* 2013;23:105-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321635>
192. Ward JP. Determination of the Optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischaemia. *Br J Urol.* 1975;47:17-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/236801>
193. Fandella A, Perneti R, Marchiori D, Bertaccini A. The effects of renal ischemia on kidney function in renal cancer conservative surgery. *Arch Ital Urol Androl.* 2006;78:117-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17137028>
194. Steffens J, Humke U, Ziegler M, Siemer S. Partial nephrectomy with perfusion cooling for imperative indications: a 24-year experience. *BJU Int.* 2005;96:608-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104919>
195. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, Patil MB, et al. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol.* 2011;59:128-34
196. Wilson DH, Barton BB, Parry WL, Hinshaw LB. Effects of intermittent versus continuous renal arterial occlusion on hemodynamics and function of the kidney. *Invest Urol.* 1971;8:507-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5556481>
197. Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, Marien TP, Jayaratna I, Krane LS, et al. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2013;111:604-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253629>
198. George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Rais-Bahrami S, Waingankar N, Sadek MA, et al. Perioperative outcomes of off-clamp vs complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2013;111:E235-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23130741>
199. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur Urol.* 2010;58:331-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20557996>
200. Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Richstone L, Kavoussi LR. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int.* 2012;109:1376-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992566>
201. Vricella GJ, Murray S, Boncher NA, Madi R. External validation of a model for tailoring the operative approach to minimally invasive partial nephrectomy. *BJU Int.* 2011;107:1806-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040363>
202. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int.* 2007;99:395-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288>
203. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA, Thompson RH, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol.* 2011;185:421-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167524>
204. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol.* 2009;55:1171-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
205. Shikanov S, Lifshitz D, Chan AA, Okhunov Z, Ordonez MA, Wheat JC, et al. Impact of ischemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy: a multicenter study. *J Urol.* 2010;183:1714-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299052>

206. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol.* 2007;177:471-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222613>
207. Shen HL, Chueh SC, Lai MK, Wu CH, Huang CC, Tsang YM, et al. Balloon occlusion and hypothermic perfusion of the renal artery in laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol.* 2008;15:967-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775030>
208. Long JA, Yakoubi R, Lee B, Guillotreau J, Autorino R, Laydner H, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for complex tumors: comparison of perioperative outcomes. *Eur Urol.* 2012;61:1257-62. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464543>
209. Lifshitz DA, Shikanov SA, Deklaj T, Katz MH, Zorn KC, Eggener SE, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: a single-center evolving experience. *Urology.* 2010;75:282-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962732>
210. Choi JD, Park JW, Lee HW, Lee DG, Jeong BC, Jeon SS, et al. A comparison of surgical and functional outcomes of robot-assisted versus pure laparoscopic partial nephrectomy. *JSL.* 2013;17:292-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23925024>
211. Berg WT, Rich CR, Badalato GM, Deibert CM, Wambi CO, Landman J, et al. The first assistant sparing technique robot-assisted partial nephrectomy decreases warm ischemia time while maintaining good perioperative outcomes. *J Endourol.* 2012;26:1448-53
212. Ching CB, Li J, Gill IS, Simmons MN. Functional and oncologic outcomes of bilateral open partial nephrectomy versus bilateral laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2011;25:1193-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671758>
213. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009;55:28-34
214. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013;64:799-810. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>
215. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knuchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2012;61:757-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136987>
216. Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferriere JM, Bellec L, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2010;57:1080-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188458>
217. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol.* 2009;181:35-41
218. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int.* 2007;99:286-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17155985>
219. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2010;57:466-71

220. Permpongkosol S, Colombo JR, Gill IS, Kavoussi LR. Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes. *J Urol.* 2006;176:2401-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085113>
221. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol.* 2008;179:2158-63
222. Khalifeh A, Kaouk JH, Bhayani S, Rogers C, Stifelman M, Tanagho YS, et al. Positive surgical margins in robot-assisted partial nephrectomy: a multi-institutional analysis of oncologic outcomes (leave no tumor behind). *J Urol.* 2013;190:1674-9
223. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant?. *Urology.* 2011;77:1400-3
224. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology.* 2010;75:277-80
225. Ray ER, Turney BW, Singh R, Chandra A, Cranston DW, O'Brien TS. Open partial nephrectomy: outcomes from two UK centres. *BJU Int.* 2006;97:1211-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686713>
226. Timsit MO, Bazin JP, Thiounn N, Fontaine E, Chretien Y, Dufour B, et al. Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. *Urology.* 2006;67:923-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635521>
227. Palermo SM, Dechet C, Trenti E, Mian C, Lodde M, Comploj E, et al. Cytology as an alternative to frozen section at the time of nephron-sparing surgery to evaluate surgical margin status. *Urology.* 2013;82:1071-5
228. Sterious SN, Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter D, Wameedh E, et al. Is there a benefit to frozen section analysis at the time of partial nephrectomy?. *Can J Urol.* 2013;20:6778-84
229. Hillyer SP, Yakoubi R, Autorino R, Isac W, Miocinovic R, Laydner H, et al. Utility of intraoperative frozen section during robot-assisted partial nephrectomy: a single institution experience. *J Endourol.* 2013;27:324-7
230. Hagemann IS, Lewis JS. A retrospective comparison of 2 methods of intraoperative margin evaluation during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181:500-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084870>
231. Venigalla S, Wu G, Miyamoto H. The impact of frozen section analysis during partial nephrectomy on surgical margin status and tumor recurrence: a clinicopathologic study of 433 cases. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11:527-36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871293>
232. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58:398-406. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633979>
233. Campbell SC, Novick AC, Belldgrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009;182:1271-9
234. Minervini A, Serni S, Tuccio A, Siena G, Vittori G, Masieri L, et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:694-700. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861225>

235. Coffin G, Hupertan V, Taksin L, Vaessen C, Chartier-Kastler E, Bitker MO, et al. Impact of elective versus imperative indications on oncologic outcomes after open nephron-sparing surgery for the treatment of sporadic renal cell carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1151-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136181>
236. Hansen J, Sun M, Bianchi M, Rink M, Tian Z, Hanna N, et al. Assessment of cancer control outcomes in patients with high-risk renal cell carcinoma treated with partial nephrectomy. *Urology*. 2012;80:347-53. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698478>
237. Becker F, Roos FC, Janssen M, Brenner W, Hampel C, Siemer S, et al. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours ≥ 7 cm. *Eur Urol*. 2011;59:931-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371812>
238. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7:735-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>
239. Klarenbach S, Moore RB, Chapman DW, Dong J, Braam B. Adverse renal outcomes in subjects undergoing nephrectomy for renal tumors: a population-based analysis. *Eur Urol*. 2011;59:333-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109345>
240. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol*. 2014;65:372-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850254>
241. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?. *J Urol*. 2009;181:55-61; discussion 61-2
242. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Chevillet JC, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;179:468-71; discussion 472-3
243. Weight CJ, Lieser G, Larson BT, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur Urol*. 2010;58:293-8
244. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60:662-72
245. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;59:543-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186077>
246. Minervini A, di Cristofano C, Lapini A, Marchi M, Lanzi F, Giubilei G, et al. Histopathologic analysis of peritumoral pseudocapsule and surgical margin status after tumor enucleation for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2009;55:1410-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692300>
247. Minervini A, Serni S, Tuccio A, Raspollini MR, Di Cristofano C, Siena G, et al. Local recurrence after tumour enucleation for renal cell carcinoma with no ablation of the tumour bed: results of a prospective single-centre study. *BJU Int*. 2011;107:1394-9
248. Carini M, Minervini A, Lapini A, Masieri L, Serni S. Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival. *J Urol*. 2006;175:2022-6; discussion 2026
249. Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience. *Eur Urol*. 2006;50:1263-8; discussion 1269-71

250. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007;51:1606-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723>
251. Schnoeller TJ, de Petriconi R, Hefty R, Jentzmik F, Waalkes S, Zengerling F, et al. Partial nephrectomy using porcine small intestinal submucosa. *World J Surg Oncol.* 2011;9:126
252. Sutherland SE, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter?. *J Urol.* 2002;167:61-4
253. Castilla EA, Liou LS, Abrahams NA, Fergany A, Rybicki LA, Myles J, et al. Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology.* 2002;60:993-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475656>
254. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007;178:41-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
255. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol.* 2008;22:953-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>
256. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol.* 2007;52:148-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17240036>
257. Zigeuner R, Quehenberger F, Pummer K, Petritsch P, Hubmer G. Long-term results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in 114 patients: risk factors for progressive disease. *BJU Int.* 2003;92:567-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511035>
258. D, u, v, d, e, v, et al. Renal artery occlusion during nephron-sparing surgery: retrospective review of 301 cases. 2006; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113887>
259. D, u, v, d, e, v, et al. Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study of 301 cases. 2005
260. Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol.* 2003;170:64-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796646>
261. Porpiglia F, Fiori C, Terrone C, Bollito E, Fontana D, Scarpa RM. Assessment of surgical margins in renal cell carcinoma after nephron sparing: a comparative study: laparoscopy vs open surgery. *J Urol.* 2005;173:1098-101. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758709>
262. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME, Varkarakis I, Inagaki T, Rogers C, et al. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *J Urol.* 2005;173:1690-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821559>
263. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Scarpa RM. Does tumour size really affect the safety of laparoscopic partial nephrectomy?. *BJU Int.* 2011;108:268-73
264. Breda A, Stepanian SV, Liao J, Lam JS, Guazzoni G, Stifelman M, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol.* 2007;178:47-50; discussion 50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574057>

265. Frank I, Colombo JR, Rubinstein M, Desai M, Kaouk J, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for centrally located renal tumors. *J Urol.* 2006;175:849-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469563>
266. Venkatesh R, Weld K, Ames CD, Figenshau SR, Sundaram CP, Andriole GL, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location. *Urology.* 2006;67:1169-74; discussion 1174. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765174>
267. Scoll BJ, Uzzo RG, Chen DY, Boorjian SA, Kutikov A, Manley BJ, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: a large single-institutional experience. *Urology.* 2010;75:1328-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080290>
268. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, Dulabon LM, Patel MN, Lipkin M, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol.* 2009;182:866-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616229>
269. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, Porter JR, Buffi NM, Figenshau RS, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: an international experience. *Eur Urol.* 2010;57:815-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116163>
270. Mellon MJ, Lucas SM, Kum JB, Cheng L, Sundaram C. A comparison of pathologic outcomes of matched robotic and open partial nephrectomies. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:381-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386247>
271. Verze P, Fusco F, Minervini A, Antonelli A, Bianchi G, Bocciardi A, et al. Simple enucleation versus standard partial nephrectomy for clinical T1 renal tumors: Intraoperative, early post-operative and pathological outcomes from a prospective multicenter comparative study (RECORD Project). *European Urology Supplements.* 2013;12:e172
272. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol.* 2011;185:1604-10
273. Saranchuk JW, Touijer AK, Hakimian P, Snyder ME, Russo P. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int.* 2004;94:1323-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610114>
274. Lee DJ, Hruby G, Benson MC, McKiernan JM. Renal function and oncologic outcomes in nephron sparing surgery for renal masses in solitary kidneys. *World J Urol.* 2011;29:343-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20623290>
275. Wszolek MF, Kenney PA, Lee Y, Libertino JA. Comparison of hilar clamping and non-hilar clamping partial nephrectomy for tumours involving a solitary kidney. *BJU Int.* 2011;107:1886-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070570>
276. Ani I, Finelli A, Alibhai SM, Timilshina N, Fleshner N, Abouassaly R. Prevalence and impact on survival of positive surgical margins in partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 2013;111:E300-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23305148>
277. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:612-24
278. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1976;38:2469-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1000477>

279. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:281-91. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859199>
280. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005;23:2763-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
281. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol.* 2005;48:593-600
282. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Swanson DA, Wood CG. Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008;112:1480-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240184>
283. Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, Hegele A, Rustemeier J, Timmesfeld N, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:799-805. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023595>
284. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer.* 2012;48:2347-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698386>
285. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol.* 2002;20:2376-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981011>
286. Herrmann E, Brinkmann OA, Bode ME, Bierer S, Kopke T, Bogemann M, et al. Histologic subtype of metastatic renal cell carcinoma predicts response to combined immunochemotherapy with interleukin 2, interferon alpha and 5-fluorouracil. *Eur Urol.* 2007;51:1625-31; discussion 1631-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113215>
287. Schrader AJ, Olbert PJ, Hegele A, Varga Z, Hofmann R. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options. *BJU Int.* 2008;101:1343-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241246>
288. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000;27:177-86. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596>
289. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:1928-35. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784634>
290. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs.* 2013;24:535-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552469>
291. Atzpodien J, Buer J, Sel S, Janssen J, Oevermann K. [Chemoimmunotherapy in the systemic treatment of advanced renal carcinoma]. *Urologe A.* 1999;38:474-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501706>
292. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
293. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-81

294. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370:2103-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
295. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26:5422-8
296. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD001425. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
297. Whelan P. The medical treatment of metastatic renal cell cancer. *EAU Update Series*. 2003;1:237-246
298. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3127-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
299. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993;11:1368-75. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315435>
300. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, Sell KW, Walther PJ, O'Connell M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995;76:824-32
301. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000;163:408-17. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
302. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol*. 2004;22:1188-94. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981107>
303. Heidenreich A, Schrader AJ, Varga Z. Basic science and research in renal cell carcinoma: from workbench to bedside. *Curr Opin Urol*. 2003;13:457-62. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560138>
304. Huland E, Heinzer H, Jorres RA, Loppow D, Huland H. Therapeutic approaches in metastatic renal cell carcinoma: local immunotherapy. *Urologe A*. 2004;43 Suppl 3:S140-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179553>
305. Huland E, Heinzer H, Timm S, Alamian M, Huland H. [Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma in Germany An assessment of the current status]. *Urologe A*. 2002;41:282-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132280>
306. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:133-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
307. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1655-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759643>
308. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for R, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa

- alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:966-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583750>
309. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375:641-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
310. Atzpodien J, Kirchner H, Duensing S, Lopez Hanninen E, Franzke A, Buer J, et al. Biochemotherapy of advanced metastatic renal-cell carcinoma: results of the combination of interleukin-2, alpha-interferon, 5-fluorouracil, vinblastine, and 13-cis-retinoic acid. *World J Urol*. 1995;13:174-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7550391>
311. Lopez Hanninen E, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol*. 1996;155:19-25. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490829>
312. Hofmockel G, Langer W, Theiss M, Gruss A, Frohmuller HG. Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil. *J Urol*. 1996;156:18-21
313. Joffe JK, Banks RE, Forbes MA, Hallam S, Jenkins A, Patel PM, et al. A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation. *Br J Urol*. 1996;77:638-49. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689103>
314. Ellerhorst JA, Sella A, Amato RJ, Tu SM, Millikan RE, Finn LD, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997;80:2128-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392335>
315. Tourani JM, Pfister C, Berdah JF, Benhammouda A, Salze P, Monnier A, et al. Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential nonrandomized phase II study Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:2505-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667271>
316. Ravaud A, Audhuy B, Gomez F, Escudier B, Lesimple T, Chevreau C, et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial Groupe Francais d'Immunotherapie. *J Clin Oncol*. 1998;16:2728-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704724>
317. Elias L, Binder M, Mangalik A, Clark D, Morrison B, Altobelli KK, et al. Pilot trial of infusional 5-fluorouracil, interleukin-2, and subcutaneous interferon-alpha for advanced renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1999;22:156-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199450>
318. Samland D, Steinbach F, Reiher F, Schmidt U, Gruss A, Allhoff EP. Results of immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha2 and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol*. 1999;35:204-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072621>
319. D, u, t, c, h, e, et al. Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. 2000; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999727>
320. van Herpen CM, Jansen RL, Kruit WH, Hoekman K, Groenewegen G, Osanto S, et al. Immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil for progressive

- metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II study Dutch Immunotherapy Working Party. *Br J Cancer*. 2000;82:772-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732744>
321. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, et al. IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer*. 2001;85:1130-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11710825>
322. Olencki T, Peereboom D, Wood L, Budd GT, Novick A, Finke J, et al. Phase I and II trials of subcutaneously administered rIL-2, interferon alfa-2a, and fluorouracil in patients with metastatic renal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127:319-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11355147>
323. Gez E, Rubinov R, Gaitini D, Meretyk S, Best LA, Native O, et al. Interleukin-2, interferon-alpha, 5-fluorouracil, and vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a prospective phase II study: the experience of Rambam and Lin Medical Centers 1996-2000. *Cancer*. 2002;95:1644-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365011>
324. Ryan CW, Vogelzang NJ, Stadler WM. A phase II trial of intravenous gemcitabine and 5-fluorouracil with subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2002;94:2602-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173327>
325. Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*. 2007;110:2468-77
326. Motzer R, Alekseev B, Rha S, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289-1300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616314/>
327. Choueiri T, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon M, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657295/>
328. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>
329. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115
330. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277-1290. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562145>
331. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369:722-731. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>
332. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31:3791-3799. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019545>
333. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review

- and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-125. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550566>
334. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
335. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1814-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
336. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:917-927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>
337. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2016;17:e4-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758760>
338. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:552-62. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>
339. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-56. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
340. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2015;68:837-47. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25952317>
341. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:2765-72. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/32/25/2765.full.pdf>
342. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). *Eur J Cancer*. 2019;107:37-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30529901>
343. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061-8
344. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3584-90. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>
345. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;113:12-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086878>

346. Wagstaff J, Jones R, Hawkins R, Porfiri E, Pickering L, Bahl A, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with renal cell carcinoma in the UK: insights from the RECCORD registry. *Ann Oncol*. 2016;27:159-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26489444>
347. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*. 2016;65:102-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27487293>
348. Pal SK, Ghate SR, Li N, Swallow E, Peebles M, Zichlin ML, et al. Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e573-e582. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139444>
349. Motzer R, Tannir N, McDermott D, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri T, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/>
350. Motzer R, Escudier B, McDermott D, George S, Hammers H, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/>
351. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Aren Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:1370-1385. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427204>
352. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31:1030-1039
353. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, 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;16:1473-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
354. Nadal R, Amin A, Geynisman DM, Voss MH, Weinstock M, Doyle J, et al. Safety and clinical activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-tyrosine kinase inhibitors after programmed cell death 1 inhibitor treatment in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2016;27:1304-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059553>
355. Albiges L, Fay AP, Xie W, Krajewski K, McDermott DF, Heng DY, et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2015;51:2580-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346135>
356. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1287-94. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640>
357. Hutson TE, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Shparyk Y, Bair AH, et al. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2016; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27498023>
358. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Negrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase

- III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol.* 2007;178:1901-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868728>
359. Melichar B, Bracarda S, Matveev V, Alekseev B, Ivanov S, Zyryanov A, et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon-alpha2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLIN. *Ann Oncol.* 2013;24:2396-402
360. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:917-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>
361. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Corrigendum to 'Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update' [*Eur J Cancer* 94 (May 2018) 115-125]. *Eur J Cancer.* 2018;103:287. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30270112>
362. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:591-597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199818>
363. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116:4256-65
364. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1430-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452452>
365. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49:1287-96
366. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:2505-12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636341>
367. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3312-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451442>
368. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
369. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:3763-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669464>
370. Rey PM, Villavicencio H. Sorafenib: tolerance in patients on chronic hemodialysis: a single-center experience. *Oncology.* 2008;74:245-6
371. Park S, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, Park YS, et al. Treatment of hemodialyzed patients with sunitinib in renal cell carcinoma. *Chemotherapy.* 2010;56:485-91

372. Masini C, Sabbatini R, Porta C, Procopio G, Di Lorenzo G, Onofri A, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: a retrospective Italian survey. *BJU Int.* 2012;110:692-8
373. Shetty AV, Matrana MR, Atkinson BJ, Flaherty AL, Jonasch E, Tannir NM. 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;12:348-53
374. Bracarda S, Sisani M, Marrocolo F, Hamzaj A, del Buono S, De Simone V. GOAL: an inverse toxicity-related algorithm for daily clinical practice decision making in advanced kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89:386-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309065>
375. Elhilali MM, Gleave M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon γ -1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *BJU International.* 2000;86:613-618. URL: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00880.x>
376. Janiszewska AD, Poletajew S, Wasitynski A. Spontaneous regression of renal cell carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17:123-7
377. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366:883-92
378. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, Lyulko AA, Anischenko AA, Chacko RT, et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:1678-85
379. Johannsen M, Florcken A, Bex A, Roigas J, Cosentino M, Ficarra V, et al. Can tyrosine kinase inhibitors be discontinued in patients with metastatic renal cell carcinoma and a complete response to treatment? A multicentre, retrospective analysis. *Eur Urol.* 2009;55:1430-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950936>
380. Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:482-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231040>
381. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, Florcken A, Schmittel A, Otto T, et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol.* 2011;22:657-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870911>
382. Ornstein MC, Wood LS, Elson P, Allman KD, Beach J, Martin A, et al. A Phase II Study of Intermittent Sunitinib in Previously Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:1764-1769. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113029>
383. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004;171:1071-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
384. Kavoussi LR, Levine SR, Kadmon D, Fair WR. Regression of metastatic renal cell carcinoma: a case report and literature review. *J Urol.* 1986;135:1005-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3959224>
385. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer Case report and literature review. *Am J Clin Oncol.* 1997;20:416-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256902>

386. Spiess PE, Fishman MN. Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Control*. 2010;17:269-78. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861814>
387. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:757-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
388. Cost NG, Delacroix SE, Sleeper JP, Smith PJ, Youssef RF, Chapin BF, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol*. 2011;59:912-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367518>
389. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1502-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159822>
390. Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;184:859-64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643461>
391. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:4076-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636008>
392. Kierney PC, van Heerden JA, Segura JW, Weaver AL. Surgeon's role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review. *Ann Surg Oncol*. 1994;1:345-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850534>
393. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:2261-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229>
394. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*. 1999;35:197-203. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072620>
395. Wersaell PJ, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, Linder C, Lundell G, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2005;77:88-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972239>
396. Svedman C, Sandstrom P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, et al. A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2006;45:870-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982552>
397. Teh B, Bloch C, Galli-Guevara M, Doh L, Richardson S, Chiang S, et al. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J*. 2007;3:e6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21614267>
398. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol*. 2011;6:34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477295>
399. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1744-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489>

400. Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, Hasselle MD, Liauw SL, Stadler WM, et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2013;36:589-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868242>
401. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e170-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694640>
402. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011;117:2873-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048>
403. Tumoren LWU. Renal cell carcinoma Nation-wide guideline, Version: 20. 2010
404. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int.* 2007;79:145-51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851285>
405. Renaud S, Falcoz PE, Alifano M, Olland A, Magdeleinat P, Pages O, et al. Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: an 18 years of experience. *J Surg Oncol.* 2014;109:823-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619772>
406. Winter H, Meimarakis G, Angele MK, Hummel M, Staehler M, Hoffmann RT, et al. Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010;184:1888-94. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846691>
407. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary?. *The Annals of thoracic surgery.* 2004;78:1910-1918
408. Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1696-700; discussion 1700-1. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619965>
409. Thoracoscopic or open surgery for pulmonary metastasectomy: an observer blinded study. 2014; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928676>
410. Greenwood A, West D. Is a thoracotomy rather than thoracoscopic resection associated with improved survival after pulmonary metastasectomy?. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* 2013;17:720-4
411. O, d, d, s, s, o, et al. Synchronous pulmonary metastases from renal cell carcinoma--a whole nation study on prevalence and potential resectability. 2012; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968238>
412. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1082-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996245>
413. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1653-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12440625>
414. Meimarakis G, Angele M, Staehler M, Clevert DA, Crispin A, Ruttinger D, et al. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. *Am J Surg.* 2011;202:158-67. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810496>

415. Kudelin N, Boeluekbas S, Eberlein M, Schirren J. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:265-70: discussion 270-1. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731615>
416. Boeluekbas S, Kudelin N, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. The influence of the primary tumor on the long-term results of pulmonary metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:390-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207364>
417. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:167-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591686>
418. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy Current indications. *Chest.* 1995;107:322S-331S. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7781414>
419. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma?. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:996-1003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734422>
420. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2005;48:77-81; discussion 81-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967255>
421. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer.* 1997;80:1103-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305711>
422. Kollender Y, Bickels J, Price WM, Kellar KL, Chen J, Merimsky O, et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol.* 2000;164:1505-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025692>
423. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu SM, Tannir NM, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1794-801. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671020>
424. Szendroi A, Dinya E, Kardos M, Szasz AM, Nemeth Z, Ats K, et al. Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. *Pathol Oncol Res.* 2010;16:29-38. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639393>
425. Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, Scully SP. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;223-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671506>
426. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, Stahler M, Baur-Melnyk A, Jansson V, et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:145. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598157>
427. Ulmar B, Catalkaya S, Naumann U, Gerstner S, Cakir B, Schmidt R, et al. [Surgical treatment and evaluation of prognostic factors in spinal metastases of renal cell carcinoma]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2006;144:58-67
428. Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg.* 2001;94:18-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
429. Solitary spinal metastases Is aggressive surgical management justified?. 2013
430. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:643-648. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>

431. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2005;3:288-295
432. Nguyen Q, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS, et al. Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;76:1185-1192
433. Balagamwala EH, Angelov L, Koyfman SA, Suh JH, Reddy CA, Djemil T, et al. Single-fraction stereotactic body radiotherapy for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2012;17:556-64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020208>
434. Thibault I, Al-Omair A, Masucci GL, Masson-Cote L, Lochray F, Korol R, et al. Spine stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer spinal metastases: analysis of outcomes and risk of vertebral compression fracture. *J Neurosurg Spine*. 2014;21:711-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170656>
435. Sellin JN, Reichardt W, Bishop AJ, Suki D, Rhines LD, Settle SH, et al. Factors affecting survival in 37 consecutive patients undergoing de novo stereotactic radiosurgery for contiguous sites of vertebral body metastasis from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2015;22:52-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25360530>
436. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, Bledsoe T, Sheplan LJ, Reddy CA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2:e95-e100. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192>
437. Blanco AI, Teh BS, Amato RJ. Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3:4010-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24213122>
438. Svedman C, Karlsson K, Rutkowska E, Sandstrom P, Blomgren H, Lax I, et al. Stereotactic body radiotherapy of primary and metastatic renal lesions for patients with only one functioning kidney. *Acta Oncol*. 2008;47:1578-83. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607859>
439. Scorsetti M, Facchetti A, Navarria P, Bignardi M, De Santis M, Ninone SA, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. *Anticancer Res*. 2009;29:4259-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846983>
440. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13:665-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3553111>
441. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94:2698-705. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173339>
442. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:134-41
443. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31:65-72
444. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:745-51

445. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1001-6
446. Nieder C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol.* 2003;179:16-20
447. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:510-4
448. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:655-61
449. Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:253-8
450. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg.* 1999;91:35-43
451. Wronski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M D Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:753-9
452. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78:1470-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839553>
453. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:711-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040016>
454. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>
455. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363:1665-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>
456. Sperduto PW, Shanley R, Luo X, Andrews D, Werner-Wasik M, Valicenti R, et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:526-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304947>
457. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol.* 2008;87:299-307. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157648>
458. Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Demakas JJ, Cooke BS, et al. Multimodality treatment of brain metastases: an institutional survival analysis of 275 patients. *World J Surg*

- Oncol. 2011;9:69. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148547/pdf/1477-7819-9-69.pdf>
459. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483-91
460. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:1388-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975>
461. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1037-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>
462. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:710-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752382>
463. Kano H, Iyer A, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Outcome predictors of gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma metastases. *Neurosurgery*. 2011;69:1232-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716155>
464. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>
465. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:130-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331659>
466. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GRt, Lieberson RE, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:336-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652105>
467. Iorio-Morin C, Masson-Cote L, Ezahr Y, Blanchard J, Ebacher A, Mathieu D. Early Gamma Knife stereotactic radiosurgery to the tumor bed of resected brain metastasis for improved local control. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:69-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25434939>
468. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, Flickinger JC, Burton SA, Engh J, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity for large brain metastases: clinical outcomes, predictors of intracranial failure, and implications for optimal patient selection. *Neurosurgery*. 2015;76:150-6; discussion 156-7; quiz 157. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549189>
469. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Engh JA, Niranjan A, et al. Predicting tumor control after resection bed radiosurgery of brain metastases. *Neurosurgery*. 2013;73:1001-6; discussion 1006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264235>
470. Ahmed KA, Freilich JM, Abuodeh Y, Figura N, Patel N, Sarangkasiri S, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy to the post-operative cavity for radioresistant and radiosensitive brain metastases. *J Neurooncol*. 2014;118:179-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604750>

471. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases *J Neurooncol.* 2015; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862006>
472. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy x 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:623-9. URL: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(13\)00361-1/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00361-1/abstract)
473. Bates JE, Youn P, Peterson CR, Usuki KY, Walter KA, Okunieff P, et al. Radiotherapy for Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma in the Targeted Therapy Era: The University of Rochester Experience. *Am J Clin Oncol.* 2015; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730604>
474. Staehler M, Haseke N, Nuhn P, Tullmann C, Karl A, Siebels M, et al. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011;108:673-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156017>
475. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:33-43. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808516/pdf/11060_2009_Article_61.pdf
476. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2014;190:521-32
477. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg.* 2007;31:802-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354021>
478. Ruys AT, Tanis PJ, Iris ND, van Duijvendijk P, Verhoef C, Porte RJ, et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1932-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347794>
479. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol.* 2010;28:543-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440505>
480. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Nakeeb A, Lillemoe KD. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: results of surgical management. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:346-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11985973>
481. Ghavamian R, Klein KA, Stephens DH, Welch TJ, LeRoy AJ, Richardson RL, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: clinical and radiological features. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:581-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852418>
482. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection?. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1161-8
483. Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol.* 2009;10:287-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261257>
484. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181:518-23; discussion 523

485. Bex A, van der Veldt AA, Blank C, van den Eertwegh AJ, Boven E, Horenblas S, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol.* 2009;27:533-9
486. Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176:1990-5; discussion 1995
487. Bex A, Horenblas S, Meinhardt W, Verra N, de Gast GC. The role of initial immunotherapy as selection for nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma and the primary tumor in situ. *Eur Urol.* 2002;42:570-4; discussion 575-6
488. Wagner JR, Walther MM, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Yang JC. Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J Urol.* 1999;162:43-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379736>
489. Klatter T, Ittenson A, Rohl FW, Ecke M, Allhoff EP, Bohm M. Perioperative immunomodulation with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma: results of a controlled phase II trial. *Br J Cancer.* 2006;95:1167-73
490. Powles T, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol.* 2011;60:448-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612860>
491. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, Boleti E, Jones RJ, Protheroe A, et al. Pazopanib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer: a clinical and biomarker study. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31: URL: <https://meetinglibrary.asco.org/record/85447/abstract>
492. Thillai K, Allan S, Powles T, Rudman S, Chowdhury S. Neoadjuvant and adjuvant treatment of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12:765-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716493>
493. Sciarra A, Cattarino S, Salciccia S, Alfaroni A, Gentilucci A, Parente U, et al. The emerging role of targeted therapy in renal cell carcinoma (RCC): is it time for a neoadjuvant or an adjuvant approach?. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81:151-62
494. Smaildone MC, Fung C, Uzzo RG, Haas NB. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:765-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763967>
495. Rathmell WK, Pruthi R, Wallen E. Neoadjuvant treatment of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2010;28:69-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123351>
496. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol.* 2009;182:881-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616232>
497. Kunkle DA, Haas NB, Uzzo RG. Adjuvant therapy for high-risk renal cell carcinoma patients. *Curr Urol Rep.* 2007;8:19-30
498. Chapin BF, Delacroix SE, Culp SH, Nogueras Gonzalez GM, Tannir NM, Jonasch E, et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60:964-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621907>
499. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lutolf UM. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:401-5
500. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, Sarker S, Boleti E, Protheroe A, et al. Safety and Efficacy of Pazopanib Therapy Prior to Planned Nephrectomy in Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1303-1309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254750/>

501. Rodríguez-Fernández I, Rodríguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, Gonzalez-Conchas G, Verdines-Perez A, Templeton A, et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(4):448-455. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277782/>
502. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2010;21:1839-45
503. Bai Y, Li S, Jia Z, Ding Y, Gu C, Yang J. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Urol Oncol.* 2018;36(2):79.e1-79.e10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110942/>
504. Lenis A, Donin N, Johnson D, Faiena I, Salmasi A, Drakaki A, et al. Adjuvant Therapy for High Risk Localized Kidney Cancer: Emerging Evidence and Future Clinical Trials. *J Urol.* 2018;199(1):43-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479237/>
505. Choueiri T, Tomczak P, Park S, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-694. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407342/>
506. Rini B, Campbell S. Urinary Biomarkers for the Detection and Management of Localized Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2015;1(2):212-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181026/>
507. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:2008-16
508. Ravaud A, Motzer R, Pandha H, George D, Pantuck A, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246-2254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718781/>
509. Motzer R, Ravaud A, Patard J, Pandha H, George D, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol.* 2018;73(1):62-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967554/>
510. Synold T, Plets M, Tangen C, Heath E, Palapattu G, Mack P, et al. Everolimus Exposure as a Predictor of Toxicity in Renal Cell Cancer Patients in the Adjuvant Setting: Results of a Pharmacokinetic Analysis for SWOG S0931 (EVEREST), a Phase III Study (NCT01120249). *Kidney Cancer.* 2019;3(2):111-118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31763512/>
511. Motzer R, Haas N, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3916-3923. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902533/>
512. Gross-Goupil M, Kwon T, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo S, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2371-2378. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346481/>
513. Riaz I, Faridi W, Husnain M, Malik S, Sipra Q, Gondal F, et al. Adjuvant Therapy in High-Risk Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1524-1534. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303430/>
514. Mollica V, Rizzo A, Di Nunno V, Santoni M, Cheng L, Lopez-Beltran A, et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: is it the right strategy to inhibit VEGF?. *Transl Androl Urol.* 2021;10(3):1581-1587. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850792/>

515. Massari F, Di Nunno V, Mollica V, Graham J, Gatto L, Heng D. Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Available Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(2):e339-e344. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704796/>
516. Chamie K, Donin N, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):913-920. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787547/>
517. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):744-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899942/>
518. Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2009;373(9669):1119-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19269025/>
519. Fuhrman S, Lasky L, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7180965/>
520. Moch H, Cubilla A, Humphrey P, Reuter V, Ulbright T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93-105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/>
521. Dutcher J, de Souza P, McDermott D, Figlin R, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*. 2009;26(2):202-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229667/>
522. Tannir N, Signoretti S, Choueiri T, McDermott D, Motzer R, Flaifel A, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(1):78-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873572/>
523. Ruiz-Bañobre J, Anido U, Abdulkader I, Antúnez-López J, López-López R, García-González J. Long-term Response to Nivolumab and Acute Renal Failure in a Patient with Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma and a PD-L1 Tumor Expression Increased with Sunitinib Therapy: A Case Report. *Front Oncol*. 2016;6:250. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921007/>
524. Adrianzen Herrera D, Fleisig S, Gartrell B. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: On-label but without evidence. *Invest New Drugs*. 2017;35(5):665-668. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466375/>
525. Koshkin V, Barata P, Zhang T, George D, Atkins M, Kelly W, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378660/>
526. Mizutani K, Horie K, Nagai S, Tsuchiya T, Saigo C, Kobayashi K, et al. Response to nivolumab in metastatic collecting duct carcinoma expressing PD-L1: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(6):988-990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285361/>
527. Chahoud J, Msaouel P, Campbell M, Bathala T, Xiao L, Gao J, et al. Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis. *Oncologist*. 2020;25(3):252-258. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162795/>
528. McDermott D, Lee J, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev V, et al. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced

- Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1029-1039. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529058/>
529. Tannir N, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng C, Matin S, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol.* 2016;69(5):866-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626617/>
530. Armstrong A, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler W, Jones R, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):378-388. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794930/>
531. Bergmann L, Grünwald V, Maute L, Grimm M, Weikert S, Schleicher J, et al. A Randomized Phase IIa Trial with Temsirolimus versus Sunitinib in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Intergroup Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and the Interdisciplinary Working Group on Renal Cell Cancer (IAGN) of the German Cancer Society. *Oncol Res Treat.* 2020;43(7-8):333-339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32541143/>
532. Bersanelli M, Brunelli M, Gnetti L, Maestroni U, Buti S. Pazopanib as a possible option for the treatment of metastatic non-clear cell renal carcinoma patients: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920915303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550862/>
533. Choueiri T, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):127-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165647/>
534. Martínez Chanzá N, Xie W, Asim Bilen M, Dzimitrowicz H, Burkart J, Geynisman D, et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):581-590. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827746/>
535. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67:740-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882670/>
536. Ciccicarese C, Iacovelli R, Brunelli M, Massari F, Bimbatti D, Fantinel E, et al. Addressing the best treatment for non-clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomised clinical trials comparing VEGFR-TKis versus mTORi-targeted therapies. *European Journal of Cancer.* 2017;83:237-246. URL: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med13&AN=28756136https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804917310961?via%3Dihub>
537. Pal S, Tangen C, Thompson I, Balzer-Haas N, George D, Heng D, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10275):695-703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592176/>
538. Trpkov K, Hes O, Williamson S, Adeniran A, Agaimy A, Alaghebandan R, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol.* 2021;34(7):1392-1424. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664427/>
539. Hutson T, Michaelson M, Kuzel T, Agarwal N, Molina A, Hsieh J, et al. A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021;80(2):162-170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33867192/>

540. Motzer R, Escudier B, George S, Hammers H, Srinivas S, Tykodi S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-4167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673417/>
541. Motzer R, Rini B, McDermott D, Arén Frontera O, Hammers H, Carducci M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1370-1385. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427204/>
542. Rini B, Powles T, Atkins M, Escudier B, McDermott D, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2404-2415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079938/>
543. Penkov S, Mitroulis I, Hajishengallis G, Chavakis T. Immunometabolic Crosstalk: An Ancestral Principle of Trained Immunity?. *Trends Immunol*. 2019;40(1):1-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503793/>
544. Choueiri T, Larkin J, Pal S, Motzer R, Rini B, Venugopal B, et al. Efficacy and correlative analyses of avelumab plus axitinib versus sunitinib in sarcomatoid renal cell carcinoma: post hoc analysis of a randomized clinical trial. *ESMO Open*. 2021;6(3):100101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901870/>
545. Chahoud J, Msaouel P, Campbell MT, Bathala T, Xiao L, Gao J, et al. Nivolumab for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): a single-institutional experience and literature meta-analysis. *Oncologist*. 2019;Epub ahead of print: URL: <http://ksrevidence.com/article/KSRA115453/>
546. Lebacle C, Pooli A, Bessede T, Irani J, Pantuck A, Drakaki A. Epidemiology, biology and treatment of sarcomatoid RCC: current state of the art. *World J Urol*. 2019;37(1):115-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858701/>
547. Maiti A, Nemati-Shafae M, Msaouel P, Pagliaro L, Jonasch E, Tannir N, et al. Phase 2 Trial of Capecitabine, Gemcitabine, and Bevacizumab in Sarcomatoid Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870517/>
548. Ahrens M, Scheich S, Hartmann A, Bergmann L. Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Pathology and Treatment Options. *Oncol Res Treat*. 2019;42(3):128-135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799404/>
549. Michaelson M, McKay R, Werner L, Atkins M, Van Allen E, Olivier K, et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2015;121(19):3435-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26058385/>
550. Voss M, Bastos D, Karlo C, Ajeti A, Hakimi A, Feldman D, et al. Treatment outcome with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma with nonclear and sarcomatoid histologies. *Ann Oncol*. 2014;25(3):663-668. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24458473/>
551. Park I, Lee H, Bae W, Yoon S, Lee J. A multicenter, prospective phase II trial of gemcitabine plus axitinib in patients with renal cell carcinoma with a predominant sarcomatoid component. *Invest New Drugs*. 2019;37(6):1239-1246. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231787/>
552. Kawakami F, Sircar K, Rodriguez-Canales J, Fellman B, Urbauer D, Tamboli P, et al. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer*. 2017;123(24):4823-4831. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28832979/>

553. Mouallem N, Smith S, Paul A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: Biology and treatment advances. *Urol Oncol*. 2018;36(6):265-271. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306556/>
554. Raychaudhuri R, Riese M, Bylow K, Burfeind J, Mackinnon A, Tolat P, et al. Immune Check Point Inhibition in Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A New Treatment Paradigm. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(5):e897-e901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645484/>
555. Geynisman D. Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a Dramatic and Rapid Response in Papillary Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid and Rhabdoid Features. *Eur Urol*. 2015;68(5):912-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194044/>
556. Buonerba C, Dolce P, Iaccarino S, Scafuri L, Verde A, Costabile F, et al. Outcomes Associated with First-Line anti-PD-1/ PD-L1 agents vs Sunitinib in Patients with Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050629/>
557. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;79:965-976
558. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:112-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130630>
559. Lutz S. The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:300-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576786>
560. Prewett S, Venkitaraman R. Metastatic spinal cord compression: review of the evidence for a radiotherapy dose fractionation schedule. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:222-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138487>
561. Rades D, Weber A, Bartscht T, Bajrovic A, Karstens JH, Schild SE. A new prognostic factor for the survival of patients with renal cell carcinoma developing metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol*. 2014;190:667-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535650>
562. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R. Radiotherapy for Brain Metastases from Renal Cell Cancer: Should Whole-Brain Radiotherapy Be Added to Stereotactic Radiosurgery?. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010;186:210-217
563. A survival score for patients with brain metastases from less radiosensitive tumors treated with whole-brain radiotherapy alone. 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861153>
564. Bennani O, Derrey S, Langlois O, Castel H, Laquerriere A, Freger P, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Neurochirurgie*. 2014;60:12-6
565. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. 1997
566. Wilson D, Hiller L, Gray L, Grainger M, Stirling A, James N. The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15:400-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570088>
567. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:2007-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414257>
568. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 1983;51:614-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6185207>

569. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol.* 1982;8:340-2
570. Pongracz N, Zimmerman R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. *Semin Surg Oncol.* 1988;4:139-42
571. Kjaer M, Engelholm SA. The clinical course and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1691-8
572. Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005;104:1894-900. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177996>
573. Reichel LM, Pohar S, Heiner J, Buzaianu EM, Damron TA. Radiotherapy to bone has utility in multifocal metastatic renal carcinoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;459:133-8
574. Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, Cozad SC, Hassanein RE. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1994;12:2345-50
575. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:795-803. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098435>
576. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 1999;44:275-81
577. Wronski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M D Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:753-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128947>
578. Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, Shrieve AF, Dechet C, Jensen RL, et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2008;113:2539-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18780316>
579. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:17-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960231>
580. Hartenstein R, Kleeberg UR. Schmerztherapie. *Kompodium Internistische Onkologie.* 2006;2162-2179
581. Hoeffler D, Lasek R, Berthold H. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)(Hrsg.). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP).* 2007;34
582. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2011
583. Groetz K, Piesold J, Al-Nawas B. AWMF Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. 2012
584. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-822

585. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD006250. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
586. V. AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome Osteonkologie und Knochengesundheit. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Osteonkologie und Knochengesundheit. 2013
587. Tunn UW, Stenzl A, Schultze-Seemann W, Strauss A, Kindler M, Miller K, et al. Positive effects of zoledronate on skeletal-related events in patients with renal cell cancer and bone metastases. Can J Urol. 2012;19:6261-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704310>
588. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29:1125-1132
589. Schlimok G, Wilhelm M, Weissbach L. Diagnostik von Knochenmetastasen urologischer Tumoren und deren Behandlung mit Bisphosphonaten. Onkologe. 2007;13:77-80
590. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. JAMA. 1990;263:2475-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2184261>
591. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. 2012;188:2473-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098784>
592. O'Grady AS, Morse LJ, Lee JB. Parathyroid hormone-secreting renal carcinoma associated with hypercalcemia and metabolic alkalosis. Ann Intern Med. 1965;63:858-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5848632>
593. Lytton B, Rosof B, Evans JS. Parathyroid Hormone-Like Activity in a Renal Carcinoma Producing Hypercalcemia. J Urol. 1965;93:127-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14260201>
594. Goldberg MF, Tashjian AH, Order SE, Dammin CJ. Renal Adenocarcinoma Containing a Parathyroid Hormone-Like Substance and Associated with Marked Hypercalcemia. Am J Med. 1964;36:805-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14141455>
595. Sandhu D, Munson K, Harrop J, Hopton M, Ratcliffe W. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. British journal of urology. 1993;72:848-850
596. de la Mata J, Uy HL, Guise TA, Story B, Boyce BF, Mundy GR, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. J Clin Invest. 1995;95:2846-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769125>
597. Weissglas M, Schamhart D, Lowik C, Papapoulos S, Vos P, Kurth K. Investigative Urology: Hypercalcemia and Cosecretion of Interleukin-6 and Parathyroid Hormone Related Peptide by a Human Renal Cell Carcinoma Implanted Into Nude Mice. The Journal of urology. 1995;153:854-857
598. Brereton HD, Halushka PV, Alexander RW, Mason DM, Keiser HR, DeVita VT. Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal-cell adenocarcinoma. N Engl J Med. 1974;291:83-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4835887>
599. ROBERTSON RP, BAYLINK DJ, MARINI JJ, ADKISON HW. Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1975;41:164-167

600. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14:216-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8946620>
601. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2008;30:447-59. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823397>
602. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients--a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2012;20:221-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989678>
603. Bourke L, Thompson G, Gibson DJ, Daley A, Crank H, Adam I, et al. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:749-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530722>
604. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2011;20:123-133
605. Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Del Moral-Avila R, Fernandez-de-Las-Penas C, Feriche-Fernandez-Castanys MB, Arroyo-Morales M. Effectiveness of core stability exercises and recovery myofascial release massage on fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:620619. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792370>
606. Coleman EA, Goodwin JA, Kennedy R, Coon SK, Richards K, Enderlin C, et al. Effects of exercise on fatigue, sleep, and performance: a randomized trial. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39:468-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940511>
607. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD006145. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152233>
608. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:e70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294757>
609. van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NM, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MW. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2013;93:514-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224217>
610. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol.* 2007;26:660-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18020836>
611. Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:96-110. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640547>
612. Luctkar-Flude MF, Groll DL, Tranmer JE, Woodend K. Fatigue and physical activity in older adults with cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Nurs.* 2007;30:E35-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876176>
613. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054230>

614. McMillan EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2011;36:892-903
615. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:Cd008465
616. Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2012;43:e1-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22813691>
617. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:208-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110159>
618. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Ann Hematol*. 2013;92:1007-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408096>
619. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. 2014
620. Littman AJ, Bertram LC, Ceballos R, Ulrich CM, Ramaprasad J, McGregor B, et al. Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures. *Support Care Cancer*. 2012;20:267-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207071>
621. Wenzel JA, Griffith KA, Shang J, Thompson CB, Hedlin H, Stewart KJ, et al. Impact of a home-based walking intervention on outcomes of sleep quality, emotional distress, and fatigue in patients undergoing treatment for solid tumors. *Oncologist*. 2013;18:476-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568000>
622. Yeo TP, Burrell SA, Sauter PK, Kennedy EP, Lavu H, Leiby BE, et al. A progressive postresection walking program significantly improves fatigue and health-related quality of life in pancreas and periampullary cancer patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;214:463-475
623. Courneya KS, Segal RJ, Reid RD, Jones LW, Malone SC, Venner PM, et al. Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:571-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246125>
624. Hayama Y, Inoue T. The effects of deep breathing on 'tension-anxiety' and fatigue in cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy. *Complementary therapies in clinical practice*. 2012;18:94-98
625. Andersen C, Rorth M, Ejlersen B, Stage M, Moller T, Midtgaard J, et al. The effects of a six-week supervised multimodal exercise intervention during chemotherapy on cancer-related fatigue. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17:331-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084254>
626. Cho MH, Dodd MJ, Cooper BA, Miaskowski C. Comparisons of exercise dose and symptom severity between exercisers and nonexercisers in women during and after cancer treatment. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43:842-54
627. Mock V, Cameron L, Tompkins C. Every step counts: A walking exercise program for persons living with cancer. Baltimore: Johns Hopkins University. 1997

628. Saarto T, Penttinen HM, Sievanen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Hakamies-Blomqvist L, Nikander R, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res.* 2012;32:3875-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993332>
629. Kirchner PDH, Merseburger A. Nebenwirkungen von zielgerichteten Medikamenten bei der Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms. *Der Onkologe.* 2011;17:155-162
630. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5204-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838713>
631. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:763-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527770>
632. KG GG&C. Fachinformation Votrient/Pazopanib. 0000
633. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist.* 2008;13:1084-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838439>
634. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2008;53:917-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18054825>
635. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer.* 2008;99:448-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18665181>
636. Senior K. Fatigue with sunitinib-induced hypothyroidism. *Lancet Oncol.* 2007;8:101. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17288042>
637. Kollmannsberger C, Bjarnason G, Burnett P, Creel P, Davis M, Dawson N, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities. *Oncologist.* 2011;16:543-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490127>
638. Wood LS. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib. *Community Oncology.* 2006;3:558-562
639. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Fornis X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1128-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967776>
640. Kraus MR, Schafer A, Schottker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 2008;57:531-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079286>
641. Postow M, Hellmann M. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1165. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562154/>
642. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr Connect.* 2020;9(10):R207-R228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064663/>
643. Sznol M, Postow M, Davies M, Pavlick A, Plimack E, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017;58:70-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689073/>

644. Grünwald V, Voss M, Rini B, Powles T, Albiges L, Giles R, et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. *Br J Cancer*. 2020;123(6):898-904. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587360/>
645. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B, Atkins M, Brassil K, Caterino J, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442540/>
646. Gupta S, Cortazar F, Riella L, Leaf D. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020;1(2):130-140. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35372904/>
647. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann S. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):108-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762725/>
648. Cortazar F, Marrone K, Troxell M, Ralto K, Hoenig M, Brahmer J, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282937/>
649. Anker SD, Hannemann L, Benesova K, Eckert C, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Renale Toxizitäten von Checkpoint-Inhibitoren bei onkologischen Therapien. *Der Nephrologe*. 2019;15:20-29
650. Abou Alaiwi S, Xie W, Nassar A, Dudani S, Martini D, Bakouny Z, et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066646/>
651. Simonaggio A, Michot J, Voisin A, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310-1317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169866/>
652. Grimm M, Bex A, De Santis M, Ljungberg B, Catto J, Rouprêt M, et al. Safe Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Multidisciplinary Management of Urological Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*. 2019;76(3):368-380. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235192/>
653. Grimm M, Oppel-Heuchel H, Foller S. [Treatment with PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors : Immune-mediated side effects]. *Urologe A*. 2018;57(5):543-551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663063/>
654. Wang D, Okoye G, Neilan T, Johnson D, Moslehi J. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(3):21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220466/>
655. Organization WH. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2002; URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42494/9241545577.pdf;jsessionid=BF33B06602DE8D6543B872A5BA9B9754?sequence=1>
656. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>
657. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *The journal of supportive oncology*. 2011;9:87-94

658. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012;30:880-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312101>
659. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009;27:3052-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451437>
660. Lordick F, Oorschot B van (2012) Palliativmedizin in der Onkologie, Ziele der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft. *Forum.* 0000;27:367-371
661. Lindena G, Woskanjan S. HOPE 2012. 2012
662. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, Machin D. Randomized trials with quality of life endpoints: are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings?. *Qual Life Res.* 1997;6:225-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226980>
663. Morita T, Fujimoto K, Namba M, Sasaki N, Ito T, Yamada C, et al. Palliative care needs of cancer outpatients receiving chemotherapy: an audit of a clinical screening project. *Support Care Cancer.* 2008;16:101-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611783>
664. Tishelman C, Loevgren M, Broberger E, Hamberg K, Sprangers MA. Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? A mixed-methods analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28:1942-1949
665. Pearce MJ, Coan AD, Herndon JE, Koenig HG, Abernethy AP. Unmet spiritual care needs impact emotional and spiritual well-being in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20:2269-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124529>
666. Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC, et al. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. *Support Care Cancer.* 2013;21:1525-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314601>
667. Bradley N, Davis L, Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30:123-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125027>
668. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:1721-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559581>
669. D, u, d, g, e, o, et al. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening. 2012; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308858>
670. Loscalzo M, Clark KL, Holland J. Successful strategies for implementing biopsychosocial screening. *Psychooncology.* 2011;20:455-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21456059>
671. Carlson LE, Waller A, Groff SL, Zhong L, Bultz BD. Online screening for distress, the 6th vital sign, in newly diagnosed oncology outpatients: randomised controlled trial of computerised vs personalised triage. *Br J Cancer.* 2012;107:617-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828610>
672. Stiel S, Matthes ME, Bertram L, Ostgathe C, Elsner F, Radbruch L. [Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version

- of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)]. Schmerz. 2010;24:596-604. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882300>
673. Bruera E, Yennurajalingam S. Palliative care in advanced cancer patients: how and when?. Oncologist. 2012;17:267-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252934>
674. Neuwoehner K, Lindena G, Team H, Palliative Care E. Assessment of distress with physical and psychological symptoms of patients in german palliative care services. Onkologie. 2011;34:94-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358213>
675. Ontario CC. Symptom Assessment and Management Tools. 2013
676. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Earle CC. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. BMC Palliat Care. 2011;10:14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21936940>
677. Mack JW, Cronin A, Keating NL, Taback N, Huskamp HA, Malin JL, et al. Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study. J Clin Oncol. 2012;30:4387-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150700>
678. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Weeks JC, Earle CC. Hospice care and survival among elderly patients with lung cancer. J Palliat Med. 2011;14:929-39
679. Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. Bmj. 2014;348:g1219
680. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. 2003; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637481>
681. Champion FX, Larson LR, Kadlubek PJ, Earle CC, Neuss MN. Advancing performance measurement in oncology: quality oncology practice initiative participation and quality outcomes. J Oncol Pract. 2011;7:31s-5s. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21886517>
682. Grundsätze der Bundesaerztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. Deutsches Aerzteblatt. 2011;108:A 346-348
683. D.G.f.P.e. V. DV. Charta zur Betreuung schwerst kranker und sterbender Menschen in Deutschland. 2010
684. von Wartburg L. Nationale Strategie Palliative Care. 2012
685. Moran MS, Ma S, Jagsi R, Yang TJ, Higgins SA, Weidhaas JB, et al. A prospective, multicenter study of complementary/alternative medicine (CAM) utilization during definitive radiation for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:40-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658441>
686. Naing A, Stephen SK, Frenkel M, Chandhasin C, Hong DS, Lei X, et al. Prevalence of complementary medicine use in a phase 1 clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center Experience. Cancer. 2011;117:5142-50
687. Horneber M, Bueschel G, Kaiser G, Kappauf H, Wilhelm M, Gallmeier W. Unkonventionelle Verfahren. Der Onkologe. 2003;9:1335-1342
688. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD002285. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625560>
689. Filshie J, Redman D. Acupuncture and malignant pain problems. Eur J Surg Oncol. 1985;11:389-94

690. Lamanque P, Daneault S. [Does meditation improve the quality of life for patients living with cancer?]. *Can Fam Physician*. 2006;52:474-5
691. Ott MJ, Norris RL, Bauer-Wu SM. Mindfulness meditation for oncology patients: a discussion and critical review. *Integr Cancer Ther*. 2006;5:98-108
692. Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD004845. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370613>
693. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425885>
694. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*. 2004;40:390-402. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746858>
695. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43:33-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12098606>
696. Mathis S, Johnsson T. Hyperthermie Decision Support Document 36 (2010); Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) ISSN-online: 1992-0496. 2012
697. Sauer R, Creeze H, Hulshof M, Issels R, Ott O. Concerning the final report "Hyperthermia: a systematic review" of the Ludwig Boltzmann Institute for Health technology Assessment, Vienna, March 2010. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2012;188:209-215
698. Soares PI, Ferreira IM, Igreja RA, Novo CM, Borges JP. Application of hyperthermia for cancer treatment: recent patents review. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2012;7:64-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854362>
699. Huebner J, Muenstedt K, Muecke R, Micke O, Stoll C, Kleeberg UR, et al. Counseling cancer patients on complementary and alternative medicine Background, theory, and implementation of nationwide counseling facilities. *Strahlenther Onkol*. 2013;189:613-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824107>
700. Dennert G, Wolf G. Ressourcenorientierte Beratung von Patientinnen und Patienten zur Komplementäronkologie. *Ärztliche Psychotherapie*. 2012;7:175-180
701. Mills JT, Burris MB, Warburton DJ, Conaway MR, Schenkman NS, Krupski TL. Positioning injuries associated with robotic assisted urological surgery. *J Urol*. 2013;190:580-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466240>
702. Gunnarsson U, Johansson M, Strigard K. Assessment of abdominal muscle function using the Biodex System-4 Validity and reliability in healthy volunteers and patients with giant ventral hernia. *Hernia*. 2011;15:417-21
703. Clay L, Gunnarsson U, Franklin KA, Strigard K. Effect of an elastic girdle on lung function, intra-abdominal pressure, and pain after midline laparotomy: a randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:715-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468797>
704. Schover LR. Sexuality and fertility in urologic cancer patients. *Cancer*. 1987;60:553-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3036334>
705. Zermann D-H V. Rehabilitation. *Die Urologie*. im Druck;2

706. Steindorf K, Schmidt M, Ulrich C. Welche Effekte hat körperliche Bewegung auf das Krebsrisiko und auf den Krankheitsverlauf nach einer Krebsdiagnose?. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2012;55:10-16
707. Vahlensieck W IW. Rehabilitation, Physiotherapie, Balneotherapie und physikalische Therapie. Die urologische Praxis. 2007;218-223
708. Zermann D, Beinert T, Dauelsberg T, Hoffmann W. Rehabilitation funktioneller Probleme nach Therapie onkologischer Erkrankungen im Abdomial-und Beckenbereich. Der Onkologe. 2011;17:923-932
709. Wang WM, Xu Y, Yang XR, Wang YH, Sun HX, Fan J. Prognostic role of diabetes mellitus in hepatocellular carcinoma patients after curative treatments: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2011;10:346-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813381?dopt=Citation>
710. Yau T, Chan P, Epstein R, Poon RT. Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. Liver Int. 2009;29:10-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120940?dopt=Citation>
711. Wang YB, Chen MH, Yan K, Yang W, Dai Y, Yin SS. Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. Qual Life Res. 2007;16:389-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17111232?dopt=Citation>
712. Vahlensieck PDW, Gaeck M, Gleissner J, Liedke S, Otto U, Sauerwein D, et al. Struktur-und Prozessqualität der stationären urologischen Rehabilitation. Der Urologe, Ausgabe A. 2005;44:51-56
713. Berger J, Fardoun T, Brassart E, Capon G, Bigot P, Bernhard JC, et al. Detailed analysis of morbidity following nephrectomy for renal cell carcinoma in octogenarians. J Urol. 2012;188:736-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818133>
714. Zermann D-H SI. Indikation und Effizienz psychoonkologischer Interventionen in der fachspezifischen urologischen Anschlussrehabilitation (AHB) 64 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie eV, Leipzig. 2012
715. Schwarz R. Psychosoziale Onkologie: Position, Prinzipien und Perspektiven. Forum. 2000;15:22-24
716. Weis J. Leitlinien und Qualitätssicherung in der Psychoonkologie. Diagnostik und Behandlungsziele in der Psychoonkologie. Bericht der dapo-Jahrestagung 2004. 2005;84-92
717. Cella D. Quality of life. Psycho-Oncology. 1998;1135-1146
718. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Kuffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31:782-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319686>
719. Koch U WJ. Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung : der Förderschwerpunkt "Rehabilitation von Krebskranken. 1998
720. Mehnert A, Lehmann C, Koch U. Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. Der Onkologe. 2006;12:18-26
721. Mehnert A. Psychoonkologische Mitbetreuung und Nachsorge-Identifikation, Unterstützungsangebote und Umgang mit den Krankheitsfolgen. Der Klinikarzt. 2014;43:364-367

722. Zetzl S. Psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom: Was kann der Urologe leisten. *J Urol Urogyn.* 2003;10:12-5
723. Herschbach P. Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung. *PPmP- Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie.* 2002;52:141-150
724. Parker PA, Swartz R, Fellman B, Urbauer D, Li Y, Pisters LL, et al. Comprehensive assessment of quality of life and psychosocial adjustment in patients with renal tumors undergoing open, laparoscopic and nephron sparing surgery. *J Urol.* 2012;187:822-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245327>
725. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet.* 2000;356:1326-1327. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073026>
726. Herschbach P, Heussner P, Sellschopp A. *Psycho-Onkologie: Perspektiven heute.* 2006
727. Zetzl S. *Sexualstoerungen durch Krankheit und Therapie Ein Kompendium fuer die aertzliche Praxis.* 1997
728. Novara G, Secco S, Botteri M, De Marco V, Artibani W, Ficarra V. Factors predicting health-related quality of life recovery in patients undergoing surgical treatment for renal tumors: prospective evaluation using the RAND SF-36 Health Survey. *Eur Urol.* 2010;57:112-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406562>
729. Cohen L, Cole SW, Sood AK, Prinsloo S, Kirschbaum C, Arevalo JM, et al. Depressive symptoms and cortisol rhythmicity predict survival in patients with renal cell carcinoma: role of inflammatory signaling. *PLoS One.* 2012;7:e42324
730. Hoffmann H. *Urologische Malignome. Rehabilitation und Teilhabe - Wegweiser für Aerzte und andere Fachkraefte der Rehabilitation.* 2005
731. *Deutsche Rentenversicherung Bund PSG. Sozialmedizinisches Glossar.* 2007
732. Vahlensieck W, Sawal O, Hoffmann H. *Urologische Erkrankungen. Sozialmedizinische Begutachtung für die gesetzliche Rentenversicherung.* 2011;411-429
733. Harrison-Paul J, Drummond AE. A randomised controlled trial of occupational therapy in oncology: Challenges in conducting a pilot study. *The British Journal of Occupational Therapy.* 2006;69:130-133
734. Hegel MT, Lyons KD, Hull JG, Kaufman P, Urquhart L, Li Z, et al. Feasibility study of a randomized controlled trial of a telephone-delivered problem-solving-occupational therapy intervention to reduce participation restrictions in rural breast cancer survivors undergoing chemotherapy. *Psychooncology.* 2011;20:1092-101
735. McClure MK, McClure RJ, Day R, Brufsky AM. Randomized controlled trial of the Breast Cancer Recovery Program for women with breast cancer-related lymphedema. *Am J Occup Ther.* 2010;64:59-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131565>
736. Yuen HK, Mitcham M, Morgan L. Managing post-therapy fatigue for cancer survivors using energy conservation training. *J Allied Health.* 2006;35:121e-139e
737. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer.* 2009;115:1465-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042>
738. Jeldres C, Patard JJ, Capitanio U, Perrotte P, Suardi N, Crepel M, et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. *Urology.* 2009;73:1300-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376568>

739. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, Sohaib SA, Eisen T, Gore M, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2005;95:522-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072>
740. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol.* 2004;171:2181-5, quiz 2435
741. Breau RH, Blute ML. Surgery for renal cell carcinoma metastases. *Curr Opin Urol.* 2010;20:375-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592612>
742. Tosco L, Van Poppel H, Frea B, Gregoraci G, Joniau S. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013;63:646-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041360>
743. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol.* 2007;51:1490-500; discussion 1501. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229521>
744. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol.* 2006;8:1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985554>
745. Weis J, Schumacher A, Blettner G, Determann M, Reinert E, Rueffer JU, et al. Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin. *Onkologe.* 2007;13:185-194. URL: <http://134.95.56.236/ccmedimages/2007/67042.pdf>
746. Sanson-Fisher R, Girgis A, Boyes A, Bonevski B, Burton L, Cook P. The unmet supportive care needs of patients with cancer Supportive Care Review Group. *Cancer.* 2000;88:226-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618627>
747. Kleeberg UR, Tews JT, Ruprecht T, Hoing M, Kuhlmann A, Runge C. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study. *Support Care Cancer.* 2005;13:303-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729552>
748. Ong LM, Visser MR, Lammes FB, de Haes JC. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns.* 2000;41:145-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024540>
749. Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet.* 2004;363:312-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751707>
750. de Haes H, Teunissen S. Communication in palliative care: a review of recent literature. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:345-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933465>
751. Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. *Cancer.* 2008;113:1462-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661509>
752. Keller M, Barthel Y. Patientenzentrierte Kommunikation in der Onkologie-Erfahrungen mit dem KoMPASS Training In: Weis J, Brähler E, Hrsg. Psychoonkologie in Forschung und Praxis. Stuttgart: Schattauer. 2012
753. Baile WF, Aaron J. Patient-physician communication in oncology: past, present, and future. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:331-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933462>
754. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;57:71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15263042>

755. Jefford M, Tattersall MH. Informing and involving cancer patients in their own care. *Lancet Oncol.* 2002;3:629-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372725>
756. Adler NE, Page AE. Cancer care for the whole patient: Meeting psychosocial health needs. 2008
757. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology.* 2001;10:19-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180574>
758. Sharpe M, Strong V, Allen K, Rush R, Postma K, Tulloh A, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer.* 2004;90:314-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735170>
759. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol.* 2004;15:1243-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277265>
760. Zwahlen D, Hagenbuch N, Carley MI, Recklitis CJ, Buchi S. Screening cancer patients' families with the distress thermometer (DT): a validation study. *Psychooncology.* 2008;17:959-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203146>
761. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol.* 2002;20:3137-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118028>
762. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer.* 2007;110:1665-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17847017>
763. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2001;84:1011-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308246>
764. Sollner W, DeVries A, Steixner E, Lukas P, Sprinzl G, Rumpold G, et al. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling?. *Br J Cancer.* 2001;84:179-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161373>
765. Newell S, Sanson-Fisher RW, Girgis A, Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer.* 1998;83:1640-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781960>
766. Herschbach P WJ. Screeningverfahren in der Psychoonkologie Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten Eine Empfehlung der PSO für die psychoonkologische Behandlungspraxis. 2010
767. Weis J, Domann U. [Interventions in the rehabilitation of breast cancer patients - a critical literature review of the state of the art]. *Rehabilitation (Stuttg).* 2006;45:129-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755432>
768. Holland JC, Bultz BD, (NCCN) NCCN. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:3-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323529>
769. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997;12:439-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229283>

770. Sommerfeldt S, Ihrig A, Brechtel A, Keller M. Psychoonkologisches Screening in der Routineversorgung. Psychosom Konsiliarpsychiatr. 2007;1:293-297. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11800-007-0063-3>
771. Northouse LL, Katapodi MC, Song L, Zhang L, Mood DW. Interventions with family caregivers of cancer patients: meta-analysis of randomized trials. CA Cancer J Clin. 2010;60:317-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709946>
772. (AZQ) AZfQidM, E G, JD H, G J, A K, al. OGe. Kompendium Q-M-A Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 2008
773. (AZQ) AZfQidM. Manual Qualitätsindikatoren Manual für Autoren. 2009;äzq Schriftenreihe: 36: URL: <https://www.aeqz.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>