

Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Version 5.0 – September 2024
AWMF-Registernummer: 043/017OL

Leitlinienreport

Inhalt

1.	Informationen zum Leitlinienreport.....	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Verwendete Abkürzungen	6
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	7
2.1.	Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten.....	7
2.2.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	7
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	7
4.	Aktualisierung der Fragestellungen.....	8
5.	Methodisches Vorgehen	10
5.1.	Systematische Literatursuche.....	10
5.1.1.	Schema der Evidenzklassifikation	11
5.1.2.	Extraktion in Evidenztabelle	12
5.2.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	12
5.2.1.	Empfehlungsgraduierung	12
5.2.2.	Konsensusfindung.....	13
6.	Änderungen in der Version 5.	15
7.	Aktualisierung der Qualitätsindikatoren	15
8.	Reviewverfahren und Verabschiedung	15

9.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	16
10.	Verbreitung und Implementierung	17
11.	Anlagen	18
11.1.	Recherchen der Aktualisierung zu Version 5	18
11.1.1.	Zusammenfassung der Suchen	18
11.1.2.	Suchfragen	19
11.2.	Evidenztabellen	24
11.2.1.	Erbliche Tumoren – Erkennen der erblichen Komponente	24
11.2.2.	Erbliche Tumoren – Therapie.....	36
11.2.3.	Erbliche Tumoren – Diagnostik.....	48
11.3.	Ergebnisse der Interessenerklärungen	124
11.4.	Ergebnisse des Konsultationsverfahrens	142
11.4.1.	Eingetroffene Kommentare zu Empfehlungen und deren Bearbeitung	142
11.4.2.	Eingetroffene Kommentare zu Hintergrundtexten und deren Bearbeitung	162
12.	Tabellenverzeichnis	170
13.	Literaturverzeichnis	170

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dokumentiert das Aktualisierungsverfahren der Leitlinie von 2023 - Frühjahr 2024 (Version 5). Diese Aktualisierung bezog sich auf die Überprüfung und Ergänzung eines Kapitels zu den erblichen Nierentumoren sowie damit einhergehend die Anpassung der Kapitel 3 und 10 in welchen Texte zu erblichen Tumoren entfernt und durch einen Hinweis auf das neue Kapitel 11 ersetzt wurden. Darüber hinaus wurde in Kapitel 9 „Neoadjuvante und adjuvante Therapie“ eine Empfehlung überarbeitet.

Der Leitlinienreport zur Erstellung der Vorversionen kann unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> eingesehen werden.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Heidrun Rexer, Dr. Julia Lackner, Prof. Dr. med. Christian Doehn, Prof. Dr. med. Susanne Krege

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)



Deutsche Gesellschaft für Urologie
(DGU)

1.4. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

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

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

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Leitlinienreport 5.0, 2024, AWMF-Registernummer: 043-017OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> [abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur Aktualisierung (Version 5) der S3-Leitlinie. Die Leitlinie steht als Langversion, Kurzversion sowie als Laienversion (Patientenleitlinie) zur Verfügung. Alle Dokumente 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)

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

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



iOS App



Android App



1.8. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AHB	Anschlussheilbehandlung
AWMF-IMWi	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Wissenschaftliches Wissensmanagement
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CT	Computertomographie
EAU	European Association of Urology, Europäische Urologenvereinigung
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm
OP	Operation
RCT	Randomized clinical trial, Randomisierte Klinische Studie
SABR	Stereotactic ablative body radiotherapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten

Die Ziele der S3-Leitlinie, die Adressaten sowie die bearbeiteten Fragestellungen sind in der Langversion der Leitlinie beschrieben.

2.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird bis Juni 2029 festgelegt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, neue wissenschaftliche Erkenntnisse werden in neuen Leitlinienversionen publiziert. Die Leitliniengruppe behält sich vor, bei akutem Änderungsbedarf, Amendments zur Leitlinie zu erstellen und zu publizieren.

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

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt.

Die methodische Aufarbeitung der Evidenz inkl. Literaturrecherchen erfolgte durch Frau Dr. Julia Lackner, UroEvidence.

4. Aktualisierung der Fragestellungen

Für die Version 5 wurden die Fragestellung zu gesicherten Risikofaktoren für das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms sowie die Fragestellungen zum Themenkomplex IV bearbeitet. Eine Änderung der bestehenden Schlüsselfragen oder eine Ergänzung von Schlüsselfragen erfolgte für Version 5 nicht. Die bearbeiteten Schlüsselfragen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Bearbeitete Schlüsselfragen in Version 5

Themenkomplex XII: erbliche Tumoren	
Gibt es ein Erkrankungsalter, bei dem eine Empfehlung für eine weitere Abklärung im Sinne einer Erblichkeit ausgesprochen werden sollte?	
Gibt es bei diesen Erkrankungsalter Unterschiede in Abhängigkeit der histologische Subtypen?	
Welche Hinweise auf Erblichkeit ergeben sich aus dem pathologischen Befund (multizentrisch? bilateral? histologische Besonderheiten)?	
Sind bilaterale (und/oder multizentrische) Nierentumoren bei erblichen Hintergrund häufiger als bei sporadischen Formen?	
Welche Assoziationen mit anderen klinischen Symptomen sind zielführend bei, z.B. von-Hippel-Lindau Syndrom (VHL), Birt-Hogg-Dubé Syndrom (BHD), Hereditary Papillary Renal Carcinoma (HPRC), Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRR), Succinate Dehydrogenase-deficient Renal Cancer (SDH-RC), Tuberous Sclerosis Complex (TSC), BAP1 Tumor Predisposition Syndrome (BTPS), MiTF-associated Cancer Syndrome (MACS), Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome (HPJT)?	
Welche syndrom-spezifischen klinischen Symptome sollten (bei Verdacht, z. B. junges Erkrankungsalter) gezielt in der Eigenanamnes und Familienanamnese erfragt werden?	
Welche Gene sollten bei welcher Konstellation getestet werden, z. B. <i>VHL</i> , <i>MET</i> , <i>FLCN</i> , <i>FH</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> , <i>BAP1</i> , <i>MiTF</i> , <i>CDC73</i> ?	
Wie häufig treten Mutationen dieser Gene (prozentual und absolut) bei den oben angegebenen Syndromen und erblichen Konditionen auf?	
Kann ein Algorithmus für die Abklärung der Erblichkeit empfohlen werden?	

Wann soll eine genetische Beratung empfohlen werden?	
Wann muss eine genetische Beratung erfolgen?	
Wie soll bei Genvarianten unklarer klinischer Signifikanz verfahren werden? - Re-Evaluation der Befund-Interpretation nach Ablauf von 4 Jahren (3-5)? - Sollte eine zentrale Erfassung in Forschungszentren (vgl. HBOC/HNPCC Konsortien) empfohlen werden, ev. mit internationaler Abstimmung – s. Skandinavien/Niederlanden/NCCN u. a.?	
In welcher Situation machen zytogenetische Analysen bei der Abklärung einer Erbllichkeit von Nierentumoren noch Sinn?	
Welche zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen sind sinnvoll bei Nachweis einer erblichen Veranlagung?	
Welche Syndrom-spezifischen Komplikationen in anderen Organen müssen bedacht und wie vorsorglich betreut werden?	
Welche nationale/Internationale Vorsorge-Empfehlungen gibt es bereits bei VHL, BHD, HPRC, HLRR, SDH-RC, TSC, BTPS, MACS, HPJT u. a. Syndrome?	
Welche differentiellen Therapie-Empfehlungen gibt es bei den verschiedenen (s. o.) erblichen Nierentumoren, die sich von denen zu sporadischen Tumorformen unterscheiden? - operativ - systemisch	
Nachsorge notwendig? - wenn ja: welche Nachsorge wird in Abhängigkeit von der vererbten Form/Syndrom empfohlen?	
Sind prädiktive molekulargenetische Analysen immer angezeigt?	
Welche Altersgrenzen gelten für eine solche molekulargenetische Analyse für die verschiedenen erblichen Nierentumorerkrankungen z. B. ab welcher Altersgrenze (z. B. medizinisch indizierte Abweichung vom bestehenden GenDG)?	
Welche Vorsorge-Programme sollten den symptomfreien Mutationsträgern angeraten werden und mit welchen Altersgrenzen?	

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Systematische Literatursuche

Kapitel 11:

Es wurde ein neues Kapitel zum Thema erbliche Tumoren erstellt. Hierzu wurde zunächst anhand der vorliegenden Schlüsselfragen eine Leitliniensynopse im Februar 2020 erstellt, die jedoch nur für einige Schlüsselfragen Ergebnisse erbrachte. Es erfolgte deshalb eine systematische Literaturrecherche zu den jeweiligen Themen (Details siehe Anlage 11.1). Die erste Recherche erfolgte im April 2020, eine Update-Recherche erfolgte im Mai 2021. Das Kapitel wurde im Dezember 2023 abschließend abgestimmt.

Es wurden die Datenbanken Medline (via Ovid), die Cochrane Library und die KSR-Datenbank (<https://ksrevidence.com/>) für die systematischen Literatursuchen verwendet.

Screening der gefundenen Treffer:

Das Literaturscreening erfolgte durch die AG, welche anhand der Titel und Abstracts die Relevanz der Publikationen prüften. Eingeschlossen wurden ausschließlich inhaltlich relevante systematische Reviews zu oben genannten Themen in deutscher und englischer Sprache.

In einem zweiten Schritt wurden die Volltexte besorgt und auf Einschluss durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin von UroEvidence überprüft. Bei Diskrepanzen wurde dies mit den AG-Leitungen besprochen.

Die Extraktion der wichtigen Studiencharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin von UroEvidence in entsprechende Evidenztabelle.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien erfolgte durch das ROBIS-Tool [1]. Die Bewertung erfolgte durch eine Person.

Eine nähere Beschreibung der durchgeführten Literatursuche ist der Anlage 11.1 zu entnehmen.

5.1.1. Schema der Evidenzklassifikation

In allen Leitlinienversionen wurde, um die Vergleichbarkeit zwischen den Versionen zu gewährleisten, zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien das in Tabelle 2 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf).

Tabelle 2: 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

5.1.2. Extraktion in Evidenztabelle

Die im Rahmen der Aktualisierung identifizierten Studien wurden entsprechend dem bisherigen Vorgehen (siehe Leitlinienreport zur Version 1) in Evidenztabelle extrahiert.

Die Evidenztabelle der berücksichtigten Studien sind in Kapitel [11.2](#) dargestellt.

5.2. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.2.1. Empfehlungsgraduierung

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrad zunächst an der Stärke der verfügbaren Evidenz, d. h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d. h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich müssen aber weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt werden und können diesen beeinflussen. Die Wahl des Empfehlungsgrades ist insbesondere bei Abweichungen zwischen Evidenzstärke und Empfehlungsgrad im Hintergrundtext begründet. Die folgenden Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

1. Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

2. Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

3. Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

4. Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z. B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

5. Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

6. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Dem Regelwerk der AWMF [2] entsprechend erfolgte die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens. Dies erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (siehe 5.2.2).

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade

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

5.2.2. Konsensfindung

Die Konsensusfindung erfolgte mithilfe einer strukturierten Konsensuskonferenz (NHI-Typ). Diese Methode sieht vor, dass zunächst in themenspezifischen Kleingruppen gemeinsame Stellungnahmen erarbeitet werden, die dann der Gesamtgruppe präsentiert und von dieser abgestimmt werden. Die Abstimmung soll durch unabhängige Moderatoren unterstützt und das Ergebnis zum Ende der Konsensuskonferenz festgeschrieben werden.

In dieser Leitlinienarbeit wurden die verschiedenen Themenbereiche in Arbeitsgruppen erarbeitet und die so entwickelten Empfehlungen und Statements sowie der Hintergrundtext zunächst der Gesamtgruppe in einer Online-Befragung im Sinne eines Delphi-Verfahrens vorgelegt. Die Teilnehmer der Online-Befragung konnten ihre Abstimmung anonym vornehmen, mögliche Optionen hierbei waren:

- Zustimmung inkl. Kommentierung trotz Zustimmung
- Ablehnung inkl. Kommentierung und Nennung eines Alternativvorschlags
- Enthaltung inkl. Angabe von Gründen

Die von den Experten eingegangenen Kommentare zu den Texten wurden zusammen mit dem Online-Abstimmungsergebnis an die Gesamtgruppe gegeben.

In einer anschließenden Video-Konsensuskonferenz am 30.11.2023 wurden die eingegangenen Kommentare gesichtet, diskutiert und ggf. Änderungen des Wortlauts der Empfehlungen erneut abgestimmt. Diese Konsensuskonferenz wurde durch Dr. Nothacker (AWMF) und Dr. Follmann (OL-Office) als unabhängige Moderatoren unterstützt und moderiert.

Im Nachgang zur Konsensuskonferenz wurden zwei Empfehlungen erneut in einer Online-Abstimmung im DELPHI-Verfahren abschließend abgestimmt.

Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke

Konsensstärke	Definition
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmenden
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmenden
Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

6. Änderungen in der Version 5.

Kapitel 3, und 10:

Beide Kapitel wurden nach Einführung des neuen Kapitels 11 zu erblichen Tumoren auf Texte zu diesem Thema überprüft und diese ggf. angepasst/gelöscht und auf das neue Kapitel verwiesen.

Kapitel 9:

Es wurde eine fehlerhafte Empfehlung (E 9.7) korrigiert.

Die inhaltlichen Änderungen sind in der Langversion detailliert dargestellt

7. Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

Die Qualitätsindikatoren wurden im Rahmen dieses Aktualisierungsverfahrens nicht überarbeitet. Die Grundlagen der bestehenden Qualitätsindikatoren wurden durch die geänderten und neuen Empfehlungen bei diesem Update nicht verändert.

8. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL-Office und nach Abschluss der formalen Sichtung durch das AWMF-IMWi. Im Anschluss wurde vom 12.07.-11.08.2024 ein öffentliches Konsultationsverfahren durchgeführt. Die Konsultationsfassung der Version 5 war dazu auf den Webseiten der AWMF und des Leitlinienprogramms Onkologie verfügbar. Zeitgleich wurde die formale Zustimmung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die zur Konsultation eingetroffenen Kommentare wurden gesammelt und durch das Steuerungsteam (Projektleiter, Arbeitsgruppenleiter des geänderten Kapitels und das Leitliniensekretariat) geprüft sowie Vorschläge zum Umgang mit den Kommentaren erarbeitet. Kommentare, welche für die in dieser Aktualisierung nicht geänderten Kapitel betrafen, wurden für das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt. Die eingetroffenen Kommentare und der Umgang mit diesen sind in Kapitel 11.4 dargestellt.

Das Ergebnis des Konsultationsverfahrens inkl. der geplanten Anpassungen aufgrund eingegangener Kommentare wurden an die Leitliniengruppe zur zustimmenden Kenntnisnahme vorgelegt.

Im Rahmen des Konsultationsverfahrens wurde nach einem Hinweis aus der Leitliniengruppe eine Anpassung der Empfehlung 4.9 vorgenommen und durch die Leitliniengruppe in einer Online-Abstimmung im DELPHI-Verfahren verabschiedet. Es handelt sich dabei um eine Aktualisierung aufgrund der Neuauflage der WHO-Klassifikation. Details sind der Änderungsübersicht in Kapitel 17.1 der Leitlinie zu finden.

9. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

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 Teilnehmenden). 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 Bewertung der Interessenkonfliktpotentiale erfolgt durch eine eigens hierfür gebildete Arbeitsgruppe aufgrund einer Bewertungsvorlage, die von H. Rexer erstellt wurde. Für die Interessenerklärung von H. Rexer wurde die Bewertung durch T. Langer vorgenommen und ebenfalls durch die AG IKE geprüft und bestätigt.

Zur Beurteilung der Relevanz der Interessenkonflikte wurden beim Kickoff-Treffen die folgenden Vorgaben festgelegt:

- Geringe Relevanz: bei bezahlten Vorträgen,
- Moderate Relevanz: Tätigkeit ins AdvisoryBoards, Gutachten, Drittmittel, Schulungstätigkeiten über längeren Zeitraum für Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
- Hohe Relevanz: Aktienbesitz, Patente, Haupteinkommen durch Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Bei Interessenkonflikten von geringer Relevanz sollen Leitungsfunktionen eingeschränkt oder unbelastete Co-Leitungen vorgesehen werden.

Bei moderater Relevanz der Interessenkonflikte sollen sich die betreffenden Personen bei den davon betroffenen Empfehlungen enthalten. Dies kann ggf. auch im Rahmen einer sogenannten verblindeten Doppelabstimmung umgesetzt werden, d.h. das Abstimmungsergebnis wird dahingehend kontrolliert, ob die Beteiligung von Personen mit moderaten Interessenkonflikten an der Abstimmung das Ergebnis beeinflusst hat.

Bei Vorliegen von Interessenkonflikten von hoher Relevanz ist ein Ausschluss von den Beratungen vorgesehen (Schriftliche Stellungnahmen sind möglich).

Für das Themengebiet der neo-/adjuvanten Therapie, das in dieser Version 5 aktualisiert wurde, ergab die Fremdbewertung eine Person mit einem Interessenkonflikt von hoher Relevanz (Eigentümerinteressen). Entsprechend wurde hier das oben beschriebene Verfahren eingesetzt, d.h. diese Personen wurden gebeten, nicht an der Beratung teilzunehmen. Personen mit moderatem Interessenkonfliktpotential wurden gebeten, an der Doppelabstimmung teilzunehmen. Der Ausschluss der Personen vom Abstimmungsverfahren hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Für das Themengebiet erbliche Tumoren ergaben sich für 1 Person hohe Interessenkonfliktpotentiale in Bezug auf die medikamentöse Therapie der Patienten, diese Person wurde gebeten, nicht an der Beratung teilzunehmen. Es wurde das oben

genannte Verfahren eingesetzt. Der Ausschluss von Personen führte ebenfalls nicht zu Änderungen des Abstimmungsergebnisses.

Die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, das strukturierte Konsensverfahren, die Diskussion der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten sowie die öffentliche Konsultationsfassung können als protektive Faktoren gewertet werden, die einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegenwirken.

10. **Verbreitung und Implementierung**

Die Verbreitung der Leitlinie erfolgt über die Publikation der Leitlinie inklusive der Laienversion (Patientenleitlinie). Dabei werden die Plattformen der AWMF, der Fachgesellschaften und des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) genutzt. Darüberhinaus erfolgt die öffentliche Präsentation im Rahmen der Jahrestagungen von DGU, DGHO und DKG. Zusätzlich werden Kurzfassungen in den Publikationsorganen der Fachgesellschaft erscheinen.

Daneben werden im Rahmen der Zertifizierungsprozesse uroonkologischer Krebszentren sowohl die Inhalte als auch die Erfüllung der Qualitätsindikatoren nachgefragt.

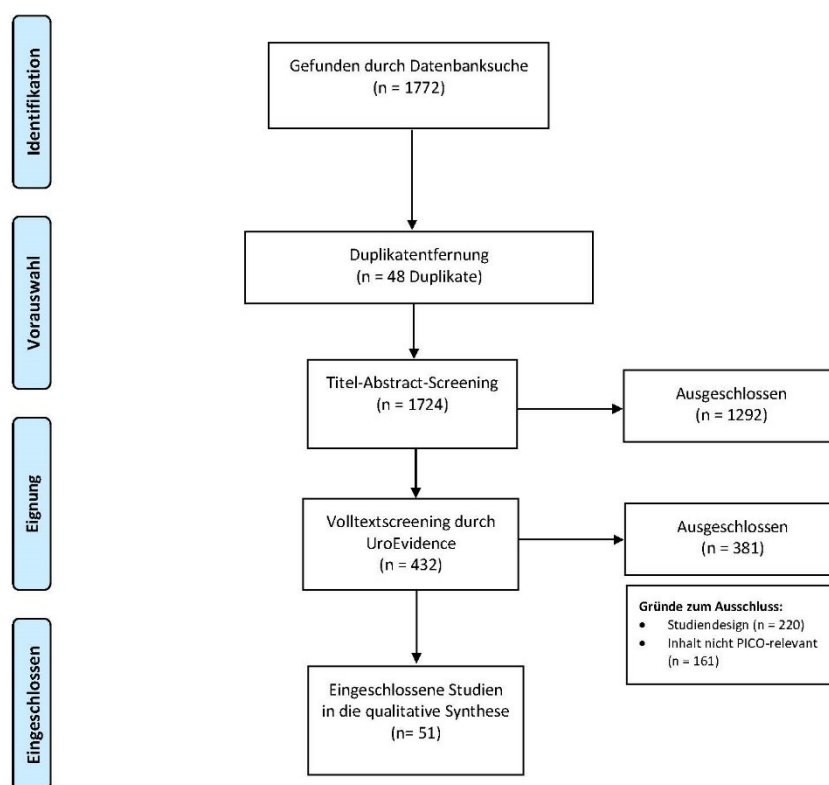
11. Anlagen

11.1. Recherchen der Aktualisierung zu Version 5

11.1.1. Zusammenfassung der Suchen

Eine erste Literatursuche erfolgte am 24.04.2020 und umfasste den Suchzeitraum 1946 bis 01.04.2020. Gesucht wurde in den Datenbanken KSR, Medline und Cochrane. Am 25.05.2021 erfolgte eine Updatesuche für den Zeitraum 24.04.2020 – 25.05.2021 in den gleichen Datenbanken. Die formulierten Suchfragen finden sich in dieser Anlage.

06.05.2024
 **PRISMA Flow Diagramm Literatursuche**
Erbliche Tumore (inkl. Updatesuche)



11.1.2. Suchfragen

Erbliche Tumoren:

KSR Evidence

KSR

Datum: 24.04.2020

#	Query
1	"hippel-lindau" in All text
2	Birt Hogg Dubé in All text
3	Hereditary Renal cell in All text
4	Hereditary papillary renal cell in All text
5	Hereditary leiomyomatosis renal cell in All text
6	Hereditary Kidney in All text
7	Familial Renal Cell Carcinoma in All text
8	Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer in All text
9	Succinate Dehydrogenase-deficient in All text
10	Tuberous Sclerosis Complex in All text
11	Microphthalmia-associated transcription factor in All text
12	MiTF-associated in All text
13	Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome in All text
14	BRCA associated in All text
15	BARD1 in All text
16	CDC73 in All text
17	Cowden in All text
18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

Medline:

Datenbank: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to April 01, 2020

ID	Search
43	limit 42 to (english or german)
42	limit 41 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"
41	39 not 40
40	((exp animals/ or exp animal/ or exp animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or nonhuman/) not (humans/ or human/)) or ((rats or mice or mouse or cats or dogs or animal*) not (human* or men or women)).tw.
39	15 or 23 or 38
38	11 and 37
37	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
36	(Succinate dehydrogenase or SDRCC).tw.
35	exp Succinate Dehydrogenase/
34	(Nonpolyposis colon cancer syndrome or Non-polyposis colon cancer syndrome or HNPCC).tw.
33	exp Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/
32	(Hamartoma or cowden or CWD).tw.
31	exp Hamartoma Syndrome, Multiple/
30	(BAP1 or bard1 or BRCA).tw.
29	(tuberous sclerosis or adenoma sebaceum or bourneville* disease or bourneville phacomatosis or bourneville phakomatosis or bourneville pringle* disease or bourneville syndrome or bourneville syndrome or TSC).tw.
28	exp Tuberous Sclerosis/
27	(Birt-Hogg-Dube or BHD).tw.
26	exp Birt-Hogg-Dube Syndrome/
25	(hippel lindau or VHL).tw.
24	exp von Hippel-Lindau Disease/

ID	Search
23	14 and 22
22	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
21	(CDC73 or CDC73-RCC).tw.
20	(hyperparathyroidism jaw tumo*r syndrome* or HJTS).tw.
19	(Microphthalmia-associated transcription factor* or MITF).tw.
18	exp Microphthalmia-Associated Transcription Factor/
17	leiomyomatosis.tw.
16	exp Leiomyomatosis/
15	11 and 14
14	12 or 13
13	exp Genetic Predisposition to Disease/
12	(Heredit* or famil* or pre*disposition* or sibling).tw.
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
10	clear cell renal cell carcinoma*.tw.
9	renal clear cell carcinoma*.tw.
8	clear-cell carcinoma*.tw.
7	Non Clear Cell Carcinoma*.tw.
6	Chromophobe Renal Cell Carcinoma*.tw.
5	Papillary Renal Cell Carcinoma*.tw.
4	Hypernephroma*.tw.
3	((renal* or kidney*) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm*)).tw.
2	exp Kidney Neoplasms/
1	exp Carcinoma, Renal Cell/

Cochrane Library

Date Run: 24/04/2020 06:53:30

ID	Search
#1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"] or [mh "Kidney Neoplasms"]
#2	("Renal Cell Carcinoma" or "Kidney Cancer" or "Kidney Neoplasms" or "Kidney Tumor" or "Kidney Tumour" or "Renal Cancer" or "Renal Neoplasms" or "Renal Tumor" or "Renal Tumour" or "Clear-cell Carcinoma" or "Hypernephroma" or "Papillary Renal Cell Carcinoma" or "Chromophobe Renal Cell Carcinoma" or "Non Clear Cell Carcinoma" or "renal clear cell carcinoma" or "clear cell carcinoma" or "clear cell renal cell carcinoma"):ti,ab,kw
#3	#1 OR #2
#4	(Heredit* or famil* or pre*disposition* or sibling):ti,ab,kw
#5	[mh "Genetic Predisposition to Disease"]
#6	#5 or #4
#7	#3 and #6
#8	[mh "Leiomyomatosis"]
#9	leiomyomatosis:ti,ab,kw
#10	[mh "Microphthalmia-Associated Transcription Factor"]
#11	(Microphthalmia-associated transcription factor* or MITF):ti,ab,kw
#12	(hyperparathyroidism jaw tumo*r syndrome* or HJTS):ti,ab,kw
#13	(CDC73*):ti,ab,kw
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	#14 and #6
#16	[mh "von Hippel-Lindau Disease"]
#17	(hippel lindau or VHL):ti,ab,kw
#18	[mh "Birt-Hogg-Dube Syndrome"]
#19	(Birt-Hogg-Dube or BHD):ti,ab,kw
#20	[mh "Tuberous Sclerosis"]

ID	Search
#21	(tuberous sclerosis or adenoma sebaceum or bourneville* disease or bourneville phacomatosis or bourneville phakomatosis or bourneville pringle* disease or bourneville syndrome or bourneville syndrome or TSC):ti,ab,kw
#22	(BAP1 or bard1 or BRCA):ti,ab,kw
#23	[mh "Hamartoma Syndrome, Multiple"]
#24	(Hamartoma or cowden or CWD):ti,ab,kw
#25	[mh "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"]
#26	(Nonpolyposis colon cancer syndrome or Non-polyposis colon cancer syndrome or HNPCC):ti,ab,kw
#27	[mh "Succinate Dehydrogenase"]
#28	(Succinate dehydrogenase or SDRCC):ti,ab,kw
#29	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28
#30	#3 and #29
#31	#30 or #15 or #7 in Cochrane Reviews

11.2. Evidenztabellen

11.2.1. Erbliche Tumoren - Erkennen der erblichen Komponente

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
BAP1									
Walpole, 2018, J Natl Cancer Inst	Systematic review	n=41 articles up until December 1, 2017 America, Europe	The aim of this analysis was to collate and analyze data within the global cohort of published and unpublished families carrying BAP1 variants to better characterize the phenotype of	previously published and unpublished individuals (n=804) or families (n=181)	BAP1	Renal tumors <u>median age of onset associated with null variants</u> null variants: 50 years, IQR=40-57 years missense variants: 56 years, IQR=42-67 years P=.42 null and missense carriers showed a lower age of onset in comparison to the general US population published by SEER for renal (64 years)	Our results confirm that there are four main tumor types strongly associated with the BAP1- tumor predisposition syndrome (uveal melanoma, mesothelioma, cutaneous melanoma, and renal).		3 (only one database used, no further information to the included studies, no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise error in the study)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
			the syndrome and classification of missense variants of unknown significance.						selection and data collection)
Birt-Hogg-Dubé									
Muller, 2021, Frontiers in Medicine	Systematic review with meta-analysis	n= 29 studies America, Asia, Europe	This study aimed at determining the prevalence of BHD by applying the Bayes theorem of conditional probability to epidemiological data on spontaneous	4 studies for probability of BHD in apparent PSP (867 individuals) 9 studies for the Incidence rate of PSP (133320 with PSP) 16 studies of Prevalence of PSP	(primary) spontaneous pneumothorax	Probability of BHD in apparent PSP 0.09 (0.07, 0.11) Incidence rate of PSP in the general population, per 100,000 person-years 8.69 (6.58, 11.46) Prevalence of PSP in the general population with PSP duration of 30 days 0.77 (0.52, 1.02)	The prevalence of BHD in the general population is about 2 cases per million, without difference between genders.	serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for incidence and prevalence	3 (only one database used, no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise error in the study selection)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
			pneumothorax.	(1654 individuals)		Prevalence of occurrence of a spontaneous pneumothorax in BHD 0.43 (0.31, 0.54)			and data collection)
Hu, 2021, Orphanet Journal Of Rare Diseases	Systematic review with meta-analyse	n= 20 article last search: December 2020 China	To clarify the epidemiological and clinical features of Birt-Hogg-Dube syndrome in Chinese patients.	n=120 families with 221 cases	clinical features	Pneumothorax China: 157 (71.0%) Japan: 230 (73.7%) USA: 79 (76.0%) p= 0.616 Cysts on chest CT China: 195 (92.4%) Japan: 309 (99.0%) USA: 88 (85.0%) p < 0.01 Skin lesion China: 40 (18.1%) Japan: 76 (48.7%) USA: 74 (71.0%) p < 0.01	The dominant clinical manifestations were pulmonary cysts associated with recurrent pneumothorax, while skin lesions and renal tumors were less commonly reported. Delayed diagnosis along with suboptimal management appear to represent critical challenges for Chinese patients		3 (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise error in the data collection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						Renal tumor China: 8 (3.6%) Japan: 40 (34.8%) USA: 34 (33.0%) $p < 0.01$ Recurrence rate of pneumothorax after conservative treatment: 29/41 (71%) after surgical treatment: 4/37 (11%) FLCN gene mutation c.1285dupC/delC in exon 11 was the most frequent mutation observed (17.4% of patients)	with BHD syndrome.		
Guo, 2020, Annals of Translational Medicine	Systematic review with meta-analyse	n=38 studies search up to September 2019	The present study aimed to highlight the prevalent characteristics of BHD in	n= 166 patients 60.2% female	clinical characteristics	·Multiple pulmonary cysts: 145 patients (87.3%) ·History of pneumothorax: 124 patients (74.7%)	Our findings suggested that pulmonary cysts are the most frequent radiological findings, and		3 (only one database used, no risk of bias)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
		China, Japan, Korean	the East Asian population in order to assist the correct diagnosis and treatment of BHD syndrome in its early stage.			·Fibrofolliculomas alone: 22 patients (13.3%) ·Trichodiscomas alone: 3 patients (1.8%) ·Fibrofolliculomas and trichodiscomas: 7 patients (4.2%) ·Only renal carcinoma: 12 (7.2%) patients Most genetic mutation in East Asian patients · c.1285delC on exon: 11 (18.4%) · c.1285dupC on exon: 11 (18.4%) · c.1347_1353dupCCA CCCT exon: 12 (8.2%)	pneumothorax is the most common symptom in East Asian patients with BHD, and that skin lesions and kidney involvement are less frequent. To make an early diagnosis and minimize the severity of complications, careful observation, and timely genetic examination of the FLCN gene is essential.		assessme nt, no informati on if efforts were made to minimise error in the study selection and data collection)
PTEN hamartoma tumor syndrome									

Referenz	Studien-design	Studien-charakter-istika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
Hendricks, 2021, PTEN hamartoma tumor syndrome	Systematic review with meta-analysis	n= 9 studies 2010-2014	We provide data on PHTS age-related, sex-specific, and type-specific malignant cancer risks, and identify aspects that need further investigation for evidence-based cancer risk management of PHTS patients.	n= 6 studies for renal cancer (with 1338 patients)	cancer-risk	Renal cancer ·renal cancer risk is 31 to 32 times increased in PHTS ·female risk is stronger increased compared with males (SIR 47-49 vs. 11-22) ·median age at diagnosis: 49 to 55 years (compared to 68 years in the general population) ·youngest age 11 to 31 years highest cumulative percentage increase in a decade was reported between age 60 and 70 (+8-13%). ·second cancer was not significantly increased (SIR 4, 95%CI 0.5-14.8) compared with the general population	The tumor spectrum included female breast cancer (cumulative lifetime risks including sex-specific estimates at age 60-70: 67% to 85%), endometrium cancer (19% to 28%), thyroid cancer (6% to 38%), renal cancer (2% to 24%), colorectal cancer (9% to 32%), and melanoma (0% to 6%).		3 (only one database used, no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise error in the study selection and data collection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						Cumulative Lifetime Risks ·at age 20: 0% to 0.2% ·at age 70: 15% to 24% ·at age 60 (male): 2% ·at age 60 (female): 9% ·second cancer at age 70: 20%			
Tuberous Sclerosis Complex									
Chichi, 2019, J Neurosurg Pediatr	Systematic review	n=28 articles 1900-2018	This systematic review was performed to identify and assess the distinct characteristics of intracranial aneurysms in patients with TSC.	n= 33 cases (31 literature search, 2 own database) with 42 aneurysms 22 male, 11 female, 1 unknown 66.7% pediatric patients	Intracranial aneurysms	Diagnostic ·36.4% incidentally ·21.2% due to a new onset of a neurological deficit ·6.1% based on clinical manifestations of subarachnoid hemorrhage ·6.1% due to incomplete seizure control	TSC patients with intracranial aneurysms are characterized with a higher proportion of large/giant and fusiform intracranial aneurysms and young age, suggesting rapid aneurysmal growth. Furthermore, there is a distinct		3 (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise error in the study selection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
				(mean age: 15.4 y (95% CI 10.3- 20.5 y)		·6.1% at autopsy ·3% result of a workup for a severe headache ·21.2% circumstances of diagnosis were not mentioned Treatment ·52.9% microsurgical treatment ·47.1% endovascular treatment	location pattern of intracranial aneurysms and an inverse sex ratio than in the healthy population.		and data collection)
Tello, 1998, European Journal of Radiology	Systematic review with meta-analysis	n= 62 references 1922-1993	Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma	n=108 cases (107 literature search, 1 clinical case) ·70 cases which had TSC as a diagnosis	RCC risk	RCC without TSC: 40% (CI95%=22-59) with TSC: 24% (CI95%=14-34) not statistically different	There is a comparable risk of RCC in patients without regard to their TSC status.		3 (only one database used, no further information to the included studies, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
				·27 cases that did not have TSC ·11 cases indetermina- ble as to the presence or absence of TSC					
Hereditary leiomyomatosis-renal cell cancer									
Wong, 2014, Familial Cancer	Systema- tic review with meta- analysis	search date: on 22 Dec 2012 Arab, Chinese, Singapore ans	The motivation for this study was our observation of possible genetic anticipation in the HLRCC families under our care.	n=9 families included (8 literature search, 3 clinical cases)	genetic anticipation	<u>Age at which RCC was diagnosed between the first and second generations</u> MD: -18.6 years (95 % CI -26.6 to -10.6, p<0.001) <u>Age at diagnosis between the first and third generation</u> MD: -36.2 years (95 % CI -47.0 to -25.4, p<0.001)	Alongside our observations of four HLRCC families with two novel mutations, we observed reduced age onset in each successive generation in two pedigrees. It is challenging to develop surveillance		3 (only one database used, no further informati- on to the included studies, no risk of bias assessme- nt, no informati- on if

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
							recommendations for HLRCC, but the potential effect from anticipation demonstrated here supports the need to initiate surveillance programs at a young age.		efforts were made to minimise error in the data collection)
von Hippel-Lindau syndrome									
Wong, 2016, Chinese Journal of Cancer	Systematic review	search date: June 15, 2012 East Asian	In this comprehensive study of East Asian patients, we investigated the genetic and clinical characteristics of patients with VHL syndrome	n= 237 East Asian patients (154 kindreds)	·Penotype ·Genotype	<u>Analysis of mutations</u> Compared to Western patients: ·No difference was found in the distribution of exon deletions ·No significant difference was observed in the distribution of exon deletions or in the risk	Evidence suggests that the genotypic and phenotypic characteristics of East Asian patients with VHL syndrome differ from other populations. This should be considered when making screening		3 (number of included studies unclear, only one database used, no risk of bias assessment, no

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						of developing central nervous system hemangioblastoma, RCC, or Retinal capillary hemangioblastoma, irrespective of whether there was complete deletion of the VHL gene or incomplete deletion of the VHL gene. <u>Pheochromocytoma</u> ·89.5% (17 of 19) who developed PCC had an underlying missense mutation. <u>Frequency of RCC</u> ·55.6% (10 of 18) in the families with nonsense mutations vs. 63.5% (40 of 63) in those with missense mutations (P = 0.541) ·smaller proportion of families with	recommendations for VHL syndrome in Asia.		information if efforts were made to minimise error in the study selection and data collection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Kriterium	Ergebnisse	Schlussfolgerun- gen	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						frameshift mutations (46.2% (6 of 13 families)) developed RCC <u>Retinal capillary</u> <u>hemangioblastoma</u> ·Incidence: 27.9% (43 of 154) ·38.1% (24 of 63) East Asian VHL kindreds with ·missense mutations ·2.5% (3 of 24) with complete exon ·deletions ·19.2% (5 of 26) with exon deletions			

11.2.2. Erbliche Tumoren - Therapie

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
Tuberous Sclerosis Complex										
Bissler, 2016, Ther Adv Urol	Systematic review	n= 44 publications (14 papers, 19 abstracts, 11 single case reports) 1997-2014	Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipoma	patients with TSC associated renal angiomyolipoma	·Surgery/ Embolization (n=26) ·Sirolimus (n=7) ·Everolimus (n=11)		Embolization ·only case series ·Of the 125-132 embolizations reported in TSC patients, 32 (24-26%) had a recurrence. ·the mean time to recurrence was 78 mo ·one long-term paper (median 15.8 y) confirmed that the outcome was suboptimal and patients now treated with mTOR inhibitor as a first line instead	The aggressive nature of renal angiomyolipoma in patients with TSC and their natural history justifies the recommendation of the international guidelines proposing preemptive treatment with an mTOR inhibitor as first choice of therapy. All the evidence suggests		3 (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise error in the study selection and data collection)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							·embolization managed individual large angiomyolipomata as a strategy to improve mortality, it did not prevent the progression renal disease Sirolimus ·medication continuous: sirolimus was very effective at not only preventing angiomyolipomata from enlarging, but also significantly reducing their size ·discontinued after 12 mo: the angiomyolipoma	that this will not only prevent the high morbidity and mortality due to renal complications, but may also confer other significant benefits in TSC.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							ta started to enlarge again Everolimus ·showed good efficacy and acceptable side effects (minor side effects being frequent but tolerable, and serious side effects rare)			
von Hippel-Lindau										
Signorelli, 2017, J Neurosurg Sci	Systematic review	n=95 article 1970-2017	A document summarizing all the pertinent knowledge is needed to enhance coordination of care.	patients with Hippel-Lindau disease	·Central nervous system lesions ·RCC ·Adrenal lesions ·Other visceral		RCC ·standard of care: NSS & percutaneous focal ablation methods ·preferred treatment up to 3 cm:	VHL requires a multidisciplinary management to provide the highest quality of care. Coordination and communication between		2+ to 3 (no further information to the included studies, no risk of bias assessment, no

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
					manifestations		radiofrequency ablation ·large tumors: NSS under non-ischemic conditions ·sporadic RCC: minimal surgical resection margins are sufficient and lead to better preservation of renal function ·radical nephrectomy: very large tumors ·multiple lesions: many tumors as possible should removed during same procedure ·systematic therapy: reserved to	patients and caregivers is enhanced when knowledge is shared. Gathering together specialists in different domains around the production and reading of a comprehensive document such as the one hereby may contribute to this purpose.		information if efforts were made to minimise error in the data collection)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							metastatic cancer ·treatment like sporadic cancer: VEGF/VEGFR or mTOR ·heat shock protein 90 inhibitor: no effect in reducing disease progression ·vandetanib: 33% disease regression in about 1/3 of patients, but more side effects ·transplantation after tumor nephrectomy could be considered earlier than in non-VHL			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							·if living kidney donor is available, pre-emptive transplantation can be considered after genetic testing			
Verschiedene erbliche Tumore										
Carlo, 2019, European Urology	Systematic review	n=84 studies	To review and summarise the recent preclinical and clinical literature in hereditary renal cancer.	patients with hereditary renal cancer	surgical and medical management		Surgical management ·VHL, HPRC, and BHD, tumours are generally followed by active surveillance until they reach 3 cm, at which time surgery is recommended ·HLRCC, tumours can be aggressive and metastasise even	In the new era of precision medicine, identification of these syndromes may play an important role in management and systemic treatment selection.		1- to 3 (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise error in the study selection and data collection)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							when small, and the 3-cm rule does not apply ·no generalisable surgical recommendation s: SDH-associated RCC, BAP1-RCC, and MITF-related RCC VHL syndrome ·localised: surgical management ·recurrence: repeat surgical resection ·TKI that target VEGF have efficacy in localised germline VHL-associated ccRCC ·Data on the efficacy of VEGF			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							inhibitors in metastatic ccRCC in VHL syndrome are limited, although partial responses have been reported HLRCC ·Should resected promptly and widely ·no standard treatment for metastatic disease ·can achieve objective responses: combination of bevacizumab and erlotinib BHD syndrome ·metastatic BHD: the best systemic treatment			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							approach is unknown HPRC ·Foretinib appeared to be most beneficial in patients with germline pathogenic variants in MET Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes ·treated similarly to HLRCC: aggressive wide excision ·metastasised: often treated in away similar to other RCCs BAP1 tumour predisposition			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							·treated similarly to sporadic RCC TSC ·management depends on the histological type and size of the renal mass ·lipid-rich or biopsy-proven lipid-poor AML: Surveillance preferred method (until 4cm), then selective angioembolisation is considered ·everolimus is a treatment option (Response Rate 42% vs. 0% placebo)			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
Gopie, 2012, Crit Rev Oncol Hematol	Systematic review	n= 32 studies 1985-2011	The aim of this review is to investigate the current knowledge on the psychological burden of surveillance in various forms of hereditary cancer and to discuss whether the clinical benefit of surveillance outweighs possible psychological disadvantages.	n= 1 study with VHL patients	distress and quality of life		VHL syndrome <u>Cancer Worry Scale</u> ·38% of carriers frequent concerns of developing tumor ·46% concerns requiring surgery <u>Impact of Event Scale</u> ·39% 9 or higher; (at risk: OR 0.53) ·13% ≥19 (severe distress) ·28% received professional psychological support <u>Risk factors for more distress or a lower quality of life</u>	Surveillance of individuals at high risk for developing multiple tumors appeared to be associated with increased distress and a lower quality of life. Common factors associated with worse psychological outcomes included a personal history of cancer, female gender, having a first degree relative with cancer, negative illness	results and LoE only reported for RCC	3 (no risk of bias assessment)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Bemerkungen	LoE/RoB
							·Female gender ·Mutation status - Diagnosis/treatment for VHL - Higher level of social constraints ·High perceived risk of developing tumors ·Having lost a first degree relative due to VHL during adolescence	perceptions and coping style. The use of a simple screening tool to identify distressed individuals is recommended.		

11.2.3. Erbliche Tumoren - Diagnostik

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
Adiponectin gene									
Wu, 2020, Bioscience Reports	Systematic review with meta-analysis	n= 7 case-control studies search date: July 11, 2019 Africa, America, Asia, Europe	We performed a meta-analysis to obtain more precise conclusions for adiponectin gene polymorphism rs182052.	4929 cases 5625 controls	rs182052	RCC (n= 2 studies) <u>A vs. G</u> OR 1.21 (1.09–1.34) p<0.001 <u>AA vs. GG</u> OR 1.44 (1.17–1.77) p=0.001 <u>GA vs. GG</u> OR 1.21 (1.02–1.44) p=0.033 <u>AA + GA vs. GG</u> OR 1.28 (1.09–1.51) p=0.003	The results of the stratified analysis by cancer type showed that rs182052 significantly increased the risk of RCC.		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection and risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>AA vs. GA + GG</u> OR 1.29 (1.08–1.53) p=0.004			
BIRC5									
Xu, 2014, Tumour Biology	Systematic review with meta-analysis	n=26 case-control studies search up to 2013 Asian, Caucasian	We performed this updated meta-analysis of 26 studies investigating the association between the survivin rs9904341 (G>C) polymorphism and cancer risk (including a total of 13,608 participants, approximately twice as many	6041 cases 7567 controls	survivin rs9904341 (G>C) polymorphism	RCC (n=2 studies, 886 cases/1064 control) <u>CC vs. GG</u> OR 1.42 (1.10, 1.84) <u>GC vs. GG</u> OR 0.85 (0.47, 1.53) <u>CC+GC vs. GG</u> OR 0.95 (0.55, 1.65)	We also demonstrated that the survivin rs9904341 polymorphism was associated with a statistically increased risk of renal cell carcinoma, colorectal cancer, gastric cancer, and bladder cancer when stratified by cancer type.		2+ (only one database used, no information if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
			subjects as in previous such meta-analysis).			<u>CC vs.</u> <u>GC+GG</u> OR 1.41 (1.13, 1.75)			
BRCA1-associated protein-1									
Rai, 2016, Clinical Genetics	Systematic review	n=27 articles published through 18 May 2015	The aim of this review was to compile all reported research into BAP1-TPDS to help establish counseling, testing, and management guidelines		BAP1	·10% with germline BAP1 mutations had RCC with median age of diagnosis earlier than that seen in the general population ·Tumor tissue studies demonstrati ng loss-of- heterozygos ity, somatic	Although uveal melanoma, cutaneous melanoma, and RCC tumors in patients with germline BAP1 mutations tend to be more aggressive and have poorer outcomes, patients with malignant mesothelioma appear to have longer survival. There appears to be no genotype-phenotype correlation with this syndrome. Penetrance for the gene appears to be high, but ascertainment bias makes it difficult to currently establish		2+ (no detailed informatio n included studies, no informatio n if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						BAP1 mutations, and IHC staining all support an association between germline BAP1 mutation and RCC ·Age of earliest reported case: 36 y ·Screening recommendation: Protocol for VHL syndrome renal screening could be considered (yearly	accurate estimates of cancer risk.		

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						abdominal ultrasound exam, MRI every 2 years)			
Cytochrome P450									
Meng, 2015, Scientific Reports	Systematic review with meta-analysis	n= 5 case- control studies up to July 20, 2014 Asian	We performed a meta- analysis of all currently available publications to examine whether the genotype status of the two polymorphisms in CYP1A1 is associated with RCC risk.	n= 885 cases n= 1128 cases	CYP1A1 gene polymorphisms	CYP1A1 MspI polymorphism and renal cell carcinoma risk (n=3) <u>C vs. T</u> OR 1.49(1.03– 2.16) p=0.035 <u>CC vs. TT</u> OR 1.64(1.13– 2.40) p=0.010	Our meta-analysis suggests that the CYP1A1 MspI polymorphism significantly increased RCC risk, while the Ile462Val polymorphism was not associated with RCC. Among smokers, individuals with the CYP1A1 Vt allele and Val allele showed a significant highly increased risk of RCC.	serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) except for CC vs. TT	2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						<u>CC vs. TT+CT</u> OR 1.35(0.94-1.93) p=0.105 CYP1A1 Ile462Val polymorphism and renal cell carcinoma risk (n=4) <u>G vs. A</u> OR 1.14(0.78-1.67) p=0.503 <u>GG vs. AA</u> OR 1.22(0.58-2.55) p=0.598			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>GG vs. AA 1</u> <u>GA</u> OR 1.08(0.59- 2.01) p=0.796			
Jiang, 2014, Diagnostic Pathology	Systematic review with meta- analysis	n=17 case- control studies last search: Feb 10, 2014 America, Asia, Europe	To validate the potential association between the CYP1B1 Leu432Val polymorphism and urinary cancer risk.	N=7,944 cases n= 7,389 controls	CYP1B1 L432V polymorphism	CYP1B1 L432V polymorphism and renal cancer (n=2 studies, n=745 persons) <u>CC vs GG</u> OR: 0.740 (0.593- 0.922) p=0.007 <u>CC vs CG</u> OR: 0.816 (0.686-	This meta-analysis suggests that the CYP1B1 L432V polymorphism is associated with urinary cancer risk.		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						0.969) p=0.021 <u>CC vs</u> <u>CG+GG</u> OR: 0.787 (0.673- 0.922) p=0.003 <u>C vs. G</u> OR: 0.818 (0.729- 0.917) p=0.001			
Glutathione Stransferase gene									
Zhong, 2018, BMC Medical Genetics	Systematic review with meta- analysis is	n= 16 case- control studies search up to to July 1, 2017	This meta- analysis was conducted to assess whether the null genotype of	3782 cases 5223 controls	glutathione Stransferase gene polymorphisms	GSTM1 - vs + (n=15 studies) OR 1.00 (0.92,1.09), p=0.91	The dual GSTM1-GSTT1- null genotype is detected to be associated with the onset of RCC in Asians, and there is an association between the GSTT1-null genotype and the clinical TNM	further results for subgroups in table 4	2++

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
		America, Asia, Europe	GSTM1/GSTT1 and the GSTP1 A/G gene polymorphism are associated with RCC susceptibility by ethnicity, and whether there is an association between the null genotype of GSTM1/GSTT1 and clinical TNM stages in patients with RCC by ethnicity, due to the fact that the genotype distributions of the different populations might differ			GSTT1 - vs + (n=15 studies) OR 1.09 (0.90,1.33) p=0.38 Dual-null genotype for GSTM1/GST T1 - vs + (n=9 studies) OR 1.26 (1.00,1.59) p=0.05 GSTP1 A vs G (n=6 studies) OR 0.93 (0.77,1.11) p=0.41	stages in patients with RCC in the overall population.		

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
			from each other.			<u>AA vs AG + GG</u> (n=8 studies) OR 0.74 (0.55, 1.00) p=0.05 <u>GG vs AG + AA</u> (n= 6 studies) OR 1.14 (0.93, 1.40) p=0.22 GSTM1-TNM - vs + (n= 4 studies) OR 0.72 (0.30, 1.70) p=0.45 GSTT1-TNM - vs + (n= 5 studies)			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 0.56 (0.41,0.78) p=0.0006			
Abid, 2016, Urologic Oncology	Systematic review with meta-analysis	n= 13 case-control studies 1997-2014 America, Europe, Asia	We performed a comprehensive meta-analysis to assess the association between Glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and the risk of RCC.	n=9009 persons	·GSTM1 ·GSTT1	Association between GSTM1 null genotype and the risk of RCC (fixed effect model) OR: 1.01 (95% CI 0.92, 1.10) p=0.89 Association between GSTT1 null genotype and the risk of RCC (random effect model)	This meta-analysis suggests that the 2 GSTs deletion polymorphisms independently have no association with the risk of RCC. Combination of both deletions increases the risk of developing the RCC.		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the risk of bias assessment, bias not addressed in the synthesis)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR: 1.14 (95% CI 0.91, 1.42) p=0.25 Association between GSTM1/ GSTT1 null genotype and the risk of RCC (fixed effect model) OR: 1.41 (95% CI 1.15, 1.72) p=0.001			
da Silva, 2015, Jornal Brasileiro de Nefrologia	Systematic review with meta-analysis	n= 10 case-control studies 1999-2013 Africa, America ,	To conduct a meta-analysis in order to investigate the association	n= 9,188 genotyping tests	·GSTM1 ·GSTT1	<u>GSTM1</u> OR = 1.015, 95% CI = 0.897 to 1.147 <u>GSTT1</u>	We conclude that the GSTM1 and GSTT1 null polymorphisms are not associated with the risk of developing renal cancer, since they have limited role, if there is any on effective		2+ (no risk of bias assessment, no information if efforts were made

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
		Asian, Europe,	of GSTM1 and GSTT1 genes null polymorphisms in renal cancer.			OR = 1.081, 95% CI = 0.791 to 1.479	contribution in the development of renal tumors.		to minimise errors in the data and study selection)
Huang, 2015, Scientific Reports	Systematic review with meta-analysis	n = 10 case-control studies up to 2014 America , Asian, Europe	We conducted an updated meta-analysis on all currently available to validate the further relationship between the GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and RCC.	n= 1826 cases n= 3377 controls	·GSTM1 ·GSTT1	GSTM1 polymorphisms and RCC OR = 0.94, 95% CI = 0.84-1.06; P = 0.35 GSTT1 polymorphism and RCC OR = 0.87, 95% CI = 0.64-1.18; P = 0.37 GSTM1 and GSTT1 polymorphi	This meta-analysis suggests that there may be a relationship between the GSTM1 and GSTT1 wild-type genotype and RCC.		2+ (no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						sms and RCC OR = 0.70; 95% CI = 0.51-0.98; P = 0.04			
Jia, 2014, Tumor Biol	Systematic review with meta-analysis	n= 11 case-control studies up to May 2013 Asian, America, Europe	We therefore performed a metaanalysis of the published studies to clarify this inconsistency and to establish a comprehensive picture of the relationship between GSTM1, GSTT1, GSTP1, and RCC.	2,189 cases 3,817 controls	·GSTM1 (n=10 studies) ·GSTT1 (n=10 studies) ·GSTP1 (n=6 studies)	GSTM1 (1921 cases, 3513 controls) <u>Overall</u> OR 1.02 (95% CI 0.91–1.15, P =0.70 GSTT1 (1926 cases, 3515 controls) <u>Overall</u> OR 1.28 (95% CI 0.96–	In our meta-analysis, the associations between variations of GSTs and RCC may vary in different ethnic populations, and the interaction between unfavorable GST genotypes may exist.	subgroup analysis (e.g. ethnic) available	2+ (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						1.72, P =0.09 GSTP1 (1703 cases, 3168 controls) <u>heterozygous</u> OR=1.08, 95 % CI 0.87- 1.33, P =0.49 <u>homozygous</u> OR=1.16, 95 % CI 0.94- 1.44, P=0.18 GSTM1/GST T1 OR 1.42, 95 % CI 1.14- 1.76, P =0.001			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
Yang, 2013, PLoS ONE	Systematic review with meta-analysis	n= 11 case-control studies search up to December 17, 2012 America, Europe	We performed a quantitative meta-analysis to assess the possible associations between the GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genotypes and their individual susceptibilities to renal cell carcinoma.	<u>GSTM1</u> 1718 cases 2912 controls <u>GSTT1</u> 1721 cases 2907 controls <u>GSTP1</u> 792 cases 1491 controls	S-Transferase Polymorphisms (GSTM1, GSTT1 and GSTP1)	GSTM1 polymorphism and RCC risk OR 1.01 (0.9-1.14) p=0.85 GSTT1 polymorphism and RCC risk OR 1.07 (0.79, 1.45) p=0.65 GSTP1 polymorphism and RCC risk <u>Dominant model</u> OR 1.14 (0.85, 1.53) p=0.39	Our present study provides evidence that the GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms are not associated with the development of RCC.		2++

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>AG vs. AA</u> OR 1.16 (0.96, 1.41) p=0.13 <u>GG vs. AA</u> OR 1.11 (0.66, 1.87) p=0.7			
Cheng, 2012, Renal Failure	Systematic review with- meta- analysis	n=6 case- control studies 1950-2012 Asian, Caucasian	This meta- analysis was performed to investigate whether null genotype of GSTM1/GSTT1 was associated with the onset of RCC, by widely collecting the reported investigations.	n=1311 cases n=2013 controls	·GSTM1 ·GSTT1	<u>Association between GSTM1 null genotype and RCC</u> (n=6) OR: 1.07 (0.85, 1.35) p=0.57 <u>Association between GSTT1 null genotype and RCC</u> (n=6)	Our study results suggest that GSTT1 null genotype is associated with the RCC susceptibility in Caucasians and Asians, and the dual null genotype of GSTM1- GSTT1 is associated with RCC risk in Asians.	serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for GSTT1	2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR: 0.98 (0.58, 1.65) p=0.94 The dual null genotype of GSTM1- GSTT1 was associated with RCC risk in Asians (N = 1, OR 2.06, 95% CI: 1.36-3.13, p= 0.007			
Lui, 2012, Apjcp	Systematic review with- meta-analysis	n=8 case-control studies last search date: May 2012 Indian, Caucasian	We present herein the results of a meta-analysis of published data investigating the association between	n=4460 persons 87.5% Caucasian	GSTM1	GSTM1 null genotype and risk of RCC OR = 1.04, 95% CI 0.92- 1.18, P = 0.501	Meta-analyses of available data show that the GSTM1 null genotype is not significantly associated with risk of renal cell carcinoma.		2+ (less information about the included studies, no risk of bias

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
			GSTM1 null genotype and risk of RCC to shed some light on these contradictory results and to decrease the uncertainty of the effect size of the estimated risk.			Caucasians OR=1.02, 95% CI 0.90-1.16, P = 0.761			assessment)
HIF1α									
Li, 2019, BMC Medical Genetics	Systematic review with meta-analysis	n= 8 case-control studies search date: March 1, 2018 Asia, Europe	This meta-analysis was performed to investigate whether the HIF1 α 1790G/A (rs11549467) gene polymorphism is associated	n=7103 patients	HIF1 α 1790G/A gene polymorphism (rs11549467)	RCC (n=4 studies, n=2503 persons) <u>G vs. A</u> OR: 0.65 (0.26, 1.67), p=0.38 <u>GG vs. AG+AA</u>	The present results support the hypothesis that the AA genotype of HIF1 α 1790G/A is positively associated with RCC risk in overall populations and Caucasians.	serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for G vs. A and GG vs. AG+AA	2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection, data collection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
			with RCC, prostate cancer susceptibility.			OR: 0.63 (0.2, 2.03), p=0.44 <u>AA vs. AG+GG</u> OR: 3.09 (1.38, 6.92), p=0.006			and risk of bias assessment, bias not addressed in the synthesis)
Huang, 2018, Journal of Cancer Research & Therapeutics	Systematic review with meta-analysis	n= 5 case-control studies search up to July 2015 Asian, Caucasian	This meta-analysis was performed to assess the relationship between HIF-1 α C1772T(rs11549465)/G1790A (rs11549467) gene polymorphism and RCC risk.		HIF-1 α C1772T (rs11549465)/G1790A	HIF-1α C1772T with RCC risk (n=5 studies) <u>T vs. C</u> (2542 cases/4482 controls) OR: 1.04 (0.70, 1.54), p=0.84 <u>TT vs. CT+CC</u> (1271	HIF-1 α C1772T TT genotype and HIF-1 α G1790A AA genotype were associated with RCC susceptibility	serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for T vs. C, CC vs. CT+TT, A vs. G and GG vs. GA+AA	2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection, data collection and risk of bias assessment, bias not addressed

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						cases/2241 controls) OR: 1.6 (1.1, 2.34), p=0.01 <u>CC vs. CT+TT</u> (1271 cases/2241 controls) OR: 1.18 (0.68, 2.07), p=0.55 HIF-1 α G1790A gene polymorphism and RCC risk (n=4 studies) <u>A vs. G</u> (2278 cases/2728 controls)			in the synthesis)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR: 1.53 (0.60, 3.92), p=0.38 <u>AA vs.</u> <u>GA+GG</u> (1139 cases/1364 controls) OR: 3.09 (1.38, 6.92), p=0.006 <u>GG vs.</u> <u>GA+AA</u> (1139 cases/1364 controls) OR: 0.63 (0.2, 2.03), p=0.44			
Anam, 2015, Biomarker Research	Systematic review with meta-	n= 22 case- control studies	In this study, the effect of rs11549465 (1772 C/T) and rs11549467	n=8149 cancer cases	HIF1A 1772 C/T polymorphism	HIF1A 1772 C/T polymorphism association	Although the 1772 C/T polymorphism is significantly associated with decreasing risk of renal cell carcinoma but		2+ (no risk of bias assessment, no

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
	analysis	2009- December 2014 America, Europe, Asia	(1790 G/A) polymorphisms of HIF1A gene and its association with cancers were investigated systematically through metaanalysis.	n= 10875 controls		with renal cancer (n= 3) <u>TT vs. CC</u> OR: 0.27 [0.08–0.90] p=0.0335 <u>CT vs. CC</u> OR: 0.40 [0.12–1.34] p=0.1369 <u>TT + CT vs. CC</u> OR: 0.43 [0.15–1.20] p=0.1082 <u>TT vs. CT + CC</u> OR: 1.08 [0.44–2.64] p=0.8703	the 1790 G/A polymorphism has shown to significantly increase the cancer risk in both Caucasian and Asian population. HIF1A could be a useful prognostic marker for cancers early predisposition.		keywords/ search strategy, no information if efforts were made to minimise errors in the data and study selection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>T vs. C</u> OR: 0.84 [0.58–1.22] p=0.3548 HIF1A 1790 G/A polymorphism association with renal cancer (n=4) <u>AA vs. GG</u> OR: 5.11 [2.24–11.66] p=0.0001 <u>GA vs. GG</u> OR: 1.51 [0.45–5.05] p=0.5038 <u>AA + GA vs. GG</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						OR: 3.05 [1.36–6.84] p=0.0068 <u>AA vs. GA + GG</u> OR: 1.58 [0.49–5.03] p=0.442 <u>A vs. G</u> OR: 1.53 [0.60–3.92] p=0.3747			
Hu, 2014, Tumour Biol	Systematic review with meta-analysis	n= 39 case-control studies last search date: July 2013 Asia, Europe, America	We performed a meta-analysis combining all available data to estimate the potential associations of HIF-1 α polymorphism	N= 10,841 cases n= 14,682 controls	HIF-1 α polymorphism	Renal cell carcinoma and variable C677T (n=4 studies, n=2514 persons) <u>T vs. C</u>	When stratified by cancer type, we found a significant association between G1790A polymorphism and increased risk of oral and lung cancers, and renal cell carcinoma and a borderline though insignificant increased risk of prostate cancer.	Further results for ethnicity in table 2	2+ (no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
			s with cancer risk.			OR = 1.54, 95 % CI = 1.04-2.30 <u>T/T vs. C/C</u> OR = 0.37, 95 % CI = 0.12-1.12 <u>C/T vs. C/C</u> OR = 0.64, 95 % CI = 0.32-1.29 <u>T/T+C/T vs. C/C</u> OR = 0.65, 95 % CI = 0.35-1.23 p <u>T/T vs. C/T+C/C</u> OR = 1.31, 95 % CI = 0.77-2.24			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
He, 2013, PloS ONE	Systematic review with meta-analysis	n=37 case-control studies up to August 2013 Asian, Brazilian, Caucasian	In order to get a more precise conclusion of the association between HIF- α C1772T and cancer risk, we conducted a meta-analysis of all eligible case-control studies.	N= 10186 cases n= 10926 controls	HIF- α C1772T	Renal cell carcinoma (n=3 studies, n=1869 persons) <u>TT+CT vs CC</u> OR: 0.46 (0.13-1.60) p=0.01 <u>TT vs CT +CC</u> OR: 1.55 (1.02-2.37) p=0.47 <u>TT vs CC</u> OR: 0.29 (0.06-1.45) p=0.21 <u>CT vs CC</u>	Our meta-analysis suggests that the substitution of C allele with T at HIF-1 α gene C1772T polymorphism is a risk factor of cancer, especially for cervical, head and neck cancer, pancreatic cancer and renal cell carcinoma.		2+ (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise errors in the data and study selection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR: 0.44 (0.11-1.69) p=0.42			
Interleukin									
Zhou, 2019, Technology in Cancer Research & Treatment	Systematic review with meta-analysis	n=12 case-control studies search up to July 1, 2017 Asian, Caucasian	In this meta-analysis, we investigated the association of MTHFR, VDR, and interleukin-16 gene polymorphisms with the risk of renal cell carcinoma.	n= 3 studies with MTHFR n= 6 studies with VDR n=3 studies with Interleukin-16 (Chinese population)	·MTHFR ·VDR Interleukin-16	Interleukin-16 (rs4778889) <u>C vs. T</u> OR: 1.24 (95% CI 0.66 vs. 2.33) p=0.5 <u>CC vs. CT+TT</u> OR: 1.36 (95% CI 0.38 vs. 4.79) p=0.64 <u>TT vs. CT+CC</u> OR: 0.78 (95% CI 0.40	The Interleukin-16 rs4778889 C allele and genotype were not associated with the risk of renal cell carcinoma in Chinese population	serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for C vs. T, CC vs. CT+TT and TT vs. CT+CC	2+ (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection)

Referenz	Studie n- desig n	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patiente n- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						vs. 1.50) p=0.57			
Zhenzhen, 2013, Tumour Biology	Systematic review with meta-analysis	n= 14 case-control studies up to December 17, 2012 America, Asia, Europe	We performed a meta-analysis of all eligible studies to derive a more precise estimation of the association between Interleukin-4 gene polymorphisms and overall cancer risk	3,562 cases 5,071 controls	·rs2243250 ·rs2070874 ·Interleukin-4 Intron-3	RCC (n=2 studies, 467 cases/518 controls) Interleukin-4 gene rs-2243250 (C>T) <u>T-allele versus C-allele</u> OR: 1.21 (0.80–1.82) <u>TT versus CC</u> OR: 1.98 (1.06–3.69) <u>TT versus CT</u>	Our results indicated that Interleukin-4 rs2243250 polymorphism was associated with decreased oral cancer risk in both the homozygote contrasts and the dominant genetic model, as well as increased renal cell cancer risk in both the homozygote contrasts and the recessive genetic model.		2+ (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR: 1.34 (0.97–1.86) <u>TT/CT</u> <u>versus CC</u> <u>(dominant)</u> OR: 1.19 (0.79–1.77) <u>TT versus</u> <u>CC/CT</u> <u>(recessive)</u> OR: 1.43 (1.05–1.95)			
MDM2									
Ding, 2016, Medicine	Systematic review with meta- analysis	n=18 case- control studies search up to 2015 America, Asia, Europe	Studies of the polymorphism of MDM2 have shown inconclusive trends in the risk of urinary tract cancer.	n=5165 cancer cases n= 4785 controls	MDM2	Renal cancer (n=3 studies, n=1230 persons) <u>pooled</u> <u>results for</u> <u>GG</u> <u>genotype</u>	The results of our meta-analysis suggest an increased risk role of the MDM2 SNP T309G in renal cancer.		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection,

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR: 1.24 (1.05, 1.46), p=0.01 <u>pooled</u> <u>results for</u> <u>the</u> <u>recessive</u> <u>genetic</u> <u>model</u> OR: 1.37 (1.02, 1.83), p=0.04 <u>pooled</u> <u>results for</u> <u>dominant</u> <u>model</u> <u>contrast</u> OR: 1.30 (1.00, 1.68), p=0.05			no risk of bias assessment)
microRNA									

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
Zhang, 2018, Scientific Reports	Systematic review with meta-analysis	n= 13 publications (including 29 case-control studies) search up to August 31, 2016 Asian, African, Caucasian	We performed an update meta-analysis at the aim of precisely verifying the relationship between genetic polymorphisms in miRNAs and urological neoplasms risk.	<u>microRNA A-146a rs2910164</u> 3,647 cases 4,413 controls <u>miR-499 rs3746444</u> polymorphism 2,797 cases 2,941 controls <u>microRNA A-196a2 rs11614913</u> 4,963 cases	polymorphisms in microRNAs	rs11614913 (n=3 studies, random effect models) <u>B vs. A</u> OR 1.002 (0.739–1.358) <u>BA vs. AA</u> OR 1.130 (0.814–1.569) <u>BA + BB vs. AA</u> OR 1.084 (0.737–1.596) <u>BB vs. AA</u>	Although for rs11614913 and rs3746444 polymorphisms, overall analyses suggested negative results, for rs11614913 polymorphism, when subgroup analysis was conducted by cancer type, a significantly decreased risk of renal cell cancer was identified in recessive model.		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
				5,066 controls		OR 0.878 (0.522– 1.478) <u>BB vs. BA + AA</u> OR 0.778 (0.549– 1.103) rs2910164 (n=2 studies, random effect models) <u>B vs. A</u> OR 1.050 (0.886– 1.243) <u>BA vs. AA</u> OR 0.899 (0.663– 1.218) <u>BA + BB vs. AA</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 0.964 (0.722– 1.286) <u>BB vs. AA</u> OR 1.177 (0.806– 1.720) <u>BB vs. BA + AA</u> OR 1.156 (0.891– 1.502) rs3746444 (n=2 studies, random effect models) <u>B vs. A</u> OR 1.056 (0.814– 1.370) <u>BA vs. AA</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.069 (0.794– 1.439) <u>BA + BB vs. AA</u> OR 1.080 (0.779– 1.495) <u>BB vs. AA</u> OR 1.113 (0.594– 2.087) <u>BB vs. BA + AA</u> OR 1.035 (0.565– 1.895)			
Xu, 2013, PLoS ONE	Systematic review with meta-	n= 13 case- control studies	We conducted a meta- analysis to combine all of the	6501 cases 7571 controls	Pre-miR-27a rs895819A/G Polymorphisms	RCC (n= 1 study, 594 cases/600 controls) <u>AG vs. AA</u>	This meta-analysis suggests that the pre- miR-27a rs895819 polymorphism may contribute to the		2+ (no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
	analysis	search up to March 2013 Asia, Europe	available studies and validate whether the miR-27a A/G polymorphism contributes to the risks of cancers			OR 0.70 (0.55-0.89) p=0.004 <u>GG vs. AA</u> OR 0.81 (0.53-1.24) p=0.336 <u>AG/GG vs. AA</u> OR 0.72 (0.57-0.9) p=0.004 <u>GG vs. AA/AG</u> OR 0.95 (0.62-1.43) p=0.79 <u>G vs. A</u> OR 0.81 (0.67-0.97) p=0.019	susceptibilities of some specific-type of cancers, including breast cancer, renal cell cancer, nasopharyngeal cancer and digestive tract cancers, as well as the susceptibilities of cancers in Caucasians to some extent		
MiTF									

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
Guhan, 2020, Scientific Reports	Systematic review with meta-analysis	n= 9 case-control studies search up February 25, 2020	We perform a systematic review and meta-analysis of the published data as a backdrop to a whole-exome sequence-based characterization of MITF(E318K) risk for various cancers in sporadic populations from the TCGA database and genetically-enriched patient populations.	n= 331 with MITF(E318K) n= 26228 without MITF(E318K)	MITF(E318K)	TCGA kidney/papillary clear cell carcinoma (n=123 samples) OR 1.44 (0.14–7.77) p=0.507	In our analysis of RCC, pancreatic cancer, pheochromocytoma/paraganglioma cohorts, there does not appear to be a strong risk of primary cancer conferred by MITF(E318K).		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection and data collection, no risk of bias assessment, less information about the included studies)
MMP									

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
Meng, 2018, Pathology, Research & Practice	Systematic review with meta-analysis	n= 8 case-control studies search up to August 2018 African, Asian, Caucasian	we performed this meta-analysis, aim to shed some light on the genetic associations of MMP-9 polymorphisms with urinary cancer susceptibility through incorporating all eligible studies	n= 1 study with RCC patients (Asian population)	MMP-9	In-silico results indicated that the expression of MMP-9 in cancer tissue was higher than that in normal tissue in kidney renal clear cell carcinoma (TPM=7.43 vs. 1.61, $P < 0.001$), kidney renal papillary cell carcinoma (TPM=5.52 vs. 1.74, $P=0.002$) No significant	Our meta-analysis draws a comprehensive conclusion that MMP-9 polymorphism conferred no significant risk to the susceptibility of prostate cancer, bladder cancer and renal cell carcinoma.		2++

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						effect of RCC, both to rs3918242 and rs17576 of MMP-9.			
Tao, 2015, Genetic Testing & Molecular Biomarkers	Systematic review with meta-analysis	n= 12 articles (including 26 case- control studies) search up to May 2015 Asian, Caucasian	In this report, we performed a meta- analysis of 12 publications to estimate the effect of eight polymorphisms.	For RCC studies (n=2): 255 cases 348 control	MMP1, 2, 3, 7, and 9 Gene Polymorphisms	RCC and MMP1 -1607 1G/2G polymorphism OR: 0.57 (0.39, 0.82) p=0.10	For the MMP1 -1607 1G/2G polymorphism, a negative association was identified for the 2G allele in bladder cancer (2G2G+2G1G vs. 1G1G: OR= 0.57, 95% CI = 0.36-0.93, pheterogeneity = 0.001) and renal cell carcinoma (2G1G vs. 1G1G: OR= 0.57, 95% CI = 0.39- 0.82, pheterogeneity = 0.567).		2+ (no risk of bias assessment)
MTHFR									
Zhou, 2019, Technology in Cancer	Systematic review with	n=12 case- control studies	In this meta- analysis, we investigated the association	n= 3 studies with MTHFR	·MTHFR ·VDR Interleukin-16	MTHFR (rs1801133) <u>T vs. C</u>	The MTHFR rs1801133 (T allele as well as TT and CC genotypes)	serious heterogeneity (I²≥75%)	2+ (no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
Research & Treatment	meta-analysis	search up to July 1, 2017 Asian, Caucasian	of MTHFR, VDR, and interleukin-16 gene polymorphisms with the risk of renal cell carcinoma.	n= 6 studies with VDR n=3 studies with Interleukin-16		OR: 0.96 (95% CI 0.66 vs. 1.41) p=0.84 <u>TT vs. CT+CC</u> OR: 1.00 (95% CI 0.77 vs. 1.31) p=0.98 <u>CC vs. CT+TT</u> OR: 1.00 (95% CI 0.62 vs. 1.61) p=1.00	and rs1801131 (C allele as well as CC and AA genotypes) were not associated with renal cell carcinoma risk.	for T vs. C and CC vs. CT+TT	t, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection)
NQO1 Pro187Ser									
Zhang, 2015, Cancer Investigation	Systematic review with meta-	n= 22 case-control studies America, Africa,	We performed a meta-analysis of 22 publications and aimed to reevaluate the	<u>RCC (n=2 studies)</u> 304 cases	NQO1 Pro187Ser polymorphism	RCC <u>Ser/Ser vs. Pro/Pro</u> OR 1.81 (0.81–4.03)	The stratification analysis suggested that the association was more evident in studies with bladder cancer, prostate cancer, renal		2++

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
	analys is	Asia, Europe search date: April 8, 2014	effect of NQO1 Pro187Ser polymorphism on the risk of urinary system cancer.	470 controls		<u>Pro/Ser vs. Pro/Pro</u> OR 1.41 (1.03–1.94) <u>Ser/Ser vs. (Pro/Ser + Pro/Pro)</u> OR 1.65 (0.75–3.66) <u>(Pro/Ser + Ser/Ser) vs. Pro/Pro</u> OR 1.45 (1.07–1.97) <u>Ser vs. Pro</u> OR 1.39 (1.07–1.80)	cell carcinoma, Caucasians, Asians and hospital-based controls.		
RASSF1A									

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
Huang, 2016, Genetics & Molecular Research	Systematic review with meta-analysis	n= 13 case-control studies up to December 2014 America, Asia, Europe	We performed a meta-analysis of data obtained from published studies regarding RASSF1A promoter methylation in patients with renal cell carcinomas.	n=765 renal tumors	RASSF1A promoter methylation	RASSF1A promoter and RCC (n=13) OR: 19.35, 95%CI = 9.57-39.13, P < 0.001 RASSF1A promoter methylation status and clinical tumor stage (n=5) OR = 1.89, 95%CI = 1.00-3.56, P = 0.051 RASSF1A promoter methylation status and	This study showed that RASSF1A promoter methylation could be utilized to predict renal cell cancer prognosis.		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						cancer grade (n=4) OR = 3.32, 95%CI = 1.55-7.12, P = 0.001			
TNF-α									
Cai, 2015, Genetics & Molecular Research	Systematic review with meta-analysis	n=39 case-control studies 1996-2015 Africa-American, Asian, Caucasian, Mixed	We conducted this meta-analysis to provide a comprehensive assessment of the associations between the TNF- α 308G/A polymorphism and the risk of urogenital cancer.	n=11613 cases n=12542 controls	TNF- α 308G/A polymorphism	TNF-α 308G/A polymorphism and renal cancer (n=1 study, n=131 persons) <u>AA vs. GG</u> OR: 2.47 (0.15,40.64) p= 0.527 <u>GA vs. GG</u>	In the subgroup analysis for different cancer types, significant associations were found in cervical cancer and urothelial carcinoma, while our meta-analysis indicated that there were no significant associations between the TNF- α 308G/A polymorphism and prostate, bladder, or renal cancers.		2+ (no risk of bias assessment)

Referenz	Studie n- desig n	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						OR: 1.39 (0.38,5.04) p= 0.619 <u>AA + GA vs. GG</u> OR: 1.39 (0.38,5.04) p= 0.619 <u>AA vs. GA + GG</u> 2.39 (0.15,39.28) p=0.541 <u>A vs. G</u> OR: 1.37 (0.39,4.81) p= 0.626			
VDR									
Zhou, 2019, Technology in Cancer	Systematic review with	n=12 case- control studies	In this meta- analysis, we investigated the association	n= 3 studies with MTHFR	·MTHFR ·VDR Interleukin-16	VDR <u>f vs. F</u>	The VDR Fok1 allele and genotype were not associated with the risk of renal cell carcinoma.	further results for ethnicity	2+ (no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
Research & Treatment	meta-analysis	search up to July 1, 2017 Asian, Caucasian	of MTHFR, VDR, and interleukin-16 gene polymorphisms with the risk of renal cell carcinoma.	n= 6 studies with VDR n=3 studies with Interleukin-16		OR: 1.05 (95% CI 0.85 vs. 1.29) p=0.64 <u>ff vs. Ff+FF</u> OR: 0.99 (95% CI 0.83 vs. 1.18) p=0.9 <u>FF vs. Ff+ff</u> OR: 0.91 (95% CI 0.66 vs. 1.26) p=0.57	In Asian population, FF genotype was associated with the risk of renal cell carcinoma, but F allele and ff genotype were not. Furthermore, VDR BsmI f allele as well as ff and FF genotypes were not associated with the risk of renal cell carcinoma in Caucasians.	in table 4 serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for FF vs. Ff+ff	t, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection)
Lin, 2018, Journal of Cancer Research & Therapeutics	Systematic review with meta-analysis	n= 9 case-control studies search up to May 2016 Asian, Caucasian	This meta-analysis was conducted to assess the association of VDR Apal (rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI		Vitamin D receptor gene polymorphism	Apal <u>A vs. a (n=2, Asian)</u> OR 1.41 (1.15-1.72), p= 0.0007	Apal gene polymorphism and FokI FF genotype were associated with RCC susceptibility in Asians.	further results for ethnicity in table 2 no information about	2+ (only one database used, no information if efforts were made to minimise error in the

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
			(rs731236), and FokI (rs2228570) gene polymorphisms with RCC risk.			<u>AA vs. Aa+aa (n=2, Asian)</u> OR 2.25 (1.41-3.60), p= 0.0007 <u>aa vs. Aa+AA (n=2, Asian)</u> OR 0.72 (0.55-0.94), p= 0.01 Bsml <u>B vs. b (n=4, overall)</u> OR 0.88 (0.67-1.16), p=0.38 <u>BB versus Bb+bb (n=4, overall)</u>		cases and controls serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for bb vs. Bb+BB, t vs. T, TT vs. TT+tt, f vs. F and FF vs. Ff+ff	study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						OR 0.83 (0.65-1.05), p=0.12 <u>bb versus</u> <u>Bb+BB (n=4,</u> <u>overall)</u> OR 1.21 (0.79-1.85), p=0.37 TaqI <u>t versus T</u> <u>(n=4,</u> <u>overall)</u> OR 0.86 (0.59-1.26), p=0.44 <u>tt versus</u> <u>Tt+TT (n=4,</u> <u>overall)</u> OR 0.84 (0.64-1.10), p=0.2			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>TT versus Tt+tt (n=4, overall)</u> OR 1.16 (0.75-1.78), p=0.5 Fok1 <u>f versus F (n=4, overall)</u> OR 1.05 (0.85-1.29), p=0.64 <u>ff versus Ff+FF (n=4, overall)</u> OR 0.99 (0.83-1.18), p=0.90 <u>FF versus Ff+ff (n=4, overall)</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 0.91 (0.66-1.26) p=0.57			
Meng, 2014, Tumour Biology	Systematic review with meta-analysis	n= 9 case-control studies search up to September 2013 America, Asian, Europe	Perform a metaanalysis of all published studies on the association between the three most studied VDR polymorphisms (FokI, BsmI, and TaqI) and RCC.	N=3,611 subjects (1,510 cases, 2,101 controls)	VDR polymorphisms	Overall population FokI <u>f vs F</u> OR 1.059 (0.787– 1.425) p=0.705 <u>ff vs FF</u> OR 1.093 (0.666– 1.793) p=0.726 <u>Ff vs FF</u> OR 1.071 (0.703– 1.630) p=0.750 <u>ff vs FF+Ff</u>	The VDR BsmI polymorphism was not found to be associated with renal cell carcinoma risk, although subgroup analysis revealed a significant association with renal cell carcinoma risk in Asians (b vs B OR=1.479, 95%CI=1.171–1.869, P=0.001 and bb vs BB OR=2.608, 95 % CI=1.529–4.449, P=0.001). No significant association was found between renal cell carcinoma risk and	Further results for ethnicity (Asian) in table 2 serious heterogeneity (I ² ≥75%) for f vs F, Ff vs FF, Ff+Ff vs FF, b vs B, bb vs BB, bb vs BB+Bb, t vs T, Tt vs TT and	2+ (no risk of bias assessment, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.019 (0.800– 1.297) p=0.879 <u>Ff+Ff vs FF</u> OR 1.082 (0.697– 1.679) p=0.727 BsmI <u>b vs B</u> OR 1.239 (0.916– 1.676) p=0.165 <u>bb vs BB</u> OR 1.684 (0.786– 3.606) p=0.180 <u>Bb vs BB</u> OR 1.100 (0.851–	either FokI or TaqI polymorphisms in different models and populations.	tt+TT vs TT	

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						1.422) p=0.468 <u>bb vs BB+Bb</u> OR 1.411 (0.834- 2.387) p=0.199 <u>bb+Bb vs BB</u> OR 1.209 (0.947- 1.543) p=0.127 TaqI <u>t vs T</u> OR 0.742 (0.464- 1.186) p=0.213 <u>tt vs TT</u> OR 0.730 (0.361-			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						1.478) p=0.382 <u>Tt vs TT</u> OR 0.766 (0.456– 1.287) p=0.314 <u>tt vs TT+Tt</u> OR 0.849 (0.644– 1.118) p=0.243 <u>tt+TT vs TT</u> OR 0.733 (0.429– 1.253) p=0.256			
Ou, 2014, Neuroendocri- nology Letters	Systematic review with meta-	n= 5 case- control studies	This study was conducted to evaluate the relationship between VDR Apal		vitamin D receptor gene polymorphism	Apal <u>A vs. a (n=3, Asian)</u>	The Apal AA genotype, BsmI BB genotype, FokI f allele, and FokI FF genotype were associated with the risk	further results for ethnicity in table 2	2+ (no informatio- n if efforts were made to

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
	analysis	search up to March 2014 America, Asia, Europe	(rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), and FokI (rs2228570) gene polymorphism and the risk of renal cell carcinoma using meta-analysis method.			OR 1.27 (0.90-1.80), p= 0.18 <u>AA vs. Aa+aa (n=3, Asian)</u> OR 2.59 (1.21-5.55), p= 0.01 <u>aa vs. Aa+AA (n=2, Asian)</u> OR 0.96 (0.60-1.54), p= 0.88 BsmI <u>B vs. b (n=3, overall)</u> OR 0.81 (0.60-1.09), p=0.17	of renal cell carcinoma in Asians.	no information about cases and controls serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for bb vs. Bb+BB, t vs. T, TT vs. TT+tt, f vs. F and FF vs. Ff+ff	minimise error in the study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						<u>BB versus Bb+bb (n=3, overall)</u> OR 0.83 (0.65-1.05), p=0.12 <u>bb versus Bb+BB (n=3, overall)</u> OR 1.41 (0.83-2.39), p=0.2 TaqI <u>t versus T (n=3, overall)</u> OR 0.74 (0.46-1.19), p=0.21 <u>tt versus Tt+TT (n=3, overall)</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						OR 0.84 (0.64-1.10), p=0.2 <u>TT versus</u> <u>Tt+tt (n=3,</u> <u>overall)</u> OR 1.36 (0.8-2.33), p=0.26 Fok1 <u>f versus F</u> <u>(n=3,</u> <u>overall)</u> OR 1.06 (0.79-1.43), p=0.7 <u>ff versus</u> <u>Ff+FF (n=3,</u> <u>overall)</u> OR 1 (0.82- 1.22), p=1			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>FF versus Ff+ff (n=4, overall)</u> OR 0.92 (0.6-1.44) p=0.73			
VEGF									
Song, 2018, Gene	Systematic review with meta-analysis	n= 15 case-control studies 2000-2018 America, Asia, Europe	The aim of this study was to determine whether this polymorphism is a risk factor for susceptibility to urologic neoplasms by conducting a meta-analysis	n= 11204 persons	VEGF rs699947 polymorphism	Renal Cell Carcinoma (n=6 studies) <u>AA+CA vs. CC</u> OR 1.33(1.09-1.63) <u>AA vs. CA+CC</u> OR 1.39(1.16-1.67) <u>AA vs. CC</u>	Our study showed evidence that the VEGF rs699947 polymorphism was obviously associated with an increased risk of bladder cancer and renal cell carcinoma, particularly in Asian population, while no significant association was observed in overall urologic neoplasms		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection and risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.61(1.32-1.97) <u>AC vs. CC</u> OR 1.27(1.03-1.57) <u>A-allele vs. C-allele</u> OR 1.25(1.11-1.42)			
Gong, 2017, Oncotarget	Systematic review with meta-analysis	n= 8 case-control studies Search date: June 5, 2016 Asian, Caucasian	We examine the association between VEGF polymorphisms and RCC risk, we performed a meta-analysis of all eligible published data up to June 5, 2016.	<u>rs3025039</u> 1,445 cases 2,337 controls <u>rs699947</u> 1,397 cases	VEGF - polymorphism	rs3025039 <u>TT vs. CC</u> OR 1.38, (95% CI=1.11-1.72, p=0.004) <u>TT vs. CT+CC</u>	Our meta-analysis indicates that the +936C/T and -2578C/A polymorphisms of VEGF are associated with an increased risk for renal cell carcinoma.		2++

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
				2,094 controls <u>rs10434</u> 918 cases 1330 controls <u>rs83306</u> <u>1</u> 677 cases 1299 controls <u>rs20109</u> <u>63</u> 1,038 cases 1,716 controls <u>rs20109</u> <u>63</u>		OR=1.28 (95% CIs=1.04- 1.57, P=0.019) <u>TT+CT vs. CC</u> OR=1.21 (95% CIs=1.05- 1.39, P=0.010) <u>T vs. C</u> OR=1.20 (95% CIs=1.07- 1.34, P=0.001) <u>CT vs. CC</u> OR=1.17 (95% CIs=1.00- 1.37, P=0.056)			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
				262 cases 477 controls <u>rs1570360</u> 373 cases 516 controls		rs699947 <u>AA vs. CC</u> OR=1.69 (95% CIs=1.37- 2.07, P=0.000) <u>AA vs.</u> <u>CA+CC</u> OR=1.43 (95% CIs=1.19- 1.73, P=0.000) <u>AA+CA vs.</u> <u>CC</u> OR=1.39 (95% CIs=1.21- 1.61, P=0.000) <u>CA vs. CC</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR=1.31 (95% CIs=1.12- 1.52, P=0.001) <u>A vs. C</u> OR=1.31 (95% CIs=1.19- 1.45, P=0.000) rs10434, rs833061, rs2010963, rs2010963, rs1570360 no significant associations were found			
Hou, 2017, Oncotarget	Systematic review with	n= 9 case- control studies	We conducted the present systematic review and	<u>rs2010963</u>	<u>VEGF</u> ·rs2010963 ·rs3025039	rs2010963 (n=7 studies)	Our meta-analysis suggests that three SNP (rs2010963, rs3025039 and rs699947) in VEGF	further results for ethnicity	2+ (no information if efforts

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
	meta- analys is	search up to 2016 Asia, Europe	meta-analysis to better understand the effects of VEGF rs2010963, rs3025039 and rs699947 polymorphisms on RCC susceptibility.	2315 cases 3552 controls <u>rs3025039</u> 1636 cases 2711 controls <u>rs699947</u> 1588 cases 2470 controls	rs699947	<u>G vs. C</u> OR = 0.92; 95%CI = 0.82-1.02; P = 0.1 <u>GG vs. CC</u> OR = 0.85; 95%CI = 0.69-1.04; P = 0.11 <u>GG vs. GC</u> OR = 0.86; 95%CI = 0.76-0.97; P = 0.01 <u>GC vs. CC</u> OR = 0.97; 95%CI = 0.84-1.12; P = 0.72 <u>GG+GC vs. CC</u>	are associated with RCC susceptibility especially in the Asian population. These single-nucleotide polymorphisms in VEGF may be biomarkers for clinical evaluation.	in table 2	were made to minimise error in the study selection and risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						OR = 0.92; 95%CI = 0.80-1.06; P = 0.24 <u>GG vs. GC+CC</u> OR = 0.85; 95%CI = 0.75-0.97; P = 0.01 rs3025039 (n= 7 studies) <u>C vs. T</u> OR = 0.88; 95%CI = 0.76 - 1.01; P =0.06 <u>CC vs. TT</u> OR = 0.75; 95%CI = 0.57- 0.99; P =0.04			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>CC vs. CT</u> OR = 0.90; 95%CI = 0.76- 1.06; P =0.21 <u>CT vs. TT</u> OR = 0.89; 95%CI = 0.71- 1.11; P =0.29 <u>CC+CT vs. TT</u> OR = 0.79; 95%CI = 0.65-0.97; P = 0.02 <u>CC vs. CT+TT</u> OR = 0.87; 95%CI = 0.73-1.04; P = 0.13			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						rs699947 (n= 6 studies) <u>A vs. C</u> OR = 1.25; 95%CI = 1.11-1.42; P < 0.01 <u>AA vs. CC</u> OR = 1.61; 95%CI = 1.32-1.97; P < 0.01 <u>AA vs. AC</u> OR = 1.23; 95%CI = 1.02-1.5; P =0.03 <u>AC vs. CC</u> OR = 1.27; 95%CI = 1.03-1.57; P =0.03			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						<u>AA+AC vs. CC</u> OR = 1.33; 95%CI = 1.09-1.563; P < 0.01 <u>AA vs. AC+CC</u> OR = 1.39; 95%CI = 1.16-1.67; P < 0.01			
Tang, 2017, Oncotarget	Systematic review with meta-analysis	n= 14 case-control studies published until 2016 Asian, Caucasian	We performed a systemic review and an updated meta-analysis including all eligible case-control studies to investigate whether VEGF polymorphisms were associated	n= 8275 persons	VEGF polymorphisms	VEGF - 2578C/A (1588 cases, 2470 controls) <u>A vs C</u> OR 1.30 [1.18, 1.43] <u>AA vs CC</u>	The results of the current meta-analysis indicated that VEGF - 2578C/A, +936C/T, +405 G/C polymorphisms were associated with an elevated susceptibility to RCC, indicating that these three polymorphisms might be risk factors for RCC, especially in Asian	serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) for C vs. T, CC vs. TT, CC+TC vs. TT and CC vs. TC+TT	2+ (no information if efforts were made to minimise error in the study selection and risk of bias)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
			with the risk and prognosis of RCC.			OR 1.60 [1.31, 1.96] <u>CA vs CC</u> OR 1.24 [1.08, 1.43] <u>AA+CA vs CC</u> OR 1.31 [1.15, 1.50] <u>AA vs CA+CC</u> OR 1.39 [1.16, 1.67] VEGF +936C/T (1636 cases, 2712 controls) <u>T vs C</u> OR 1.16 [1.05, 1.29] <u>TT vs CC</u>	populations. Moreover, VEGF -1154G/A and -634C/G polymorphisms were found significantly associated with poor prognosis of RCC and might become a predicted biomarker in the future.		assessment, bias not addressed in the synthesis)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.33 [1.08, 1.65] <u>CT vs CC</u> OR 1.13 [0.97, 1.30] <u>TT+CT vs CC</u> OR 1.16 [1.02, 1.33] <u>TT vs CT+CC</u> OR 1.25 [1.02, 1.52] VEGF +1612G/A (1184 cases, 1862 controls) <u>A vs G</u> OR 1.08 [1.00, 1.17] <u>AA vs GG</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.33 [1.02, 1.74] <u>GA vs GG</u> OR 1.09 [0.93, 1.27] <u>AA+GA vs GG</u> OR 1.12 [0.96, 1.30] <u>AA vs GA+GG</u> OR 1.27 [0.99, 1.64] VEGF - 634G/C (1229 cases, 2092 controls) <u>C vs G</u> OR 1.11 [1.00, 1.23] <u>CC vs GG</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.22 [0.99, 1.51] <u>GC vs GG</u> OR 1.13 [0.96, 1.32] <u>CC+GC vs GG</u> OR 1.15 [0.99, 1.33] <u>CC vs GC+GG</u> OR 1.14 [0.94, 1.38] VEGF +460T/C (677 cases, 1299 controls) <u>C vs T</u> OR 0.92 [0.58, 1.46] <u>CC vs TT</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
						OR 0.88 [0.38, 2.01] <u>TC vs TT</u> OR 1.12 [0.89, 1.41] <u>CC+TC vs</u> <u>TT</u> OR 0.98 [0.61, 1.58] <u>CC vs</u> <u>TC+TT</u> OR 1.10 [0.87, 1.39] VEGF +405 G/C (1086 cases, 1460 controls) <u>C vs G</u> OR 1.18 [1.05,1.33] <u>CC vs GG</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.35 [1.06,1.72] <u>GC vs GG</u> OR 1.25 [1.05,1.48] <u>CC+GC vs GG</u> OR 1.27 [1.08,1.49] <u>CC vs GC+GG</u> OR 1.06 [0.84,1.33] VEGF - 1154G/A (564 cases, 892 controls) <u>A vs G</u> OR 1.04 [0.88,1.24] <u>AA vs GG</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR 1.07 [0.73,1.57] <u>GA vs GG</u> OR 1.06 [0.84,1.35] <u>AA+GA vs GG</u> OR 1.06 [0.84,1.32] <u>AA vs GA+GG</u> OR 1.04 [0.72,1.51]			
XRCC6									
Jia, 2015, Medicine	Systematic review with meta-analysis	n= 20 case-control studies Asia, Europa up to May 23rd 2014	We carried out a meta-analysis on all updated published case-control studies to estimate the	n= 6267 cases n= 7536 controls	XRCC6 Polymorphisms	XRCC6 rs2267437 Polymorphism and renal cell carcinoma (n=2 studies,	The rs2267437 polymorphism was associated with a significant increase in risks of overall cancers, breast		2+ (no information if efforts were made to minimise error in the

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
			overall tumor risk of XRCC6 polymorphisms in Asian and European population and to investigate heterogeneity between the individual studies as well as the existence of potential publication bias. The results provided evidences that the SNPs in XRCC6 promoter region			n=1915 persons) <u>G vs. C</u> OR: 1.30 (1.09–1.54) p=0.004 <u>GG vs. CC</u> OR: 1.49 (0.84–2.67) p=0.176 <u>CG vs. CC</u> OR: 1.36 (1.10–1.68) p=0.005 <u>GG/CG vs. CC</u> 1.37 (1.12–1.68) p=0.003 <u>GG vs. CC/CG</u>	cancer, renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma, and it could increase the cancer risk in Asian population. The rs5751129 polymorphism could increase the cancer risk in overall cancers. The rs132770 polymorphism was associated with the increased renal cell carcinoma risk.		study selection, no risk of bias assessment)

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmal e	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerk- ungen	LoE/ RoB
			might associate with the cancer risks, while SNPs in the XRCC6 intron might not			OR: 1.34 (0.75–2.40) p=0.318 XRCC6 rs132770 Polymorphi smand renal cell carcinoma (n=2 studies, n=1915 persons) <u>G vs. A</u> OR: 1.40 (1.08–1.80) p=0.011 <u>GG vs. AA</u> OR: 1.37 (0.65–2.92) p=0.410 <u>AG vs. AA</u>			

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
						OR: 1.15 (0.52–2.54) p=0.738 <u>GG/AG vs. AA</u> OR: 1.34 (0.63–2.84) p=0.441 <u>GG vs. AA/AG</u> OR: 1.44 (1.08–1.90) p= 0.012			
Sonstiges									
Charlestown, 2012, Journal of Gastrointestinal Surgery	Systematic review with meta-analysis	n=10 studies 1996-2012	This article aims to describe the current knowledge of pancreatic manifestations	n=1142 patients with von Hippel-Lindau	·Pancreatic lesions ·True cyst(s) only ·simple cysts or serous cystadenomas	<u>Pancreatic lesions</u> 252/420 (60%) <u>True cyst(s) only</u>	This review highlights the wide spectrum and high prevalence of pancreatic lesions in vHL. Simple cysts and simple cysts or serous cystadenomas are benign, but neuroendocrine tumors		2++

Referenz	Studien- design	Studien- charakter- istika	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Gen	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Bemerkungen	LoE/ RoB
			of vHL disease with regards to subtypes, prevalence, clinical characteristics, and management recommendations.		·neuroendocrine tumors	169/362 (47%) <u>Simple cysts or serous cystadenomas</u> 39/362 (11%) <u>Neuroendocrine tumors</u> 211/1,442 (15%) behaved malignantly: 27/1,442 (2%)	require careful observation due to their malignant potential.		

11.3. Ergebnisse der Interessenerklärungen

Tabelle 5: Ergebnisse der Interessenerklärungen 2023

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Amann, Kerstin	Nein	Nein	Novartis, Vifor, Otsuka, Bayer Vital , Böhlinger Ingelheim, Stadapharm	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGFN, Mitglied: Kuratorium für Dialyse und Transplantation (KfH)	/
Dr. Appold, Steffen	Nein	Nein	GHD Gesundheits-GmbH, GWT Dresden	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied des Bundesverbands deutscher Strahlentherapeuten, Mitglied: Vorstandsmitglied in der Sächsischen Krebsgesellschaft, Mitglied: Vorstandsmitglied Tumorzentrum Dresden , Mitglied: Mitglied der Ärztliche Stelle nach Strahlenschutzverordnung, Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie von Tumoren des Thorax, im HNO-Bereich und ZNS, urologische Tumore sowie Sarkome, Vertretung der Klinik im Universitäts KrebsCentrum Dresden	/
Prof. Dr. Bedke, Jens	Onkowissen	Astellas, BMS, Ipsen, Merck KgA, MSD, EUSA, EISAI, Pfizer, Roche, Janssen	Ipsen, Merck KgA, MSD, EISAI, Pfizer, Roche, Janssen, Astellas	Nein	MSD, Roche, Pfizer, Astellas, Exelixis, Seagen, Ipsen, BMS, Calithera	Nein	Mitglied: EAU RCC Guideline Panel Member	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Lothar	Nein	Nein	Nein	Nein	BMS	Nein	Mitglied: Mandatsträger der AIO und DGHO für S3 Leitlinie	Nicht-klarzelliges RCC COI: moderat: Enthaltung bei nicht-klarzelligem RCC
Prof. Dr. Bex, Axel	Eisai	Nein	Nein	Nein	Pfizer, Roche, BMS	Nein	Mitglied: EAU Nierenzellkarzinom leitlinie, Klinische Tätigkeit: Ich behandle Nierentumoren am NKL in Amsterdam	Neoadjuvante und adjuvante Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei neoadjuvanter und adjuvanter Therapie des NZK
PD Dr. Brehmer, Bernhard	Novartis, Pfizer, BMS, Eisai, Eusapharma	s.o.	Pfizer, Ipsen, Merck	Nein	Nein	Nein	Nein	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
Prof. Dr. Decker, Jochen	Synlab (s.o.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Molekulare Diagnostik COI: moderat: Enthaltung bei molekularer Diagnostik
Prof. Dr. Doehn, Christian	Nein	Apogepha, EUSA Pharm, MSD Sharp Dome GmbH, BMS GmbH, Merck Healthcare, Pfizer,	Tosoh, Amgen GmbH, Ipsen, Janssen-Cilag, Pfizer	Nein	Nein	Nein, Nein	Nein	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
Prof. Dr. Dürr, Hans Roland	Keine relevanten	Keine relevanten	Keine relevanten	Keine relevanten	Keine relevanten	Keine relevanten	Mitglied: DGOOC, DGOU, DGU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tumororthopädische Fragestellungen https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=durr-hr=date , Klinische Tätigkeit: Tumororthopädie, Chirurgie von Knochen- und Weichteilmetastasen beim NC.	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							www.tumororthopaedie.org, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine relevanten, Persönliche Beziehung: Keine	
PD Dr. Eichelberg, Christian	Nein, Nein, Nein	Nein	Apogepha	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, EAU, IAG-N, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medikamentöse Therapie Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, HOLEP, BPH , Klinische Tätigkeit: Oberarzt für Urologie, Leiter Uro-Onkologie incl. Tagesklinik, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehrtätigkeit an der Universität Regensburg APL Professur	Medikamentöse Therapie des NZK COI: gering: Limitierung der Leitungsfunktion
PD Dr. Fetscher, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	/
Dr. Follmann, Markus	Reviewer diverser Journals Gutachter für den G-BA bis 12.2022	nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE, Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren; QS Zyklus in der Onkologie, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren, Persönliche Beziehung: nein	/
Dr. Gauler, Thomas	Nein	Astra Zeneca, Onkowissen, Roche AG, BMS,	Astra Zeneca, Roche, BMS, Merck Serono, FomF, Ipsen, Amgen	Nein	Nein	Bayer AG	Mitglied: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom, Mitglied: CESAR/Prä- und klinische	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Merck Serono, Ipsen					Studien bei malignen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: CRISP/SCLC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen SCCHN, NSCLC, SCLC, RCC, Klinische Tätigkeit: Oberarzt in der Strahlentherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Projekt Connect / NSCLC Durvalumab	bei medikamentöser Therapie des NZK
Dr. Gehbauer, Gerald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BNHO, Vorsitzender Landesverband Bayern DGHO ASCO ESMO, Klinische Tätigkeit: Hämatologie und Onkologie	/
Prof. Dr. Golka, Klaus	Nein	Nein	der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin und verschiedenen Landesärztekammern für Fort-/Weiterbildung im Fach Arbeitsmedizin	Nein	Nein	Nein	Mitglied: nur einfaches Mitglied, nicht aktiv, Wissenschaftliche Tätigkeit: Toxoplasmose und Kognition, Querschnittlähmung und Harnblasentumoren, Risikofaktoren für Harnblasentumoren	/
Prof. Dr. Grünwald, Viktor	Apogepha, Astellas	AstraZeneca	Bayer, Cureteq, Gilead	BMS, Clin Sol, Cherry, CORE2ED, EISAI, EUSAPharm, Ipsen, Janssen-Cilag, Lilly, MerckSeron	Nein	Nein	Mitglied: AIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: DKG, Klinische Tätigkeit: ESMO, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ASCO	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				o, MSD, Nanobiotix, Onkowissen TV, Pfizer, Roche, ONO, Novartis, AAA				
Prof. Dr. Gschwend, Jürgen	Amgen, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Roche, Amgen	Nein	Janssen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, EAU, AUA, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Operative und medikamentöse Therapie urologischer Tumore, Klinische Tätigkeit: Operative und medikamentöse Therapie urologischer Tumore, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Intensivkurse Uroonkologie	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
Dr. Göckel-Beining, Bernt	keine	keine	Nein	Nein	keine	keine	Mitglied: Berufsverband der Deutschen Urologen, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Klinische Tätigkeit: Konservative Urologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	/
Prof. Dr. Hallscheidt, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	/
Prof. Dr. med. Hartmann, Arndt	BMS, MSD, Roche, AstraZeneca, Cepheid, Qiagen, Janssen	Roche, MSD, BMS, QUIP GmbH, Janssen	Roche, Novartis, BMS, MSD, AstraZeneca, Lilly	Roche, BMS, Janssen, Diaceutics, QUIP GmbH	Roche, Janssen, AstraZeneca, Roche, Phäon, Cepheid	Nein	Mitglied: Internationale Akademie für Pathologie (Vorstand), Weiterbildung von Pathologen Uropathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uropathologie, Referenzuathologie, Klinische Tätigkeit: Klinische	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit in der Pathologie	
Prof. Dr. Hörner-Rieber, Juliane	Fondation contre le Cancer, Belgium	Nein	ViewRay Inc , IntraOP Medical, ELEKTA Instrument AB, Pfizer Inc.	Nein	IntraOP Medical , Varian Medical Systems, Dietmar-Hopp-Stiftung, NCT Proof-of-Concept Trial Grant NCT Heidelberg, Deutsche Krebshilfe	Nein	Mitglied: Arbeitsgruppe Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Mitglied des Vorstands bis Anfang 2022, Mitglied: Arbeitsgruppe MR-geführte Strahlentherapie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Mitglied des Vorstands, Wissenschaftliche Tätigkeit: Stereotaktische Strahlentherapie, Radiochirurgie Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie des Mammakarzinoms, Klinische Tätigkeit: Stereotaktische Strahlentherapie, Radiochirurgie Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie, Klinische Tätigkeit: Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie des Mammakarzinoms	/
Dr. Dipl.-Psych. Ihrig, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: PSO, BAK (Bundesarbeitsgemeinschaft für Krebsberatungsstellen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Studiendurchführungen ohne finanzielle externe Finanzierung und Veröffentlichungen zu	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Psychoonkologie, Immuntherapie und urologischen Tumoren, Klinische Tätigkeit: Psychoonkologische Betreuung von onkologischen Patienten und Angehörigen	
PD Dr. Ivanyi, Philipp	Nein	BMS, Eisai, MSD, EUSA, Ipsen	BMS, Eisai, Pfizer, MSD	Nein	Nein, Nein, Eisai	Nein	Mitglied: Sprecher der IAGN-DKG	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
PD Dr. Johannsen, Manfred	keine	AstraZeneca, Merck, Apogepha, MSD, Ipsen, Bayer	BMS, Merck, AstraZeneca, Apogepha, Roche	keine	d-uo (Versorgungsforschung)	keine	Mitglied: Berliner Urologische Gesellschaft (Präsident 2020-2022) DGU (Mitglied AK Versorgungsforschung) DKG, Mitglied Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierentumore (IAGN) der DKG d-uo (Deutsche Uro-Onkologen, Stellvertretender Vorsitzender), Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
PD Dr. Jones, Jon	Nein	Nein	Fa. Merck	Nein	Nein	Nein	Mitglied: IAG-N	Medikamentöse Therapie des NZK COI: gering: Limitierung der Leitungsfunktion
Prof. Dr. Junker, Kerstin	Nein	Nein	IPSEN Pharma GmbH	Nein	IPSEN Pharma GmbH, iOMEDICO, AIO Studien GmbH	Novartis Pharma GmbH, Bayer AG	Mitglied: IAG-N: Mandatsträger S§ LL NZK, Mitglied: Netzwerk Nierenzelltumoren: Vorsitzende, Mitglied: DGU: Mitglied, Mitglied:	Medikamentöser Therapie des NZK COI: hoch: Ausschluss aus Beratungen zu

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							EAU: Vorsitzende Section ESUR, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenzelltumore: experimentelle und translationale Forschung	medikamentöser Therapie des NZK
Dr. Kirste, Simon	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO Fachgesellschaft	/
Prof. Dr. Klotz, Theodor	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	/
Dr. Knop, Ingo	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitskreis Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen DGU	/
Prof. Dr. Kotzerke, Jörg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Altpräsident	/
Krege, Susanne	Nein	Ipsen, BMS, Bayer, MSD, Merck Serono, ESAI	Solution Office, UroUpdate, Niedergelassenen Abend, Sanofi, Bayer, Astellas, Janssen-Cilag, Bostan Scientific, Roche, BMS, Ipsen, MSD, Nationales Blasen-Ca, Best of Europe, J. Eickeler, Takeda, Think wired Symposium Magdeburg, Streamed Up GmbH, Onkologischer AK Köln, Apogepha,	Springer-Verlag, Zuckschwerdt-Verlag, Solution Office, UroAktuell, Schwarzwald-Baar Klinik, UroLive, Janssen UroPanorama, Uro-Onko Hamm, Best of Europe,	BMS, SAKK	Nein	Mitglied: DKG, AUO, DGU, AKO	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Forum Onkologie Bonn, Urol Tumorzentrum Köln, medUpdate, Merck, Klinikum St. Georg					
Prof. Dr. med. Kristiansen, Glen	Nein	Nein	AstraZeneca GmbH "IQTIG Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, MSD Sharp Dohme GmbH, Solution akademie GmbH, Med publico GmbH, Jansen-Cilag GmbH, PathoTres Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Ärztliche Akademie für medizinische Fort- und Weiterbildung in Nordrhein Einrichtung der Ärztekammer Nordrhein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: 1.Universitätsklinikum Bonn (AöR), Institutsdirektor (UKB) 2.Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) 3.Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP) 4.Internationale Akademie für Pathologie (IAP) 5.Internationale Gesellschaft für Urologischen Pathologie (ISUP) 6.Europäisches Netzwerk für Uropathologie (ENUP) 7.Deutsche Prostatakarzinom Konsortium (DPKK) 8. Vorstand des Integrativen Darmzentrums Bonn / Rhein-Sieg e.V. (IDZB) , Klinische Tätigkeit: Klinische und Molekulare Pathologie	Medikamentöse Tumorthherapie COI: gering: Limitierung der Leitungsfunktion
Dr. Lackner, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitarbeiterin der DGU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematische Reviews zu onkologischen und nicht-onkologischen urologischen Themen	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dipl.Soz.Wis s. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	/
Maschek, Christiane	keine	Nein	Nein	keine	keine	keine	Mitglied: Dachverband für Technologen und Technologinnen, Analytiker und Analytikerinnen in der Medizin (DVTa e.V.) - Präsidentin, Wissenschaftliche Tätigkeit: pädagogische Arbeiten,, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MT-Schule Hannover, Ausbildung von Praxisanleitenden	/
Prof. Dr. med. Micke, Oliver	Nein	Nein	Merck	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AG Prio der DKG, BvDSt, DEGRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Seltene Tumoren, gutartige Erkrankungen, Komplementärmedizin	/
Prof. Dr. Moch, Holger	Bayer, MSD, Janssen, Johnson und Johnson, Amgen,	Visiopharm, PathAI	Astra Zeneca, Roche, TECAN	Nein	Roche	Nein	Mitglied: Editorial Board Standing Member WHO Blue Book Series 5th Edition, Wissenschaftliche Tätigkeit: Molecular Pathology of renal cancer, Klinische Tätigkeit: Urothologie, Persönliche Beziehung: Verwaltungsratsmitglied Spitalverbund St. Gallen, Schweiz	/
Prof. Dr. Müller, Roman-Ulrich	Alnylam, Stradoo	Alnylam	Forum für Medizinische Fortbildung	Nein	Fresenius Kabi, Otsuka, Brahms, BMBF, DFG, Ministry of Science North Rhine Westphalia	Bayer, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Roche, Santa Barbara Nutrients	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Mitglied: Deutsche Transplantationsgesellschaft, Mitglied: DGIM, Mitglied: ERA-EDTA, Mitglied: American Society of Nephrology, Wissenschaftliche Tätigkeit: hypoxia signaling, renal	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							tumor suppressors, Wissenschaftliche Tätigkeit: Member of the Scientific Advisory Board of Santa Barbara Nutrients, Klinische Tätigkeit: Center for Rare Kidney Diseases, Cologne, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: na, Persönliche Beziehung: na	
Dr. Nothacker, Monika	keine bezahlten Tätigkeiten	- Versorgungsforschungsprojekt INDiQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten - Vergütung wie angegeben - Steuergruppe Nationaler Krebsplan keine Vergütung, IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Netzwerk Universitätsmedizin, BMG, Netzwerk UNiversitätsmedizin 2.0, G-BA Innovationsfonds	nein	Mitglied: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Krebsgesellschaft (Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien und Leitlinienmethodik. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden), Qualitätsindikatoren, themenbezogene Reviews, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	/
Dr. Ost, Ekkehard	GKV, MD/MD Bund	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BDI, DGHO (nur Mitglied, keine Funktion)	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Paradies, Kerstin	Nein	AstraZeneca	AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied in der DKG e.V. Mitglied/ Vorstandssprecher KOK	Nebenwirkungen COI: gering: Limitierung der Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Pfannschmidt, Joachim	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Mitglied: Mitglied DGCH, Mitglied: Mitglied DGT, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung: Lungenemphysem, Lungenkarzinom, Lungenmetastasenchirurgie, Klinische Tätigkeit: Thoraxchirurgie	/
Prof. Dr. Protzel, Chris	keine	keine	keine	Nein	MSD MK 7902-012	Keine	Mitglied: DKG AUO Vorstand DGU AK Palliativmedizin ASORS , Wissenschaftliche Tätigkeit: Peniskarzinom, Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
PD Dr. Raida, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DKG, AGORS	/
Rath, Dagmar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	/
Rexer, Heidrun	Nein, Nein, Nein, Nein, Nein, Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DKG	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Roigas, Jan	Nein	Bayer, Merck, Ipsen	MSD, Roche, Fa. VersJO, Janssen, BMS, Merck, Fa. FOMF, Ipsen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Zweitmeinungsgeber Nierenzellkarzinom der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Vorstandsvorsitzender Stiftung Urologische Forschung, Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., Mitglied: Mitglied der Berliner Krebsgesellschaft e.V., Mitglied: Mitglied der Europäischen Urologischen Vereinigung (EAU), Wissenschaftliche Tätigkeit: entfällt, Klinische Tätigkeit: operative und medikamentöse Therapie urologischer Krebserkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: entfällt, Persönliche Beziehung: entfällt	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
Prof. Dr. med. Schenck, Marcus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, Mitglied: BDU, Mitglied: DEGUM	/
Prof. Dr. Scheulen, Max	keine	keine	keine	keine	Nein	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	/
Schuster, Wolfgang	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	/
Prof. Dr. Seliger, Barbara	BMBF , Nein	HZDR	MERCK, Fraunhofer Institut	Dr. Kroeger Prof. Hartmann	GBG Celgene, Arndt Hartmann	/	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI) Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), Wissenschaftliche Tätigkeit:	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							DFG, Wilhelm Sander-Stiftung, BMBF, GIF, Mildred Scheel-Stiftung, DAAD, Klinische Tätigkeit: Klinisch theoretisch tätig, Biomarkeranalysen, Immunomonitoring, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: TIMO, DFG Antrag, Persönliche Beziehung: /	
Prof. Dr. med. Siemer, Stefan	Intuitive Surgical	EUSA Pharm, BMS, Merck, Pfizer, MSD, APOGEPHA, IPSEN	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, Mitglied: IAGN, Mitglied: EAU, Mitglied: SWDGU, Mitglied: DGRU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urol Onkologie, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderurologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantation, Klinische Tätigkeit: Urol Onkologie, Klinische Tätigkeit: Kinderurologie, Klinische Tätigkeit: Transplantation	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
Prof. Dr. Staehler, Michael	Nein	Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, Bayer, Roche, Aveo, EUSAPharm, Astellas, Ipsen, Exelixis, Pelloton, Eisai, BMS, MSD, Apogepha	Pfizer, GlaxoSmithKline, AVEO, Novartis, Bayer, EUSAPharm, Astellas, Ipsen, Exelixis, Pelloton, Eisai, BMS, MSD, Apogepha	Nein	Pfizer, GlaxoSmithKline, AVEO, BMS, Novartis, Bayer, Roche/Genentech, Immatics, Willex, Ipsen, Exelixis, Eisai	Nein	Mitglied: DGU, ESMO, AUA; ASCO, DGFIT, BÖUG Lebenshaus, Lebensmut, KCCure, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenzellkarzinom, Klinische Tätigkeit: Urologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: LMU München	Keine Angabe COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK
Prof. Dr. Steiner, Thomas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Ausschussmitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Vorsitzender der Vereinigung Mitteldeutscher Urologen e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Themen Prostata- und Nierenzellkarzinom, Klinische	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Uroonkologie, Leiter Prostatakarzinomzentrum + Uroonkologisches Zentrum (+ Entitäten Niere / Harnblase)	
Dr. Stoll, Christoph	-	-	Deutsche Krebsgesellschaft und Techniker Krankenkasse	Nein	AG PRIO	-	Mitglied: DKG PRIO Mandatsträger (Leber, follik. Lymphome, cutane Lymphome) Mitglied Zertifizierungskommission Uroonkologische Zentren, hämatologische Zentren , Wissenschaftliche Tätigkeit: Rehabilitationsmedizin Komplementärmedizin in der Onkologie Supportivmedizin, Klinische Tätigkeit: Hämatologie/internistische Onkologie Rehabilitationsmedizin /Sozialmedizin Supportivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	/
Dr. med. Utzig, Martin	Nein	Nein	Institut für Qualität in der Onkologie (IGO) GmbH	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft, Entwicklung von Qualitätsindikatoren von S3-Leitlinien	/
Dr. Varga, Zoltan	Gutachter Landesärztekammer	Nein	VHS	Springer Verlag Thieme	Nein	Nein	Mitglied: Im Vorstand der Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targettherapie (DGFIT), Mitglied:	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Verlag			Mitglied Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (Deutsche Krebsgesellschaft) , Klinische Tätigkeit: Leiter Uroonkologisches Zentrum Leiter ASV Urologische Tumore	
Prof. Dr. med. Volkmer, Björn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berufverband Deutscher Urologe Europäische Gesellschaft für Urologie, American Urologic Association, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsche Gesellschaft für Andrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnblasenkarzinom, Harnableitung, Klinische Tätigkeit: Urologie, Uroonkologie	/
Wacker, Sandra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	/
Prof. Dr. Weikert, Steffen	Nein	Nein	BMS, Roche Pharma AG, Janssen-Cilag GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Ipsen, Richard Wolf GmbH, Novartis Pharma GmbH, Jenapharm, Lumenis GmbH, Astellas Pharma GmbH, Pierre Fabre GmbH, Takeda	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU AUO DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uronkologie Roboter-assistierte und minimal-invasive Operationstechnik, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie Roboter-assistierte und minimal-invasive Operationstechnik	Medikamentöse Therapie des NZK COI: gering: Limitierung der Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Pharma, Coloplast GmbH, Medac GmbH, Intuitive Surgical GmbH, Intuitive Surgical GmbH					
PD Dr. Welter, Stefan	KLS-Marin	Nein	Ethicon, AstraZeneca	Nein	Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie European Society of Thoracic Surgeons Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lung metastases Oncologic Surgery, Klinische Tätigkeit: Quality assessment Surgical tumor treatment	Metastasenchirurgie der Lunge COI: moderat: Enthaltung bei Metastasenchirurgie der Lunge
PD Dr. MBA Wesselmann, Simone	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Qualitätsindikatoren Qualitätssicherung Onkologie	/
Prof. Dr. med. Wittekind, Christian	Nein	Nein	ADT	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Kooptiertes Vorstandsmitglied des Bundesverbandes Deutscher Pathologen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bedeutung von Tumorklassifikationen insbesondere TNM-Klassifikation, Klinische Tätigkeit: Bedeutung von Tumorklassifikationen in der Pathologie	/
Dr. Wolff, Franziska	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	/

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Wunderlich, Heiko	Nein	MSD, BMS, Apogepha, Merck, Janssen	Nein	Nein	IPSEN Cabocare-Studie	Nein	Mitglied: Vorsitzender AK Urologische Onkologie Thüringen e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierentumor, Harnblasentumor, Klinische Tätigkeit: Chefarzt	Medikamentöse Therapie des NZK COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des NZK

11.4. Ergebnisse des Konsultationsverfahrens

11.4.1. Eingetroffene Kommentare zu Empfehlungen und deren Bearbeitung

Tabelle 6: Eingetroffene Kommentare zu Empfehlungen und deren Bearbeitung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	„Eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor pembrolizumab kann bei loigotop metastasierten Patienten mit dokumentiert stabiler Erkrankung nach Resektion von Primärtumor und Metastasen durchgeführt werden.“ Änderung: „Eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor pembrolizumab kann bei loigotop metastasierten Patienten mit dokumentiert stabiler Erkrankung nach Resektion von Primärtumor und Metastasen durchgeführt werden, sofern die Metastasierung innerhalb des ersten Jahres nach Nephrektomie stattfand.“	Zweifelsohne deckt der Text der Zulassung dies ab. Allerdings deckt die KN564 Studie nur die genannte Kohorte in den Änderungsvorschlägen ab; wie auch im Hintergrundtext geschrieben.	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.
3.2.5 / 3.3 Konsens basierte s Stateme nt	als Berufserkrankung anerkannt werden.	als Berufskrankheit anerkannt werden.	Berufskrankheit ist der formal korrekte Ausdruck, der auch im Hintergrundtext durchgängig verwendet wird.	Redaktionell angepasst

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
Kapitel 8, S. 135	8. 2. Bei synchron metastasierten Patienten mit einem guten Performance Status (ECOG 0-1) sollte der Primärtumor operativ entfernt werden.	Bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko sollte - wenn nicht Symptome ein anderes Vorgehen erzwingen - eine induktive kombinierte Systemtherapie, in Abhängigkeit vom Ansprechen gefolgt von einer sekundären zytoreduktiven Nephrektomie erfolgen. Bei asymptomatischen Patienten mit guter Prognose oder komplett resektablen Oligometastasen kann eine primäre zytoreduktive Nephrektomie oder eine sekundäre zytoreduktive Nephrektomie nach induktiver kombinierter Systemtherapie erfolgen.	Die Empfehlung 8. 2. steht im Widerspruch zu entsprechenden Empfehlungen aller anderen mir bekannten Nierentumorleitlinien. Sie stützt sich auf überholte Daten. Der Hintergrundtext nennt relevante Studien als nicht abgeschlossen (SURTIME, CARMENA), die seit Jahren publiziert sind. Die Empfehlung sollte an diejenige der EAU-Leitlinie 2024 (https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2024.pdf ; Empfehlungen angehängt) adaptiert werden. Für eine solche Leitlinienadaptation wäre keine systematische Literaturrecherche, jedoch eine erneute Abstimmung erforderlich. Anhang: jeweils Recommendations+strength rating: Do not perform cytoreductive nephrectomy (CN) in MSKCC poor-risk patients - strong; Do not perform immediate CN in intermediate-risk patients who have an asymptomatic synchronous primary tumour and require systemic therapy - weak; Start systemic therapy without CN in intermediate-risk patients who have an asymptomatic synchronous primary tumour and require systemic therapy - weak; Discuss delayed	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version 6.01 Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			CN with patients who derive clinical benefit from systemic therapy - weak; Perform immediate CN in patients with good performance status who do not require systemic therapy - weak; Perform immediate CN in patients with oligometastases when complete local treatment of the metastases can be achieved - weak.	
Empfehlung 9.6 /Seite 163	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.	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 signifikante Gesamtüberlebensdaten vor.	Es sind mittlerweile im New England Journal Daten zum Gesamtüberleben publiziert worden, die einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Pembrolizumab für die untersuchte Patientenkohorte zeigten: Siehe N Engl J Med 2024;390:1359-1371 In der protokoll-spezifisierten Interimsanalyse-3 der Keynote 564 mit einem medianen Follow-up von 57,2 Monaten wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben erreicht. Das Gesamtüberleben betrug nach 4 Jahren 91,2 vs 86,0 % für Pembrolizumab vs Placebo mit einer HR von 0,62 (95% CI 0,44-0,87; p=0,005), wobei der präspezifizierte p-Wert von 0.0072 unterschritten war. · Seite 1364, Figure 1B: Der Vorteil im Gesamtüberleben bestand ebenfalls in der protokoll-	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			präspezifizierten Subgruppe von Patienten mit einem intermediär-hohem und hohem Risiko (M0) für Pembrolizumab (HR = 0.63; 95% CI, 0.44-0,90).	
7.5 Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms 7.6 Evidenzbasierte Empfehlung /Seite 88	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll bei allen Risikogruppen eine der folgenden Kombinationstherapien eingesetzt werden: · Nivolumab plus Cabozantinib · Pembrolizumab plus Axitinib · Pembrolizumab plus Lenvatinib (alphabetische Reihenfolge) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll bei allen Risikogruppen eine der folgenden Kombinationstherapien eingesetzt werden: · Nivolumab plus Cabozantinib · Pembrolizumab plus Axitinib · Pembrolizumab plus Lenvatinib (alphabetische Reihenfolge)	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll bei allen Risikogruppen eine der folgenden Kombinationstherapien eingesetzt werden: · Nivolumab plus Cabozantinib · Pembrolizumab plus Axitinib · Pembrolizumab plus Lenvatinib (alphabetische Reihenfolge) Aufgrund des nicht eindeutigen OS-Vorteils dieser Kombinationen gegenüber Sunitinib in der günstigen Risikogruppe, können auch · Pazopanib · Sunitinib · Tivozanib (alphabetische Reihenfolge) als Alternativen in der Erstlinientherapie eingesetzt werden.	Kein signifikanter OS-Vorteil in der günstigen Risikogruppe bei diesen Kombinationstherapien: Keynote-426 (mFU 67m): Pembrolizumab + Axitinib: „Das mediane OS für Axitinib plus Pembrolizumab betrug 45,7 Monate (95% CI: 43,6 - NR) gegenüber 40,1 Monaten (95% CI: 34,3 - 44,2) für Sunitinib mit einem PFS-Vorteil (HR: 0,68, 95% CI: 0,58-0,80, p < 0. 0001), der sich in allen IMDC-Untergruppen für das PFS zeigte, während das OS zwischen Axitinib plus Pembrolizumab und Sunitinib in der günstigen Untergruppe ähnlich war (HR: 1,10, 95% CI: 0,79-1,54), mit einem OS-Vorteil in den IMDC-Gruppen mit mittlerem und schlechtem Risiko.“ EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2024 und Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. Journal of Clinical Oncology, 2023. 41: LBA4501. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4501 CheckMate	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			9ER (mFU 55m): Nivolumab + Cabozantinib: Kein signifikanter OS-Vorteil in der günstigen Risikogruppe bei diesen Kombinationstherapien: Keynote-426 (mFU 67m): Pembrolizumab + Axitinib: „Das mediane OS für Axitinib plus Pembrolizumab betrug 45,7 Monate (95% CI: 43,6 - NR) gegenüber 40,1 Monaten (95% CI: 34,3 - 44,2) für Sunitinib mit einem PFS-Vorteil (HR: 0,68, 95% CI: 0,58-0,80, $p < 0.0001$), der sich in allen IMDC-Untergruppen für das PFS zeigte, während das OS zwischen Axitinib plus Pembrolizumab und Sunitinib in der günstigen Untergruppe ähnlich war (HR: 1,10, 95% CI: 0,79-1,54), mit einem OS-Vorteil in den IMDC-Gruppen mit mittlerem und schlechtem Risiko.“ EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2024 und Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. Journal of Clinical Oncology, 2023. 41: LBA4501. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4501	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			CheckMate 9ER (mFU 55m): Nivolumab + Cabozantinib: „In der IMDC-Population mit günstigem Risiko lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 21,4 vs. 12,8 Monaten (HR 0,69, 95% CI 0,48-1,00) und das mediane Gesamtüberleben bei 52,9 vs. 58,9 Monaten (HR 1,10, 95% CI 0,69-1,75) mit Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib.“ Bourlon et al. ASCO GU 24: 362 Clear (mFU 49.8m): Pembrolizumab + Lenvatinib „Der Gesamtüberlebensvorteil von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Sunitinib blieb erhalten (HR 0,79, 95% CI 0,63-0,99) (ITT). Das Gesamtüberleben war bei Lenvatinib + Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib bei IMDC-Patienten mit günstigem Risiko nicht besser (HR: 0,94, 95% CI 0,58-1,52), aber bei Patienten mit mittlerem und schlechtem Risiko: HR 0,74, 95% CI 0,57-0,96.“ Hutson et al. ASCO 23: 4502 Die Metaanalyse von Ciccarese et al. 2023 und die unabhängige, explorative gepoolte Analyse der FDA von Lee et al. 2023 bestätigen dies: „Die in Abbildung 1 dargestellten	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen, dass Anti-PD-1/PD-L1-basierte Kombinationen das OS bei mRCC nicht signifikant verbessern, während jede Studie eine signifikante Verbesserung des PFS berichtet (mit Ausnahme von CheckMate 214).“ „Auf der Grundlage der oben berichteten Ergebnisse sind wir davon überzeugt, dass bei Diskussionen über den Einsatz von Anti-VEGFR-TKIs plus Anti-PD-1/PD-L1-Doubletten im Vergleich zu einer Monotherapie für diese Patienten das erwartete längere PFS und das höhere Toxizitätsrisiko berücksichtigt werden sollten, ohne dass eine Verbesserung des Überlebens nachgewiesen werden kann (HR: 1.04, 95% CI 0.83-1.31). Die Leitlinien sollten diese Überlegungen berücksichtigen und Sunitinib als eine der möglichen Optionen für die Behandlung von Patienten mit mRCC mit günstigem Risiko wieder einführen.“ Ciccarese C, Iacovelli R. Uncertainty Persists Regarding the Role of Immunotherapy for Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Favourable Prognosis. Eur Urol. 2023 Feb;83(2):e45-e46. „In dieser explorativen Studie wurde	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			untersucht, ob es einen unterschiedlichen Nutzen von IO/TKI-Kombinationen in der Erstlinie nach IMDC-Risikogruppe bei mRCC gibt, wobei speziell der Nutzen in der Gruppe mit günstigem Risiko untersucht wurde. Dies ist die bisher größte Analyse, die auf gepoolten Patientendaten basiert, um diese Frage zu untersuchen.“ „Darüber hinaus wurde für die Gruppe mit günstigem Risiko im unbereinigten Modell kein OS-Vorteil beobachtet, und die Differenz der HRs zwischen den Gruppen mit günstigem und mittlerem/ungünstigem Risiko vergrößerte sich von einer unbereinigten (Analysen nicht gezeigt) zu einer bereinigten* OS-Analyse (HR: 1.24, 95% CI 0.86-1.78), was die Stabilität dieser Ergebnisse unterstreicht.“ *Bereinigt um Geschlecht, vorherige Nephrektomie, sarkomatoide Komponente und Stadium bei Diagnose. Lee D, Gittleman H, Weinstock C, et al. A U.S. Food and Drug Administration-pooled analysis of frontline combination treatment survival benefits by risk groups in metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol. 2023 Oct;84(4):373-378 Untermauernde Auszüge aus den aktuellen	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			EAU und ESMO Leitlinien: „Bei IMDC-begünstigten Patienten verbesserte die Behandlung mit Axitinib+Pembrolizumab (Keynote-426), Cabozantinib +Nivolumab (CheckMate-9ER) und Lenvatinib+Pembrolizumab (CLEAR) das PFS und die objektive Ansprechrage, aber nicht das OS [siehe oben]. In Anbetracht der langfristigen Nach-beobachtung, bei der die jeweilige TKI+IO-Kombination im Vergleich zu Sunitinib keine Verbesserung des OS brachte, wird die TKI-Monotherapie als zusätzliche Wahl bei IMDC-begünstigten Patienten zum Standard der Behandlung. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2024 „Sunitinib, Pazopanib und Tivozanib sollten als Alternativen zu VEGFR-PD-1-gerichteten Kombinationen bei IMDC-Erkrankungen mit günstigem Risiko in Betracht gezogen werden, wobei die Evidenzlage schwächer ist.“ Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (Stand 2024) Untermauernde Daten zur Empfehlung von	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			Tivozanib: “Das PFS war mit Tivozanib länger als mit Sorafenib in der Gesamtpopulation (Median, 11,9 vs. 9,1 Monate; HR: 0,797; 95% CI, 0,639 - 0,993; p = 0.042). Die abschließende Analyse der Gesamtüberlebenszeit (OS) zeigte einen Trend zu einer längeren Überlebenszeit in der Sorafenib-Gruppe als in der Tivozanib-Gruppe (Median, 29,3 vs. 28,8 Monate; HR, 1,245; 95% CI, 0,954 bis 1,624; P = 0.105). Allerdings wechselten 156 Patienten (61 %), bei denen die Behandlung mit Sorafenib fortgeschritten war, zu Tivozanib. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(30):3791-3799. „Eine explorative Subgruppenanalyse zeigte eine signifikante Verbesserung des PFS mit Tivozanib gegenüber Sorafenib für die folgenden Subgruppen: - Heng günstige und intermediäre Prognosegruppe (Figure 7): mPFS günstiges Risiko: HR 0.387, p = 0.003	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			Tivozanib Arm: NA (16.7 – NR) Sorafenib Arm: 11.3 (7.6 -16.6) mPFS intermediäres Risiko: HR 0.737, p = 0.044 Tivozanib Arm: 13.0 (9.2 – 16.5) Sorafenib Arm: 9.1 (7.3 – 10.2) Hutson et al 2013 (https://www.aveooncology.com/wp-content/uploads/2023/07/ASCO-GU2013_Tivozanib_TIVO_1_subgroups_Abstract-354_Hutson_16Feb13.pdf) „Ziel dieser Netzwerk-Metaanalyse ist es, einen aktuellen, umfassenden Vergleich der Wirksamkeit und Toxizität der zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) zu liefern, um evidenzbasierte Behandlungs-entscheidungen zu unterstützen.“ „Die Netzwerk-Meta-Analyse des PFS zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Cabozantinib und Sunitinib (50 mg 4/2), Pazopanib oder Tivozanib. Die Netzwerk-Metaanalyse ergab, dass Tivozanib in Bezug auf Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 das günstigste Sicherheitsprofil aufwies und mit einem deutlich geringeren Toxizitätsrisiko verbunden war als die	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			anderen TKI.“ „Folglich könnte die relative Toxizität dieser Erstlinien-TKI bei Behandlungsentscheidungen und bei der Planung künftiger RCTs eine wichtigere Rolle spielen als Wirksamkeitsvergleiche.“ Manz KM, Fenchel K, Eilers A, Morgan J, Wittling K, Dempke WCM. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2020 Feb;37(2):730-744.	
7.5.2 Zweitlini entherap ie nach Vorthera pie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor 7.12/Sei te 90	Nach Versagen eines alleinigen VEGF/R Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus eingesetzt werden.	Nach Versagen eines alleinigen VEGF/R Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus eingesetzt werden. Auch die Behandlung mit Tivozanib erreichte nach Progression unter eines VEGFR Inhibitors ein partielles Ansprechen von 18% und ein mPFS von 11,0 Monaten. (Zulassungsstatus beachten; es handelt sich bei Tivozanib um einen Off-Label-Use)	Untermauernde Daten zur Empfehlung von Tivozanib in der Zweitlinie: Die offene klinische Crossover-Studie (AV-951-09-902) ermöglichte den Zugang zu Tivozanib für Patienten, bei denen die Behandlung mit Sorafenib in TIVO-1 zum Progress führte. Nach Progress unter Sorafenib und seit Beginn der Tivozanib-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben 11,0 Monate (95% CI: 7,3-12,7) und das mediane Gesamtüberleben 21,6 Monate (95% CI: 17,0-27,6). Das beste Gesamtansprechen war ein partielles Ansprechen bei 29 (18%) Patienten und eine stabile Erkrankung bei 83 (52%) Patienten mit einer medianen Dauer des	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			Ansprechens von 15,2 bzw. 12,7 Monaten. Molina AM et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. Eur J Cancer. 2018 May;94:87-94. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.009.	
7.5.3 Zweitlini entherap ie nach Versage n einer Checkpo intinhibi tor- Therapie 7.15/Sei te 91	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). *Nur bei Sunitinib deckt der Zulassungs-text auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab. Bei allen anderen TKIs handelt es sich um einen Off-Label-Use.	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab sollte eine TKI-basierte Therapie wie Tivozanib verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). *Nur bei Sunitinib deckt der Zulassungs-text auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab. Bei allen anderen TKIs handelt es sich um einen Off-Label-Use. Tivozanib liefert hierbei wertvolle Daten zum Einsatz nach Checkpointinhibitoren.	Indikation Tivozanib: Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam (Fachinformation 07/2023) Hintergrund und Datenlage: Zur Zeit der Zulassung stand als Immuntherapie nur die Zytokin-Therapie zur Verfügung und die Verwendung von Tivozanib als Folgetherapie wurde zugelassen. Auch einer Verwendung nach den Immun-CPI steht nichts entgegen, was die TIVO-3-Studie gezeigt hat. TIVO-3 ist eine Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
sowie 7.16/Seite 91	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.	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab+Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib sollte eine TKI-basierte Therapie wie Tivozanib verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). *Bei Sunitinib, Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus lässt der Zulassungstext diese Indikation zu. Tivozanib liefert hierbei wertvolle Daten zum Einsatz nach Checkpointinhibitoren.	Sicherheit von Tivozanib mit der von Sorafenib als 3.- und 4.-Linien-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Patienten wurden nach IMDC-Risikokategorie und der vorangegangenen Therapie (2 VEGFR-TKI vs. 1 CPI [PD-1 oder PD-L1] + 1 VEGFR-TKI vs. ein VEGFR-TKI + 1 anderes systemisches Medikament) stratifiziert (vordefinierte Subgruppenanalysen). 60% der Probanden hatten 2 vorherige Therapielinien und 40% hatten 3 vorherige Therapie-linien. 26 % hatten eine vorherige Behandlung mit einem CPI. Das PFS der mit Tivozanib behandelten Patienten war signifikant besser als das von Sorafenib: 5,6 (95% CI 5.3 – 7.3) vs. 3.9 Monate (95% CI 3.7 – 5.6; HR 0,73; p=0.02). Die ORR betrug 18% für Tivozanib im Vergleich zu 8% für Sorafenib (p=0.02). Rini BI, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):95-104. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31810797. Weitere Datenlage zur Verwendung nach den Immun-CPI: TiNivo-2-Studie: Phase III Studie TiNivo-2 (Tivozanib+Nivolumab vs.	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			Tivozanib) TiNivo-2 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Studie, in der der Nutzen der Zugabe von Nivolumab, einem PD-1-Checkpoint-Inhibitor, zu niedrig dosiertem Tivozanib im Vergleich zu Tivozanib in der Standarddosis in der Zweitlinienbehandlung nach einer Behandlung mit ICI-Kombinationen oder in der Drittlinienbehandlung nach vorheriger ICI-Therapie untersucht wird. ClinicalTrials.gov. Updated April 30, 2024. Accessed July 18, 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04987203 · „Die Zugabe von Nivolumab zu niedrig dosiertem Tivozanib nach vorherigem Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) ist Tivozanib in Standarddosis allein nicht überlegen; daher wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht“ · „Ergebnisse der Tivozanib-Monotherapie (Kontrollarm) liefern klinisch aussagekräftige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Anschluss an ICI-Kombinationen der Erstlinienbehandlung“ · „Ergebnisse zur Sicherheit bestätigen, dass Tivozanib gut verträglich ist“ · „Daten werden bei der nächsten	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			wissenschaftlichen Tagung vorgelegt" Diese Ergebnisse bauen auf den früheren ICI-Daten aus der Phase-3-Studie TIVO-3 (NCT02627963) zu Tivozanib auf und unterstützen weiterhin die Zulassung von Tivozanib für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien. AVEO Oncology, an LG Chem company, July 18, 2024 (https://www.aveooncology.com/aveo-oncology-an-lg-chem-company-announces-phase-3-renal-cell-carcinoma-clinical-trial-tivo-2-results/)	
7.5.5 Drittlinientherapie 7.19/Seite 92	Für die Drittlinientherapie ist kein Standard etabliert.	Nach Versagen einer Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit Tivozanib erfolgen. (Zulassungsstatus beachten; es handelt sich um einen Off-Label Use)	TIVO-3 Daten sind als Volltextpublikation in Lancet Oncology veröffentlicht: TIVO-3 ist eine Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tivozanib mit der von Sorafenib als 3.- und 4.-Linien-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Patienten wurden nach IMDC-Risikokategorie und der vorangegangenen Therapie (2 VEGFR-TKI vs. 1 CPI [PD-1 oder PD-L1] + 1 VEGFR-TKI vs. ein VEGFR-TKI + 1 anderes systemisches Medikament) stratifiziert (vordefinierte Subgruppenanalysen). 60% der Probanden hatten 2 vorherige	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			Therapielinien und 40% hatten 3 vorherige Therapie-linien. 26 % hatten eine vorherige Behandlung mit einem CPI. Das PFS der mit Tivozanib behandelten Patienten war signifikant besser als das von Sorafenib: 5,6 (95% CI 5.3 – 7.3) vs. 3.9 Monate (95% CI 3.7 – 5.6; HR 0,73; p=0.02). Die ORR betrug 18% für Tivozanib im Vergleich zu 8% für Sorafenib (p=0.02). Rini BI, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):95-104. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31810797. Nach einer Nachbeobachtungszeit von fast 23 Monaten und 80% Ereignisrate ist die OS-HR auf unter 0.90 gesunken, zugunsten des Behandlungsarms unter Tivozanib. Rini BI et al. Maturation of overall survival (OS) in TIVO-3 with long-term follow-up. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 4557-4557 Phase III Studie TiNivo-2 (Tivozanib+Nivolumab vs. Tivozanib): TiNivo-2 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Studie, in der der Nutzen der Zugabe von Nivolumab, einem PD-1-Checkpoint-	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			Inhibitor, zu niedrig dosiertem Tivozanib im Vergleich zu Tivozanib in der Standarddosis in der Zweitlinienbehandlung nach einer Behandlung mit ICI-Kombinationen oder in der Drittlinienbehandlung nach vorheriger ICI-Therapie untersucht wird. ClinicalTrials.gov. Updated April 30, 2024. Accessed July 18, 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04987203 · „Die Zugabe von Nivolumab zu niedrig dosiertem Tivozanib nach vorherigem Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) ist Tivozanib in Standarddosis allein nicht überlegen; daher wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht“ · „Ergebnisse der Tivozanib-Monotherapie (Kontrollarm) liefern klinisch aussagekräftige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Anschluss an ICI-Kombinationen der Erstlinienbehandlung“ · „Ergebnisse zur Sicherheit bestätigen, dass Tivozanib gut verträglich ist“ Diese Ergebnisse bauen auf den früheren ICI-Daten aus der Phase-3-Studie TIVO-3 (NCT02627963) zu Tivozanib auf und unterstützen weiterhin die Zulassung von Tivozanib für Patienten mit rezidiertem/refraktärem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien. AVEO Oncology, an LG Chem company, July 18, 2024 (https://www.aveooncology.com/aveo-oncology-an-lg-chem-company-announces-phase-3-renal-cell-carcinoma-clinical-trial-tinivo-2-results/) · „Daten werden bei der nächsten wissenschaftlichen Tagung vorgelegt“	
10.2. Therapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome 10.6/Seite 175	Die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome sollen außerhalb von Studien mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen behandelt werden.	Die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome sollen außerhalb von Studien mit einer IO/IO oder IO/TKI Kombination oder einem TKI analog zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen behandelt werden.	Siehe Begründung zu: 7.5 Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms 7.6 Evidenzbasierte Empfehlung /Seite 88 Sowie Begründung zu 10.2. Therapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome 10.7/Seite 176	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.
10.2. Therapie der nicht-klarzelligen	Im Falle einer Monotherapie sollten bei metastasiertem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom	Im Falle einer Monotherapie sollten bei metastasiertem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom TKI-Inhibitoren, präferenziell Sunitinib oder Tivozanib, eingesetzt werden	Von den 272 eingeschlossenen Patienten hatten 46 (16,9 %) ein nccRCC. (11 (4 %) papillär, 2 (0,7 %) chromophobe, 2 (0,7 %) Sammelgänge und 31 (11,4 %) unklassifiziert/gemischt). Bei den 46 nccRCC-Patienten betrug die ORR 17,4 %	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
Nierenze- llkarzino- me 10.6/Sei- te 175	TKI-Inhibitoren, präferenziell Sunitinib, eingesetzt werden.		nach Prüfung durch den Untersucher und 15,2 % nach unabhängiger radiologischer Prüfung (IRR). Die DCR lag bei 80,4 % nach INV und IRR. Das mediane PFS betrug 6,7 Monate (204 Tage) (95%CI: 125-366 Tage) nach IRR (Abbildung 1). Barata PC et al. Activity of tivozanib in non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Subgroup analysis from a phase 2 randomized discontinuation trial. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 4542-4542	Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

11.4.2. Eingetroffene Kommentare zu Hintergrundtexten und deren Bearbeitung

Tabelle 7: Eingetroffene Kommentare zu Hintergrundtexten und deren Bearbeitung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
7.6.2	Folgetherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	Für die Konstellation nach Versagen einer Checkpointinhibitorthapie...stehen nur kleine Serien und/oder Subgruppen aus randosierten Studien vor.	Mittlerweile überholt: die Contact-3 Studie, zeigt die Stärke des TKIs Cabozantinib nach IO-Vortherapie und stellt ein LoE 1a dar (Pal SK et al, The Lancet 2023). Auch die TiNivo Studie wird auf diesem ESMO23 Ergebnisse zeigen, hier ist dringlich ein Update nötig.	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.
7.6.1 Seite 98	Für Avelumab+Axitinib, Nivolumab+Cabozanti nib sowie Pembrolizumab+Lenva tinib liegen aktuell ebenfalls keine Daten zur Lebensqualität vor.	Änderungsvorschlag bezieht sich auf die Aussage zur Lebensqualität der Kombinationstherapie Nivolumab+Cabozantinib: Gegenüber der Behandlung mit Sunitinib konnte Nivolumab+Cabozantinib eine günstigere Lebensqualität aufweisen, auch zeigt die Kombination Lenvatinib/Pembrolizumab durch die hohe Effektivität günstige Einflüsse auf die Lebensqualität	Mittlerweile liegen aus mehreren Publikationen Lebensqualitätsdaten für die Kombination aus Nivolumab+Cabozantinib vor, die konsistent Vorteile der Kombinationstherapie vs. Sunitinib zeigen, selbiges gilt für Lenvatinib und Pembrolizumab. Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2021;384(9):829-841, Motzer RJ et al. Lancet Oncol. 2022;23(7):888-898 (incl. supplementary appendix), Motzer RJ et al. Lancet Oncol. 2022;22(6):768-780	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.
Seite 169	Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen bei dieser frühen Auswertung noch nicht erreicht	In der protokoll-spezifisierten Interimsanalyse-3 der Keynote 564 mit einem medianen Follow-up von 57,2 Monaten wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben erreicht. Das	KN564 OS Daten wurden präsentiert am ASCO-GU 2024 (Januar) und veröffentlicht im NEJM im April 2024 [N Engl J Med 2024;390:1359-1371]. Das Vorliegen valider Gesamtüberlebensdaten wurde schon durch die durchgeführte Abänderung von	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	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.	Gesamtüberleben betrug nach 4 Jahren 91,2 vs 86,0 % für Pembrolizumab vs Plazebo mit einer HR von 0,62 (95% CI 0,44-0,87; p=0,005), wobei der präspezifizierte p-Wert von 0.0072 unterschritten war. [N Engl J Med 2024;390:1359-1371].	Empfehlung 9.7 in der 5.01 Version dieser Leitlinie festgestellt. Ein Update der entsprechenden Informationen im Abschnitt „Hintergrund“ der Langversion wurde noch nicht durchgeführt.	das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.
Seite 169/170	Am 17.11.21 wurde Pembrolizumab als adjuvante Therapie nach Nephrektomie	Am 17.11.21 wurde Pembrolizumab als adjuvante Therapie nach Nephrektomie beim intermediären und Hochrisikopatienten sowie als	Der Zulassungsstatus in Europa hat sich geändert	Redaktionell geändert

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	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.	konsolidierende Therapie beim oligotop metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie und kompletter Metastasektomie von der FDA in den USA zugelassen. Im Januar 2022 erfolgte durch die EMA die Zulassung in Europa.		
Seite 169	Erste Ergebnisse zur Keynote 564-Studie mit Pembrolizumab vs Placebo wurden von [505].	 Choueiri et al. 2021 publiziert.	Der Einleitungssatz zur KN564 erscheint nicht vollständig.	Redaktionell geändert
7.6.1 Erstlinien therapie des klarzellig en	Inzwischen sind auch die Kombinationen Nivolumab plus Cabozantinib (CheckMate-9ER), Pembrolizumab plus Lenvatinib (CLEAR), bzw. Avelumab	Inzwischen sind auch die Kombinationen Nivolumab plus Cabozantinib (CheckMate-9ER), Pembrolizumab plus Axitinib (KEYNOTE-426), Pembrolizumab plus Lenvatinib (CLEAR), bzw. Avelumab	Siehe Begründung zu: 7.5 Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms 7.6 Evidenzbasierte Empfehlung /Seite 88	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Nierenzellkarzinom Seite 96, 7.6 Hintergrundmedikamentöse Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	Axitinib (KEYNOTE-426), Pembrolizumab plus Lenvatinib (CLEAR), bzw. Avelumab plus Axitinib (JAVELIN Renal 101) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen unabhängig vom Risikoprofil. [...] Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit ca. 75,8%-82% in den Kombinationen etwas häufiger auf als mit ca. 70% unter Sunitinib [326], [349], [350], [329], [328], [329], [327], [329].	plus Axitinib (JAVELIN Renal 101) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen unabhängig vom Risikoprofil. [...] Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit ca. 75,8%-82% in den Kombinationen etwas häufiger auf als mit ca. 70% unter Sunitinib [326], [349], [350], [329], [328], [329], [327], [329]. In Anbetracht der langfristigen Nachbeobachtung, bei der die jeweilige TKI+IO-Kombination im Vergleich zu Sunitinib das PFS und die objektive Ansprechrates verbesserte, jedoch zu keiner Verbesserung des OS führte, wird die TKI-Monotherapie (Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib) als zusätzliche Wahl bei IMDC-begünstigten Patienten zum Standard der Behandlung.		das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.
7.6.2 Folgetherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	Nach Versagen einer VEGF/R-basierten Therapie soll der weitere Einsatz mittels Nivolumab oder Cabozantinib erfolgen, da mit beiden	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	Siehe Begründung zu: 7.5.2 Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor 7.12/Seite 90	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
ms Seite 98, 7.6 Hintergrundmedikamentöse Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms	Medikamenten ein Überlebensvorteil gegenüber der Behandlung mit Everolimus nachgewiesen werden konnte [335], [334].	konnte [335], [334]. Auch die Behandlung mit Tivozanib erreichte nach Progression unter eines VEGFR Inhibitors ein partielles Ansprechen von 18% und ein mPFS von 11.0 Monaten. (Zulassungsstatus beachten; es handelt es sich bei Tivozanib um einen Off-Label-Use)		das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.
sowie Seite 98	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	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 wie Tivozanib (nach Kombination Immuntherapie/Immuntherapie oder	Siehe Begründung zu: 7.5.3 Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor-Therapie 7.15/Seite 91	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 5.01 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	mittels TKI oder Nivolumab (nach mTORi) oder mit einer TKI-basierten Therapie (nach Kombination Immuntherapie/Immuntherapie oder Immuntherapie kombiniert mit TK) erfolgen.	Immuntherapie kombiniert mit TK) erfolgen.		
Kap.11	Abb. 2; im Hintergrundtext „muß“, „soll“ - Anmerkung HgRx: gemeint ist vermutlich: Eine GB mit informierter Zustimmung muss bei einer prädiktiven Situation bei einer nicht-erkrankten Person in einer Familie, bei der ein Verdacht auf FENT besteht, mit oder ohne Nachweis einer spezifischen genetischen Alteration (Molekular- und/oder		Abklären, ob das im Erklärungstext für die Abb.2 so formuliert werden kann	Redaktionell umformuliert

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	Zytogenetik) innerhalb der Familie, durchgeführt werden.			
11.1/188	Zur Implementierung derartiger Entscheidungs- Algorithmen bieten sich standardisierte einfache Evaluationsbögen an (z.B. Fragebogen zur Risikoeinschätzung erblicher Nierentumorerkrankungen der Deutschen Krebsgesellschaft).	Hinzufügen eines Links zur Seite der DKG, auf welcher der entsprechende Bogen hinterlegt ist. à https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html	Einfachere Auffindbarkeit der Resource	Link redaktionell ergänzt
Abschnitt 3.2.5:	Im Zeitraum 2002-2016 wurden in Deutschland 46 Fälle als Berufskrankheit anerkannt [27]	Im Zeitraum 2002-2021 wurden in Deutschland 121 Fälle als Berufskrankheit anerkannt, davon 46 Fälle bis 2016 [27].	Neben den wesentlich aktuelleren Zahlen ist natürlich ein Zitat aus einem neueren Themheft aus "Die Urologie" für Urologen wesentlich eindrucksvoller als ein älteres Zitat aus dem "Zentralblatt für Arbeitsmedizin". Die neue Literaturstelle [27] lautet Golka K, Böthig R, Weistenhöfer W, Jungmann OP, Bergmann S, Zellner M, Schöps W. Berufsbedingte Krebserkrankungen in der Urologie – aktuelle Erkenntnisse unter Einbeziehung umweltmedizinischer Aspekte.	Redaktionell ergänzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			Urologie. 2022;61(11):1198-207. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36161345/	
Abschnitt 3.2.5:	2. Die Literaturstelle [26] ist dreimal ohne Link zum Literaturverzeichnis aufgeführt.		Die anderen Zitate in diesem Abschnitt sind mit dem Literaturverzeichnis verlinkt.	Literatur redaktionell verlinkt
Sie zitieren auf Seite 54 das "4.7.1 Cleveland Clinic Foundation-Modell (CCF)"	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)	Risikofaktoren im Modell: · Korrigiertes Serumkalzium 10,0 mg/dl · ECOG > 0 · Neutrophilen-Anzahl > 4,5 K/ml · Thrombozyten höher als 300 K/ml · Zeitraum Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn systemische Therapie (≤ 48 Monate)	Hier haben mich die Neutrophilen-Werte stutzig gemacht, die Sie dort angeben:	Redaktionell angepasst

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bearbeitete Schlüsselfragen in Version 5	8
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:	11
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade	13
Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke	14
Tabelle 5: Ergebnisse der Interessenerklärungen 2023	124
Tabelle 6: Eingetroffene Kommentare zu Empfehlungen und deren Bearbeitung	142
Tabelle 7: Eingetroffene Kommentare zu Hintergrundtexten und deren Bearbeitung	162

13. Literaturverzeichnis

1. Whiting, P., et al., *[ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed.]*. Recent Prog Med, 2018. **109**(9): p. 421-431.
2. AWMF. *AWMF Regelwerk Leitlinien*. 2023; Available from: <https://www.awmf.org/regelwerk/>.