

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

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

Leitlinienreport

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Informationen zum Leitlinienreport .....</b>	<b>4</b>
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 .....	4
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie .....	5
1.8.	Verwendete Abkürzungen .....	6
<b>2.</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....</b>	<b>7</b>
2.1.	Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten .....	7
2.2.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	7
<b>3.</b>	<b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>Aktualisierung der Fragestellungen .....</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>Methodisches Vorgehen .....</b>	<b>14</b>
5.1.	Systematische Literatursuche.....	14
5.1.1.	Schema der Evidenzklassifikation .....	15
5.1.2.	Extraktion in Evidenztabelle .....	16
5.2.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....	16
5.2.1.	Empfehlungsgraduierung .....	16
5.2.2.	Konsensusfindung.....	17
<b>6.</b>	<b>Aktualisierung der Qualitätsindikatoren.....</b>	<b>19</b>
<b>7.</b>	<b>Reviewverfahren und Verabschiedung .....</b>	<b>19</b>
<b>8.</b>	<b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>29</b>

<b>9.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung</b>	<b>30</b>
<b>10.</b>	<b>Anlagen</b>	<b>31</b>
10.1.	Recherchen für die Aktualisierung zu Version 4	31
10.1.1.	Zusammenfassung der Suche (Primär und –Updaterecherche April 2021)	31
10.1.2.	Suchfragen	33
10.2.	Evidenztabellen	53
10.2.1.	Neoadjuvante und adjuvante Therapie	53
10.2.2.	Nicht-Klarzeller: Systemtherapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome	121
10.3.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen und Umgang mit Interessenkonflikten	181
<b>11.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>202</b>
<b>12.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>202</b>

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dokumentiert das Aktualisierungsverfahren der Leitlinie von 2021- 2023 (Version 4).

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

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Heidrun Rexer, 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 e.V. (DGHO)



Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (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](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://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 4.0, 2023, 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 3) 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 (<http://awmf.org>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://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/>



## 1.8. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AHB	Anschlussheilbehandlung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
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
LL	Leitlinie
MRT	Magnetresonanztomographie
RCC	Nierenzellkarzinom
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 beträgt maximal 5 Jahre. Vorgesehen sind jedoch weiterhin regelmäßige (nach 1-2 Jahren) Aktualisierungen der Leitlinie. Bei dringendem Änderungsbedarf werden Änderungen der Empfehlungen in neuen Leitlinienversionen publiziert.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an: [nierenzellkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto: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.

## 4. Aktualisierung der Fragestellungen

Für die Version 4 wurden die Fragestellung zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie sowie die Fragestellungen zum Nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom bearbeitet; dieses Kapitel ist neu in der Leitlinie. Außerdem wurden alle seit Version 2 noch nicht aktualisierten Kapitel einer Prüfung auf weitere Gültigkeit unterzogen. Die bisherige Fragestellung zur Systemtherapie beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom wurde um Fragestellungen zur Diagnostik, operativen Therapie und Nachsorge ergänzt und in einem neuen Themenkomplex (XII) zusammengefasst. Die bearbeiteten Schlüsselfragen sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

**Tabelle 1: Bearbeitete Schlüsselfragen in Version 4**

Fragestellungen der S3-Leitlinie	bearbeitet
<b>Themenkomplex I: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention</b>	
Wie häufig tritt ein malignes Nierenzellkarzinom, getrennt nach Geschlecht, in Deutschland auf?	geprüft
Wie ist die Häufigkeitsverteilung in Bezug auf das Alter?	geprüft

Fragestellungen der S3-Leitlinie	bearbeitet
Wie ist die Häufigkeit der verschiedenen Stadien des Nierenzellkarzinoms bei Diagnosestellung?	geprüft
Gibt es gesicherte/validierte Risikofaktoren für das Auftreten eines Nierenzelltumors?	X (EK)
Welche hereditären Tumorsyndrome gehen mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von Nierenzellkarzinomen einher?	geprüft
<b>Themenkomplex II: Diagnostik, Prognosemarker und -scores (klinisch, molekular)</b>	
Welche bildgebenden Verfahren sollten zur Diagnostik eines Nierentumors eingesetzt werden?	geprüft
In welchen Fällen sollte eine Biopsie des Tumors erfolgen?	geprüft
Welche histopathologischen Faktoren sollten bei der Befundung von organerhaltenden Operationspräparaten und Nephrektomiepräparaten bestimmt werden?	geprüft
Welche Ausbreitungsdiagnostik sollte bei Diagnosestellung eines malignen Nierenzellkarzinoms erfolgen?	geprüft
Gibt es klinische Parameter, die die Prognose der Erkrankung beeinflussen?	geprüft
Gibt es validierte klinische Prognosecores?	geprüft
<p>Welche molekularen Marker sind als prognostische oder prädiktive Marker abhängig vom histologischen Subtyp des Tumors gesichert?</p> <p>Welche dieser Marker sollten bereits im klinischen Alltag eingesetzt werden?</p>	geprüft
<b>Themenkomplex III: Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms</b>	
Welche Nierentumore eignen sich für eine Active Surveillance?	geprüft



Fragestellungen der S3-Leitlinie	bearbeitet
<p>Welche Patienten/Tumoren kommen für ein lokales Verfahren (Radiofrequenzablation, Kryotherapie, Radiotherapie, High Intensity Focused Ultrasound) in Frage?</p> <p>Wie sind die Ergebnisse dieser Verfahren?</p>	geprüft
<p>Wie ist der Stellenwert fokaler Verfahren in der Situation synchroner und metachroner Metastasierung</p>	geprüft
<p><b>Themenkomplex IV: Organgerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, Roboter-gestützt), Lymphadenektomie, Adenektomie</b></p>	
<p>Bei welchen Tumoren, abhängig von Größe/Lage, soll eine organerhaltende Operation angestrebt werden?</p>	
<p>Soll eine organerhaltende Operation ohne oder in Warm- oder Kaltischämie erfolgen?</p>	
<p>Wie verhält man sich bei positivem Absetzungsrand?</p>	
<p>Wie fällt der Vergleich offene – laparoskopische – robotergestützte Operation bei Teil-/Totalnephrektomie im Hinblick auf Operationsdauer, intraoperativen Blutverlust, stationäre Aufenthaltsdauer und tumorchirurgisches Ergebnis aus?</p>	
<p>Welchen Stellenwert hat die Lymphadenektomie beim malignen Nierentumor?</p> <p>Gibt es Fälle, wo diese durchgeführt werden soll?</p> <p>Wenn ja, in welchem Ausmaß?</p>	
<p>Stellenwert der Adrenalektomie</p>	
<p><b>Themenkomplex V: Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms</b></p>	
<p>Welche Substanzen stehen in der first line-Therapie für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung?</p> <p>Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?</p>	

Fragestellungen der S3-Leitlinie	bearbeitet
Welche Substanzen stehen in der second line-Therapie zur Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?	
Gibt es bereits empfohlene Sequenzen?	
Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können?	
Soll bei unter einer Therapie langfristig stabilen Patienten die Behandlung pausiert werden? Wenn ja, dann ab welchem Zeitpunkt?	
<b>Themenkomplex VI: Lokale Metastasentherapie</b>	
In welchen Fällen soll bei primär metastasiertem Tumor trotzdem eine Entfernung des Primärtumors erfolgen? Zusatzfrage: Welchen Stellenwert haben dabei fokale Verfahren?	geprüft
Welchen Stellenwert hat die systemische Therapie vor Metastasenresektion?	geprüft
Welchen Stellenwert hat die systemische Therapie nach Metastasenresektion?	geprüft
Welchen Stellenwert, in Abhängigkeit von den verschiedenen Metastasenlokalisationen, hat die Metastasenchirurgie, haben die Metastasenchirurgie und Radiochirurgie/stereotaktische Bestrahlung/SABR?	geprüft
Vergleich der lokalen Kontrollen nach Organregion (ZNS, Knochen, Lunge, andere Organe)	geprüft
Wann sollte nach Metastasenchirurgie eine postoperative Bestrahlung erfolgen?	geprüft
Welche Systemtherapie ist parallel zur Radiochirurgie/stereotaktische Bestrahlung/SABR möglich	geprüft
<b>Themenkomplex VII: Neo-adjuvante und Adjuvante Therapie</b>	

Fragestellungen der S3-Leitlinie	bearbeitet
Gibt es eine Indikationsstellung für neo-/adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom?	X (SR)
<b>Themenkomplex VIII: Palliative Lokaltherapie</b>	
Wann ist eine Strahlentherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom sinnvoll?	geprüft
Welche palliativen Therapien sind bei Knochenschmerzen sinnvoll?	geprüft
Welche palliativen Therapien sind bei Statikgefahr/spinaler Kompression sinnvoll?	geprüft
Welche palliativen Therapien sind bei multiplen Hirnfiliae sinnvoll?	geprüft
<b>Themenkomplex IX: Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien</b>	
Gibt es validierte komplementäre Therapiemaßnahmen beim metastasierten Nierenzellkarzinom?	geprüft
Wie sind typische immuntherapeutische Nebenwirkungen zu managen?	geprüft
<b>Themenkomplex X: Rehabilitation und Nachsorge</b>	
In welchen Abständen und über wie viele Jahre soll im nicht-metastasierten Stadium nachgesorgt werden?	geprüft
Welche Maßnahmen umfasst die Nachsorge?	geprüft
Welche Bildgebung für das Abdomen soll erfolgen (Sono, CT, MRT)?	geprüft
Wie häufig ist Bildgebung indiziert?	geprüft
In welchen Abständen soll im metastasierten Stadium nachgesorgt werden?	geprüft

Fragestellungen der S3-Leitlinie	bearbeitet
Welche Maßnahmen umfasst die Nachsorge?	geprüft
Welche Bildgebung für das Abdomen soll erfolgen (Sono, CT, MRT)?	geprüft
Wie häufig ist Bildgebung indiziert	geprüft
Stellenwert der AHB und der onkologischen Rehabilitation	geprüft
Welche Nachsorge ist nach der Radiochirurgie von limitierter Hirnmetastasierung sinnvoll?	geprüft
Welche Maßnahmen umfasst die Nachsorge bei lokal kurativer Behandlung (OP/Stereotaxie) einer Oligometastasierung?	geprüft
<b>Themenkomplex XI: Psycho-onkologische Aspekte</b>	
Welches psychoonkologische Angebot sollte einem Patienten mit einem Nierenzellkarzinom zur Verfügung stehen?	geprüft
<b>Themenkomplex XII (neu): Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom</b>	
Gibt es ein spezifisches diagnostisches Vorgehen beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom?	X (EK)
Gibt es ein spezifisches operatives Vorgehen beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom?	X (EK)
<p>Welchen Stellenwert hat die systemische Therapie beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom?</p> <p>Hierzu werden Subgruppen der Studien zur Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ausgewertet. Dennoch soll eine systematische Recherche zu Suchbegriffen „papilläres RCC, chromophobes RCC, Ductus Bellini Karzinom“ erfolgen.</p>	X (SR)

Fragestellungen der S3-Leitlinie	bearbeitet
Gibt es ein spezifisches Vorgehen bei der Nachsorge des nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom?	X (EK)
<p>Legende: EK: Bearbeitung im Expertenkonsens, selektive Literaturlauswahl durch die beteiligten Fachexpert*innen. SR: Systematische Literaturrecherche. Geprüft: die entsprechenden Empfehlungen wurden durch die Leitliniengruppe auf weitere Gültigkeit untersucht wurden, es erfolgte hierzu keine erneute Literaturrecherche und -bewertung, sondern lediglich eine Sichtung durch die zuständige Arbeitsgruppe und anschließende Konsentierung durch die Leitliniengruppe.</p>	

## 5. Methodisches Vorgehen

Kapitel 3, 4, 5, 8, 11-14:

Die Kapitel wurden durch die jeweiligen Arbeitsgruppen auf Aktualisierungsbedarf geprüft und auf deren Empfehlung mit einem neuen Zeitstempel versehen. Hierüber wurde im Januar 2022 durch die LL-Gruppe abgestimmt.

Kapitel 3.2.5:

Das Kapitel zur Exposition gegenüber Trichlorethen wurde überarbeitet und im Januar 2022 abgestimmt.

Kapitel 9:

Das Kapitel zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie wurde komplett überarbeitet. Hierzu erfolgte eine Literaturrecherche im Mai 2018, die durch je eine Update-Recherche im Dezember 2020 und April 2021 ergänzt wurde. Über das überarbeitete Kapitel wurde im Januar 2022 abgestimmt.

Kapitel 10:

Es wurde ein neues Kapitel zum Thema Nicht-Klarzeller erstellt. Hierzu wurde hierfür zunächst die Literaturrecherche zur Systemtherapie herangezogen und auf Subgruppen zum Nicht-Klarzeller zurückgegriffen. Darüber hinaus erfolgte jedoch noch eine zusätzliche Recherche zu den Begriffen „papilläres RCC, chromophobes RCC, Ductus Bellini Karzinom“, die im Dezember 2019/Januar 2020 erfolgte. Es folgte eine Updaterecherche im Mai 2021. Das Kapitel wurde im Januar 2022 abgestimmt.

### 5.1. Systematische Literatursuche

Es wurden die Datenbanken Medline (via Ovid), Embase (via Ovid), die Cochrane Library und die KSR-Datenbank (<https://ksrevidence.com/>) für die systematischen Literatursuchen verwendet (siehe Kapitel [10.1](#)).

Das Literaturscreening erfolgte durch die AG, welche anhand der Titel und Abstracts die Relevanz der Publikationen prüften. Einschlusskriterien waren neben thematischer Relevanz: englische und deutsche Sprache, Metaanalysen, systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte Phase II und III Studien. Konferenzabstracts, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und einarmige experimentelle Studien wurden nur berücksichtigt, wenn keine höherwertige Evidenz vorlag.

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 Evidenztabellen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien erfolgte entsprechend des Studiendesigns. Dafür wurden folgende Instrumente genutzt [1, 2]: Cochrane Risk of Bias Tool 1.0 [3], ROBIS [4], NOS [5], sowie ein durch UroEvidence eigens generiertes Tool für die Bewertung von Fallserien. Die Bewertung erfolgte durch eine Person.

### 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 3 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe

[https://www.sign.ac.uk/assets/sign\\_grading\\_system\\_1999\\_2012.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf)).

**Tabelle 2: Schema der Evidengraduierung 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 Evidenztabellen

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

Die Evidenztabellen der berücksichtigten Studien sind in Kapitel [10.2](#) 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 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

Alle Abstimmungen erfolgten zweistufig. Zunächst erfolgte eine Abstimmung der Änderungsvorschläge und zur Bestätigung der Aktualität in Form einer Online-Vorabstimmung mit der Möglichkeit der Kommentierung. Empfehlungen, die im Rahmen der Vorabstimmung nicht eindeutig konsentiert wurden (starker Konsens + keine inhaltlichen Kommentare oder Änderungsvorschläge) wurden anschließend im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (als Webkonferenz) am 23.02.2022 konsentiert.

Bei der Konsensuskonferenz wurden unter neutraler Moderation (Dr. M. Follmann und Dr. M. Nothacker) wie folgt abgestimmt:

- Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum,
- Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen,
- Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge.
- bei Bedarf: Diskussion,
- Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Im Rahmen des Konsultationsprozesses wurde Kapitel 7.5 „Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelliges Nierenzellkarzinoms“ aufgrund von neu zugelassenen Kombinationstherapien überarbeitet. Die Änderungsvorschläge wurden im DELPHI-Verfahren über die Online-Plattform des Leitlinienprogramms Onkologie konsentiert. Hierbei konnte bereits nach der ersten Abstimmungsrunde ein Konsens bzw. starker Konsens erreicht werden, sodass weitere Abstimmungsrunden nicht notwendig waren.

Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke

<b>Konsensstärke</b>	<b>Definition</b>
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmenden
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmenden
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

## 6. 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.

## 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL-Office und nach Abschluss der Konsentierung durch das AWMF-IMWi. Im Anschluss wurde ein öffentliches 6-wöchiges Konsultationsverfahren auf der Webseite der AWMF und dem Onkologischen Leitlinienprogramm im Mai 2022 durchgeführt und parallel die formale Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt.

Insgesamt gingen im Rahmen der Öffentlichen Konsultation von 8 Personen oder Organisationen Stellungnahmen ein. Die Kommentare wurden zunächst von der Leitlinienkoordination pseudonymisiert, gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend prüften die jeweiligen AGs die Kommentare und machten Vorschläge zum Umgang. Ergaben sich Änderungen oder Ergänzungen hinsichtlich der Empfehlungen wurden diese im Rahmen eines DELPHI-Verfahrens konsentiert.

Die eingegangenen inhaltlichen Kommentare sowie der Umgang mit ihnen sind in den folgenden Tabellen dokumentiert – ausschließlich redaktionelle Änderungen sind hier nicht vermerkt.

**Tabelle 5: Kommentare des öffentlichen Konsultationsverfahrens und ihre Bewertung**

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
System- therapie	s. LL	Mit Bedauern haben wir festgestellt das in der aktuell online stehenden Konsultationsfassung der S3 Leitlinie zum Nierenzellkarzinom das gesamte Kapitel zur medikamentösen Therapie nicht aktualisiert wurde.	Es gibt seit dem letzten Jahr 2021 zwei neue Therapieoptionen in der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms die nun seit ca. 15 bzw. 7 Monaten durch die EMA zugelassen sind. Hierbei handelt es sich um die Kombinationstherapien Cabozantinib + Nivolumab (1) und Lenvatinib + Pembrolizumab (2). Beide Therapieoptionen sind sowohl von der FDA als auch von der EMA zugelassen und die Zulassungen basieren auf Daten von Phase 3 Studien (1: Choueiri et al., N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982; 2: Motzer et al., N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716). Es wäre wünschenswert das diese schnellen Zulassungen durch die Behörden auch zeitnah von den nationalen Leitlinien berücksichtigt, besprochen und diskutiert werden. Die europäischen und internationalen Leitlinien enthalten bereits alle aktuell zugelassenen Therapieoptionen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms. In Deutschland werden bereits beide Therapiekombinationen genutzt und der Bedarf einer Einordnung durch die S3 Leitlinien wird immer wieder an uns herangetragen.	Neu zugelassene Kombinationstherapie wurde eingearbeitet  Zulassung durch die EMA inzwischen vorhanden.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
9.2/ S. 151 Empfehlung 9.5	[495] [496]	(([482]; [483]; [484]; [488]; [493] )	Die verlinkten Quellen werden im Text nicht besprochen. Die Ergebnisse von Bai zeigen keinen signifikanten Unterschied bei der zielgerichteten Therapie.	Übernehmen
9.2/ S. 151 Empfehlung 9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	Konsensbasierte Empfehlung	Die Studie 494 findet sich nicht in der Evidenztabelle. Die Updatesuche lief im April 2021, die Studie wurde aber erst im August 2021 veröffentlicht.	Übernehmen
10.2 / S. 163 Empfehlung 10.6	Level of Evidence 2-	Level of Evidence 1-	s. Evidenztabelle	Übernehmen
10.2 / S. 163 Empfehlung 10.7	Level of Evidence 2-	Level of Evidence 1+	s. Evidenztabelle Tannir 2021	Übernehmen
10.2 / S. 163 Empfehlung 10.8	Level of Evidence 2-	Level of Evidence 1+	s. Evidenztabelle Armstrong 2016	Übernehmen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
12.1.4. S180	Daher ist trotz der generell geringen Nephrotoxizität dieser Substanzen eine regelmäßige Kontrolle der Retentionsparameter erforderlich. Ein Screening auf Proteinurie vor Therapiebeginn zur Interpretation späterer Befunde ist empfohlen.	Daher ist trotz der generell geringen Nephrotoxizität dieser Substanzen eine regelmäßige Kontrolle der Retentionsparameter sowie Kontrolle der Proteinausscheidung im Urin erforderlich. Ein Screening auf Proteinurie vor Therapiebeginn zur Interpretation späterer Befunde ist empfohlen.	Im Text wird die Gefahr einer Proteinurie beschrieben, die bis hin zum nephrotischen Syndrom, es erscheint daher sinnvoll auf Proteinurie zu untersuchen, es ist der diagnostische Weg im Setting des nicht behandelten Patienten, sollte daher auch für in Therapie befindlich gelten	Daher ist trotz der generell geringen Nephrotoxizität dieser Substanzen eine regelmäßige Kontrolle der Retentionsparameter und ein Screening auf Proteinurie vor Therapiebeginn und zur Interpretation späterer Kontrollbefunde ist empfohlen.
13 S192	Therapie posttherapeutischer Funktionsstörungen dazugehöriger folgender Abschnitt	Therapie posttherapeutischer Funktionsstörungen dazugehöriger folgender Abschnitt ändern: Nach partialer oder kompletter Nephrektomie steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer chronischen Niereninsuffizienz an (Huang, 2006). Eine chronische Niereninsuffizienz kann in Patienten	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945768/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945768/</a> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115888/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115888/</a> <a href="https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)55819-5/fulltext">https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)55819-5/fulltext</a> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195196/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195196/</a>	Therapie posttherapeutischer Funktionsstörungen dazugehöriger folgender Abschnitt ändern: Nach partialer oder kompletter Nephrektomie steigt die Wahrscheinlichkeit

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
		mit kurativem Ansatz die Lebenserwartung einschränken (Neidl, 2017). Die Anbindung eines Patienten mit postoperativer GFR <60ml/min an die fachspezifische nephrologische Betreuung kann das Überleben der Patienten verbessern und wird daher empfohlen (Harel, 2013 und Tseng, 2008).		des Auftretens einer chronischen Niereninsuffizienz an (Huang, 2006). Dies sollte bei der Nachsorge entsprechend berücksichtigt werden.
12.1.5. S182		Unter Immunvermittelte Nebenwirkungen ist eine Nephritis auf gezählt aber nicht ausgeführt. Nephritis Ein akutes Nierenversagen unter CPI Therapie tritt in etwa in 3-5% der Patienten auf (Gupta 2020), das relative Risiko liegt bei 1,8 (Manohar 2019). Laborchemisch zeigt sich ein Anstieg der Retentionsparameter, in 68% der Pateinten eine Pyurie, 21% eine Eosinophilie, 16% eine Hämaturie und 11% eine Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus (Cortazar 2016). Das zeitliche Auftreten des AKI variiert stark (CTLA-4 Inhibitoren 6-12 Wochen, PD-1 Inhibitoren 3-12 Monate). 2/3 der Patienten	<a href="https://kidney360.asnjournals.org/content/1/2/130">https://kidney360.asnjournals.org/content/1/2/130</a> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762725/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762725/</a> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282937/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282937/</a> <a href="https://www.springermedizin.de/nephrologische-notfaelle/nebenwirkungen/renale-toxizitaeten-von-checkpoint-inhibitoren-bei-onkologischen/17496332">https://www.springermedizin.de/nephrologische-notfaelle/nebenwirkungen/renale-toxizitaeten-von-checkpoint-inhibitoren-bei-onkologischen/17496332</a>	Ein akutes Nierenversagen unter CPI-Therapie tritt in etwa in 3-5% der Patienten auf (Gupta 2020), das relative Risiko liegt bei 1,8 (Manohar 2019). Laborchemisch zeigt sich ein Anstieg der Retentionsparameter, in 68% der Pateinten eine Pyurie, 21% eine Eosinophilie, 16% eine Hämaturie und 11% eine Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus (Cortazar 2016). Das zeitliche

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
		entwickelt eine A(T)IN, ca. 1/4 der Patienten eine granulomatöse Entzündung mit nicht-nekrotisierenden oder epitheloidzelligen Granulome (Anker 2020). Bei Anstieg der Retentionsparameter oder Auftreten einer Hämaturie sollte die nephrologische Mitbetreuung erfolgen, hier die Indikation zur Nierenbiopsie und entsprechenden Therapie gestellt werden.		Auftreten des AKI variiert stark (CTLA-4 Inhibitoren 6-12 Wochen, PD-1 Inhibitoren 3-12 Monate). 2/3 der Patienten entwickelt eine A(T)IN, ca. 1/4 der Patienten eine granulomatöse Entzündung mit nicht-nekrotisierenden oder epitheloidzelligen Granulome (Anker 2020).



Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
7.5.2 Zweitlinie ntherapie nach Vorthera pie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor Kapitel: 7.16; Seite 87		Nach Versagen eines alleinigen VEGF/R Inhibitors sollte Tivozanib oder die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus eingesetzt werden. (Zulassungsstatus beachten; es handelt es sich bei Tivozanib um einen Off-Label-Use)	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. Seit Beginn der Tivozanib-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben 11,0 Monate (95%- Konfidenzintervall [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 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.	Wird nicht übernommen  Nicht zugelassen + Recherchecut + Alternative möglich s. 7.16
7.5.3 Zweitlinie ntherapie nach Versagen einer Checkpoi ntinhibit or- Therapie Kapitel:	*Nur bei Sunitinib deckt der Zulassungstext auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab. Bei allen anderen TKIs handelt es	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). Bei Tivozanib und Sunitinib deckt der Zulassungstext auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab.	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 06/2021) Hintergrund und Datenlage: Zur Zeit der Zulassung stand als Immuntherapie nur die Zytokin-Therapie zur Verfügung und die Verwendung für Tivozanib als Folgetherapie wurde	Wird nicht übernommen  Nicht zugelassen + Recherchecut + Alternative möglich s. 7.16

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
7.18.; Seite 87	sich um einen Off-Label-Use.		<p>zugelassen.</p> <p>Auch einer Verwendung nach den neuen Immun-CPI steht nichts entgegen, was die Tivo-3-Studie gezeigt hat.</p> <p>TIVO-3 ist eine Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von T mit der von Sorafenib (S) als 3- und 4-Linien-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenkrebs. 60% der Probanden hatten 2 vorherige Therapielinien und 40% hatten 3 vorherige Therapielinien. 26 % hatten eine vorherige Behandlung mit einem CPI. Das PFS der mit T behandelten Patienten war besser als das von S: 5,6 (95% CI 7,3 - 5,3) vs. 3,9 Monate (95% CI 5,6 - 3,7; HR 0,73; p=0,02). Die ORR betrug 18% für T im Vergleich zu 8% für S (p=0,02).</p> <p>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.</p>	
7.5.3 Zweitlinie ntherapie nach Versagen einer		Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab+Axitinib oder Avelumab + Axitinib sollte Tivozanib oder eine TKI-basierte Therapie	Studienlage: Für Tivozanib wurde im Vergleich zu einem anderen TKI ein signifikant besseres PFS in einer randomisierten Phase-III- Studie in der Subgruppe (n=91) nach vorangegangener Checkpoint-TKI-Kombinationstherapie veröffentlicht (PFS 7,3 Monate Tivo vs. 5,1 Monate Sora, HR 0,55, p=0,028).	Wird nicht übernommen  Nicht zugelassen + Rechercheut +

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
Checkpointinhibitor-Therapie Kapitel: 7.19.; Seite 88		verabreicht werden (Zulassungstatus beachten*).	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.	Alternative möglich s. 7.16
7.5.5. Drittlinientherapie Kapitel: 7.22.; Seite 88		Nach Versagen einer Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit Tivozanib erfolgen. (Zulassungstatus beachten; es handelt es sich um einen Off-Label-Use) alter Text: Für die Drittlinientherapie ist kein Standard etabliert.	TIVO-3 Daten sind als Volltextpublikation in Lancet Oncology veröffentlicht worden: TIVO-3 ist eine Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von T mit der von Sorafenib (S) als 3- und 4-Linien-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenkrebs. 60% der Probanden hatten 2 vorherige Therapielinien und 40% hatten 3 vorherige Therapielinien. 26 % hatten eine vorherige Behandlung mit einem CPI. Das PFS der mit T behandelten Patienten war besser als das von S: 5,6 (95% CI 7,3 - 5,3) vs. 3,9 Monate (95% CI 5,6 - 3,7; HR 0,73; p=0,02). Die ORR betrug 18% für T im Vergleich zu 8% für S (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, welches für TIVO spricht. Die langfristige	Wird nicht übernommen  Recherchecut vor Publikation, Tivozaninib in Drittlinie nicht zugelassen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar, ggf. Begründung
			Nachbeobachtung von TIVO-3 deutet darauf hin, dass der frühe und konsistente PFS-Vorteil von TIVO gegenüber SOR mit einem Rückgang der OS-HR im Laufe der Zeit mit mehr Ereignissen verbunden ist. 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	
10.2. Therapie der nicht- klarzelligen Nierenzellkarzinome 10.08, Seite 164	Im Falle einer Monotherapie sollten bei metastasiertem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom TKI-Inhibitoren, präferenziell Sunitinib eingesetzt werden.	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 % 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	Wird nicht übernommen  Keine Daten vorhanden

## 8. 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 eine Gruppe von LL-Gruppenmitgliedern sowie methodischen Begleiter\*innen bewertet und ggf. Maßnahmen zur Reduktion eines Verzerrungsrisikos umgesetzt.

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 sollten die Personen möglichst keine Leitungsfunktionen ausführen. In Fällen wo dies nicht umgesetzt werden kann, soll ein Review des Kapitelentwurfs durch eine Person ohne Interessenkonflikte erfolgen.

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 werden die Personen zur Abstinenz bei Diskussionen und Abstimmung bei den Konsensuskonferenzen aufgefordert.

Für das Themengebiet der neo-/adjuvanten Therapie, das in dieser Version 4 aktualisiert wurde, ergab die Fremdbewertung zweier Personen einen Interessenkonflikt von hoher Relevanz (Eigentümerinteressen). Entsprechend wurde hier das oben beschriebene Verfahren eingesetzt, d.h. diese Personen wurden gebeten, sich nicht an der Beratung und den Abstimmungen der Empfehlungen zu diesem Thema zu beteiligen. Personen mit moderatem Interessenkonflikt wurden gebeten, an der Doppelabstimmung teilzunehmen.

Für das Themengebiet Nicht-Klarzeller ergaben sich für 5 Personen Interessenkonflikte von hoher Relevanz. Es wurde ebenfalls das oben genannte Verfahren eingesetzt (Aufforderung zur Abstinenz bei Diskussion und Abstimmung).

Interessenkonfliktsensitive Abstimmungen unter Beteiligung von Personen mit Interessenkonflikten von moderater Relevanz führten nicht zu Änderungen der Abstimmungsergebnisse.

Die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, das strukturierte Konsensverfahren, die Diskussion der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten sowie die öffentliche Konsultationsfassung sollten als zusätzliche protektive Faktoren angesehen werden, die das Risiko einer Verzerrung durch Interessenkonflikte reduzieren können.

## 9. Verbreitung und Implementierung

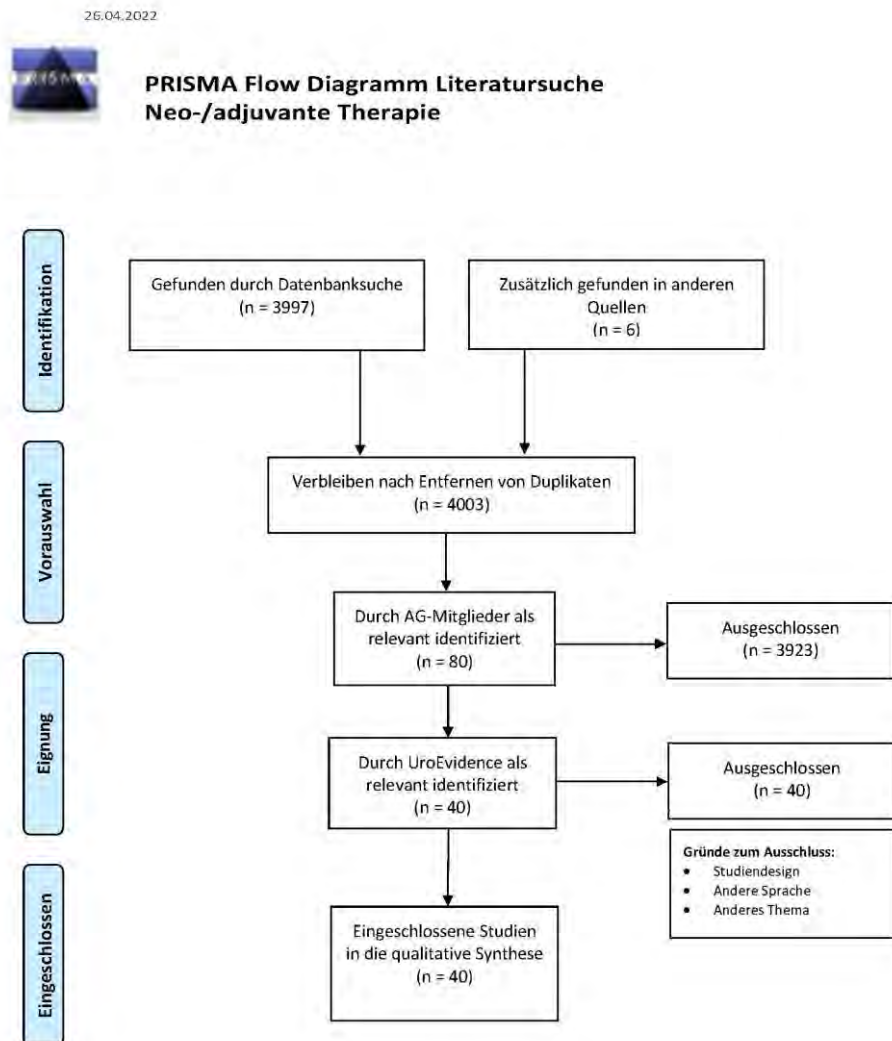
Die Verbreitung der Leitlinie erfolgt über die Publikation der Leitlinie inklusive der Laienversion (Patientenleitlinie). Dabei werden die Plattformen der AWMF, der Fachgesellschaften und des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) genutzt. Darüberhinaus erfolgt die öffentliche Präsentation im Rahmen der 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.

# 10. Anlagen

## 10.1. Recherchen für die Aktualisierung zu Version 4

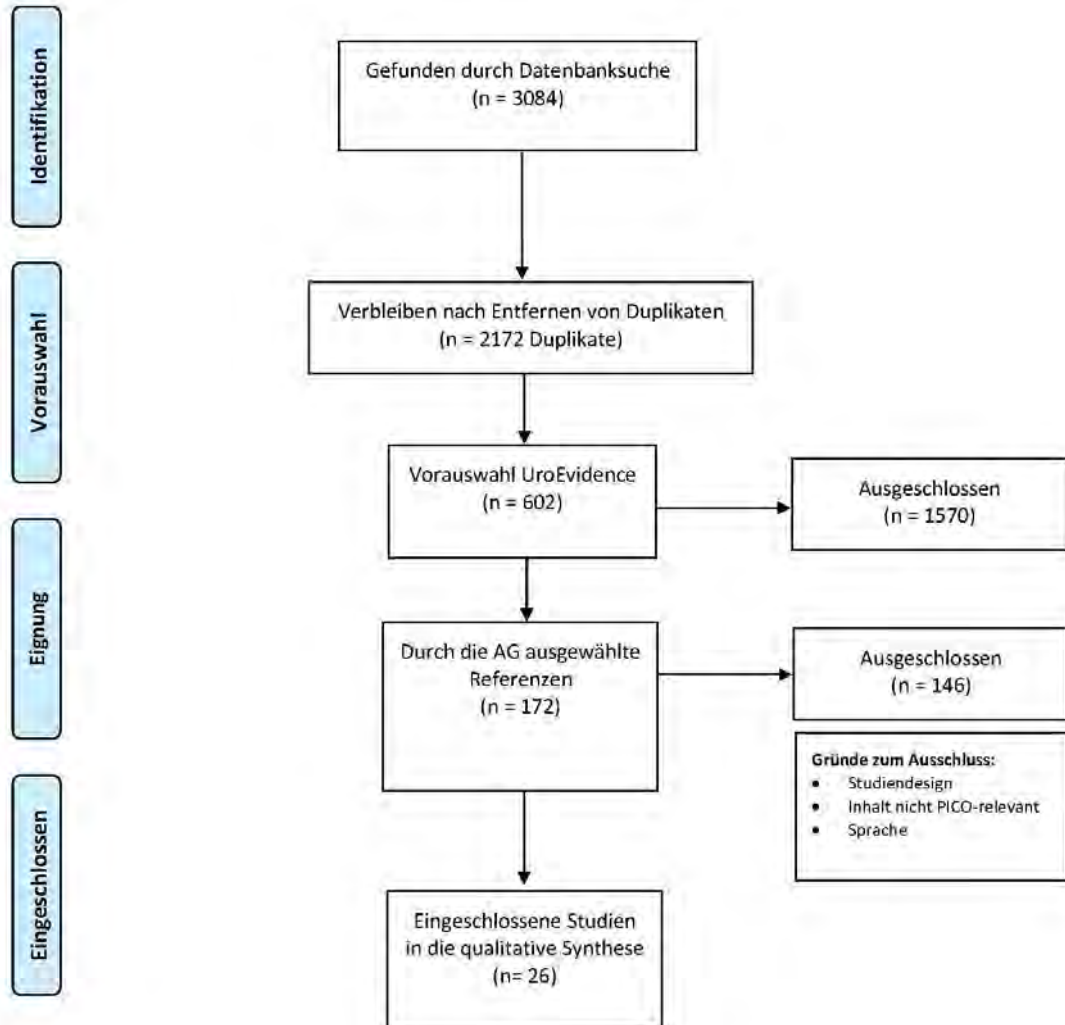
### 10.1.1. Zusammenfassung der Suche (Primär und -Updaterecherche April 2021)



26.04.2022



## PRISMA Flow Diagramm Literatursuche Nicht-klarzellige Tumore





## 10.1.2. Suchfragen

### Nichtklarzeller:

#### KSR Evidence

#	Query
1	papillary renal cell carcinoma* or papillary renal cancer* or papillary renal cell cancer* or papillary kidney carcinoma* or papillary kidney cancer* or papillary rcc in All text
2	non-clear-cell renal cell carcinoma* or non-clear-cell renal cancer* or non-clear-cell renal cell cancer* or non-clear-cell kidney carcinoma* or non-clear-cell kidney cancer* or non-clear-cell rcc in All text
3	chromophobe renal cell carcinoma* or chromophobe renal cancer* or chromophobe renal cell cancer* or chromophobe kidney carcinoma* or chromophobe kidney cancer* or chromophobe rcc in All text
4	Bellini duct carcinoma* or collecting duct carcinoma* or renal collecting duct carcinoma* or Bellini duct cancer* or collecting duct cancer* or renal collecting duct cancer* in All text
5	sarcomatoid renal cell carcinoma* or sarcomatoid renal cancer* or sarcomatoid renal cell cancer* or sarcomatoid kidney carcinoma* or sarcomatoid kidney cancer* or Sarcomatoid rcc in All text
6	translocation renal cell carcinoma* or translocation renal cancer* or translocation renal cell cancer* or translocation kidney carcinoma* or translocation kidney cancer* or translocation rcc in All text
7	tubular renal cell carcinoma* or tubular renal cancer* or tubular renal cell cancer* or tubular kidney carcinoma* or tubular kidney cancer* or tubular rcc in All text
8	spindle renal cell carcinoma* or spindle renal cancer* or spindle renal cell cancer* or spindle kidney carcinoma* or spindle kidney cancer* or spindle rcc in All text
9	Tubulocystic renal cell carcinoma* or Tubulocystic renal cancer* or Tubulocystic renal cell cancer* or Tubulocystic kidney carcinoma* or Tubulocystic kidney cancer* or Tubulocystic rcc in All text
10	Neuroendocrine renal cell carcinoma* or Neuroendocrine renal cancer* or Neuroendocrine renal cell cancer* or Neuroendocrine kidney carcinoma* or Neuroendocrine kidney cancer* or Neuroendocrine rcc in All text
11	unclassified renal cell carcinoma* or unclassified renal cancer* or unclassified renal cell cancer* or unclassified kidney carcinoma* or unclassified kidney cancer* or unclassified rcc in All text
12	Renal medullary carcinoma* or Renal medullary cancer* or Renal medullary cell carcinoma* or Renal medullary cell cancer* in All text

#	Query
13	Leiomyosarcoma* or leiomyo sarcoma* in All text
14	Angiosarcoma* or angio sarcoma* or Hemangiosarcoma* or Hemangio sarcoma* in All text
15	Rhabdomyosarcoma* or Rhabdomyo sarcoma* in All text
16	Osteosarcoma* or osteo sarcoma* in All text
17	Synovialsarcoma* or Synovial sarcoma* in All text
18	Ewingsarcoma* or Ewing sarcoma* in All text
19	kidney* or renal* in All text
20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
21	#19 and #20
22	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #21

**Datenbank:** Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to August 05, 2019 – Suche wurde im April 2021 aktualisiert

#	Query
49	limit 48 to yr="2009 -Current"
48	46 not 47
47	((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.
46	26 and 45
45	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44
44	Immunotherap*.tw.
43	exp Immunotherapy/
42	((neo-adjuvant* or neoadjuvant* or adjuvant* or consolidation* or induction* or tailored* or targeted* or maintenance* or hormon* or systemic*) and (therap* or treatment* or chemotherap*)).tw.
41	exp Drug Therapy/
40	exp NEOADJUVANT THERAPY/
39	(sunitinib or sorafenib or pazopanib or axitinib or temsirolimus or everolimus or bevacizumab or tivozanib or Nivolumab or Lenvatinib or Cabozantinib or carboplatin or paclitaxel or pemetrexed or gemcitabine or capecitabine or doxorubicin or Atezolizumab or Ipilimumab).mp.
38	exp Ipilimumab/
37	exp Doxorubicin/
36	exp Capecitabine/
35	exp Pemetrexed/
34	exp Paclitaxel/
33	exp Carboplatin/
32	exp Nivolumab/
31	exp Bevacizumab/

#	Query
30	exp Everolimus/
29	exp Axitinib/
28	exp Sorafenib/
27	exp Sunitinib/
26	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 25
25	21 and 24
24	22 or 23
23	(kidney* or renal*).tw.
22	exp Kidney/
21	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
20	exp Carcinoma, Papillary/
19	(Leiomyosarcoma* or Leiomyo sarcoma* or medullary carcinoma* or Neuroendocrine carcinoma* or Angiosarcoma* or Angio sarcoma* or Hemangiosarcoma* or Hemangio sarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Rhabdomyo sarcoma* or Osteosarcoma* or Osteo sarcoma* or Synovial sarcoma* or Synovialsarcoma* or Ewing sarcoma* or Ewingsarcoma*).tw.
18	exp Sarcoma, Ewing/
17	exp Sarcoma, Synovial/
16	exp Osteosarcoma/
15	exp Hemangiosarcoma/
14	exp Rhabdomyosarcoma/
13	exp Leiomyosarcoma/
12	exp Carcinoma, Neuroendocrine/
11	exp Carcinoma, Medullary/
10	(unclassified renal cell carcinoma* or unclassified renal cancer* or unclassified renal cell cancer* or unclassified kidney carcinoma* or unclassified kidney cancer* or unclassified rcc).tw.

#	Query
9	(Tubulocystic renal cell carcinoma* or Tubulocystic renal cancer* or Tubulocystic renal cell cancer* or Tubulocystic kidney carcinoma* or Tubulocystic kidney cancer* or Tubulocystic rcc).tw.
8	(spindle renal cell carcinoma* or spindle renal cancer* or spindle renal cell cancer* or spindle kidney carcinoma* or spindle kidney cancer* or spindle rcc).tw.
7	(tubular renal cell carcinoma* or tubular renal cancer* or tubular renal cell cancer* or tubular kidney carcinoma* or tubular kidney cancer* or tubular rcc).tw.
6	(translocation renal cell carcinoma* or translocation renal cancer* or translocation renal cell cancer* or translocation kidney carcinoma* or translocation kidney cancer* or translocation rcc).tw.
5	(sarcomatoid renal cell carcinoma* or sarcomatoid renal cancer* or sarcomatoid renal cell cancer* or sarcomatoid kidney carcinoma* or sarcomatoid kidney cancer* or Sarcomatoid rcc).tw.
4	(Bellini duct carcinoma* or collecting duct carcinoma* or renal collecting duct carcinoma* or Bellini duct cancer* or collecting duct cancer* or renal collecting duct cancer*).tw.
3	(chromophobe renal cell carcinoma* or chromophobe renal cancer* or chromophobe renal cell cancer* or chromophobe kidney carcinoma* or chromophobe kidney cancer* or chromophobe rcc).tw.
2	(non-clear-cell renal cell carcinoma* or non-clear-cell renal cancer* or non-clear-cell renal cell cancer* or non-clear-cell kidney carcinoma* or non-clear-cell kidney cancer* or non-clear-cell rcc or nonclear-cell renal cell carcinoma* or nonclear-cell renal cancer* or nonclear-cell renal cell cancer* or nonclear-cell kidney carcinoma* or nonclear-cell kidney cancer* or nonclear-cell rcc).tw.
1	(papillary renal cell carcinoma* or papillary renal cancer* or papillary renal cell cancer* or papillary kidney carcinoma* or papillary kidney cancer* or papillary rcc).tw.

**Datenbank:** Embase Classic+Embase 1947 to 2020 January 03 – Suche wurde im April 2021 aktualisiert

#	Query
1	(papillary renal cell carcinoma* or papillary renal cancer* or papillary renal cell cancer* or papillary kidney carcinoma* or papillary kidney cancer* or papillary rcc).tw.
2	(non-clear-cell renal cell carcinoma* or non-clear-cell renal cancer* or non-clear-cell renal cell cancer* or non-clear-cell kidney carcinoma* or non-clear-cell kidney cancer* or non-clear-cell rcc or nonclear-cell renal cell carcinoma* or nonclear-cell renal cancer* or nonclear-cell renal cell cancer* or nonclear-cell kidney carcinoma* or nonclear-cell kidney cancer* or nonclear-cell rcc).tw.
3	(chromophobe renal cell carcinoma* or chromophobe renal cancer* or chromophobe renal cell cancer* or chromophobe kidney carcinoma* or chromophobe kidney cancer* or chromophobe rcc).tw.
4	(Bellini duct carcinoma* or collecting duct carcinoma* or renal collecting duct carcinoma* or Bellini duct cancer* or collecting duct cancer* or renal collecting duct cancer*).tw.
5	(translocation renal cell carcinoma* or translocation renal cancer* or translocation renal cell cancer* or translocation kidney carcinoma* or translocation kidney cancer* or translocation rcc).tw.
6	(tubular renal cell carcinoma* or tubular renal cancer* or tubular renal cell cancer* or tubular kidney carcinoma* or tubular kidney cancer* or tubular rcc).tw.
7	(spindle renal cell carcinoma* or spindle renal cancer* or spindle renal cell cancer* or spindle kidney carcinoma* or spindle kidney cancer* or spindle rcc).tw.
8	(Tubulocystic renal cell carcinoma* or Tubulocystic renal cancer* or Tubulocystic renal cell cancer* or Tubulocystic kidney carcinoma* or Tubulocystic kidney cancer* or Tubulocystic rcc).tw.
9	(unclassified renal cell carcinoma* or unclassified renal cancer* or unclassified renal cell cancer* or unclassified kidney carcinoma* or unclassified kidney cancer* or unclassified rcc).tw.
10	(sarcomatoid renal cell carcinoma* or sarcomatoid renal cancer* or sarcomatoid renal cell cancer* or sarcomatoid kidney carcinoma* or sarcomatoid kidney cancer* or Sarcomatoid rcc).tw.
11	exp kidney sarcoma/
12	exp papillary carcinoma/
13	exp spindle cell carcinoma/
14	exp medullary carcinoma/

#	Query
15	exp leiomyosarcoma/
16	exp rhabdomyosarcoma/
17	exp angiosarcoma/
18	exp osteosarcoma/
19	exp synovial sarcoma/
20	exp Ewing sarcoma/
21	(Leiomyosarcoma* or Leiomyo sarcoma* or medullary carcinoma* or Neuroendocrine carcinoma* or Angiosarcoma* or Angio sarcoma* or Hemangiosarcoma* or Hemangio sarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Rhabdomyo sarcoma* or Osteosarcoma* or Osteo sarcoma* or Synovial sarcoma* or Synovialsarcoma* or Ewing sarcoma* or Ewingsarcoma* or papillary carcinoma* or spindle cell carcinoma*).tw.
22	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
23	(kidney* or renal*).tw.
24	exp kidney/
25	23 or 24
26	22 and 25
27	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 26
28	exp sunitinib/
29	exp sorafenib/
30	exp pazopanib/
31	exp axitinib/
32	exp temsirolimus/
33	exp everolimus/
34	exp bevacizumab/
35	exp tivozanib/
36	exp nivolumab/

#	Query
37	exp lenvatinib/
38	exp cabozantinib/
39	exp pembrolizumab/
40	exp avelumab/
41	(sunitinib or sorafenib or pazopanib or axitinib or temsirolimus or everolimus or bevacizumab or tivozanib or nivolumab or lenvatinib or cabozantinib or carboplatin or paclitaxel or pemetrexed or gemcitabine or capecitabine or doxorubicin or atezolizumab or ipilimumab or pembrolizumab or avelumab).mp.
42	exp neoadjuvant chemotherapy/
43	exp drug therapy/
44	exp adjuvant chemotherapy/
45	exp molecularly targeted therapy/
46	exp consolidation chemotherapy/
47	exp induction chemotherapy/
48	exp maintenance chemotherapy/
49	((neo-adjuvant* or neoadjuvant* or adjuvant* or consolidation* or induction* or tailored* or targeted* or maintenance* or hormon* or systemic*) and (therap* or treatment* or chemotherap*)).tw.
50	exp immunotherapy/
51	Immunotherap*.tw.
52	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51
53	27 and 52
54	((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.
55	53 not 54
56	limit 55 to (embase and yr="2009 -Current")



Cochrane Library: 2009 to 12/2019 - Suche wurde im April 2021 aktualisiert

ID	String
#1	(papillary renal cell carcinoma* or papillary renal cancer* or papillary renal cell cancer* or papillary kidney carcinoma* or papillary kidney cancer* or papillary rcc):ti,ab,kw
#2	(non-clear-cell renal cell carcinoma* or non clear cell renal cell carcinoma* or non-clear cell carcinoma* or non-clear-cell renal cancer* or non clear cell renal cell cancer* or non-clear cell renal cancer* or non-clear-cell kidney carcinoma* or non clear cell kidney carcinoma* or non-clear cell kidney carcinoma* or non-clear-cell kidney cancer* or non clear cell kidney cancer* or non-clear cell kidney cancer* or non-clear-cell rcc or non clear cell rcc or non-clear cell rcc or nonclear-cell renal cell carcinoma* or nonclear-cell renal cancer* or nonclear-cell renal cell cancer* or nonclear-cell kidney carcinoma* or nonclear-cell kidney cancer* or nonclear-cell rcc):ti,ab,kw
#3	(chromophobe renal cell carcinoma* or chromophobe renal cancer* or chromophobe renal cell cancer* or chromophobe kidney carcinoma* or chromophobe kidney cancer* or chromophobe rcc):ti,ab,kw
#4	(Bellini duct carcinoma* or collecting duct carcinoma* or renal collecting duct carcinoma* or Bellini duct cancer* or collecting duct cancer* or renal collecting duct cancer*):ti,ab,kw
#5	(sarcomatoid renal cell carcinoma* or sarcomatoid renal cancer* or sarcomatoid renal cell cancer* or sarcomatoid kidney carcinoma* or sarcomatoid kidney cancer* or Sarcomatoid rcc):ti,ab,kw
#6	(translocation renal cell carcinoma* or translocation renal cancer* or translocation renal cell cancer* or translocation kidney carcinoma* or translocation kidney cancer* or translocation rcc):ti,ab,kw
#7	(tubular renal cell carcinoma* or tubular renal cancer* or tubular renal cell cancer* or tubular kidney carcinoma* or tubular kidney cancer* or tubular rcc):ti,ab,kw
#8	(spindle renal cell carcinoma* or spindle renal cancer* or spindle renal cell cancer* or spindle kidney carcinoma* or spindle kidney cancer* or spindle rcc):ti,ab,kw
#9	(Tubulocystic renal cell carcinoma* or Tubulocystic renal cancer* or Tubulocystic renal cell cancer* or Tubulocystic kidney carcinoma* or Tubulocystic kidney cancer* or Tubulocystic rcc):ti,ab,kw
#10	(unclassified renal cell carcinoma* or unclassified renal cancer* or unclassified renal cell cancer* or unclassified kidney carcinoma* or unclassified kidney cancer* or unclassified rcc):ti,ab,kw
#11	[mh "Sarcoma, Ewing"]
#12	[mh "Sarcoma, Synovial"]

ID	String
#13	[mh "Carcinoma, Papillary"]
#14	[mh "Osteosarcoma"]
#15	[mh "Rhabdomyosarcoma"]
#16	[mh "Hemangiosarcoma"]
#17	[mh "Carcinoma, Medullary"]
#18	[mh "Carcinoma, Neuroendocrine"]
#19	[mh "Leiomyosarcoma"]
#20	[mh "Carcinoma, Papillary"]
#21	(Leiomyosarcoma* or Leiomyo sarcoma* or medullary carcinoma* or Neuroendocrine carcinoma* or Angiosarcoma* or Angio sarcoma* or Hemangiosarcoma* or Hemangio sarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Rhabdomyo sarcoma* or Osteosarcoma* or Osteo sarcoma* or Synovial sarcoma* or Synovialsarcoma* or Ewing sarcoma* or Ewingsarcoma*):ti,ab,kw
#22	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
#23	[mh "kidney"]
#24	(kidney* or renal*):ti,ab,kw
#25	#23 or #24
#26	#22 and #25
#27	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #26
#28	[mh "sunitinib"]
#29	[mh "sorafenib"]
#30	[mh "axitinib"]
#31	[mh "everolimus"]
#32	[mh "bevacizumab"]
#33	[mh "nivolumab"]
#34	[mh "carboplatin"]

ID	String
#35	[mh "paclitaxel"]
#36	[mh "pemetrexed"]
#37	[mh "capecitabine"]
#38	[mh "doxorubicin"]
#39	[mh "Ipilimumab"]
#40	(sunitinib or sorafenib or pazopanib or axitinib or temsirolimus or everolimus or bevacizumab or tivozanib or nivolumab or lenvatinib or cabozantinib or carboplatin or paclitaxel or pemetrexed or gemcitabine or capecitabine or doxorubicin or atezolizumab or ipilimumab or pembrolizumab or avelumab):ti,ab,kw
#41	[mh "Neoadjuvant Therapy"]
#42	[mh "Adjuvants, Immunologic"]
#43	[mh "Adjuvants, Pharmaceutic"]
#44	[mh "drug therapy"]
#45	((neo-adjuvant* or neoadjuvant* or adjuvant* or consolidation* or induction* or tailored* or targeted* or maintenance* or hormon* or systemic*) and (therap* or treatment* or chemotherap*)):ti,ab,kw
#46	[mh Immunotherapy]
#47	Immunotherap*:ti,ab,kw
#48	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47
#49	#27 and #48 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Dec 2019

## Neoadjuvante und adjuvante Therapie

### Kapitel 7: Aktuelle Daten zur SF 1

#### MEDLINE (via PubMed)

Suchdatum: 22.05.2018 - Suche wurde im April 2021 aktualisiert

ID	Query
#1	Search Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]
#2	Search Renal Cell Carcinoma*
#3	Search Kidney Neoplasms[MeSH Terms]
#4	Search Kidney Cancer*
#5	Search Kidney Neoplasm*
#6	Search Kidney Tumor*
#7	Search Kidney Tumour*
#8	Search Renal Cancer*
#9	Search Renal Neoplasm*
#10	Search Renal Tumor*
#11	Search Renal Tumour*
#12	Search (Clear-Cell Carcinoma* OR Renal Clear Cell Carcinoma* OR Clear Cell Carcinoma OR Clear Cell Renal Cell carcinoma)
#13	Search Hypernephroma*
#14	Search Papillary Renal Cell Carcinoma*
#15	Search Chromophobe Renal Cell Carcinoma*
#16	Search Non Clear Cell Carcinoma*
#17	Search (#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)

ID	Query
#18	Search ("sunitinib"[Supplementary Concept] OR "sunitinib"[tiab] OR "sorafenib"[Supplementary Concept] OR "sorafenib"[tiab] OR "pazopanib"[Supplementary Concept] OR "pazopanib"[tiab] OR "axitinib"[Supplementary Concept] OR "axitinib"[tiab] OR "temsirolimus"[Supplementary Concept] OR "temsirolimus"[tiab] OR "everolimus"[Supplementary Concept] OR "everolimus"[tiab] OR "bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[tiab] OR "tivozanib"[Supplementary Concept] OR "tivozanib"[tiab] OR "Nivolumab" [Supplementary Concept] OR " Nivolumab"[tiab] OR "Lenvatinib" [Supplementary Concept] OR " Lenvatinib"[tiab] OR "Cabozantinib" [Supplementary Concept] OR " Cabozantinib"[tiab])
#19	Search adjuvants, pharmaceutical[MeSH Terms]
#20	Search adjuvants, immunologic[MeSH Terms]
#21	Search chemoradiotherapy, adjuvant[MeSH Terms]
#22	Search radiotherapy, adjuvant[MeSH Terms]
#23	Search chemotherapy, adjuvant[MeSH Terms]
#24	Search neoadjuvant therapy[MeSH Terms]
#25	Search (neo–adjuvant* OR neoadjuvant* OR adjuvant*)
#26	Search immunotherapy[MeSH Terms]
#27	Search Immunotherap*
#28	Search maintenance chemotherapy[MeSH Terms]
#29	Search induction chemotherapy[MeSH Terms]
#30	Search consolidation chemotherapy[MeSH Terms]
#31	Search molecular targeted therapy[MeSH Terms]
#32	Search (("consolidation" OR "induction" OR "tailored" OR "targeted") AND (therap* or treatment*))
#33	Search preoperative period[MeSH Terms]

ID	Query
#34	Search postoperative period[MeSH Terms]
#35	Search (post-operativ* OR postoperativ* OR pre-operativ* OR preoperativ*)
#36	Search (#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35)
#37	Search (#17 AND #36)
#38	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]))
#39	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#40	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#41	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#42	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#43	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#44	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#45	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#46	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Meta-Analysis; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31

ID	Query
#47	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31
#48	Search (#37 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31

## The Cochrane Library

Suchdatum: 11.06.2018 - Suche wurde im April 2021 aktualisiert

ID	Query
#1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"] or [mh "Kidney Neoplasms"]
#2	(Renal Cell Carcinoma* OR Kidney Cancer* OR Kidney Neoplasm* OR Kidney Tumor* OR Kidney Tumour* OR Renal Cancer* or Renal Neoplasm* 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	[mh "Neoadjuvant Therapy"] OR [mh "Adjuvant Chemoradiotherapy"] OR [mh "Adjuvant Radiotherapy"] OR [mh "Adjuvant Chemotherapy"] OR [mh "Adjuvants, Immunologic"] OR [mh "Adjuvants, Pharmaceutic"] OR [mh Immunotherapy] OR [mh "Maintenance Chemotherapy"] OR [mh "Induction Chemotherapy"] OR [mh "Consolidation Chemotherapy"] OR [mh "Molecular Targeted Therapy"] OR [mh "Preoperative Period"] OR [mh "Postoperative Period"]
#5	(neo-adjuvant* or neoadjuvant* or adjuvant*):ti,ab,kw
#6	("consolidation" or "induction" or "tailored" or "targeted") and (therap* or treatment*):ti,ab,kw
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7

ID	Query
#9	(bladder or prostate or lung or ovarian or gastric or oesophageal or breast):ti,ab,kw
#10	#8 not #9 Publication Year from 2016 to 2018

## CINAHL

Suchdatum: 22.05.2018 - Suche wurde im April 2021 aktualisiert

ID	Query
S1	(MH "carcinoma, renal cell+")
S2	Renal Cell Carcinoma* OR Kidney Cancer* OR Kidney Neoplasm* OR Kidney Tumor* OR Kidney Tumour* OR Renal Cancer* OR Renal Neoplasm* 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
S3	#S1 OR #S2
S4	sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR axitinib OR temsirolimus OR everolimus OR bevacizumab OR tivozanib OR nivolumab OR lenvatinib OR cabozantinib
S5	(MH "Neoadjuvant Therapy")
S6	(MH "Chemoradiotherapy, Adjuvant") OR (MH "Radiotherapy, Adjuvant") OR (MH "Chemotherapy, Adjuvant")
S7	neo-adjuvant* OR neoadjuvant* OR adjuvant*
S8	((("consolidation" OR "induction" OR "tailored" OR "targeted") AND (therap* OR treatment*))
S9	(MH "Preoperative Period")
S10	(MH "Postoperative Period")
S11	(post-operativ* OR postoperativ* OR pre-operativ* OR preoperativ*)
S12	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11
S13	S3 AND S12
S14	(MH "Randomized Controlled Trials")
S15	(MH "Meta Analysis")
S16	(MH "Systematic Review")



ID	Query
S17	(MH "Comparative Studies")
S18	"randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "systematic review" OR "meta-analysis" OR "controlled clinical trial" OR "comparative study" OR "random allocation" OR "single-blind method" OR "double-blind method"
S19	S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18
S20	S13 AND S19

## EMBASE

Suchdatum: 22.05.2018 - Suche wurde im April 2021 aktualisiert

ID	Query
#1	exp kidney tumor/
#2	(renal cell carcinoma* OR kidney cancer* OR kidney neoplasm* OR kidney tumor* OR kidney tumour* OR renal cancer* OR renal neoplasm* 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*).tw.
#3	#1 OR #2
#4	(sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR axitinib OR temsirolimus OR everolimus OR bevacizumab OR tivozanib OR nivolumab OR lenvatinib OR cabozantinib).mp.
#5	exp neoadjuvant therapy/ OR exp neoadjuvant chemotherapy/ OR exp adjuvant therapy/ OR exp immunological adjuvant/ OR exp adjuvant chemotherapy/ OR exp cancer adjuvant therapy/ OR exp adjuvant chemoradiotherapy/ OR exp adjuvant radiotherapy/ OR exp immunotherapy/ OR exp maintenance chemotherapy/ OR exp induction chemotherapy/ OR exp consolidation chemotherapy/ OR exp consolidation chemotherapy/ OR exp molecularly targeted therapy/
#6	exp preoperative radiotherapy/ OR exp preoperative chemotherapy/ OR exp preoperative treatment/ OR exp preoperative period/ OR exp postoperative period/
#7	(neo-adjuvant* OR neoadjuvant* OR adjuvant*).tw.
#8	((("consolidation" OR "induction" OR "tailored" OR "targeted") AND (therap* OR treatment*)).tw.
#9	(post-operativ* OR postoperativ* OR pre-operativ* OR preoperativ*).tw.

ID	Query
#10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
#11	3 AND 10
#12	limit 11 to (human and (meta analysis or "systematic review") and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and yr="2016 - Current")

## Web of Knowledge

Suchdatum: 22.05.2018 - Suche wurde im April 2021 aktualisiert

ID	Query
# 1	<p>TS=(“Renal Cell Carcinoma” OR “Renal Cell Carcinomas” OR “Kidney Cancer” OR “Kidney Neoplasm” OR “Kidney Tumor” OR “Kidney Tumour” OR “Renal Cancer” OR “Renal Neoplasm” 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")</p> <p>Timespan=2016-2018</p> <p>Search language=English</p>
# 2	<p>TS=(sunitinib or sorafenib or pazopanib or axitinib or temsirolimus or everolimus or bevacizumab or tivozanib or nivolumab or lenvatinib or cabozantinib)</p> <p>Timespan=2016-2018</p> <p>Search language=English</p>
# 3	<p>TS=(neo-adjuvant or neoadjuvant or adjuvant)</p> <p>Timespan=All Years</p> <p>Search language=English</p>
# 4	<p>TS=(("consolidation" or "induction" or "tailored" or "targeted") and ("therapy" or "treatment"))</p> <p>Timespan=All Years</p> <p>Search language=English</p>
# 5	<p>TS=("post-operative" or "postoperative" or "pre-operative" or "preoperative")</p> <p>Timespan=All Years</p> <p>Search language=English</p>
# 6	<p>#5 OR #4 OR #3 OR #2</p> <p>Timespan=All Years</p> <p>Search language=English</p>
# 7	<p>#6 AND #1</p> <p>Timespan=All Years</p> <p>Search language=English</p>
# 8	<p>TS=(“randomized controlled trial” OR “randomised controlled trial” OR “Systematic Review” OR “meta-analysis” OR “controlled clinical trial” OR “Comparative Study” OR “Random Allocation” OR “Single-Blind Method” OR “Double-Blind Method”)</p>

ID	Query
	Timespan=All Years Search language=English
# 9	#8 AND #7 Timespan=All Years Search language=English

## 10.2. Evidenztabellen

### 10.2.1. Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Gibt es eine Indikationsstellung für neo-/adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom?

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Updatesuche (2018 bis April 2021)										
Mollica, 2021, Translation andrology and urology	Systematic review with meta-analysis	n= 7 studies Search date: until 1 October 2019	We carried out a meta-analysis evaluating the impact of TKIs targeting angiogenesis in the adjuvant setting of RCC	patients with renal cell carcinoma	Sunitinib Sorafenib Pazopanib Axitinib	Placebo	DFS HR: 0.93, 95% CI, 0.84-1.02, P=0.16  OS HR 0.98, 95% CI, 0.88-1.09, P=0.54	We assessed the overall effect of TKIs in adjuvant setting in kidney cancer, where the administration of these agents—according to our analysis—does not provide a DFS and OS benefit.		1+  (downgraded because of no risk of bias assessment)
Motzer, 2021,	RCT (phase	n=1538	Final Overall	Patients	pazopanib	placebo	OS	Survival analysis		1+

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
European Urology	III) PROTECT Trial	2010-2013  Median follow-up: pazopanib: 76 mo (IQR 66-84) placebo, 77 mo (IQR 69-85)	Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial	with localized or locally advanced renal cell carcinoma  Median age pazopanib: 58 y (22-83y) placebo: 59 y (21-82y)  Male pazopanib: 70% placebo: 72%	n = 769	n=769	Overall  HR: 1.0 (95% CI- 0.8-1.26) p>0.9  5y-OS rate: T1/T2: HR 0.84 (95% CI 0.78-0.88) T3: HR 0.83 (95% CI 0.81-0.85) T4: HR 0.65 (95% CI 0.47-0.79) p=0.0005  BMI <25: HR 0.79 (95% CI 0.75-0.82) BMI 25-<30: HR 0.83 (95% CI 0.79-0.86) BMI ≥30: HR 0.86 (95% CI 0.82-0.89) p=0.0208  no disease relapse within 2y: HR 0.94 (95% CI 0.92-0.95)	showed no difference in OS between the treatment arms. Pazopanib is not recommended as adjuvant therapy following resection of locally advanced RCC.		(downgraded due to missing information on allocation)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							disease relapse within 2y: HR 0.51 (95% CI 0.45-0.57) p<0.001			
Eisen, 2020, Journal of clinical oncology	RCT (phase III)	n=1711 patients  seven countries  2007-2013  Median follow-up 6.5 y (IQR 4.9-8 y)	We report findings from the primary analysis of SORCE, comparing participants who were randomly assigned to receive 3 years of sorafenib with those who were randomly assigned to receive placebo	patients with histologically proven, completely resected, clear cell or non-clear cell RCC at intermediate (score, 3-5) or high risk (score, 6-11) of relapse as per the Leibovich risk model	3 y sorafenib (n= 639)  1 y sorafenib+2 y placebo (n=642)	3 y placebo (n= 430)	3y sorafenib vs. 3 y placebo  DFS HR 1.01; 95% CI, 0.82 to 1.23; p=0.946  OS HR 1.06; 95% CI, 0.82 to 1.38; P=0.638  1y sorafenib vs. 3 y placebo  DFS HR 0.94; 95% CI, 0.77 to 1.14; p=.509  OS HR 0.92; 95% CI, 0.71 to 1.20; P=.541	Sorafenib should not be used as adjuvant therapy for RCC. Active surveillance remains the standard of care for patients at intermediate or high risk of recurrence after nephrectomy and is the appropriate control of our current international adjuvant RCC trial, RAMPART.		1+  (downgraded due to missing information on allocation)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>10y-OS rate</p> <p>3 y sorafenib: 70%</p> <p>1 y sorafenib: 69%</p> <p>3 y placebo: 69%</p> <p>Adverse events</p> <p>all patients in the safety population had at least one advse event of any grade (99%)</p> <p>At least one grade <math>\geq</math> 3</p> <p>3 y sorafenib: 63.9%</p> <p>1 y sorafenib: 58.6%</p> <p>3 y placebo: 29.2%</p> <p>Serious adverse event</p> <p>3 y sorafenib: 24%</p> <p>1 y sorafenib: 21.6%</p> <p>3 y placebo: 19.1%</p>			
Patel, 2020, Future oncology	post-hoc exploratory analysis S-TRAC	n=615	To examine the prognostic value of the PLR in	patients with renal cell carcinoma	adjuvant sunitinib 50 mg/day) n=281	placebo n=293	DFS baseline Sunitinib PLR <140 versus $\geq$ 140: median: not reached vs	Baseline PLR was not prognostic for DFS with adjuvant		2-  (downgraded because of no



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			the adjuvant renal cell carcinoma setting.	26.8% female  Median age: 58 y (21-83 y)			6.8 years; HR: 0.8; 95% CI: 0.6-1.2; p = 0.33  Placebo  PLR <140 versus ≥140: median: 5.6 vs 5.3 years; HR: 1.0; 95% CI: 0.7-1.4; p = 0.87  Sunitinib vs. placebo  PLR <140: median: not reached vs 5.6 years; HR: 0.7; 95% CI: 0.5-1.0; p = 0.06  PLR ≥140: median: 6.8 vs 5.3 years; HR: 0.8; 95% CI: 0.6-1.2; p = 0.27  at week 4  sunitinib:  62.3% had a ≥25% decrease in PLR	sunitinib treatment in patients with renal cell carcinoma.		mention of confounding)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>26.3% had no change</p> <p>11.4% had a <math>\geq 25\%</math> increase</p> <p>placebo:</p> <p>14.7% had a <math>\geq 25\%</math> decrease in PLR</p> <p>76.8% had no change</p> <p>8.5% had a <math>\geq 25\%</math> increase</p> <p>&lt; 0.0001 between sunitinib and placebo</p> <p>DFS</p> <p>Sunitinib</p> <p><math>\geq 25\%</math> decrease vs no change: median: 7.1 vs 5.9 years; HR: 0.8; 95% CI: 0.5-1.2; p = 0.27</p> <p>Placebo:</p> <p><math>\geq 25\%</math> decrease vs no change: median: 5.8 vs</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							5.3 years; HR: 1.1; 95% CI: 0.7-1.7; p = 0.76			
Patel, 2020, Journal of Clinical Urology	post-hoc exploratory analysis S-TRAC	n=615	This post hoc exploratory analysis investigated the NLR for predictive and prognostic significance in the RCC adjuvant setting.	postnephrectomy high-risk locoregional Renal cell carcinoma patients  Median age NLR <3: 56 (21-83) y NLR ≥3: 59.5 (25-81) y  Male NLR <3: 71.4% NLR ≥3: 79.3%	adjuvant sunitinib 50 mg/day n=281	placebo n=293	DFS  baseline NLR <3: Sunitinib: 7.1 placebo: 4.7 HR 0.71; P= 0.02  baseline NLR ≥3: Sunitinib: 6.8 placebo: not reached HR 1.03; P= 0.91  ≥25% NLR decrease at week 4 Sunitinib: 6.8 placebo: 5.3 HR 0.71; P= 0.01	In the postnephrectomy high-risk RCC patient cohort, low baseline NLR may help identify those most suitable for adjuvant sunitinib. A ≥25% NLR decrease at week 4 may be an early indicator of those most likely to tolerate treatment and derive DFS benefit.		2+  (downgraded because of some differences in the baseline characteristics)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Berquist, 2019, International Journal of Urology	Systematic review	n= 35 trials  21 completed trials (6 adjuvant, 15 neoadjuvant)  14 ongoing trials (7 adjuvant, 6 ongoing, 1 hybrid)	We carried out a review of the current status of adjuvant and neoadjuvant therapeutic strategies in localized and locally advanced RCC, focusing on current literature and ongoing clinical trials in both areas.	Patients with localized and locally advanced RCC	Adjuvante therapy  Molecular targeted agents  Immune checkpoint inhibitors  Vaccines and targeted immunotherapy	Neoadjuvant chemotherapy  IVC thrombus	Adjuvante therapy  Molecular targeted agents  ASSURE (sunitinib, sorafenib vs. placebo)  no difference in DFS  study was hampered by the significant burden of treatment toxicity    S-TRAC (sunitinib vs. placebo)  DFS was improved in the sunitinib group (6.8 vs 5.6 years, HR 0.76, 95% CI 0.59–0.95, P = 0.03)  Grade 3–4 adverse event rates in the sunitinib group were higher relative to placebo (60.5% vs 19.4%)  early discontinuation for the sunitinib group occurred in 28.1% versus 5.6% for placebo	The recent approval of sunitinib as an adjuvant agent has changed the paradigm of management of patients in the USA, although 60 enrolment in a clinical trial is preferable if feasible in most patients due to conflicting clinical trial results. In contrast, neoadjuvant therapy has shown promising results in phase II studies and		2+  (downgraded because no risk of bias assessment, less information to study eligibility and selection criteria)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>PROTECT (pazopanib vs. placebo)</p> <p>pazopanib improved DFS (HR 0.69, 95% CI 0.51-0.94, P = 0.02)</p> <p>60% of patients in the treatment arm experienced grade 3-4 adverse events</p> <p>ATLAS (axitinib vs. placebo)</p> <p>no significant difference in DFS</p> <p>trial was stopped due to futility</p> <p>Clinical trials have closed, findings are not in the peer-reviewed literature:</p> <p>SORCE (sorafenib vs. placebo)</p>	one small phase III clinical trial, although data to support utilization of neoadjuvant therapy on a larger scale is not available.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>EVEREST (everolimus vs. placebo)</p> <p>Immune checkpoint inhibitors</p> <p>four clinical trials (Immotion010, Checkmate-914, Keynote-564, RAMPART), no results presented</p> <p>Vaccines and targeted immunotherapy</p> <p>ARISER (girentuximab vs. placebo)</p> <p>no significant difference in DFS (HR 0.97, 95% CI 0.79–1.18) or OS (HR 0.99, 95% CI 0.74–1.32)</p> <p>Neoadjuvante therapy</p> <p>Chemotherapy (n= 15 trials)</p> <p>neoadjuvant therapy in non-metastatic RCC</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>results in a modest but significant reduction in tumor size, and might facilitate locally advanced tumor resection and complex partial nephrectomy in select cases, with acceptable quality outcomes and morbidity</p> <p>IVC thrombus (n= 4 trials)</p> <p>yielded mixed results</p>			
George, 2019, Clin Cancer Res	post-hoc exploratory pharmacogenomic analysis S-TRAC	n=615	An exploratory analysis evaluated associations between SNPs in several angiogenesis- or hypoxia-related	<p>patients with loco-regional RCC at high risk of tumor recurrence after nephrectomy</p> <p>Age &lt;65 y</p> <p>Sunitinib: 66.9%</p>	adjuvant sunitinib 50 mg/day n=142	placebo n=144	<p>Longer DFS was observed with sunitinib vs. placebo for:</p> <p>VEGFR1 rs9554320 C/C (HR 0.44; 95% CI, 0.21-0.91; P=0.023)</p> <p>VEGFR2 rs2071559 T/T (HR 0.46; 95% CI, 0.23-0.90; P=0.020)</p>	Correlations between VEGFR1 and VEGFR2 SNPs and longer DFS with sunitinib suggest germline SNPs are predictive of improved outcomes with adjuvant		<p>2-</p> <p>(downgraded because of no mention of confounding)</p>

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			genes and clinical outcomes in S-TRAC	Placebo: 69.4% Male Sunitinib: 68.3% Placebo: 75.7%			eNOS rs2070744 T/T (HR 0.53; 95% CI, 0.30-0.94; P= 0.028)  Shorter DFS VEGFR1 rs9582036 C/A versus C/C with sunitinib, placebo and sunitinib+ placebo (P≤0.05)  A/A versus C/C with sunitinib (P=0.022) VEGFR1 rs9554320 A/C versus A/A with placebo (P = 0.038) and sunitinib+ placebo (P = 0.006)	sunitinib in patients with renal cell carcinoma.		
Ghali, 2019, Journal of Oncology	Systematic review	n= 18 (7 RCTs, 1 retrospective cohort study, 10 Trials)	We review and summarize the current status and future directions of	patient with localized and locally advanced renal cell carcinoma	adjuvant (n=4 RCTs) adjuvant immunotherapy (n=3 RCTs) neoadjuvant immunotherapy (n=1 cohort study)		Adjuvant Immunotherapy ASSURE (Sunitinib/Sorafenib vs. placebo) Median DFS: HR 1.02, 97.5% CI 0.85-1.23 PROTECT (Pazopanib vs. placebo)	Utility and efficacy of systemic therapy in the setting of localized and locally advanced RCC are	no search date,	1-  (downgraded because no risk of bias assessment, less information to study eligibility)



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			adjuvant and neoadjuvant immunotherapeutic strategies in localized and locally advanced RCC, focusing on current literature and ongoing clinical trials in both areas.		ongoing trials (n= 4 adjuvant, 6 neoadjuvant)		Median DFS: HR 0.86, 95% CI 0.70-1.06 ATLAS (Axitinib vs. placebo) Median DFS: HR 0.87, 95% CI 0.66-1.15, p=0.321 S-TRAC (Sunitinib vs. placebo) Improved median DFS (6.8 years v 5.6; HR 0.76, 95% CI 0.59-0.98) Adjuvant immunotherapy Autologous renal tumor cells: Improved 5 year and 70 mo PFS (HR 1.58, 95% CI 1.05-2.37; HR 1.59, 95% 1.07-2.36) Autologous tumor-derived protein: PFS at 1.9 median year follow-up (HR 0.92, 95% CI 0.729-1.169) Girentuximab vs. placebo: DFS (HR 0.97, 95% CI 0.79-1.18) or OS	areas of active investigation . Recent approval of Sunitinib as an adjuvant agent has changed the paradigm of management of patients in the United States, and advent of immune checkpoint inhibitors therapy as first line agents for metastatic RCC is spurring further investigation into utility of immunotherapeutic agents or		and selection criteria)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							(HR 0.99, 95% CI 0.74-1.32)  Neoadjuvant therapy neoadjuvant TKI therapy for locally advanced disease or prior to partial nephrectomy may result in modest decreases in tumor size and complexity in a subset of patients; partial nephrectomy in this setting remains complex and requires surgical expertise in this area	combinations in adjuvant and neoadjuvant settings.		
Mamtani, 2019, Cancer	post-hoc subgroup analysis ASSURE	n=1943  USA/Canada  2006-2010  226 study centres	We used individual patient data from the ASSURE trial to investigate the joint effect of age and sex on	≥ pT1b G3-4 NO and/or N+ resected RCC	sunitinib (50mg)  sorafenib (800 mg)	placebo	DFS Sorafenib vs. Placebo  Females ≤56: HR 1.08 (0.7-1.66) >56: HR 1.34 (0.87-2.05)  Males	We found increased mortality in older women treated with adjuvant sunitinib with more than 20% lower 5-year survival rates versus		1++

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			DFS and OS in patients receiving sunitinib, sorafenib, or placebo in order to identify such predictive subgroups.				<p>≤56: HR 1.26 (0.88-1.82)</p> <p>&gt;56: HR 0.97 (0.60-1.58)</p> <p>Sunitinib vs Placebo</p> <p>≤56: HR 0.98 (0.62-1.56)</p> <p>&gt;56: HR 1.41 (0.94-2.10)</p> <p>Males</p> <p>≤56: HR 1.36 (0.94-1.97)</p> <p>&gt;56: HR 0.98 (0.55-1.77)</p> <p>OS</p> <p>Sorafenib vs. Placebo</p> <p>Females</p> <p>≤56: HR 0.96 (0.51-1.81)</p> <p>&gt;56: HR 1.62 (0.89-2.95)</p>	placebo. These findings caution that there may be subgroups of patients at risk of harm when an adjuvant therapy fails to improve overall survival.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Males</p> <p>≤56: HR 1.10 (0.65-1.87)</p> <p>&gt;56: HR 0.78 (0.41-1.49)</p> <p>Sunitinib vs Placebo</p> <p>≤56: HR 1.21 (0.64-2.29)</p> <p>&gt;56: HR 2.21 (1.29-3.80)</p> <p>Males</p> <p>≤56: HR 1.44 (0.86-2.42)</p> <p>&gt;56: HR 0.69 (0.32-1.47)</p> <p>Adverse events (grade 3 or above)</p> <p>Sorafenib</p> <p>Females</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							≤56: 71.7% (63.4-80) discounting: 25%  >56: 68.7% (59.6-77.8) discounting: 25%  Males  ≤56: 66.1% (60.2-72.1) discounting: 15%  >56: 59% (52.1-65.9) discounting: 22%  Sunitinib  Females  ≤56: 59.4% (50.1-68.8) discounting: 17%  >56: 69.6% (61.1-78.2) discounting: 31%  Males  ≤56: 47.5% (41-54.1) discounting: 12%  >56: 60.2% (53.5-66.9) discounting: 23%			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Massari, 2019, Clinical Genitourinary Cancer	Systematic review and meta-analysis	n= 4 RCTs (S-TRAC, ASSURE, PROTECT, ATLAS)  2005-November 2018	Primary end points of our study were the effect of adjuvant TKIs on OS and DFS in the overall population.	patients with clear-cell renal cell carcinoma	adjuvant TKI	Placebo	Adjuvant TKI vs. Placebo  Overall (random effect model)  DFS HR: 0.84 (95% CI 0.76-0.93) p=0.001  OS HR: 0.89 (95% CI 0.76-1.04) p=0.14  low risk of relapse DFS HR: 0.98 (95% CI 0.82-1.17) p=0.85  high risk of relapse DFS	Adjuvant use of TKIs do not appear to provide a statistically significant OS benefit. A benefit in DFS has been observed in overall and high-risk populations, suggesting that better selection of patients might be important for the evaluation of adjuvant therapies in RCC.	serious heterogeneity ( $I^2 \geq 75\%$ ) for greater tumor size	1+  (downgraded because of no risk of bias assessment)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>HR: 0.85 (95% CI 0.75-0.97)</p> <p>p=0.01</p> <p>greater tumor size</p> <p>DFS</p> <p>HR: 0.82 (95% CI 0.69-0.97)</p> <p>p=0.02</p>			
Narayan, 2019, J Urol	Subgroup analysis (ASSURE Trial)	n=403  Median follow-up: 6.2 y	We evaluated the patterns of relapse and potential implications for post-nephrectomy surveillance for patients with non-ccRCC enrolled in the	patients non-ccRCC  Mean age: 54 ± 12 y  65% male	sunitinib (n=135)  sorafenib (n=130)	placebo  n= 138	No significant differences were observed in the sites of relapse for either non-ccRCC or ccRCC patients based on assigned adjuvant treatment group (sunitinib, sorafenib, or placebo).	Non-ccRCC may exhibit a distinct pattern of relapse when compared to conventional ccRCC. Our findings emphasize the importance of continued long-term imaging for patients with high-risk resected non-ccRCC.		2++

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			largest randomized trial of adjuvant anti-angiogenic therapy for high-risk RCC							
Pignot, 2019, European Urology Oncology	Systematic review	n= 24  2011-2018	To systematically evaluate evidence regarding the use of immunotherapy in the treatment of local disease, in both the perioperative and the metastatic setting	patients with urothelial carcinoma (n= 10 studies)  patients with renal cell carcinoma (n= 7 studies)  patients with prostate cancer (n= 6 studies)  patients with germ cell	Immunotherapy		Adjuvant setting  early generation of adjuvant cytokine therapies failed to demonstrate improvement in patient outcomes compared with surgery alone  TKI: 4 phase III trials reported controversial results on RFS and none showing improvement in OS  no guidelines recommend the use of routine adjuvant TKI  high objective response rates were observed in metastatic RCC, but rare are cases achieving	In RCC, considering the potential for a complete response to immune checkpoint inhibitors in some patients, cytoreductive nephrectomy could be discussed for selected responders.	Results only shown for renal cell carcinoma studies	1- to 3  (downgraded because no risk of bias assessment, less information to study eligibility and selection criteria)



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				cancer (n= 1 studies)			sufficient decrease in tumor burden			
Riaz, 2019, Mayo Clin Proc	Systematic review with meta-analysis	n= 4 RCTs (S-TRAC, ASSURE, PROTECT, ATLAS)  up to November 2018	To perform a systematic review and meta-analysis of RCTs evaluating risk-benefit for adjuvant postoperative treatments in high-risk renal cell carcinoma by assessing reported DFS, OS, toxicity, and QoL.	Patients with high-risk renal cell carcinoma	Tyrosine kinase inhibitors sunitinib pazopinib sorafenib axitinib	placebo	TKI vs. placebo  DFS HR: 0.92 (95% CI, 0.83-1.01) p=0.31  OS HR: 1.01 (95% CI, 0.89-1.15) p=0.43  Hypertension RR: 3.63 (95% CI, 2.99-4.41) p=0.46  Diarrhea RR: 9.89 (95% CI, 4.22-23.14) p=0.01	Adjuvant vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors in high-risk renal cell carcinoma did not improve OS or DFS, and there was a significant increased risk of toxicity in greater than half of the patients, leading to a decline in quality of life.	Figure 4: contradicting p-value for Palmar/plantar dysesthesia	1++

Referenz	Studien- design	Studien- merkmale	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schluss- folgerung	Kommentar	LoE/ RoB (SIGN)
							<p>Fatigue</p> <p>RR: 3.11 (95% CI, 1.86-5.18)</p> <p>p=0.04</p> <p>Palmar/plantar dysesthesia</p> <p>RR: 2.70 (95% CI, 2.47-2.96)</p> <p>p=0.1</p> <p>Grade <math>\geq</math> 3 adverse events</p> <p>HR: 2.60 (95% CI, 2.27-2.96)</p> <p>p=0.02</p> <p>Sunitinib vs. placebo (n=2)</p> <p>DFS</p> <p>HR: 0.90 (95% CI, 0.67-1.19)</p> <p>p=0.06</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Rodriguez-Fernandez, 2019, Eur Urol Oncol	Systematic review with meta-analysis	n=12 studies (2 RCTs, 10 retrospective studies)  up to January 2017	To quantify the benefit of adjuvant radiation therapy.	n=1624 patients at higher risk of relapse from renal cell carcinoma	Adjuvant radiotherapy	no radiotherapy	3y OS OR: 0.58 (95% CI, 0.3-1.1) p=0.09  5y OS OR: 0.71 (95% CI, 0.46-1.11) p=0.002  10y OS OR: 0.77 (95% CI, 0.25-2.39) p=0.65  3y DFS OR: 1.48 (95% CI, 0.62-3.54) p=0.37  5y DFS OR: 1.98 (95% CI, 0.81-4.83)	With the caveat that confounding by indication may result from pooling data from predominantly nonrandomized studies, adjuvant radiation after radical nephrectomy was not associated with improved DFS or OS but was associated with less locoregional recurrence.		2+  (downgraded because of no risk of bias assessment)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>p=0.13</p> <p>10y DFS HR: 0.73 (95% CI, 0.3-1.79) p=0.49</p> <p>Locoregional recurrence OR: 0.46 (95% CI, 0.29-0.71) p=0.0006</p>			
Xu, 2019, Clinical cancer research	post-hoc analysis (ASSURE)	<p>n=1943 patients</p> <p>2006-2010</p> <p>226 study centers</p> <p>USA/Canada</p>	We investigated the effects of adjuvant VEGFR TKIs on circulating cytokines in the ECOG-ACRIN 2805	<p>n= 413 patients with completely resected, nonmetastatic, pathologic stage high-grade T1b or greater RCC</p>	<p>sunitinib (n=127)</p> <p>sorafenib (n=140)</p>	<p>placebo (n=146)</p>	<p>Detailed changes in angiogenic factors are described in table 2</p> <p>Higher baseline CXCL10 was associated with worse DFS (HR 1.41 p=0.003).</p> <p>CXCL10 sunitinib</p>	<p>Among patients treated with adjuvant VEGFR TKIs for RCC, drug-host interactions mediate changes in circulating cytokines. Elevated baseline</p>		<p>2+</p> <p>(downgraded because no information about included patients)</p>

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			(ASSURE) trial.				week 4: p<0.001 week: 6: p<0.001  sorafenib week 4: p<0.001 week: 6: p<0.001  placebo week 4: p=0.33 week: 6: p=1	CXCL10 was associated with worse DFS. Studies to understand functional consequences of these changes are under way.		
Bandini, 2018, Clinical Genitourinary Cancer	Systematic review	up to January 2018	Because of the lack of consensus regarding benefits and indications for adjuvant therapy in the nmRCC setting	Patients with nonmetastatic renal-cell carcinoma	cytokines vaccines hormone therapy radiotherapy thalidomide therapy monoclonal antibodies TKI Checkpoint Immunotherap		Historical Adjuvant Therapies for nmRCC hormone therapy using medroxyprogesterone acetate has shown no benefit and significant toxicity Similar results were observed with radiotherapy adjuvant thalidomide therapy for localized resected RCC, but no improvement was noted in DFS or in	Many traditional therapies have shown no success as adjuvant therapy for nmRCC after nephrectomy. Currently, adjuvant target therapy in nmRCC has not shown any survival benefit. As a	Number of included studies not reported	1-  (downgraded because of missing information to included studies, risk of bias assessment and no efforts to minimise error in study

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			after nephrectomy, we decided to review the published studies and ongoing trials on that topic.		y Inhibitor Agents		<p>cancer-specific mortality rates</p> <p>Cytokines alone or in combination, interleukin-2 and interferon-a cytokines have not shown OS or DFS benefits in nmRCC patients treated with nephrectomy</p> <p>These treatments are no longer considered of interest in that setting</p> <p>Vaccines without significant success</p> <p>Contemporary Adjuvant Therapy Trials for nmRCC</p> <p>Monoclonal antibodies clinical benefit in DFS or OS was observed</p>	<p>consequence , the routine use of adjuvant therapy in nmRCC patients is not indicated. Ongoing trials of TKIs and checkpoint inhibitors will examine the hypothesis of adjuvant improvement of OS with, we hope, more success.</p>		selection and data collection)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							TKI final results are absent for ASSURE, S-TRAC, PROTECT  Checkpoint Immunotherapy Inhibitor Agents results are pending and expected after 2022			
Gross-Goupil, 2018, Ann Oncol	RCT (phase III)	n=724  China, France, India, Japan, Korea, Spain, Taiwan, USA  2012-2016	We report the efficacy and safety of adjuvant axitinib versus placebo  in patients with $\geq$ pT2 and/or N+ RCC	Patients with $\geq$ pT2 and/or N+ RCC  Median age 58 y (51-66 y)  Population: Asian (73%)	Axitinib n=363	Placebo n=361	Overall DFS per independent review committee HR 0.870 (95% CI: 0.660-1.147; p=0.3211)  OS not mature  highest-risk subpopulation	The trial was stopped due to futility at a preplanned interim analysis at 203 DFS events.		1+  (downgraded due to missing information to the randomisation process)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients (ATLAS) trial.				<p>DFS per independent review committee</p> <p>HR 0.735 (95% CI: 0.525-1.028; p=0.0704)</p> <p>DFS per investigator</p> <p>HR 0.641 (95% CI: 0.468-0.879; p=0.0051)</p> <p>Adverse events</p> <p>Overall</p> <p>axitinib: 99%</p> <p>placebo: 92%</p> <p>serious</p> <p>axitinib: 19%</p> <p>placebo: 14%</p> <p>grade 3/4</p> <p>axitinib: 61%</p> <p>placebo: 30%</p>			



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Karakiewicz, 2018, Can Urol Assoc J	Systematic review with meta-analysis	n= 7 RCTs  search was performed in November 2017	We reviewed the published data and performed a meta-analysis of studies that focused on VEGFR TKIs.	Patients with nonmetastatic renal cell carcinoma	VEGFR TKIs	placebo	VEGFR TKI vs. placebo (n=3 studies: ASSURE, S-TRACT, PROTECT)  DFS: HR 0.87 (95% CI 0.73-1.04)  OS: HR 1.04 (95% CI 0.89-1.22)	Data from three available clinical trials of adjuvant VEGFR TKIs vs. placebo do not currently support the use of adjuvant TKI therapy as standard of care after nephrectomy for nonmetastatic renal cell carcinoma. At this time, adjuvant TKI-based adjuvant therapy is not recommended		1-  (downgraded because of no risk of bias assessment and no efforts to minimise error in study selection and data collection)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
								for routine use after nephrectomy for high-risk nonmetastatic renal cell carcinoma, but highly motivated patients may benefit from a discussion with their oncologist regarding the risks and benefits of adjuvant TKI.		
Rini, 2018, Clin Cancer Res	post-hoc analysis (S-TRAC)	n=615	This analysis further validated the prognostic value of recurrence scores	N= 212 patients with locoregional, high-risk renal cell carcinoma  Mean age:	Sunitinib n=111	placebo n=212	high vs. low recurrence scores for recurrence placebo  HR: 9.18 (95% CI 2.15-39.24 p<0.001  Sunitinib	The strong prognostic performance of the 16-gene recurrence score assay was confirmed in S-TRAC, and		2++

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			assay in patients from S-TRAC and explored the association of 16-gene recurrence score results with prediction of sunitinib benefit.	57.3 (SD 11.2)  75% male			HR: 1.86 (95% CI, 0.68–5.06; p= 0.201)  high vs. low recurrence scores for DFS placebo HR: 5.17 (95% CI 1.78-15 p<0.001)  Sunitinib HR: 1.86 (95% CI, 0.69–5.07; p= 0.199)  Five year recurrence risk placebo low risk: 11% high risk: 59%  sunitinib low risk: 31% high risk: 43%	the RS assay is now supported by level IB evidence. RS results may help identify patients at high risk for recurrence who may derive higher absolute benefit from adjuvant therapy.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Sonbol, 2018, Eur Urol Oncology	Systematic review with meta-analysis	n=3 RCTs  search up to January 2018	To determine the efficacy and safety of antiangiogenic agents in patients with RCC and a high risk of relapse after nephrectomy.	n=3693 patients with advanced renal cell carcinoma who underwent nephrectomy and afterwards received either a VEGF TKI or placebo in the adjuvant setting	antiangiogenics  Sunitinib  Sorafenib  Pazopanib	placebo	Antiangiogenics vs. placebo n=3)  DFS HR: 0.92 (95% CI 0.78-1.07)  OS HR: 0.99 (95% CI 0.79-1.25)  Any grade 3 HR: 2.74 (95% CI 2.49-3.03)  Discontinuation HR: 5.01 (95% CI 3.45-7.27)  Death HR: 1.34 (95% CI 0.52-3.49)	In this meta-analysis, antiangiogenics did not improve OS and DFS over placebo in high-risk RCC after nephrectomy.		1++

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Sunitinib vs. placebo (n=2)</p> <p>DFS HR: 0.89 (95% CI 0.67-1.19)</p> <p>OS HR: 1.11 (95% CI 0.9-1.37)</p> <p>Any grade 3 HR: 2.63 (95% CI 2.26-3.06)</p> <p>Discontinuation HR: 5.01 (95% CI 3.31-5.15)</p> <p>Death HR: 1.98 (95% CI 0.27-14.66)</p>			
Sternberg, 2018, Clin	RCT (post-hoc analysis)	n= 1,538	The relationship	patients with resected pT2	early Ctrough Pazopanib	late Ctrough Pazopanib	Patients with higher early Ctrough quartiles achieved longer DFS	In the adjuvant setting,		2-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Cancer Research	PROTECT , phase III)		between pazopanib exposure (Ctrough) and efficacy and safety was evaluated .	(high grade) or $\geq$ pT3  n= 311 patients with early Ctrough (steady-state blood trough concentrations at week 3 or 5)  n= 250 patients with late Ctrough (steady-state blood trough concentrations at week 16 or 20)	400 mg (n=20) 600 mg (n=288) 800 mg (n=7)	400 mg (n=73) 600 mg (n=94) 800 mg (n=88)	(adjusted HR, 0.58; 95% CI, 0.42-0.82; p= 0.002)  Patients achieving early Ctrough >20.5 mg/mL had significantly longer DFS (not estimable vs. 29.5 mo p=0.006)  Patients achieving late Ctrough >20.5 mg/mL had significantly longer DFS (not estimable vs. 29.9 mo p=0.008)  Dose intensity up to week 8 did not correlate with DFS  proportion of adverse events related treatment discontinuation and grade 3/4, with the exception of hypertension, was not correlated to Ctrough	higher pazopanib Ctrough was associated with improved DFS and did not increase treatment discontinuations or grade 3/4 adverse events, with the exception of hypertension .		(downgraded because of no mention of confounding, unsure if the exposition was continuous)
Staehler, 2018, Ann Oncol	RCT	n=615  2007-2011	We report safety, therapy management, and patient-	patients with locoregional	sunitinib (50 mg/day) n=304	placebo n=306	Median time to first dose interruption: 92.0 (3-336) days	Adverse events were predictable, manageable, and reversible via		1-  (downgraded because

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
		<p>multicenter</p> <p>Follow-up: sunitinib: 9.5 (SD 4.4) mo placebo: 10.3 (SD 3.7) mo</p>	<p>reported outcomes for patients receiving sunitinib and placebo</p> <p>in the S-TRAC trial.</p>	RCC at high risk for recurrence			<p>Median time to first dose reduction: 88.0 (15-344) days</p> <p>Median length of time of dose interruptions: 9.5 (1-163) days</p> <p>Median length of time of reduced doses: 113.0 (7-235) days</p> <p>Median length of time of dose delays: 8.0 (1-68) days</p> <p>Many (40.6%) AEs leading to permanent discontinuation</p> <p>were grade 1 or 2, and most (87.2%) resolved or were resolving at the end of treatment.</p> <p>Median time to onset and resolution for</p>	<p>dose interruptions , dose reductions, and/or</p> <p>standard supportive medical therapy. Patients on sunitinib did report increased symptoms and reduced HRQoL, but these changes were generally not clinically meaningful, apart from appetite loss and diarrhea, and were expected in the context of</p>		of no detailed information to the randomization/allocation concealment)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>common adverse events</p> <p>Diarrhea</p> <p>Onset: 3.9 (0.1, 54.3), weeks</p> <p>Resolution: 2.6 (0.1, 58.4), weeks</p> <p>Fatigue</p> <p>Onset: 4.1 (0.1, 43.4), weeks</p> <p>Resolution: 3.6 (0.3, 270.9), weeks</p> <p>Hypertension</p> <p>Onset: 3.4 (0.1, 44.9), weeks</p> <p>Resolution: 3.1 (0.1, 62.9), weeks</p> <p>Palmar-plantar erythrodysesthesia</p> <p>Onset: 5.5 (0.1, 51.4), weeks</p>	known sunitinib effects.		



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Resolution: 3.6 (0.1, 78.9), weeks</p> <p>Deaths sunitinib: 66 (21.6%) placebo: 74 (24.3%) No deaths were attributed to study treatment.</p> <p>QoL score MD: -4.76 (95% CI: -6.82, -2.71; P≥0.0001 favoring placebo</p>			
Sun, 2018, European Urology	Systematic review with meta-analysis	n= 3 RCTs (S-TRAC, ASSURE, PROTECT)  search up to January 2018	To systematically evaluate the current evidence regarding the therapeutic benefit (DFS and OS) and	n=1135	Tyrosine kinase inhibitors sunitinib pazopinib sorafenib axitinib	placebo	<p>DFS HR: 0.92 (95% CI 0.82-1.03) p=0.16</p> <p>OS HR: 0.98 (95% CI 0.84-1.15) p=0.84</p>	This pooled analysis of reported randomized trials did not reveal a statistically significant effect between adjuvant VEGFR-targeted		<p>1+</p> <p>(downgraded because of results presented of risk of bias assessment)</p>

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			grade 3-4 adverse events for adjuvant VEGFR-targeted therapy for resected localized RCC.				high grade adverse events OR: 5.89 (95% CI 4.84-7.15) p<0.001	therapy and improved DFS or OS in patients with intermediate /high-risk local or regional fully resected RCC. Improvement in DFS may be more likely with the use of full-dose regimens, pending further results.		
Zhao, 2018, Support Care Cancer	Subgroup analysis (ASSURE)	n=1943 USA/Canada  2006-2010  226 study centres	Patient-reported outcomes, focusing on fatigue, were evaluated as a secondary endpoint.	n=321 locally advanced RCC patients  <u>Mean age</u> Sunitinib: 53.8 y Sorafenib: 54.8 y	sunitinib (n=107)  sorafenib (n=95)	placebo (n=119)	FACIT score <u>Sunitinib vs. placebo</u> week 10-baseline: -4.84 (1.27) p<0.001 week 22-baseline: -2.34 (1.46) p=0.11  <u>Sorafenib vs. placebo</u>	Fatigue got worse during study period, especially in patients on sunitinib.		2+  (self-reported outcomes, loss to follow-up: 21% at week 22)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				placebo: 56.6 y  <u>Male</u> Sunitinib: 72.9% Sorafenib: 62.1% placebo: 67.2%			week 10-baseline: -0.84 (1.14) p=0.464 week 22-baseline: -0.87 (1.39) p=0.535  PROMIS score <u>Sunitinib vs. placebo</u> week 10-baseline: 3.48 (1.01) p<0.001 week 22-baseline: 2.6 (1.22) p=0.034  <u>Sorafenib vs. placebo</u> week 10-baseline: 1.49 (0.98) p=0.13 week 22-baseline: 1.99 (1.2) p=0.099			
Suchzeitraum 2016-2018										
Bai, 2018, Urologic Oncology-Seminars and Original	Systematic review with meta-analysis	n= 12 RCTs 1996-2016  Search date	To analyze the role and safety of adjuvant therapy in	n= 5936 patients with loco-regional renal cell carcinoma	Adjuvant therapy: Sunitinib Sorafenib Thalidomide	Placebo Observation	Overall adjuvant therapies OS HR= 1.04 (95% CI 0.95-1.15) p= 0.395; I <sup>2</sup> = 0%	The addition of adjuvant therapy provided no survival benefit but increased		1++

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Investigations		23 April 2017	renal cancer setting.		Vitespen ASI Tumor Cell vaccine Girentuximab Alfa-NL IL-2+IFN-alpha Alfa-2b Interferon alpha-flurouracil, interferon-alpha and interleukin-2		DFS HR= 1.00 (95% CI 0.92-1.08) p= 0.971; I <sup>2</sup> = 35%  Saftey (Grade 3 or more toxicity)  OR = 1.54 (95% CI 1.10-2.16) p= 0.00; I <sup>2</sup> = 87.5%  Targeted therapy OS HR= 1.07 (95% CI 0.90-1.26) p= 0.461; I <sup>2</sup> = 5.6%  DFS HR= 0.95 (95% CI 0.85-1.06) p= 0.344; I <sup>2</sup> = 47.1%  Vaccine therapy OS	the rates of adverse events for locally advanced renal cell carcinoma patients.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>HR= 0.98 (95% CI 0.84-1.16) p= 0.853; I<sup>2</sup>= 0%</p> <p>DFS</p> <p>HR= 1.19 (95% CI 0.80-1.78) p= 0.066; I<sup>2</sup>= 63.3%</p> <p>Immune therapy</p> <p>OS</p> <p>HR= 1.08 (95% CI 0.92-1.28) p= 0.345; I<sup>2</sup>= 0%</p> <p>DFS</p> <p>HR= 1.05 (95% CI 0.91-1.21) p= 0.477; I<sup>2</sup>= 6.6%</p>			
Bandini, 2018, Journal of Urology	Conference abstract  (Systematic review with	n= 5 trials up to September 2017	To evaluate the effect of adjuvant Vascular Endothelial	patients with non-metastatic renal cell carcinoma, treated with either partial or	Adjuvant therapy: Sorafenib Sunitinib Pazopanib	Placebo	<p>ASSURE study (RCT phase III)</p> <p>no DFS or OS benefit over placebo</p> <p>S-TRAC study improved DFS</p>	To date, RCTs of adjuvant therapy showed no OS benefit and equivocal DFS benefits.	Publication: Karakiewicz 2018	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
	meta-analysis)		Growth Factor-based therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma treated with either partial or radical nephrectomy	radical nephrectomy			<p>no OS benefit</p> <p>PROTECT</p> <p>no DFS or OS benefit, when pazopanib 600mg was compared to placebo.</p> <p>Meta-analysis (n= 3 trials)</p> <p>with pazopanib 600mg</p> <p>DFS: HR 0.92 (95%CI: 0.82-1.03)</p> <p>OS: HR 0.99 (95%CI: 0.85-1.17)</p> <p>with pazopanib 800mg</p> <p>DFS: HR 0.87 (95%CI: 0.73-1.04)</p> <p>OS: HR 1.04 (95%CI: 0.89-1.22)</p>	These findings are recapitulated by our meta-analysis.		
Figlin, 2018,	Expert review	n= 3 trials (ASSURE, S-TRAC, PROTECT)	This review provides an	n= 4096 patients with localized or loco-regional	ASSURE Sunitinib (50 mg/day) vs. sorafenib (400		ASSURE (n= 1943 patients with $\geq$ T1b G3-4 and/or N+)	Adjuvant therapy has not been available to	Auf Wunsch der AG extrahiert, entspricht	4

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Annals of Oncology			overview of adjuvant targeted therapy in RCC, including where we are now and where we are going.	RCC at moderate or high risk	mg twice daily) vs. placebo for 1 yr  S-TRAC  Sunitinib (50 mg/day) vs. placebo for 1 yr  PROTECT  600/800mg/day pazopanib vs. placebo for 1 yr		no difference in DFS or OS in patients treated with sunitinib or sorafenib versus placebo  high-risk (pT3-T4 or Np) clear cell RCC also reported no difference in DFS or OS  Most commonly 3/4 adverse events  Hypertension (sunitinib: 17%, sorafenib: 16%)  Fatigue (sunitinib: 18%, sorafenib: 7%)  Hand-foot syndrome (sunitinib: 15%, sorafenib: 33%)  Rash/desquamation (sunitinib: 2%, sorafenib: 15%)  S-TRAC (n= 615 patients with _T3 and/or N+)  patients treated with sunitinib had a	patients with RCC who are at high risk for recurrence after nephrectomy as the majority of available data have not shown benefit. Results from the S-TRAC trial show improvement in DFS for high risk patients with sunitinib in the adjuvant setting.	jedoch nicht den generellen Einschlusskriterien (narratives Review).	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>statistically significant and clinically meaningful 24% reduction in risk of DFS event (HR: 0.76, 95% CI 0.59-0.98 p= 0.03, median: 6.8 y vs. 5.8 y)</p> <p>no difference in OS</p> <p>3/4 adverse events</p> <p>&gt;5% of sunitinib-treated patients:</p> <p>16% hand-foot syndrome</p> <p>8.5% neutropenia</p> <p>7.8% hypertension</p> <p>PROTECT (n= 1538 patients with <math>\geq</math>T1b G3-4 and/or N+)</p> <p>no significant differences in DFS between the pazopanib 600-mg ITT group vs. placebo (HR: 0.862, 95% CI 0.699-1.063 p= 0.165)</p>			



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>DFS in pazopanib 800-mg ITT (n= 403) patients achieved a 31% reduction in relapse risk with pazopanib versus placebo HR 0.693, 95% CI 0.510-0.943)</p> <p>20% reduction in relapse risk was observed with pazopanib versus placebo (HR 0.802, 95% CI 0.675-0.954)</p> <p>Most commonly 3/4 adverse events</p> <p>&gt;10% of pazopanib-treated patients:</p> <p>25% hypertension</p> <p>16% increased alanine aminotransferase % neutropenia</p> <p>Saftey profile was similar between 600 and 800 mg pazopanib.</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Kourie, 2018, Future Oncol	Meta-analysis	n= 3 RCTs (phase III) Canada, Europe, United Kingdom, USA  Median follow-up (ranged) 5.4-5.8 y	The aim was to evaluate the benefit of sunitinib and pazopanib in the adjuvant setting.	n= 3447 patients with high-risk RCC  Median age (ranged) 55-58 y	Adjuvant sunitinib, sorafenib or pazopanib	Placebo	Overall effect of sunitinib and pazopanib on DFS HR: 0.85 (95% CI 0.72-1.01) p= 0.06  Pazopanib subgroup Overall effect: HR: 0.80 (95% CI 0.65-0.98) p= 0.03  Sunitinib subgroup Overall effect: HR: 0.90 (95% CI 0.67-1.19) p= 0.45  No significant difference between the effect of sunitinib and pazopanib on DFS (p= 0.51; I2 = 0%)	Pazopanib and sunitinib could prolong DFS in the adjuvant treatment of high-risk RCC and seem equally effective in this setting.		1-
Lenis, 2018, J Urol	Systematic review	n= 19 trials published through January 2017	To review the literature on adjuvant	n=10783  all grades	Early adjuvant trials (n= 2)		Traditional immunotherapy, such as interferon- $\alpha$ and high-dose interleukin-2, failed to show benefit	Based on the available data, there appears to be no role		1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			therapies for patients with high-risk localized kidney cancer following surgical treatment .	N0-3	<p>Traditional immunotherapy trials (n= 5)</p> <p>Targeted therapy trials (n= 6)</p> <p>Vaccines and antibody dependent cytotoxic agents trials (n= 4)</p> <p>Immune checkpoint inhibitor trials (n= 2)</p>		<p>as adjuvant treatments and were associated with significant adverse events.</p> <p>VEGF and mTOR inhibitors have less severe toxicities in metastatic disease and therefore are natural considerations for adjuvant trials.</p> <p>Current data conflict: ASSURE trial: no RFS benefit to sorafenib or sunitinib over placebo, S-TRAC trial: one year of sunitinib improved RFS by 1.2 years.</p> <p>Vaccine-based treatments and antibody-dependent cytotoxic agents have had mixed results.</p> <p>Immune checkpoint inhibitors are planned as second line agents in metastatic disease.</p>	<p>for traditional immunotherapy as adjuvant treatment in patients with high-risk localized kidney cancer following surgical resection. The S-TRAC trial provides evidence that one year of adjuvant sunitinib in patients with higher-risk locoregional disease increases the median time to recurrence; however, the data on overall survival are immature,</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
								and adverse effects were common.		
Motzer, 2018, Eur Urol	randomized, double-blind study (phase III)	n= 615 patients 97 sites (73 Europe, 15 Asia, 9 America)	To report the relationship between baseline factors and DFS, pattern of recurrence, and updated overall survival.	UISS T3 low - T4 or any T/N+  ECOG performance status 0-1 (only one patient with $\geq 2$ in the sunitinib group)  Median age Sunitinib: 57 y (49-64 y) Placebo: 58 y (51-66 y)	Sunitinib n= 309	Placebo n= 306	Median OS not reached in either arm (HR 0.92, 95% CI 0.66-1.28; p = 0.6)  Sunitinib: 67 patients died Placebo: 74 patients died  Subgroup analysis DFS Sunitinib vs. placebo  Intent-to-treat HR 0.76 (0.60-0.98), p= 0.03  Age $\geq 65$ yr HR 0.59 (0.36-0.95) p= 0.03	A benefit of adjuvant sunitinib over placebo was observed across subgroups. The results are consistent with the primary analysis, which showed a benefit for adjuvant sunitinib in patients at high risk of recurrent RCC after nephrectomy		1+  (downgraded one level due to missing information on allocation concealment)

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)	
							<p>Age 45-64 yr HR 0.94 (0.69-1.29) p=0.71</p> <p>Age &lt;45 yr HR 0.43 (0.20-0.92) p=0.02</p> <p>Female HR 0.68 (0.41-1.14) p=0.14</p> <p>Normal weight (18.5 ≤BMI &lt;25) HR 0.63 (0.41-0.96) p=0.03</p> <p>Overweight (25 ≤BMI &lt;30) HR 0.90 (0.63-1.31) p=0.59</p> <p>Overweight + Obese (BMI ≥25)</p>				

Referenz	Studien- design	Studien- merkmale	Ziel der Studie	Patienten- merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schluss- folgerung	Kommentar	LoE/ RoB (SIGN)
							<p>HR 0.85 (0.62-1.15) p=0.29</p> <p>Obese (BMI <math>\geq 30</math>) HR 0.76 (0.42-1.36) p=0.35</p> <p>ECOG PS 0 HR 0.69 (0.51-0.93) p=0.01</p> <p>ECOG PS <math>\geq 1</math> HR 0.99 (0.63-1.56) p=0.96</p> <p>Neutrophil-to-lymphocyte ratio <math>&gt;3</math> HR 1.01 (0.58-1.77) p=0.96</p> <p>Neutrophil-to-lymphocyte ratio <math>\leq 3</math> HR 0.72 (0.54-0.95) p=0.02</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							UISS: T3 Low HR: 0.82 (0.53-1.28) p=0.38  UISS: T3 High HR: 0.77 (0.55-1.07) p=0.11  UISS: T4+ any T, N+ HR: 0.62 (0.31-1.23) 0.17  UISS: T3 High+T4+any T, N+ HR: 0.74 (0.55-0.99) p=0.04  Fuhrman grade 1/2 HR: 0.85 (0.54-1.33) p=0.47  Fuhrman grade 3/4			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							HR 0.73 (0.55-0.98) p=0.04			
Bindayi, 2017, Urologic oncology: seminars and original investigations	Systematic Review	n= 16 article (8 prospective, 8 retrospective trials) 2009-2017	To clarify the current status of neoadjuvant therapy in the setting of localized and locally advanced renal cell carcinoma.	n= 330 patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma	Sunitinib (n= 10 studies) Sorafenib (n= 6 studies) Pazopanib and axitinib (n= 2 studies)		Neoadjuvant therapy to facilitate nephrectomy before locally advanced disease  Emerging data from prospective phase II studies as well as retrospective analyses have demonstrated consistent primary tumor size reduction to facilitate surgical resection  Neoadjuvant therapy to facilitate partial nephrectomy in the setting of large or complex renal mass  Most primary clear cell renal cell carcinoma tumors experience a modest decrease in size, which can potentially facilitate tumor resection in the	An emerging body of data suggest that presurgical TKI therapy may facilitate advanced renal surgery, whether by resection of locoregional disease, or complex partial nephrectomy		2+ (downgraded one level for high RoB)



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>setting of complex tumor anatomy</p> <p>Adverse events</p> <p>Commonly reported adverse events of TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib and axitinib) include fatigue, diarrhea, rash, hypertension, nausea, mucosal irritation, and hand-foot skin reaction</p>			
Chamie, 2017, JAMA oncology	Randomized controlled trial (phase III)	<p>n= 864</p> <p>15 countries in North and South America</p> <p>2004-2013</p> <p>Median follow-up</p> <p>54.1 mo (43.2-60.7 mo)</p>	To evaluate the safety and efficacy of adjuvant girentuximab on DFS and OS in patients with localized completely resected	<p>T1-4</p> <p>G1-4</p> <p>N0-N+</p> <p>ECOG 0-1</p> <p>Median age</p> <p>58 y (51-65 y)</p> <p>Clear cell: 97%</p>	Girentuximab n= 433	Placebo n= 431	<p>Median DFS</p> <p>HR: 0.97 (95% CI 0.79-1.18)</p> <p>Median OS</p> <p>HR: 0.99 (95% CI 0.74-1.32)</p> <p>Serious adverse events</p> <p>Overall: 8%</p> <p>Girentuximab: 4%</p> <p>Placebo: 4%</p>	<p>Girentuximab did not improve DFS or OS in patients with resected localized RCC at high risk of recurrence in this prospective randomized phase 3 trial. Tolerance of the</p>	1+	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			high-risk ccRCC.	Non-clear cell: 3%  Male: 66% Female: 34%				medication was excellent, and AEs were minimal. Unplanned subset analysis demonstrated a nonsignificant girentuximab treatment effect in patients with high CAIX scores. The potential role of CAIX score as a predictor of response to girentuximab would require prospective analysis.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Haas, 2017, JAMA Oncology	Randomized controlled trial (phase III)	n= 1069 Canada USA 2006-2010	To evaluate DFS and OS in ccRCC high-risk patients randomized to sunitinib or sorafenib vs placebo among patients with stages comparable to other high-risk adjuvant trials.	clear cell carcinoma  pT3-4 or node positive (pN1, pN2)  Mean age (SD) Sunitinib: 58.3 y (10.6 y) Sorafenib: 56.8 y (10.3 y) Placebo: 57.5 y (10.4 y)	Sunitinib 50mg daily n= 346  Sorafenib 800mg daily n= 346	Placebo n= 350	5 y-DFS Sunitinib: 47.7% Sorafenib: 49.9% Placebo: 50.0%  Sunitinib vs placebo: HR 0.94 (97.5% CI 0.74-1.19)  Sorafenib vs placebo HR 0.90 (97.5% CI 0.71-1.14)  5 y-OS Sunitinib: 75.2% Sorafenib: 80.2% Placebo: 76.5%  Sunitinib vs placebo: HR 1.06 (97.5% CI 0.78-1.45)  Sorafenib vs placebo	Neither prognostic category of the tumor nor dose intensity of therapy altered the lack of difference in DFS or OS in this population of patients with high-risk ccRCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>HR 0.80 (97.5% CI 0.58-1.11)</p> <p>There was no difference by dose quartile.</p> <p>Adverse events (grade 3 or higher)</p> <p>Sunitinib: 66%</p> <p>Sorafenib: 72%</p> <p>Placebo: 28%</p>			
Lawrence, 2017, Ann Oncol	Conference abstract  (RCT phase III)	n= 167 patients  United Kingdom	To predict benefits of adjuvant sorafenib after nephrectomy for renal cell carcinoma.	patients with renal cell carcinoma after nephrectomy	Adjuvant sorafenib	Without sorafenib	<p>Survival time in years</p> <p>Survival without sorafenib: 7 (5-12)</p> <p>Improvement with sorafenib: 1 (1-5)</p> <p>HR: 0.83 (0.67-0.91)</p> <p>Survival time calculated % alive at 5-yrs</p> <p>Survival without sorafenib: 61 (50-75)</p>	The predicted benefits of adjuvant sorafenib based on survival rates were often larger than hypothesized, and larger than predictions based on survival	Publication: Eisen 2020	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Improvement with sorafenib: 6 (3-10) HR: 0.83 (0.67-0.91)</p> <p>Survival rate estimated % alive at 5-yrs</p> <p>Survival without sorafenib: 60 (50-70)</p> <p>Improvement with sorafenib: 7 (5-15) HR: 0.76 (0.62-0.82)</p> <p>Difference (survival time – survival rate)</p> <p>Survival without sorafenib: 0 (-7 to 9) p= 0.6</p> <p>Improvement with sorafenib: -2 (-6 to 1) p&lt; 0.0001 HR: 0.09 (-0.01 to 0.21) p&lt; 0.0001</p>	<p>time, which were more consistent with the target HR. These data suggest that predictions of benefit in this setting may be more conservative and plausible when based on survival time rather than survival rate.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Spearman's rank correlation (survival time vs. survival rate)</p> <p>Survival without sorafenib: 0.62 p&lt; 0.001</p> <p>Improvement with sorafenib: 0.53 p&lt; 0.001</p> <p>HR: 0.41 p&lt; 0.0001</p> <p>The predicted benefits of sorafenib based on survival rates were moderately correlated with those based on survival time, but significantly larger.</p> <p>The proportion of HRs &gt; 0.75 was 51% based on survival rates vs 66% based on survival times.</p>			
Motzer, 2017, Journal of	RCT (phase III)	n= 1538 26 countries	This phase III trial evaluated	patients with nonmetastati	Pazopanib n= 571	Placebo n= 564	DFS 600mg pazopanib vs. placebo	The results of the primary DFS analysis of		1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Clinical Oncology		2010-2013  Median follow-up 47.9 mo	the efficacy and safety of pazopanib versus placebo in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) at high risk for relapse after nephrectomy.	c clear cell RCC  resected pT2 (high grade) or ≥ pT3  NO-1			HR: 0.86 (95% CI, 0.70 to 1.06) p= 0.165  DFS 800mg pazopanib vs. placebo  HR: 0.69 (95% CI, 0.51 to 0.94 p= 0.165) p= 0.02  DFS pazopanib (overall) vs. placebo  HR: 0.80 (95% CI, 0.68 to 0.95) p= 0.01  Adverse events Any adverse events Pazopanib: 98% Placobo: 90%  Grade 3-4 Pazopanib: 60% Placobo: 21%	pazopanib 600 mg showed no benefit over placebo in the adjuvant setting.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Sternberg, 2017, Journal of clinical oncology.	Conference abstract  (RCT phase III)		This analysis characterized the relationship between pazopanib trough concentrations (C <sub>trough</sub> ) and efficacy and safety endpoints	patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma following nephrectomy	Pazopanib (800mg/600mg)	Placebo	Geometric mean of pazopanib trough concentrations at 600-mg dose  week 3/5: 31.4 (57%) µg/mL  week 16/20: 25.3 (70%) µg/mL  Cox regression analysis showed pazopanib C <sub>trough</sub> at week 3/5 as a significant covariate for DFS after adjusting for TNM staging and Fuhrman Nuclear grading (HR: 0.58, 95% CI, 0.42, 0.82; p = 0.002)  Longer DFS  week 3/5 C <sub>trough</sub> quartiles (median DFS by quartile—Q1: 41.89 months, Q2-Q4: median DFS not reached)	Pazopanib C <sub>trough</sub> levels in PROTECT were consistent with levels associated with efficacy in the advanced setting. Higher pazopanib C <sub>trough</sub> correlated with longer DFS. Higher pazopanib exposure did not increase the incidence of G3/4 AEs, with the exception of hypertension, which was adequately controlled and managed.	Publication: Sternberg 2018	



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Adverse events</p> <p>Incidence of all-grade AEs increased as Ctrough increased</p> <p>not correlated to G3/4 ALT increase</p> <p>incidence of other G3/4 adverse events plateaued at higher Ctrough</p> <p>no relationship was observed between Ctrough and treatment discontinuation</p>			
Haas, 2016, Lancet	double-blind, placebo-controlled, randomized trial (phase III)	<p>n= 1943</p> <p>Canada, USA</p> <p>2006-2010</p> <p>Median follow-up</p> <p>5.8 y (4.9-6.9 y)</p>	This study is the first randomized trial to compare disease-free survival with adjuvant sorafenib or sunitinib versus placebo	<p>high-grade T1b or greater with completely resected non-metastatic renal-cell carcinoma</p> <p>ECOG performance status: 0-1</p>	<p>Sorafenib (n=649)</p> <p>Sunitinib (n=647)</p>	Placebo (n=647)	<p>Median DFS</p> <p>Sorafenib</p> <p>6.1 y (1.7 y- not estimable)</p> <p>HR 0.97 (97.5% 0.80-1.17)</p> <p>Sunitinib</p> <p>5.8 y (1.6-8.2 y)</p> <p>HR 1.02 (97.5% 0.85-1.23)</p>	Adjuvant treatment with the VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib or sunitinib showed no survival benefit relative to placebo in a definitive	1+	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			in patients with resected primary renal-cell carcinoma at high risk for recurrence				<p>Placebo</p> <p>6.6 y (1.5 y- not estimable)</p> <p>Most common grade 3 or worse adverse events</p> <p>Hypertension</p> <p>Sunitinib: 17%</p> <p>Sorafenib: 16%</p> <p>Hand-foot syndrome</p> <p>Sunitinib: 15%</p> <p>Sorafenib: 33%</p> <p>Rash</p> <p>Sunitinib: 2%</p> <p>Sorafenib: 15%</p> <p>Fatigue</p> <p>Sunitinib: 17%</p>	<p>phase 3 study. Furthermore, substantial treatment discontinuation occurred because of excessive toxicity, despite dose reductions. These results provide a strong rationale against the use of these drugs for high-risk kidney cancer in the adjuvant setting and suggest that the biology of cancer recurrence might be independent of</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Sorafenib: 7%	angiogenesis		
							There were 5 deaths related to treatment or occurring within 30 days of the end of treatment (n= 1 sorafenib, n= 4 sunitinib)			
Patel, 2016, Canadian journal of urology	Retrospective cohort study (two-center)	n= 61 USA 2007-2014  Median follow-up Adjuvant TKI: 28.1 mo (11.8-36.9 mo) Neoadjuvant TKI: 42.5 mo (8.7-61.0 mo) Primary TKI alone: 11.6	To examine the impact of neoadjuvant TKI therapy on surgical complications in patients undergoing CN for mRCC and evaluated impact of timing of CN on	patients who underwent primary cytoreductive nephrectomy  ECOG performance status: 0->1  Mean age Adjuvant TKI: 59 ± 14.9 y	CN+ adjuvant TKI (n= 27) Neoadjuvant TKI prior to CN (n= 21) Primary TKI alone (n= 13)		TKI-related toxicities Adjuvant TKI: 88.9% Neoadjuvant TKI: 90.5% Primary TKI alone: 100% (p= 0.469)  No difference in incidence of high grade (p = 0.967) and low grade (p = 0.380) TKI-toxicities.  Overall surgical complication rate	Patients receiving neoadjuvant TKI therapy prior to CN experienced more high grade surgical complications than patients who underwent primary CN.	Auf Wunsch der AG extrahiert, entspricht jedoch nicht den generellen Einschlusskriterien.	2+

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
		mo (7.3-14.1 mo)	TKI-related toxicities.	Neoadjuvant TKI: 57 ± 12.5 y Primary TKI alone: 53 ± 9.8 y			Adjuvant TKI: 33.3% Neoadjuvant TKI: 47.6% p= 0.380  High grade surgical complications Adjuvant TKI: 0% Neoadjuvant TKI: 28.6% p= 0.004  Increasing age was independently associated with development of surgical complications (HR 1.059, p = 0.040)			
Powles, 2016, JAMA Oncology	single-arm clinical trial (phase II)	n= 104 United Kingdom 2008-2012	To establish the safety and efficacy of upfront pazopani	T1-4  Performance Status: 0-2	Preoperative pazopanib hydrochloride (800mg daily)		Median reduction in the size of the primary tumor 14.4% (1.4-21%)	Nephrectomy after upfront pazopanib therapy could be performed safely and	Keine Randomisierung beschrieben.	3

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
		Minimum follow-up 30 mo	b therapy prior to cytoreductive nephrectomy in previously untreated patients with metastatic clear cell renal cancer.	Median age 63.8 y (56.3-70.8)  Male: 76.9%  untreated patients with metastatic clear cell renal cancer			Median PFS 7.1 mo (95% CI 6.0-9.2 mo)  Median OS 22.7 mo (95%CI, 14.3 mo-not estimable)  Grade 3 or 4 adverse events 28%  Most common toxic effects 85% fatigue 53% diarrhea 50% hypertension 32% hand and foot syndrome  25% reduced pazopanib dose	was associated with good outcomes in patients with intermediate-risk metastatic clear cell renal cancer.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Four patients discontinued therapy as a result of adverse effects.			
Wolff, 2016, European journal of surgical oncology	Prospective multicenter study	n= 7 RCTs (ARISER, ASSURE, SORCE, EVEREST, PROTECT, S-TRAC, ATLAS)  1992-2010  Median follow-up 52.8 mo (23-98 mo)	To analyze whether inclusion criteria of contemporary trials (ARISER, ASSURE, SORCE, EVEREST, PROTECT, S-TRAC, ATLAS) correctly identify high-risk patients, to evaluate the predictive accuracy.	n= 8837 patients who underwent nephron-sparing surgery or radical nephrectomy with curative intent for unilateral sporadic RCC (clear cell, papillary or chromophobe histological subtype) without distant metastases	potentially eligible high-risk patients	assumable low-risk patients who didn't meet inclusion criteria of contemporary adjuvant clinical trials	Results based on different inclusion criteria of the seven trials  24% (S-TRAC) to 47% (SORCE) of patients would have been eligible for enrolment  Actual recurrence rates of eligible patients ranged between 29% (SORCE) and 37% (S-TRAC), while it was lower than 10% (4.9-9.8%) in the low-risk group  Highest HR for selection criteria was proven for the SORCE-trial (HR 6.42; p < 0.001)  ASSURE and EVEREST reached the highest c-index for DFS prediction (both 0.73)	Results of contemporary adjuvant clinical trials will not be comparable as inclusion criteria differ significantly. Risk assessment according to our model might improve patient selection in clinical trials by defining a high-risk group (28% of all patients) with a 5-year-recurrence	Report of existing trials on this topic.	3

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Risk-group criteria based on Wolff et al.</p> <p>Low-risk patients (n= 6384): pT1-2 or pT3a with TMD &lt;7 cm and pN0/x and G1-2</p> <p>High risk patients (n= 2489) pT3a with TMD &gt;7 cm or pT3b-4 or pNp or G3-4</p> <p>Results based on the Wolff et al. criteria (n= 8873)</p> <p>Recurrence</p> <p>Low-risk patients: 459/6384 (7.2%)</p> <p>High-risk patients: 892/2489 (35.8%)</p> <p>DFS after 5 yrs</p>	rate of almost 40%.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Low-risk patients: 93.5%  High-risk patients: 61.4%			



### 10.2.2. Nicht-Klarzeller: Systemtherapie der nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Updatesuche: Dezember 2019 bis Mai 2021										
Armstrong, 2021, Clinical Cancer Research	RCT (ASPEN)	n=108  multicenter study	We thus sought to profile circulating angiokines in the context of a randomized treatment trial of everolimus versus sunitinib.	patients with metastatic papillary, chromophobe, or unclassified NC-RCC with no prior systemic therapy  Median age: 63 y (23-100 y)  75% male	sunitinib  n=51	everolimus  n=89	No statistically significant angiokine-treatment outcome  interactions were observed for sunitinib or everolimus.  Increased with progression Everolimus  OPN, HGF, TIMP-1, VCAM-1, PDGF-AA, and IL6  Sunitinib  OPN, PIGF, TIMP-1, VEGF,	In patients with metastatic NC-RCC, we identified several poor prognosis angiokines and immunomodulatory chemokines during treatment with sunitinib or everolimus, particularly osteopontin.	open label, less information about the randomization process  Table 4 showed Median PFS and OS for different Angiokine (Ang-2, BMP-9, CD-73, HER-3, HGF, ICAM-1, IL6, OPN, PDGF-AA, PDGF-BB, PIGF, SDF-1, TGF-b1, TGF-b2, TGFb-R3, TIMP-1, TSP-2, VCAM-1,	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							and soluble VEGFR-2 and VCAM-1		VEGF, VEGF-D, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3	
Choueiri, 2021, Esmo open	RCT (phase III, JAVELIN post hoc analysis)	n=108 2016-2017 multicenter study	This analysis assessed the efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with treatment-naive advanced sRCC.	patients with treatment-naive advanced sRCC  Median age: combination n: 60 y (29-73 y) sunitinib: 57 y (40-80 y)  Sex (Male) combination n: 74.5%	Avelumab+axitinib n=47	Sunitinib n=61	Median PFS combination: 7.0 (5.3-13.8) sunitinib: 4.0 (2.7-5.7) HR: 0.57 (0.325-1.003)  ORR combination: 46.8% sunitinib: 21.3%  Complete response combination: 4.3% sunitinib: 0%	In this subgroup analysis of JAVELIN Renal 101, patients with sRCC in the avelumab plus axitinib arm had improved efficacy outcomes versus those in the sunitinib arm. Correlative analyses provide insight into this subtype of RCC and suggest that avelumab plus axitinib may increase the chance of overcoming the	open label, randomization and allocation concealment were carried out in the overall study cohort	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				sunitinib: 85.2%			OS combination: 83.0% (95% CI, 67.3% to 91.6%) sunitinib: 67.0% (95% CI, 51.9% to 78.3%) HR: 0.78 (95% CI, 0.356-1.722)	aggressive features of sRCC.		
Pal, 2021, Lancet	RCT	n=147  2016-2019  multicenter study	we aimed to compare an existing standard of care, sunitinib, with the MET kinase inhibitors cabozantinib, crizotinib, and	patients with papillary renal cell carcinoma  Age: 66 y (58-75 y)  76% male	sunitinib n= 46	savolitinib n=29  crizotinib n=28  cabozantinib n=44	Median PFS cabozantinib: 9.0 mo (95% CI 6-12) sunitinib: 5.6 (95% CI 3.7) HR: 0.6 (95% 0.37-0.97) p=0.019  crizotinib: 2.8 months (95% CI 2.6-3.6)	Cabozantinib treatment resulted in significantly longer PFS compared with sunitinib in patients with metastatic PRCC.	open label, incomplete reporting of hazard ratios/p-values for all treatment groups	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			savolitini b for treatment of patients with pRCC				<p>savolitini: 3 mp (95% CI 2.8- 7.2)</p> <p>Savolitini and crizotinib did not improve PFS compared with sunitinib.</p> <p>Response rate</p> <p>cabozantinib: 23%</p> <p>sunitinib: 4%</p> <p>p=0.010</p> <p>crizotinib: 0%</p> <p>savolitini: 3%</p> <p>Median OS</p> <p>cabozantinib: 20 mo</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							sunitinib: 16.4 mo HR: 0.84 (95% CI 0.47-1.51) crizotinib: 19.9% savolitinib: 11.7%  No significant differences between all groups  Grade 3-4 adverse events cabozantinib: 74% sunitinib: 69% crizotinib: 37% savolitinib: 39%			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Grade 5: 1 event in the cabozantinib group (thromboembolic)			
Tannir, 2021, Clinical Cancer Research	post hoc analysis CheckMate 2014	n= 139 2014-2016  Median follow-up: 47.7 mo	We analyzed the efficacy of nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with sRCC	patients with sRCC and intermediate/poor-risk disease  Median age: combination group: 58 y (35-84 y) sunitinib: 61 y (39-79 y)	nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab (1 mg/kg) every 3 weeks (four doses) n=74	sunitinib 50 mg orally every day (4 weeks; 6-week cycles) n=65	Median OS combination: 25.2-not estimable sunitinib: 14.2 months (9.3-22.9) HR, 0.45 (95% CI, 0.3-0.7; P=0.0004)  Median PFS combination: 26.5 mo (8.4-not estimable)	Nivolumab plus ipilimumab showed unprecedented long-term survival, response, and complete response benefits versus sunitinib in previously untreated patients with sRCC and intermediate/poor-risk disease,	no information about allocation concealment	1+

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				Sex: both: 74% male			<p>sunitinib: 5.1 mo (4.0–6.9)</p> <p>HR; 0.54 (95% CI, 0.3–0.9; P=0.0093)</p> <p>ORR</p> <p>combination: 60.8%</p> <p>sunitinib: 23.1%</p> <p>Complete response</p> <p>combination: 18.9%</p> <p>sunitinib: 3.1%</p> <p>Any adverse event</p> <p>combination: 97%</p> <p>sunitinib: 97%</p>	<p>supporting the use of first-line Nivolumab plus ipilimumab for this population.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Grade 3 or 4 adverse events combination: 49% sunitinib: 45%			
Bergmann, 2020, Oncology Research and Treatment	RCT	n=22  multicenter  2 years recruited	temsirolimus was compared to sunitinib in nccRCC	patients with nccRCC  Median age: 60.8 y (29-85 y)  male/female: 16/6	temsirolimus 25 mg i.v. once a week  n=12	sunitinib 50 mg p.o. daily for 4 weeks on and 2 weeks off  n=10	tumor control rate temsirolimus: 58% sunitinib: 90%  Median PFS temsirolimus: 9.3 mo sunitinib: 13.2 mo HR 1.76; 95% CI 0.7-4.46  Median OS	Despite this trial had to be terminated earlier due to low recruitment, the results match the other studies published so far with the mTOR inhibitor everolimus and sunitinib, which show a trend in favor of sunitinib	open label, no detailed information about the randomization process	1-



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>temsirolimus: 19.4 mo</p> <p>sunitinib: 19.8 mo</p> <p>HR 0.98; 95% CI 0.31–3.09</p> <p>severe adverse events</p> <p>temsirolimus: 11/12</p> <p>sunitinib: 10/10</p>	for ORR and PFS.		
Bersaneli, 2020, Ther Adv Med Oncol	Systematic review	n= 15 studies (1 RCT, 14 non-randomized) until 6 August 2019	Our objective was to review the use of pazopanib in metastatic nccRCC	n=318 nccRCC patients	Pazopanib		<p>Overall response: 27-33%</p> <p>disease control rates: 81-89%</p> <p>median PFS: 8.1–16.5 mo</p>	The present review provides for the first time a systematic summary of evidence about the possible use of pazopanib as first-line treatment for nccRCC, with a favorable	search only in one database, no risk of bias assessment	2-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>median OS: 17.3-31.0 mo</p> <p>Grade 3-4 adverse events: 21-55%</p>	<p>outcome despite the low strength of evidence. Pazopanib could be considered as a possible therapeutic option in this setting.</p>		
Buonerba, 2020, Cancers	Systematic review+ Meta-analysis	<p>n= 10 (6 full-texts, 4 abstracts of RCTs)</p> <p>2010-2019</p>	<p>To provide a pooled analysis of the available efficacy data of anti PD1/PDL-1 -based therapy vs. sunitinib in patients with</p>	n= 512 patients with sRCC	anti PD1/PDL-1 - based therapy	sunitinib	<p>Sarcomatoid Interactions between HR for progression or death</p> <p>HR: 0.57 (0.45-0.74)</p> <p>favours anti PD1/PDL-1 - based therapy</p> <p>Interactions between HR for death</p>	<p>Presence of sarcomatoid features is a candidate predictive biomarker for efficacy of anti-PD-1/PDL-1 agents in RCC. Additional research represents a compelling need in order to establish the optimal anti PD-1/PDL-1-</p>	<p>unclear if efforts were made to minimise error in the data collection and risk of bias assessment, serious</p> <p>heterogeneity (<math>\geq 75\%</math>) according</p>	1+

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			sarcomatoid RCC (sRCC)				<p>HR: 0.56 (0.4-0.78)</p> <p>favours anti PD1/PDL-1 - based therapy</p> <p>Interactions between complete response rate</p> <p>HR: 0.1 (0.04-0.16)</p> <p>favours anti PD1/PDL-1 - based therapy</p> <p>Interactions between partial response rate</p> <p>HR: 0.21 (0.16-0.26)</p>	based regimen in patients with sarcomatoid RCC, as several combinations are available. Our results suggest that ipilimumab + nivolumab may represent a reference standard for RCTs in sarcomatoid RCC.	response rates	
Choueiri, 2020, Jama	RCT (SAVOIR)	n=60	To determine whether	patients with papillary	savolitinib (n=33)	sunitinib (n=27)	Median PFS	Savolitinib demonstrated encouraging	open label, no information	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Oncology		2017-2019  multicenter study	savolitinib is a better treatment option for this patient population, vs standard of care, sunitinib.	renal cell carcinoma  Median age: 62 y (23-78 y)  77% male			savolitinib: 7.0 mo (95%CI, 2.8-not calculated)  sunitinib: 5.6 mo (95%CI, 4.1-6.9)  HR: 0.71; 95%CI, 0.37-1.36; P = .31  Median OS savolitinib: not reached (95% CI, 11.9-NC) sunitinib: 13.2 months (95% CI, 7.6-NC)  HR: 0.51 (95% CI, 0.2-1.2; P = .11)  ORR	efficacy vs sunitinib, with fewer grade 3 or higher adverse events and dose modifications. Further investigation of savolitinib as a treatment option for MET-driven PRCC is warranted.	about allocation concealment	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							savolitinib: 27% (95%CI, 13.3-45.5)  sunitinib: 7% (95%CI, 0.9-24.3)  (all response were partial)  Adverse events savolitinib: 42% sunitinib: 81%			
Iacovelli, 2020, European Journal of Cancer	Systematic review+ Meta-analysis	n=4 RCTs  search until September 2019	The aim of this analysis was to evaluate the relative efficacy in terms of PFS and OS and the incidence	n=467 patients with sRCC	Immune checkpoint inhibitor	Sunitinib	Immune checkpoint inhibitor vs. sunitinib  PFS (n=4) HR: 0.56 (95% 0.43, 0.71)  OS (n=3)	Our data support the efficacy of immune checkpoint inhibitor -based combinations for sRCC therapy, redefining the first-line treatment.	no information if efforts were made to minimize error in the data selection and risk of bias assessment, risk of bias of included studies were	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			and RR of ORR and complete response in patients with sRCC treated with immune checkpoint inhibitor-based combinations as first-line therapy compared with standard of care represented by sunitinib.				<p>HR: 0.60 (95% 0.43, 0.82)</p> <p>ORR (n=4)</p> <p>RR: 2.53 (95% 1.92, 3.33)</p> <p>Complete response (n=4)</p> <p>RR: 8.15 (95% 2.67, 24.9)</p>		not discussed/na med	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Osterman, 2020, Kidney Cancer	Systematic review	n=31 (5 RCTs, 1 single-arm phase III/IV trial, 21 single-arm phase II trials, and 4 prospective analyses)	The goal of this systematic review was to evaluate the existing prospective literature regarding systemic treatment of advanced or metastatic nccRCC.	patients with non-clear cell renal cell carcinoma	Everolimus sunitinib Interferon-alpha temsirolimus Tivantinib tivantinib+erlotinib sunitinib sorafenib axitinib pazopanib mTOR inhibitors mTOR inhibitors+bevacizumab Immune checkpoint inhibitors		Everolimus versus sunitinib (n= 3 RCTs)  Median OS was numerically greater in the sunitinib (no statistical significance)  median PFS was numerically longer with first line sunitinib (n= 1 RCT statistical significance)  Response rates were reported with higher ORR seen for the sunitinib group (n=2 RCTs)  Interferon-alpha vs temsirolimus (n=1 RCT)	The availability of randomized trials in nccRCC is limited, and most studies include outcomes for nccRCC as a group, making conclusions about efficacy by subtype difficult. This systematic review supports consensus guidelines recommending sunitinib or clinical trial enrollment as preferred first-line treatment options for nccRCC, but also suggests a	no efforts were made to minimize error in the study selection, data selection and risk of bias assessment, no information which tool was used to assess the risk of bias in single-arm studies	2-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>median OS and PFS were significantly longer in the temsirolimus group compared to the interferon group</p> <p>Response rates were not different</p> <p>Tivantinib versus tivantinib+erlotinib (n=1 RCT)</p> <p>ORR was 0% in both arms and median OS and PFS were not different between the two arms</p>	<p>more nuanced approach to management and new options for therapy such as immune checkpoint inhibition.</p>		



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Sunitinib (n=4 non-RCTs)</p> <p>ORR (range 4.5-35.5%)</p> <p>median PFS (range 2.7- 6.4 months)</p> <p>Median OS was 12.2-16.8 mo</p> <p>Sorafenib (n=3 non-RCTs)</p> <p>first-line: disease control rate of 81.8%</p> <p>second-line: partial response of 5.6%</p> <p>ORR: 3.1%</p> <p>Axitinib (n=1 single-arm study)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							median OS: 12.1 months (95% CI 6.4–17.7) PFS: 7.4 months (95% CI 5.2–9.5) ORR: 37.5% papillary RCC: median OS of 8.3 mo (95% CI 4.1–12.5) and PFS 3.5 mo (95% CI 0–10.9) chromophobe RCC: median OS of 22 mo and PFS 11 mo MiT family translocation RCC: median OS 16.9 mo and PFS 11.1 mo (95% CI 7.6–14.6)			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Pazopanib (n=1) ORR: 28% with a median PFS of 16.5 months (95% CI 10.9–22.1) 1y-OS: 69%  mTOR inhibitors (n=1 phase II trial) median OS: 14.0 mo PFS: 5.2 mo ORR: 10%  mTOR inhibitors+ bevacizumab (n= 2 phase II trials) first-line: ORR 26% (n=1)			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							ORR: 8% stable disease 77% Median OS: 13.1 mo (95% CI 5.0–24.6) Median PFS: 5.6 months (95% CI 3.4–13.7) Immune checkpoint inhibitors (n=4) alone or in combination, appear to have activity in papillary and unclassified RCC Chemotherapy (n=2 non-RCT)			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							carboplatin and paclitaxel: 1/16 response capecitabine (n=51): ORR 26% (2 patients complete response) Median PFS: 10.1 mo (95% CI 8.7–11.5) Median OS: 18.3 months (95% CI 15.5–21.1) 1y-OS: 71%			
Papanikolaou, 2020, Urol Oncol	Systematic review	n= 15 (2 RCTs, 13 cohort studies)  search up to March 2019	The aim of this systematic review is to search for and critically appraise	n=183 patients with metastatic chRCC disease.	sunitinib sorafenib everolimus Everolimus+ bevacizumab interferon		RCTs (n=2) compared sunitinib vs. everolimus, suggested an advantage for sunitinib without being	The optimum therapy for metastatic chRCC is still missing, as results from ongoing trials are awaited. More studies, of		2++

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			studies that investigate the results of systemic therapies in patients diagnosed with metastatic chRCC disease.		interleukin-2 interferon+ interleukin-2  PD-1/PD-L1  Cabozantinib  Pembrolizumab		statistically significant  mTOR inhibitors may have a role in a specific subset of chRCC patients  Immunotherapy  chRCC seems to be resistant to recent immune check point inhibitors  Sunitinib  seems to be superior than sorafenib at least in terms of objective response rate	high quality and adequate sample size, that will be based on the specific biology of chRCC, have to be carried out in order to identify the best treatment.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Rini, 2020, European urology	RCT (Subgroup analysis IMmotion151)	n=142  clinical cut-off: August 2018  Median follow-up: 27 mo	We conducted a prespecified analysis of the randomized, phase 3 IMmotion151 trial in previously untreated patients with advanced or metastatic RCC to assess the effectiveness of atezolizumab + bevacizumab	patients with metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features	atezolizumab + bevacizumab n=68	sunitinib n=74	Sarcomatoid features  Median PFS combination: 8.3 (95% CI 5.4, 12.9) sunitinib: 5.3 (95% CI 3.3, 6.7) HR: 0.52 (95% CI 0.34, 0.79)  ORR combination: 49 (95% CI 36, 61) sunitinib: 14 (95% CI 7, 23)  Complete response combination: 10 sunitinib: 3	The combination of these two drugs may work better in patients with this type of advanced kidney cancer.	open label, no information about the randomization process for the subgroup	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			mab versus sunitinib in a subgroup of patients with sarcomatoid features.				<p>Median OS combination: 21.7 (95% CI 15.3- not estimable)</p> <p>sunitinib: 15.4 (95% CI 10.4,19.5)</p> <p>HR: 0.64 (95% 0.41-1.01)</p> <p>Sarcomatoid features with PD-L1+</p> <p>Median PFS combination (n=36): 8.6 (95% CI 3.9, 15.3)</p> <p>sunitinib (n=50): 5.6 (95% CI 3.3, 6.7)</p> <p>HR: 0.45 (95% 0.26, 0.77)</p>			



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>ORR</p> <p>combination: 56 (95% CI 38, 72)</p> <p>sunitinib: 12 (95% CI 5, 24)</p> <p>Complete response</p> <p>combination: 14 sunitinib: 4</p> <p>Median OS</p> <p>combination: 19.3 (95% CI 14.8- not estimable)</p> <p>sunitinib: 15 (95% CI 8.4,19.5)</p> <p>HR: 0.61 (95% 0.35-1.08)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Rini, 2019, Lancet	RCT (IMmotion151)	n=915  2015-2016  multicentre study	We report results of IMmotion 151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in first-line metastatic renal cell carcinoma.	n=142 patients with a tumor with sarcomatoid differentiation	atezolizumab 1200 mg plus bevacizumab 15 mg/kg intravenously once every 3 weeks	sunitinib 50 mg orally once daily for 4 weeks on, 2 weeks off	Sarcomatoid  Objective response combination: 49%  sunitinib: 14%  PFS was also analysed by extent of PD-L1 status, showing a gradient of increasing benefit with increasing PD-L1 expression.  PFS HR in patients with sarcomatoid histology was 0.46 (95% CI 0.28-0.78) in the PD-L1 positive	Atezolizumab plus bevacizumab prolonged progression-free survival versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma and showed a favourable safety profile.	open label, unclear allocation concealment	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							population and 0.56 (95% CI 0.38-0.83) in the intention-to-treat population.			
<b>Januar 2009 bis Dezember 2019</b>										
Blas, 2019, Current Urology Reports	Systematic Review	n= 35 case reports/series 2013-2019	We present an updated report of renal medullary carcinoma (RMC), a rare and aggressive condition.	n= 374 cases 249/374 treatment was reported: 177 received some type of systemic therapy or chemotherapy 162 received radical			no standard treatment for managing RMC  multiple schemes were used: gemcitabine/bevacizumab/paclitaxel methotrexate, vinblastine, Adriamycin, and cisplatin sunitinib/everolimus or doxorubicin	The poor clinical outcomes despite conventional therapy indicate that there remains a pressing need for further research into molecular and genetic drivers of RMC that might help in the design of novel-	search only in one database, no risk of bias assessment, no funnel plot, no sensitivity analyses	3

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				nephrectomy			etoposide/ifosfamide bevacizumab/everolimus monotherapy with nivolumab monotherapy with ipilimumab bortezomib/pazopanib  combination of surgery and chemotherapy is often used with: gemcitabine, paclitaxel and cisplatin or carboplatin, or methotrexate, vinblastine, Adriamycin, and cisplatin regimen  the topoisomerase	targeted therapies.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>II inhibitor etoposide may be of benefit due to the overexpression of topoisomerase II alpha in this tumor</p> <p>histone deacetylase inhibitors, having shown activity against malignant rhabdoid tumor cell lines and the ALK inhibitor crizotinib</p> <p>Cytotoxic, platinumbased chemotherapy provides a brief palliative clinical benefit</p> <p>vascular endothelial</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							growth factor-directed therapies and mammalian target of rapamycin inhibitors are ineffective in RMC as monotherapies			
Sneed, 2019, Clinical Genitourinary Cancer	Systematic review	n= 4 (3 retrospective cohort study, 1 prospective single-arm, open-label)  Median follow-up ranged 11.8-24.4 mo	The objective of this systematic review was to assess the efficacy and safety of pazopanib for nccRCC.	n= 103 patients with advanced or metastatic nccRCC	Pazopanib	keine Vergleichsgruppe	Matrana et al. (n= 29) Median PFS 8.1 mo (first-line, n= 9) 4 mo (salvage-setting, n= 20)  Median OS 31 mo (first-line, n= 9) 13.6 mo (salvage-setting, n= 20)	The use of pazopanib at a dose of 800 mg daily appears to be an effective and safe option for the treatment of nccRCC. Although there have been no comparator trials with the current standard-of-care, pazopanib provides	no information about search terms	2++

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Tumor response first-line: 9/9 salvage-setting 17/20</p> <p>Buti et al. (n=37) Median PFS 15.9 mo</p> <p>Median OS 17.3 mo</p> <p>Tumor response 36/37</p> <p>Jung et al. (n=29) Median PFS 16.5 mo</p>	<p>promising median PFS and median OS compared with the historical context. In addition, treatment with pazopanib was generally well-tolerated with well-known common adverse events of fatigue, elevated liver function tests, and gastrointestinal adverse events.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Median OS Not reached</p> <p>Tumor response ORR complete response or partial response to therapy: 28%</p> <p>Agarwala et al. (n= 8)</p> <p>Median PFS 8.6 mo</p> <p>Median OS Not reached</p> <p>Tumor response 7/8</p>			



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Grade 3 adverse events 6/29 (Matrana et al.) 12/37 (Buti et al.) 16/29 (Jung et al.)  Treatment-related death 1/29 (Jung et al.)			
Chahoud, 2019, Onocologist	Retrospective analysis with meta-analysis	n= 3 retrospective studies 2018-2019	We aimed to assess the clinical efficacy of nivolumab in patients with	MD Anderson Cancer Center-Study n= 40 with metastatic nccRCC (excluding	Nivolumab monotherapy (n= 9 Center study patients) nivolumab in combination with ipilimumab or VEGFR-TKI		MD Anderson Cancer Center-Study DCR: 70.5% (95% CI, 52.5-84.9%) CR: 8.8% (95% CI, 1.9-23.7%)	Nivolumab demonstrated activity in unclassified nccRCC and ccRCC with >20% rhabdoid.	less information about the search, inclusion and exclusion criteria, no risk of bias assessment, no information	3

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			metastatic nccRCC who were treated at MD Anderson Cancer Center. We also conducted a meta-analysis of studies reporting the best ORR of metastatic nccRCC histologies to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors.	renal medullary cancer or RCC with sarcomatoid differentiation)  80% male  Median age 58.5 y (IQR: 43.8-65.9 y)  All retrospective studies  n= 118 patients	(n= 30 Center study patients)		partial response: 11.8% (95% CI, 3.3-27.5%)  stable disease: 35.2% (95% CI, 19.7-59.5%)  ORR  Overall: ORR: 20.6% (95% CI 8.7-37.9%)  unclassified RCC (n= 9): 44.4% (95% CI 13.7-78.8%)  ccRCC rhabdoid >20% (n= 7): 28.6% (95% CI 3.7-71%)  papillary type 1 RCC (n= 4): 25%		about the study selection process  (retrospective study, partially reported inclusion and exclusion criteria, intervention described without cycle, dose and outcome measurement)	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				Median follow-up 24.5 mo (95% 17.7-32.6 mo)			(95% CI 0.6–80.6%)  None of the patients with papillary type 2 RCC, chromophobe RCC, or translocation RCC had an objective response.  All retrospective studies  Overall ORR: 0.186 (95% CI 0.119-0.264)  DCR: 0.534 (0.442-0.625)  12-mo OS: 57% (95% CI, 43%–76%)			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Median PFS</p> <p>Overall: 4.9 mo (95% CI 3.53-10.27 mo)</p> <p>papillary type 1: 3.1 mo (95% CI, 2.23-not reached)</p> <p>papillary type 2: 9.7 mo (95% CI, 4.7-not reached)</p> <p>unclassified: 5.5 mo (95% CI, 2.0-not reached)</p> <p>chromophobe: 4.3 mo (95% CI, 3.2-not reached)</p> <p>ccRCC with rhabdoid &gt;20%: 4.8 mo (95% CI,</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>1.0-not reached)</p> <p>Monotherapy: 4.3 mo (95% CI, 3.4-7.0)</p> <p>Combination therapy: 44.5 mo (95% CI, 5.5-not reached)</p> <p>Median OS</p> <p>Overall: 21.7 mo (95% CI, 7.8 mo-not reached)</p> <p>papillary type 1: no reached (95% CI, 15.4-not reached)</p> <p>papillary type 2: 17.3 mo (95%</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							CI, 11.6–not reached) unclassified: 6.9 months (95% CI, 4.3–not reached) chromophobe: 14.9 mo (95% CI, 6.0–not reached) ccRCC with rhabdoid >20%: 14.9 mo (95% CI, 6.0–not reached) Monotherapy: 11.6 mo (95% CI, 6.0–22.8) Combination therapy: not reached			
Ciccarese, 2017, European	Meta-analysis	n= 4 RCTs 2014-2016	To compare the efficacy	n= 332 patients	VEGFR-TKi Sunitinib	mTORi Everolimus	TKi vs. mTORi PFS	Treatment with TKis significantly improves PFS,	no information	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
journal of cancer		Jadad score: 2-3	of VEGFR-TKis and mTORi for the treatment of non-clear cell RCC patients.	with non-clear cell RCC  MSKCC risk category Poor Intermediate Favourable	Sorafenib  n= 164	Temsirolimus  n= 168	HR 0.71 (95% CI 0.60-0.84) p< 0.0001  OS HR 0.86 (95% CI 0.67-1.12; p = 0.27)  ORR RR 2.21 (95% CI 0.87-5.60) p= 0.09  Sunitinib vs. everolimus (first-line treatment) PFS HR 0.67 (95% CI 0.56-0.80) p< 0.00001	but not OS, when compared with mTORi. Sunitinib as first-line therapy reduces the risk of progression compared with everolimus; therefore, supporting the standard treatment paradigm broadly used for clear cell RCC patients.	about minimise error in selection of studies, no risk of bias assessment of the included studies	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
Twardowski, 2017, Kidney cancer	RCT (phase II)	n=55 2012-2017	A randomized multicenter parallel two-stage phase II trial of MET inhibitor tivantinib alone or in combination with EGFR inhibitor erlotinib was conducted in patients with pRCC.	advanced pRCC  Median age: 63 y  Males: 68%	tivantinib 360 mg BID  n=25	tivantinib 360 mg BID plus erlotinib 150 mg daily  n=25	Median PFS tivantinib: 2.0 mo (95% CI 1.8, 3.0 mo) tivantinib+erlotinib: 3.9 mo (95% CI 1.8, 7.3 mo)  Median OS tivantinib: 10.3 mo (95% CI 7.3, 15.7 mo) tivantinib+erlotinib: 11.3 (95% CI 6.7, 21.9) mo  Toxicity well tolerated  Tivantinib: anemia	Tivantinib - either alone or in combination with erlotinib has no clinical activity in patients with advanced pRCC.	no blinding, less information about the randomization process (randomization was stratified based on prior systemic therapy for metastatic disease)	1-



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Tivantinib plus erlotinib: low-grade rash, nausea, fatigue and diarrhea			
Armstrong, 2016, Lancet Oncol	RCT (phase II)	n= 108 USA, Canada, UK 2010-2013  Overall follow-up Median: 13 mo (6-22 mo)	To compare the mTOR inhibitor everolimus and the VEGF receptor inhibitor sunitinib in patients with non-clear-cell RCC.	Median age Sunitinib: 59 y (24-100 y) Everolimus: 64 y (29-90 y)  Male Sunitinib: 73% Everolimus: 77%  advanced RCC	Sunitinib (50 mg/day; 6-week cycles of 4 weeks with treatment followed by 2 weeks without treatment)  n= 51	Everolimus (10 mg/day)  n= 57	Sunitinib vs. everolimus PFS 8.3 mo (80% CI 5.8-11.4) vs 5.6 mo (5.5-6.0) HR 1.41 (80% CI 1.03-1.92), p= 0.16  Median OS Sunitinib: 13.2 mo (9.7-37.9 mo) Everolimus: 31.5 mo (9.7-37.9 mo)	In patients with metastatic non-clear-cell RCC, sunitinib improved PFS compared with everolimus.	no blinding	1+

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				MSKCC risk category 0 (n= 29) 1-2 (n= 64) ≥3 (n= 15)			OS HR 1.12 (95% CI 0.7–2.1) p= 0.60  Grade 3-4 toxic effects Hypertension: 24% vs. 2%  Infection: 12% vs. 7%  Diarrhoea: 10% vs. 2%  Pneumonitis: 0% vs. 9%  Stomatitis: 0% vs. 9%			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Hand-foot syndrome: 8% vs. 0%			
Fernandez-Pello, 2016, Eur Uro	Systematic review with meta-analysis	n= 5 RCTs 2009-2015  Median follow-up varied from 13 - 23.6 mo	To systematically review relevant literature comparing the oncological outcomes and adverse events of different systemic therapies for patients with metastatic	n= 365 patients with metastatic non-clear cell RCC	Sunitinib vs. everolimus (3 trials)  Tivantinib vs. tivantinib+erlotinib (1 trial)  Interferon-a vs. temsirolimus (1 trial)		Everolimus vs. sunitinib (first-line therapy) PFS HR 1.30 (95% CI 0.91-1.86)  Grade 3-4 adverse events Everolimus: 54-60% Sunitinib: 78-88% Tivantinib: 32% Tivantinib+erlotinib: 56%	The results show a trend towards favoring VEGF-targeted therapy for PFS and OS compared with mTORi, although statistical significance was not reached. The relative benefits and harms of these treatments remain uncertain.	no information, if efforts were made to minimize error in the risk of bias assessment, no funnel plot or sensitivity analyses	1+

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			non-clear cell RCC.							
Tannir, 2016, European urology	RCT (phase II)	n= 72 2010-2013  Median follow-up 23.6 mo (95% CI 15.7-30.2)	To conduct a randomized phase 2 trial comparing sunitinib and everolimus in non-clear cell RCC.	patients with metastatic, non-clear cell RCC or clear cell RCC with >20% sarcomatoid features  Median age Everolimus: 58 y (23-73 y) Sunitinib: 60 y (28-76 y)  Male:Female	Everolimus n=38	Sunitinib n=34	First-line therapy  Median PFS Sunitinib: 6.1 mo Everolimus: 4.1 mo p= 0.6  Median OS Sunitinib: 16.2 mo (95% CI 14.2- not available) Everolimus: 14.9 mo (95% 8-23.4 mo) p=0.18  Partial response	Everolimus was not superior to sunitinib. Both agents demonstrated modest efficacy, underscoring the need for better therapies in non-clear cell RCC.	no information about the sequence generation process and blinding	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				Everolimus: 24:11 Sunitinib: 19:14  IMDC risk group Poor (n= 11) Intermediate (n= 50) Good (n= 7)			Sunitinib: 9% Everolimus: 2.8%  3-4 grade adverse effects Sunitinib: 88% Everolimus: 54%  Second-line therapy Median PFS Sunitinib: 1.8 mo (95% CI 1.4-10.6 mo) Everolimus: 2.8 mo (95% CI 1.4-not available) p-value= 0.6  Partial response Sunitinib: 9.5%			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Everolimus: 8.6%			
Abdel-Rahman, 2015, European Urology	Systematic Review	n= 12 (6 phase II clinical trials (1 randomized), 1 prospective, 5 retrospective)  2008-2014  Search date 1 June 2014	To provide an overview of the clinical experience (efficacy and toxicity) related to the use of sunitinib for non clear cell RCC.	patients with non clear cell carcinoma	Sunitinib	keine Vergleichsgruppe	Median Progression free survival (n= 11 studies) 1.6-8.9 mo  Median OS (n= 9 studies) 12-22 mo  Disease control rate (n= 10 studies) 35-91%  Objective response rate (n= 10 studies) 0-36%	Although level A evidence is available to support the use of sunitinib in clear cell RCC, there is little evidence (level C) to recommend the use of sunitinib in non clear cell RCC and the available data suggests that less effectiveness compared to that in advanced clear cell RCC.	no information about minimise error in selection of studies, no risk of bias assessment, no funnel plots, heterogeneity or sensitivity analyses	2+

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>More common all grade toxicities</p> <p>Hypertension</p> <p>mucocutaneous toxicities</p> <p>gastrointestinal toxicities</p> <p>hepatic toxicities</p> <p>hematologic toxicities</p> <p>Most common grade 3 or 4 toxicities</p> <p>gastrointestinal toxicities</p> <p>mucocutaneous toxicities</p> <p>hematologic toxicities</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							Noted toxicity-related reasons for treatment discontinuation hepatotoxicity hypertension/ cardiac toxicities hematologic toxicities			
Iacovelli, 2015, Canadian Urological Association Journal	Meta-analysis	n= 47 article (case series/case reports) January 1995-February 2013	We aim to describe the clinical features and prognostic factors of renal medullary carcinoma by performing a pooled	n= 165 patients with renal medullary carcinoma  Median age 21 y (IQR: 15-29.5 y)  71% male	First-line Treatments (n= 56)  Chemotherapy (89.3%)  Target agents (n= 8.9%)  Immune treatments (1.8%)		Median OS Metastatic patients at diagnosis Any platinum-based chemotherapy: 10 mo no platinum-based chemotherapy: 5 mo p = 0.098	Renal medullary carcinoma is a tumour with poorer prognosis; based on these results, platinum-based chemotherapy is the preferred systemic treatment.	search only in one database, very short search strategy, no information if efforts were made to minimize error in the study selection and data collection, no risk of bias	3



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			analysis of all reported cases since 1995.	Mean size of primary tumours 6.0 cm (IQR: 4.7-8.0)  98% sickle cell trait			positive correlation was found between the use of platinum-based regimens, and the clinical benefit at first-line treatment (rs = 0.49, p = 0.005)  patients who achieved clinical benefit had better OS compared to those who did not (12.0 vs. 4.0 mo; p = 0.010)  CPG vs. topoisomerase inhibitors  PFS: 8.0 vs. 1.0; p = 0.028		assessment, no funnel plot, no sensitivity analyses	

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							OS: 12.0 vs. 7.0: p = 0.031  CPG vs. MVAC PFS: 8.0 vs. 1.0 mo (p = 0.064) OS: 12.0 vs. 4.0 mo			
Vera-Badillo, 2014, Eur Urol	Systematic review with meta-analysis	n= 49 studies 1974-2013  Median follow-up (all patients) 11.6 mo (5.6-52 mo)  Median follow-up	To evaluate the efficacy of different ccRCC-approved targeted agents among patients with non-ccRCC compared with ccRCC	n= 7771 patients  n= 1244 non-ccRCC n= 6300 ccRCC  n= 227 sarcomatoid tumours	Targeted agents (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, everolimus, and temsirolimus)		non-ccRCC Median response rate 10.5% (95% CI 8.6-12.5)  Median PFS 7.3 mo (range: 1.7-7.8 mo)  Median OS	Systemic treatments for patients with RCC tend to be significantly less effective for non-clear cell RCC, with lower response rates and worse PFS and OS when compared with clear cell RCC. Optimal therapy remains unclear and warrants further study.	no information if efforts made to minimize error in data collection, no risk of bias assessment	2-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
		(non-ccRCC) 16.7 mo (9-21 mo)					12.8 mo (range: 4.3-16.0 mo)  Median PFS (treated with targeted agents) 7.4 mo (range: 2.7-8.6 mo)  Median OS (treated with targeted agents) 13.4 mo (range: 6.6-25.6 mo)  Median PFS (enrolling exclusively non-ccRCC patients and evaluating targeted agents) 5.5 mo			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							(range: 2.7–8.6 mo)  Median OS (enrolling exclusively non-ccRCC patients and evaluating targeted agents) 18.3 mo (range: 14.0–25.6 mo)  Median PFS (targeted agents and chemotherapy) 7.5 mo (range: 2.7–10.1 mo)  Median OS (targeted agents and			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>chemotherapy)</p> <p>13.4mo (range: 6.6–25.6mo)</p> <p>non-ccRCC vs. ccRCC</p> <p>Treatment interventions response rate</p> <p>non-ccRCC: 9.2% (95% CI, 7.0–11.3)</p> <p>ccRCC: 14.8% (95% CI, 13.8–15.7)</p> <p>OR: 0.52 (95% CI, 0.40–0.68) p &lt; 0.001</p> <p>Sunitinib: less efficacious in non-ccRCC than ccRCC (OR: 0.50; 95% CI,</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>0.37-0.67; <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p>difference was not significant for sorafenib or other agents (OR: 0.61; 95% CI, 0.28-1.36; <math>p = 0.23</math> and OR: 0.85; 95% CI, 0.26-2.83; <math>p = 0.79</math>)</p> <p>patients with non-ccRCC treated with chemotherapy, cytokines or stem cell transplantation all had similarly worse outcomes than those with ccRCC (subgroup difference <math>p = 0.19</math>)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Sarcomatoid tumours</p> <p>response rates varied from 7.9% to 18.6% for chemotherapy drugs</p> <p>between 0% and 15.8% for targeted agents</p> <p>Differences between chemotherapy and targeted agents were not statistically significant ( p = 0.37)</p>			
Dason, 2013, Current Oncology	Systematic review and retrospective	Systematic review n= 3 studies (2 retrospective, 1	We present the results of a systematic review	n= 72 patients with CDC  Case serie	Systematic review  Gemcitabine+ Cisplatin (n= 1)  Immunotherapy (n= 2)		<p>Systematic review</p> <p>Gemcitabine+ Cisplatin (n= 23)</p> <p>26% partial or complete</p>	Our review and clinical experience suggest that the current standard of care	no risk of bias assessment  retrospective study, no reported	3

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
	case serie	prospective case series)  Search date August 1, 2012  Case serie Canada 2000-2012	addressing the management  of cdc and the McMaster University cdc series	n= 6 (2 female, 4 male)  Age range: 61-72 y  Primary tumour range: 4-12 cm			response (95% CI: 8-44%)  44% stabilization  30% progressive disease  PFS: 7.1 mo (95% CI: 3-11.3 mo)  OS: 10.5 mo (95% CI: 3.8-17.1 mo)  Toxicity (Grade 3 and 4)  Leukopenia (35%)  Granulocytopenia (52%)  Anemia (44%)  Thrombocytopenia (26%)	for metastatic cdc is a gemcitabine-cisplatin regimen.	inclusion and exclusion criteria	



Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							<p>Hypercalcemia (n=1)</p> <p>Immunotherapy (n= 49) No response were observed</p> <p>Case serie (n= 6) Median survival: 11 mo (range: 10-33 mo) All deaths were attributed to complications of advanced disease</p>			
Dutcher , 2009, Med Oncol	RCT (phase III)	n= 625 2003-2005	We report the effect of temsirolimus	patients with previously untreated, poor-prognosis metastatic	Interferon-a (n=36) Temsirrolimus (n=37)		Temsirrolimus Median OS clear cell: 10.7 mo (95% CI: 8.5-13 mo)	Temsirrolimus appears to be efficacious in patients with clear cell and non-clear cell	no information about the randomization process, no blinding	1-

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
			versus IFN on the outcome of patients with different RCC histologies.	renal-cell carcinoma  n= 73 non-clear cell or indeterminate histologies (n=55 papillary histology)  Median age Interferon group: 61 y Temsirolimus group: 63 y  Male Interferon group: 69%			other histologies: 11.6 mo (95% CI: 8.9-14.5 mo)  Tumor reductions clear cell: 59% other histologies: 68%  Interferon-a Median OS clear cell: 8.2 mo (95% CI: 6.6-10.4 mo) other histologies: 4.3 mo (95% CI: 3.2-7.3 mo)  Tumor reductions	histologies and can, therefore, be used for the treatment of all types of RCC.		

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
				Temsirolimus group: 65%			<p>clear cell: 35%</p> <p>other histologies: 14%</p> <p>Temsirolimus vs IFN</p> <p>Clear cell histologies</p> <p>HR for death: 0.82 (95% CI 0.64-1.06)</p> <p>HR progression: 0.76 (95% CI 0.60-0.90)</p> <p>Other histologies</p> <p>HR for death: 0.49 (95% CI 0.29-0.85)</p> <p>HR progression:</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-merkmale	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Kommentar	LoE/RoB (SIGN)
							0.38 (95% CI 0.23-0.62)  Papillary histology HR for death: 0.50 (95% CI 0.27-0.94)  HR for progression: 0.52 (95% CI 0.29-0.91)			

### 10.3. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen und Umgang mit Interessenkonflikten

Tabelle 6: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen und Umgang mit Interessenkonflikten (Version 4)

	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*innen-interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Amann, Kerstin	Nein	Nein	Novartis Otsuka	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Nieren- und Herz-Kreislauf Pathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nieren- und Herz-Kreislauf Pathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen in Nephropathologie	Nein, kein thematischer Bezug
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, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie von Tumoren des Thorax, im HNO-Bereich und ZNS, urologische Tumore sowie Sarkome, Vertretung der Klinik im Universitäts KrebsCentrum Dresden	Nein, kein thematischer Bezug

	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
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	Moderat: Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Prof. Dr. Bergmann, Lothar	Nein	Nein	Nein	Nein	BMS	Nein	Mitglied: Mandatsträger der AIO und DGHO für S3 Leitlinie	Ja (Moderat): Doppelabstimmung Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Prof. Dr. Bex, Axel	Eisai	Nein	Nein	Nein	Pfizer, Roche	Nein	Mitglied: EAU Nierenzellkarzinom leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ich behandle Nierentumoren am NKI in Amsterdam	Ja (Moderat): Doppelabstimmung Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
PD Dr. Brehmer, Bernhard	Novartis, Pfizer, BMS, Eisai, Eusapharma	s.o.	Pfizer, Ipsen, Merck	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Moderat): Doppelabstimmung Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
PD Dr. med. Caspari, Reiner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Erblicher Darmkrebs Ernährungstherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Decker, Jochen	Nein	Selbsthilfegruppe von-Hippel-Lindau Betroffener, Scientific and Strategic Board European Molecular Genetic Quality Network	III.Med Klinik der Universitätsklinik der Johannes-Gutenberg Universität Mainz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein, kein thematischer Bezug
Prof. Dr. Doehn, Christian	Novartis, Roche, Merck	BMS, Novartis, Eisai, Novartis, Novartis, Ipsen, MSD, MSD, Astellas, EUSA Pharm, Pfizer, BMS, BMS, Merck, Roche, Pfizer, MSD, MSD, MSD, Apogepha, Pfizer, MSD, Eisai, MSD, Merck, Merck, Merck, MSD, Apogepha, MSD, MSD, Pfizer, AstraZeneca, Ipsen, MSD, EUSA Pharm, Merck, Pfizer, EUSA, Ipsen, Eisai, AstraZeneca, MSD, MSD, Merck, AstraZeneca, Eisai, Merck, Merck, MSD, MSD, Merck, Ipsen, Pfizer, BMS, Pfizer	Roche, Eisai, BMS, Novartis, Novartis, BMS, Apogepha, BMS, Novartis, Roche, Roche, Medac, BMS, MSD, Pfizer, MSD, Roche, Apogepha, Roche, Roche, Sanofi, Astellas, Eusa, EUSA Kaffeepause, Takeda, Amgen, Ipsen, Apogepha, EUSA, AstraZeneca	BMS, Novartis, Apogepha, Takeda, BMS	Novartis, EUSA Pharm	Roche, Aveo, Aveo, Pfizer	Mitglied: American Society Clinical Oncology (ASCO) Mitglied ohne Amt, Mitglied: American Urological Association (AUA) Mitglied ohne Amt, Mitglied: European Association Urology (EAU) Mitglied ohne Amt, Mitglied: Onkologisches Zentrum Lübeck (NOZ) Mitglied ohne Amt, Mitglied: Lübecker Ärztenetz (LÄN) Mitglied ohne Amt, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) Mitglied ohne Amt, Mitglied: Vereinigung Norddeutscher Urologen (VNU) Mitglied ohne Amt, Mitglied: Schleswig-Holsteinische Krebsgesellschaft Mitglied ohne Amt, Mitglied: Medizinische Gesellschaft Lübeck Mitglied ohne Amt, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für	Ja (hoch), Abstinenz bei Diskussion und Abstimmung zum Kapitel Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK und adjuvant/neoadjuvant

	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Immuntherapie (DGFIT) Mitglied ohne Amt, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft(DKG) Mitglied ohne Amt, Mitglied: Deutsche Uro-Onkologen (d-uo) Vorstandsvorsitzender, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Urothelkarzinom	
Prof. Dr. Dürr, Hans Roland	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein, kein thematischer Bezug
PD Dr. Eichelberg, Christian	Nein,	Nein	IPSEN PHARMA GmbH, Apogepha	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, EAU, IAG-N, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medikamentöse Therapie Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, HOLEP, BPH , Wissenschaftliche Tätigkeit: Oberarzt für Urologie, Leiter Uro-Onkologie incl. Tagesklinik	Ja (gering), ohne Konsequenz da keine Leitungsfunktion bei den aktualisierten Themen
PD Dr. Fetscher, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Follmann, Markus	Reviewer diverser Journals  Gutachter für den G-BA	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,	Nein, kein thematischer Bezug



	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren, Persönliche Beziehung: nein	
PD Dr. Gauler, Thomas	Nein	Astra Zeneca, Onkowissen, Roche AG, BMS, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis, Ipsen	Astra Zeneca, MSD, Roche, BMS, Novartis, Merck Serono, FomF, Ipsen, Medac, Amgen	Nein	Nein	Bayer AG	Mitglied: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom, Mitglied: CESAR/Prä- und klinische Studien bei malignen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: CRISP/SCLC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen SCCHN, NSCLC, SCLC, RCC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Oberarzt in der Strahlentherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Projekt Connect / NSCLC Durvalumab	Ja (hoch), Abstinenz bei Diskussion und Abstimmung zum Kapitel Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Dr. Gehbauer, Gerald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Golka, Klaus	Nein	Nein	der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin und verschiedenen Landesärztekas	Nein	Nein	Nein	Mitglied: nur einfaches Mitglied, nicht aktiv, Wissenschaftliche Tätigkeit: Toxoplasmose und Kognition, Querschnittslähmung und Harnblasentumoren, Risikofaktoren für Harnblasentumoren	Nein, kein thematischer Bezug

	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			mmern für Fort- /Weiterbildung im Fach Arbeitsmedizi n					
Prof. Dr. Grünwald, Viktor	Apogheta	AstraZeneca, AstraZeneca	Bayer	BMS, Clin Sol, Cherry, CORE2ED, EISAI, EUSAPharm, Ipsen, Janssen-Cilag, Lilly, MerckSeron o, MSD, Nanobiotix, Onkowissen TV, Pfizer, Roche, ONO, Novartis, AAA	['BMS', 'MSD', 'Seagen', 'Genmab', 'BMS', 'Pfizer', 'AstraZeneca', 'MSD', 'Wilhelm-Sander-Stiftung']	Nein	Mitglied: AIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: ESMO, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ASCO	Ja (hoch), Abstinenz bei Diskussion und Abstimmung zum Kapitel Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK und adjuvant/neoadjuvant
Prof. Dr. Gschwend, Jürgen	Amgen, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Roche, Amgen, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, EAU, AUA, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Operative und medikmantöse Therapie urologischer Tumore, Wissenschaftliche Tätigkeit: Operative und medikmantöse Therapie urologischer Tumore, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Intensivkurse Uroonkologie	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges 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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Göckel-Beining, Bernt	keine	keine	Nein	Nein	keine	keine	Mitglied: Berufsverband der Deutschen Urologen, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: onkologische Eingriffe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Nein
Prof. Dr. Hallscheidt, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Hartmann, Arndt	BMS, MSD, Roche, Astra Zeneca, 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, Referenzpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Tätigkeit in der Pathologie	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
PD Dr. Hörner-Rieber, Juliane	Fondation contre le Cancer, Belgium	Nein	ViewRay Inc , IntraOP Medical, ELEKTA Instrument AB	Nein	IntraOP Medical, Varian Medical Systems, Dietmar-Hopp-Stiftung, NCT Proof-of-Concept Trial Grant NCT Heidelberg	Nein	Mitglied: Arbeitsgruppe Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Mitglied des Vorstands, Wissenschaftliche Tätigkeit: Stereotaktische Strahlentherapie, Radiochirurgie Magnetresonanzenz-geführte Strahlentherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit:	Doppelabstimmung bei Systemtherapie Nicht-Klarzelliges 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*innen-interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie des Mammakarzinoms, Wissenschaftliche Tätigkeit: Stereotaktische Strahlentherapie, Radiochirurgie Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Magnetresonanz-geführte Strahlentherapie, Wissenschaftliche 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 Psychoonkologie, Immuntherapie und urologischen Tumoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologische Betreuung von onkologischen Patienten und Angehörigen	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Ivanyi, Philipp	Nein	BMS, Eisai, MSD, EUSA, IPSEN	BMS, Eisai, Pfizer, MSD	Nein	BMS, EUSA, Eisai	Nein	Nein	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
PD Dr. Johannsen, Manfred	keine	Merck, Apogepha, MSD, Ipsen, Bayer	Bayer, BMS, Merck, AstraZeneca, Apogepha, Roche, Medac	Nein	d-uo (Versorgungsforschung)	keine	Mitglied: Berliner Urologische Gesellschaft (Präsident) DGU (Mitglied AK Versorgungsforschung) DKG, Mitglied Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierentumore (IAGN) der DKG d-uo (Deutsche Uro-Onkologen, Stellvertretender Vorsitzender), Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Doppelabstimmung bei Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
PD Dr. Jones, Jon	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Junker, Kerstin	Nein	Nein	IPSEN Pharma GmbH, Novartis GmbH	Nein	IPSEN Pharma GmbH, iOMEDICO, AIO Studien GmbH	Novartis Pharma GmbH, Bayer AG, Roche Pharma GmbH	Mitglied: IAG-N: Mandatsträger S5 LL NZK, Mitglied: Netzwerk Nierenzelltumoren: Vorsitzende, Mitglied: DGU: Mitglied, Mitglied: EAU: Vorsitzende Section ESUR, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenzelltumore: experimentelle und translationale Forschung	Ja (hoch), Abstinenz bei Diskussion und Abstimmung zum Kapitel Systemtherapie Nicht-Klarzelliges 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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Kirste, Simon	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Klotz, Theodor	Berater, Referent für fast alle Pharmafirmen seit 20 Jahren	In fast allen Pharmafirmen, die onkologische Medikamente herstellen	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uro-Onkologie	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Prof. Dr. Kotzerke, Jörg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Altpräsident	Nein
Prof. Dr. Krege, Susanne	Nein	Ipsen AdBoard, BMS AdBoard, Bayer AdBoard, MSD Adboard, Merck Serono, BMS Adboard, Merck Serono, Ipsen, ESAI, BMS, MBS	Solution Office Webinar, Solution Office, UroUpdate, Niedergelassenen Abend, Sanofi Niedergelassenen Abend, Solution Office, Bayer, Astellas, Janssen-Cilag, Bosten Scientific, Roche, BMS, Ipsen, MSD, Solution Office, Nationales Blasen-Ca	Springer-Verlag, Zuckschwerdt-Verlag, Solution Office, Solution Office UroAktuell, Schwarzwald-Baar Klinik, Solution Office AKO, Zuckschwerdt-Verlag, Solution Office, Solution Office, UroLive, Janssen UroPanoram	BMS	Nein	Mitglied: DKG, AUO, DGU	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK

	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*innenschaft	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
			Solution Office, UroUpdate, Solution Office, BMS, Best of Europe, J. Eickeler, Solution Office, Janssen, Takeda, BMS, Think wired Symposium Magdeburg, Solution Office, Solution Office Schwerin, BMS, UroUpdate, Solution Office	a, Uro-Onko Hamm, Best of Europe				
Prof. Dr. med. Kristiansen, Glen	Nein	Nein	Solution akademie GmbH Astellas Pharma GmbH AstraZeneca Janssen-Cilag GmbH Johnson Johnsons PROMEDICIS GmbH Med publico	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie Bundesverbandes Deutscher Pathologen e.V. Internationale Gesellschaft für Urologischen Pathologie (ISUP) Europäisches Netzwerk für Uropathologie (ENUP) Deutsche Prostatakarzinom Konsortium (DPKK) Internationale Akademie für Pathologie , Wissenschaftliche Tätigkeit:	Ja (gering), keine Konsequenz da keine Leitung bei den aktualisierten 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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			GmbH IQTIG MSD Sharp Dohme GmbH				Klinische und Molekulare Pathologie	
Dr. Kröger, Eckhard	Keine	Keine	Nein	Nein	Keine	Keine	Mitglied: Keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	Nein
Dipl.Soz.Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	Nein, kein thematischer Bezug
Maschek, Christiane	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dachverband für Technologen und Technologinnen, Analytiker und Analytikerinnen in der Medizin (DVTA e.V.) - Präsidentin, Wissenschaftliche Tätigkeit: pädagogische Arbeiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MTA-Schule Hannover	Nein
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	Nein, kein thematischer Bezug



	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Moch, Holger	Nein	Bayer, MSD, Astra Zeneca, Janssen, Johnson und Johnson, Amgen	Roche	Nein	Roche	Nein	Mitglied: Editorial Board Standing Member WHO Blue Book Series 5th Edition, Wissenschaftliche Tätigkeit: Molecular Pathology of renal cancer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uropathologie	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Prof. Dr. Müller, Roman-Ulrich	Alnylam, Stradoo	Alnylam	Nein	Nein	Fresenius Kabi, Otsuka, Brahms	Bayer, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Roche	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Mitglied: Deutsche Transplantationsgesellschaft, Mitglied: DGIM, Mitglied: ERA-EDTA, Mitglied: American Society of Nephrology, Wissenschaftliche Tätigkeit: hypoxia signaling, renal tumor suppressors, Wissenschaftliche Tätigkeit: Member of the Scientific Advisory Board of Santa Barbara Nutrients, Wissenschaftliche Tätigkeit: Center for Rare Kidney Diseases, Cologne, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: na, Persönliche Beziehung: na	Ja (hoch), Abstinenz bei Diskussion und Abstimmung zum Kapitel Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Dr. med. Nothacker, Monika	keine bezahlten Tätigkeiten	Versorgungsforschungsprojekt INDiQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten - Vergütung wie angegeben - Steuergruppe Nationaler Krebsplan	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	Nein, kein thematischer Bezug

	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		keine Vergütung, IQTIG					Leitlinienmethodik. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden), Qualitätsindikatoren, themenbezogene Reviews, Wissenschaftliche 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	MD/MDS	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein, kein thematischer Bezug
Paradies, Kerstin	Nein	astraZeneca	Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied in der DKG e.V. Mitglied/ Vorstandssprecher KOK	Doppelabstimmung bei Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Prof. Dr. med. Pfannschmidt, Joachim	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Protzel, Chris	keine	keine	Nein	Nein	MSD MK 7902-011	Keine	Mitglied: DKG AUO Vorstand DGU AK Palliativmedizin ASORS , Wissenschaftliche Tätigkeit: Peniskarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uro-Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung:	Nein, kein thematischer Bezug

	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*innen-interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							keine	
PD Dr. Raida, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Lanxess	Nein	Nein, kein thematischer Bezug
Rath, Dagmar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rexer, Heidrun	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DKG	Nein, kein thematischer Bezug
Prof. Dr. Roigas, Jan	Nein	EUSA, Merck, Janssen, EUSA, Pfizer, Sanofi, MSD, Bayer, Ipsen, , BMS, MSD,	Think Wired, MSD, Tumorzentrum Erfurt (Helios), Sanofi, Klinikum Montabaur, EUSA, Sanofi, Janssen, Roche, Merck, RG GmbH, Astellas, Medac, Medirekt, Hexal, Concile, Aey Congresse, Medac, Pfizer, Universität Tübingen, Medac, brandfan, Janssen, RG AFoBi, FOMF,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Zweitmeinungsgeber Nierenkarzinom, Mitglied: Vorstandsmitglied Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Mitglied: wiss. Beirat der Berliner Krebsgesellschaft e.V., Mitglied: Vorstandsvorsitzender der Stiftung Urologische Forschung, Mitglied: Mitglied der Europäischen urologischen Vereinigung, Wissenschaftliche Tätigkeit: urologische Karzinome, Wissenschaftliche Tätigkeit: operative und systemische medikamentöse Behandlung urologischer Karzinome, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: entfällt, Persönliche Beziehung: entfällt	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges 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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Astellas, meducating, , Apogepha, QZ Thüringen, , Merck					
Prof. Dr. med. Schenck, Marcus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Scheulen, Max	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Nein
Dr. Schmidt, Stefanie	AIM Beratung	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Die DGU ist Fördermitglieder des DNEbM., Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zu urologischen und methodischen Themen., Wissenschaftliche Tätigkeit: - keine klinische Tätigkeit - , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Methodische Beratungen für forschungsinteressierte Urologen und Leitliniengruppen., Persönliche Beziehung: - nicht vorliegend -	Nein, kein thematischer Bezug
Schuster, Wolfgang	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein e

	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Seliger, Barbara	BMBF	HZDR	MERCK	Dr. Kroeger Prof. Hartmann	GBG Celgene	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI) Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), Wissenschaftliche Tätigkeit: DFG, Wilhelm Sander-Stiftung, BMBF, GIF, Mildred Scheel-Stiftung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinisch theoretisch tätig, Biomarkeranalysen, Immunomonitoring, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: TIMO, Persönliche Beziehung: /	Doppelabstimmung bei Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
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, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urol Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderurologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantation	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK
Prof. Dr. Staehler, Michael	Nein	Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, Bayer, Roche, Aveo, EUSAPharm, Astellas, Ipsen, Exelixis, Pelloton, Eisai, BMS, MSD, Apogepha	Nein	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, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges 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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							LMU München	
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, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Leiter Prostatakarzinomzentrum + Uroonkologisches Zentrum (+ Entitäten Niere / Harnblase)	Nein
Dr. Stoll, Christoph	Nein	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft und Techniker Krankenkasse	Nein	AG PRIO	Nein	Mitglied: DKG PRIO Mandatsträger (Leber, follik. Lymphome, cutane Lymphome) Mitglied Zertifizierungskommission Uroonkologische Zentren, hämatologische Zentren  , Wissenschaftliche Tätigkeit: Rehabilitationsmedizin Komplementärmedizin in der Onkologie Supportivmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämatologie/internistische Onkologie Rehabilitationsmedizin /Sozialmedizin Supportivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche	Nein, kein thematischer Bezug

	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*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: -	
Tholen, Reina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Varga, Zoltan	Nein	Nein	VHS	Springer Verlag	Nein	Nein	Mitglied: Im Vorstand der Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targettherapie (DGFIT), Mitglied: Mitglied Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (Deutsche Krebsgesellschaft)	Nein
Prof. Dr. med. Volkmer, Björn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Europäische Gesellschaft für Urologie, American Urologic Association, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsche Gesellschaft für Andrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnblasenkarzinom, Harnableitung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urologie, Uroonkologie	Nein
Wacker, Sandra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Weikert, Steffen	Nein	Nein	BMS, Roche Pharma AG, Janssen-Cilag GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU AUO DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uronkologie Roboter-assistierte und minimal-invasive Operationstechnik,	Ja (gering), Keine Konsequenz da keine Leitungsfunktion bei den aktualisierten Kapiteln

	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
			GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Ipsen, Richard Wolf GmbH, Novartis Pharma GmbH, Jenapharm, Lumenis GmbH, Astellas Pharma GmbH, Pierre Fabre GmbH, Takeda Pharma, Coloplast GmbH, Medac GmbH, Intuitive Surgical GmbH, Intuitive Surgical GmbH				Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie Roboter-assistierte und minimal-invasive Operationstechnik	
PD Dr. Welter, Stefan	KLS-Marin	Nein	Ethicon	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, Wissenschaftliche Tätigkeit: Quality assessment Surgical tumor treatment	Nein, kein thematischer Bezug



	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*innen-interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
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, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bedeutung von Tumorklassifikationen in der Pathologie	Nein, kein thematischer Bezug
Dr. Wolff, Franziska	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Wunderlich, Heiko	Nein	MSD, BMS, Novartis, Merck	Nein	Nein	IPSEN Cabocare-Studie	Nein	Mitglied: Vorsitzender AK Urologische Onkologie Thüringen e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierentumor, Harnblasentumor, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chefarzt	Doppelabstimmung bei Kapitel adjuvant/neoadjuvant und Systemtherapie Nicht-Klarzelliges NZK

## 11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bearbeitete Schlüsselfragen in Version 4 .....	7
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:.....	15
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade .....	17
Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke .....	18
Tabelle 5: Kommentare des öffentlichen Konsultationsverfahrens und ihre Bewertung .....	20
Tabelle 6: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen und Umgang mit Interessenkonflikten (Version 4).....	181

## 12. Literaturverzeichnis

1. Schmucker, C., et al., *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung*. 2016.
2. Schmucker, C., et al., *Bewertung des Verzerrungsrisikos von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung*. 2017.
3. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *BMJ*, 2011. **343**: p. d5928.
4. Whiting, P., et al., *[ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed.]*. *Recenti Prog Med*, 2018. **109**(9): p. 421-431.
5. Wells, G.A., et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*. 2014.

**Versionsnummer: 4.0**

**Erstveröffentlichung: 09/2015**

**Überarbeitung von: 02/2023**

**Nächste Überprüfung geplant: 02/2028**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**