

Aus der
Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Evaluation klinischer und pathologischer Parameter bei der
Metastasenresektion des metastasierten
Nierenzellkarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Esser, Kerstin Stefanie, geb. Walter

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bedke

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. H.-C. Bösmüller

Tag der Disputation: 07.09.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 1 -
1.1. Nierenzellkarzinome	- 1 -
1.1.1. Epidemiologie	- 1 -
1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren.....	- 2 -
1.1.3. Klassifikationen.....	- 2 -
1.1.4. Metastasierung	- 7 -
1.1.5. Klinik.....	- 8 -
1.1.6. Diagnose	- 8 -
1.1.7. Prognosefaktoren	- 10 -
1.1.8. Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms	- 12 -
1.1.9. Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	- 13 -
1.2. Fragestellung	- 27 -
2. Material und Methoden	- 29 -
2.1. Patientenkollektiv	- 29 -
2.1.1. Datenbank	- 29 -
2.1.2. Einschlusskriterien	- 31 -
2.1.3. Ausschlusskriterien	- 31 -
2.2. Follow up	- 31 -
2.3. Behandlungskonzept	- 32 -
2.4. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	- 33 -
2.5. Statistische Analyse	- 33 -
2.6. Datenschutz	- 34 -
2.7. Ethik	- 34 -
3. Ergebnisse	- 35 -
3.1. Eigenschaften des Patientenkollektivs	- 35 -
3.1.1. Geschlechter- und Altersverteilung	- 35 -

3.1.2.	Letztes Follow up	- 35 -
3.1.3.	Einteilung der Nierenzellkarzinome	- 35 -
3.1.4.	Metastasierung	- 38 -
3.1.5.	Therapie	- 40 -
3.2.	Medianes progressionsfreies Überleben nach der ersten	
	Therapie in der metastasierten Situation	- 49 -
3.3.	Gesamtüberleben	- 50 -
3.3.1.	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	- 56 -
4.	Diskussion	- 60 -
4.1.	Relevanz der Metastasenresektion	- 60 -
4.2.	Weitere prognostische Risikofaktoren für das Überleben	- 65 -
4.2.1.	MSKCC-Score	- 66 -
4.2.2.	Synchrone/metachrone Metastasierung	- 66 -
4.2.3.	R0/R1-Resektion	- 67 -
4.2.4.	Verschiedene Lokalisationen	- 68 -
4.2.5.	Palliative Radiotherapie	- 69 -
4.2.6.	Weitere Prognosefaktoren	- 70 -
4.3.	Limitationen	- 73 -
5.	Zusammenfassung	- 74 -
6.	Literaturverzeichnis	- 77 -
7.	Erklärungen zum Eigenanteil	- 83 -
8.	Anhang	- 84 -

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	= 5-Jahres-Überlebensrate
95%CI	= 95% Konfidenzintervall
Abb.	= Abbildung
AK	= Antikörper
bzw.	= beziehungsweise
CRP	= C-reaktives Protein
CSS	= krebspezifisches Überleben (cancer-specific survival)
CT	= Computertomographie
CTLA-4	= cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
Cy	= Cyclophosphamid
EAU	= European Association of Urology
ECOG	= Eastern Cooperative Oncology Group
ED	= Erstdiagnose
et al.	= et alii (lateinisch für „und andere“)
GM-CSF	= Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HLA	= Human Leukocyte Antigen
HR	= Hazard Ratio
ICI	= Immun-Checkpoint-Inhibitor
i.d.	= intradermal
IFN- α	= Interferon-alpha
IMDC	= International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
ISUP	= International Society of Urological Pathology
KM	= Kontrastmittel
LDH	= Laktatdehydrogenase
LK	= Lymphknoten
mNZK	= metastasiertes Nierenzellkarzinom
MRT	= Magnetresonanztomographie
MSKCC	= Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	= mammalian Target of Rapamycin
NZK	= Nierenzellkarzinom
OS	= Gesamtüberleben (overall survival)
PD-1	= „programmed death“-Rezeptor
PFS	= progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

s.c.	= subcutan
TAA	= tumor-assoziierte Antigene
Tab.	= Tabelle
TKI	= Tyrosinkinase-Inhibitoren
TUMAP	= tumor-associated peptide
UICC	= Union internationale contre le cancer
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	= World Health Organisation
v.a.	= vor allem
vs.	= versus
z.B.	= zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Systemtherapie	- 22 -
Abbildung 2: Histologischer Subtyp	- 36 -
Abbildung 3: MSKCC-Score	- 38 -
Abbildung 4: Lokalisation der Metastasen	- 39 -
Abbildung 5: Anzahl der eingesetzten Substanzklassen	- 43 -
Abbildung 6: Anzahl der eingesetzten Substanzen pro Patient	- 44 -
Abbildung 7: Erste Therapie in der metastasierten Situation	- 46 -
Abbildung 8: Therapieregimes	- 48 -
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Metastasenresektion	- 51 -
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der ersten Therapie in der metastasierten Situation	- 52 -
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der durchgeführten Gesamttherapie	- 53 -
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score	- 55 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (2017)	- 3 -
Tabelle 2:	Stadiengruppierung des Nierenzellkarzinoms (2010)	- 4 -
Tabelle 3:	ISUP Vancouver Modifikation der WHO-Klassifikation der Nierentumoren	- 5 -
Tabelle 4:	Histopathologischer Differenzierungsgrad des Nierenzellkarzinoms	- 7 -
Tabelle 5:	Risikogruppen gemäß der MSKCC-Gruppe	- 11 -
Tabelle 6:	TNM-Klassifikation	- 37 -
Tabelle 7:	Differenzierungsgrad	- 37 -
Tabelle 8:	Lokalisation der Metastasen bei Resektion	- 41 -
Tabelle 9:	Eingesetzte Substanzen in der Systemtherapie	- 45 -
Tabelle 10:	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach der ersten Therapie in der metastasierten Situation beim Nierenzellkarzinom	- 49 -
Tabelle 11:	Gesamtüberleben und 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) beim metastasierten Nierenzellkarzinom	- 50 -
Tabelle 12:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der MSKCC-Prognosegruppe	- 54 -
Tabelle 13:	Uni- und multivariate Analysen im Gesamtkollektiv	- 57 -
Tabelle 14:	Uni- und multivariate Analysen in der Subgruppe der metastasenresezierten Patienten	- 59 -

1. Einleitung

1.1. Nierenzellkarzinome

1.1.1. Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK) macht etwa 2-3% aller bösartigen Tumore im Erwachsenenalter aus [1]. Es ist der häufigste Tumor der Niere und nach dem Prostata- und Blasenkarzinom der dritthäufigste urologische Tumor in Europa [2, 3]. In den letzten 20 Jahren hat die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms um etwa 2% zugenommen, wobei der Anstieg auch durch vermehrte Zufallsbefunde im Rahmen von Ultraschall- und CT-graphischen Untersuchungen bei ansonsten asymptomatischen Patienten zu erklären ist [4]. Etwa 18500 Neudiagnosen werden in Deutschland jährlich gestellt, circa 9000 nierenzellkarzinomerkrankte Patienten sterben jedes Jahr [5]. Bis zu den frühen 1990er Jahren ist die Mortalitätsrate stetig gestiegen. Seitdem ist sie in Deutschland und anderen europäischen Ländern wie Frankreich und Italien aber wieder rückläufig. Männer erkranken 1,5 bis 2 Mal häufiger am Nierenzellkarzinom als Frauen [4]. Besonders ältere Menschen sind vom Nierenzellkarzinom betroffen; die meisten Tumore treten zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt auf [6, 7]. Demographische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen, da das Nierenzellkarzinom besonders häufig in Nordamerika, Australien, Neuseeland und Europa auftritt. In Südeuropa, Asien und Afrika ist die Inzidenz deutlich geringer [8]. In 1-4% der Fälle treten Nierenzellkarzinome bilateral auf [9]. Meist liegt dann eine genetische Ursache zu Grunde [10].

Etwa 30-50% der Patienten mit Nierenzellkarzinom entwickeln Metastasen [11]. Bei 20-30% der Patienten wird bereits bei der Erstdiagnose (ED) des Nierenzellkarzinoms das Vorhandensein von Metastasen festgestellt (synchrone Metastasierung) [11]. Circa 40% der Patienten entwickeln im Verlauf, nach einer Nierenteilresektion oder radikalen Tumornephrektomie in kurativer Intention, metachrone Metastasen [12].

1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Es konnten einige sichere Risikofaktoren für das Nierenzellkarzinom identifiziert werden. Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, wird durch Übergewicht (definiert durch den Body-Mass-Index) [13, 14], Tabakrauchen und Bluthochdruck erhöht [4]. Weitere mögliche auslösende Faktoren sind Alkoholkonsum bei Frauen, Analgetikaabusus und regelmäßige Diuretikaaufnahme [7]. Ebenso spielen hereditäre Tumorsyndrome eine wichtige Rolle, die zu einer familiären Häufung des Nierenzellkarzinoms führen. Zu diesen zählen das von Hippel-Lindau-Syndrom, als häufigstes hereditäres Tumorsyndrom mit einer Prävalenz von 1:40000, das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, die hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom (HLRCC), sowie das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom [14]. Von den sporadischen Formen des Nierenzellkarzinoms unterscheiden sich die hereditären besonders darin, dass sie häufiger multifokal in einer Niere auftreten, öfter bilateral auftreten und eher jüngere Patienten betroffen sind [9].

1.1.3. Klassifikationen

1.1.3.1. TNM-Klassifikation

Um das Nierenzellkarzinom nach der anatomischen Ausbreitung zu klassifizieren, werden die TNM-Kriterien der UICC (Union internationale contre le cancer) angewendet (siehe Tabelle (Tab.) 1) [7]. Es handelt sich hierbei um ein System, das international anerkannt ist und weltweit verwendet wird [15]. Die aktuellste Version der TNM-Klassifikation stammt aus dem Jahr 2017 und erschien bereits in 8. Auflage [16, 17]. Das System wird in drei Kategorien unterteilt: T beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, N das Vorliegen von regionären Lymphknoten- (LK-) Metastasen, während sich M auf das Vorhandensein von Fernmetastasen bezieht [18].

Bei Diagnosestellung befinden sich etwa 75% der Nierenzellkarzinome im klinischen T-Stadium cT1 beziehungsweise (bzw.) cT2. Nur in 2 % der Fälle wird der Tumor im Stadium cT4 diagnostiziert [6].

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (2017)

Einteilung der Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), der Tumorausdehnung auf regionale Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M), nach UICC (UICC=Union internationale contre le cancer) [16]

T	Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	T1	Tumor ≤ 7cm, auf die Niere begrenzt
	T1a	Tumor ≤ 4cm
	T1b	Tumor > 4cm und ≤ 7cm
	T2	Tumor > 7cm, auf die Niere begrenzt
	T2a	Tumor > 7cm und ≤ 10cm
	T2b	Tumor > 10cm
	T3	Tumor breitet sich bis in die Hauptvene oder das perirenale Fettgewebe aus, aber nicht in die ipsilaterale Nebenniere oder über die Gerota-Faszie hinaus
	T3a	Tumor infiltriert die Nierenvene oder das perirenale Fettgewebe
T3b	Tumor in der Vena cava unterhalb des Zwerchfells nachweisbar	
T3c	Tumor infiltriert die Wand der Vena cava oder Ausdehnung des Thrombus oberhalb des Zwerchfells	
T4	Tumorausdehnung über die Gerota-Faszie hinaus oder in die ipsilaterale Nebenniere	
N	Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	N1	regionale Lymphknotenmetastasen
M	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Des Weiteren kann das Nierenzellkarzinom in einer Stadiengruppierung klassifiziert werden (siehe Tab. 2) [4]. Die Stadien I-III gelten als lokalisierte bzw. lokal fortgeschrittene (Stadium III) Erkrankung, das Stadium IV entspricht einer fortgeschrittenen Erkrankung [19].

Tab. 2: Stadiengruppierung des Nierenzellkarzinoms (2010)

Einteilung der TNM-Klassifizierung in Stadien und prognostische Gruppen, nach UICC (T=Ausdehnung des Primärtumors, N=Tumorausdehnung auf regionale Lymphknoten, M=Fernmetastasen, UICC=Union internationale contre le cancer) [4]

Stadien:	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen	
Stadium I	T1	N0	M0	Lokalisiert
Stadium II	T2	N0	M0	
Stadium III	T1 oder T2 T3	N1 N0 oder T1	M0 M0	
Stadium IV	T4 jedes T	jedes N jedes N	M0 M1	Fortgeschritten

1.1.3.2. WHO-Klassifikation

Die histologische Unterteilung des Nierenzellkarzinoms erfolgt in verschiedene Subtypen gemäß der World Health Organisation (WHO)-Klassifikation von 2004 [4, 20]. Diese wurde 2005 und 2013 durch die ISUP (International Society of Urological Pathology) Vancouver Klassifikation modifiziert und um mehrere Nierenzellkarzinomtypen erweitert (siehe 1.1.3.2.4 Tab. 3, Seite 5) [4, 21].

Die Einteilung erfolgt in die drei nachfolgend genannten häufigsten malignen Haupttypen:

1.1.3.2.1. Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Etwa 75% entfallen auf das klarzellige Nierenzellkarzinom, welches damit den häufigsten histologischen Subtyp darstellt [20]. Im Vergleich zum papillären und chromophoben Nierenzellkarzinom hat diese Entität eine schlechtere Prognose [4]. Der Ursprungort findet sich im proximalen Tubulusepithel [22].

1.1.3.2.2. Papilläres Nierenzellkarzinom

Am zweithäufigsten liegt ein papilläres Nierenzellkarzinom vor, welches mit einem Anteil von etwa 10-15% den größten Anteil unter den nicht klarzelligen

Nierenzellkarzinomen ausmacht [7]. Dieses geht ebenfalls aus dem proximalen Tubulusepithel hervor, zeigt allerdings verglichen mit dem klarzelligen Nierenzellkarzinom öfter ein organbegrenzttes Wachstum [4, 22].

1.1.3.2.3. Chromophobes Nierenzellkarzinom

Das chromophobe Nierenzellkarzinom macht etwa 4-5% aller Nierenzellkarzinome aus [7]. Im Gegensatz zu den vorher genannten, hat es seinen Ursprung im distalen Tubulus [22].

1.1.3.2.4. ISUP Vancouver Modifikation der WHO-Klassifikation

Tabelle 3 stellt die WHO-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms aus dem Jahr 2004 dar, die um neue und seltene Tumortypen mit der ISUP Vancouver Modifikation 2013 erweitert wurde [21].

Tab. 3: ISUP Vancouver Modifikation der WHO-Klassifikation der Nierentumoren

ISUP Vancouver Modifikation der histologischen Klassifikation von Nierentumoren der WHO von 2004 mit Ergänzungen von 2013 [21]

(ISUP=International Society of Urological Pathology, WHO=World Health Organisation)

Epitheliale Nierenzellkarzinome
<ul style="list-style-type: none">• Papilläres Adenom• Onkozytom• Klarzelliges Nierenzellkarzinom• Papilläres Nierenzellkarzinom• Chromophobes Nierenzellkarzinom• Sammelrohrkarzinom• Medulläres Karzinom der Niere• Karzinom assoziiert mit Neuroblastom• Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom• nicht klassifizierbares Nierenzellkarzinom• Tubulozystisches Nierenzellkarzinom• „Acquired cystic disease“-assoziiertes Nierenzellkarzinom• Klarzellig (tubulo-) papilläres Nierenzellkarzinom• MiT-Familie der Translokationskarzinome (einschließlich t(6;11) Nierenzellkarzinom)• Hereditäres Leiomyomatose-assoziiertes Nierenzellkarzinom

Metanephrische Tumoren
<ul style="list-style-type: none">• Metanephrisches Adenom• Metanephrisches Adenofibrom• Metanephrischer Stromatumor
Nephroblastische Tumoren
<ul style="list-style-type: none">• Nephroblastom• Nephrogene Reste
Mesenchymale Tumoren (Auszug)
<ul style="list-style-type: none">• Klarzellsarkom• Rhabdoidtumor• Sarkome• Angiomyolipom
Gemischte mesenchymale und epitheliale Tumoren
<ul style="list-style-type: none">• zystisches Nephrom• Gemischter Epithel- und Stromatumor
Neuroendokrine Tumoren
<ul style="list-style-type: none">• Karzinoid• Neuroendokrines Karzinom• Primitiver neuroektodermaler Tumor• Neuroblastom• Phäochromozytom
Hämatopoetische und lymphoide Tumoren
<ul style="list-style-type: none">• Lymphom• Leukämie• Plasmozytom
Keimzelltumoren
<ul style="list-style-type: none">• Teratom• Chorionkarzinom
Metastasen
Provisorische Nierentumorentitäten (gemäß ISUP 2013)
<ul style="list-style-type: none">• Schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom• Succinat-Dehydrogenase-B-Defizienz-assoziiertes Nierenzellkarzinom• ALK-Translokations-assoziiertes Nierenzellkarzinom

1.1.3.3. *Histopathologisches Grading*

Des Weiteren erfolgt die Einteilung des Nierenzellkarzinoms gemäß dem histopathologischen Grading nach den UICC-Richtlinien in fünf Grade (Tab. 4) [23]. Je geringer der Differenzierungsgrad, desto schlechter ist die Prognose [24].

Tab. 4: Histopathologischer Differenzierungsgrad des Nierenzellkarzinoms

Histologische Einteilung der Nierenzellkarzinome nach dem Grad der Differenzierung (G) nach UICC (UICC=Union internationale contre le cancer) [23]

Histopathologischer Differenzierungsgrad	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

1.1.4. **Metastasierung**

Das Nierenzellkarzinom kann direkt (per continuitatem) auf das umliegende Gewebe übergreifen. Davon betroffen sind vor allem (v.a.) das Nierenbecken, die Vena renalis und Vena cava inferior, sowie die perirenale Fettkapsel oder die ipsilaterale Nebenniere (siehe 1.1.3.1 TNM-Klassifikation, Seite 2) [10]. Werden Tumorzellen über die Lymphgefäße (in 60-65% der Fälle [25]) verschleppt, sind besonders die hilären, parakavalen und abdominalen paraaortalen LK betroffen [10]. Je fortgeschrittener das Tumorstadium, desto häufiger treten LK-Metastasen auf [7]. Die hämatogene Metastasierung, welche die Streuung über den Blutweg beschreibt, kann grundsätzlich in allen Organen des Körpers auftreten, betrifft aber besonders häufig die Lunge (60-70%), das Skelett (39-40%), die Leber (19-40%) und das Gehirn (5-7%) [10, 14, 25]. Gemäß der TNM-Klassifikation entspricht die lymphogene Metastasierung dem

Stadium N1, die Fernmetastasen dem Stadium M1. Auch über 10 Jahre nach Erstdiagnose und kurativer Nephrektomie eines Nierenzellkarzinoms kann es noch zur Spätmetastasierung kommen [10].

1.1.5. Klinik

Über 50% der Nierenzellkarzinome werden als Zufallsbefunde bei klinisch asymptomatischen Patienten durch nicht-invasive bildgebende Verfahren wie Ultraschall oder CT entdeckt.

Nur in 6-10% der Fälle tritt heutzutage noch die „klassische Virchow Trias“ aus schmerzloser Hämaturie, tastbarem abdominalem Tumor und Flankenschmerz auf, welche meist mit einer fortgeschrittenen, aggressiven Erkrankung korrelieren [4]. Die Hämaturie spricht dafür, dass der Tumor bereits in das Nierenbeckensystem eingebrochen ist.

Beginnt der Tumor Hormone zu bilden, können selten paraneoplastische Syndrome, wie zum Beispiel (z.B.) eine Hyperkalzämie, arterielle Hypertonie, Polyglobulie oder Hyperkoagulabilität, auftreten [10].

Beim bereits metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK) können Knochenschmerzen auf ossäre Metastasen hinweisen oder Husten als Folge einer pulmonalen Metastasierung auftreten [4]. Liegen zerebrale Metastasen vor, sind diese in über 80% der Fälle symptomatisch. Besonders häufig treten dann Kopfschmerzen, Wesensveränderungen, fokale neurologische Symptome oder Krampfanfälle auf [26].

1.1.6. Diagnose

Die Diagnostik von Nierenzellkarzinomen umfasst die Anamnese, gefolgt von der klinischen Untersuchung. Letztere nimmt aufgrund der meist unspezifischen Symptomatik jedoch einen eher geringen Stellenwert ein [4]. Eine Urinuntersuchung kann Hinweise auf eine Hämaturie geben [10]. Der höchste Stellenwert bezüglich der Diagnostik wird der Bildgebung zugeschrieben.

1.1.6.1. Sonographie

Der Sonographie kommt als breit verfügbares Verfahren ohne Strahlenbelastung eine besondere Bedeutung im Rahmen der Früherkennung

zu. Zur genaueren Klassifizierung einer etwaigen Raumforderung schließen sich dann Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) an [7].

1.1.6.2. *Computertomographie*

Die kontrastmittelangehobene CT stellt den Goldstandard der präoperativen Diagnostik des primären Nierenzellkarzinoms dar [6]. Besonders geeignet ist die thorakale und abdominale CT für die Feststellung der lokalen Ausbreitung des Primärtumors (Staging nach der TNM-Klassifikation), der Venenbeteiligung, des Lymphknotenstatus und für die Resektionsplanung [4, 14, 27].

1.1.6.3. *Magnetresonanztomographie*

Laut aktuellen Leitlinien sollte eine MRT-Untersuchung besonders bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Venen- bzw. Vena-cava-Beteiligung besteht, durchgeführt werden, da im Vergleich zur CT eine bessere Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung stattfinden kann [4, 14]. Das MRT wird dem CT außerdem bei schwangeren Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel vorgezogen [27]. In der Diagnostik des metastasierten Nierenzellkarzinoms findet die Schädel-MRT Anwendung bei Verdacht auf Hirnmetastasen [6].

1.1.6.4. *Biopsie*

Für die Durchführung einer Biopsie bei Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom sehen die Leitlinien strenge Indikationsstellungen vor. Empfohlen wird die Biopsie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom vor geplanter Systemtherapie, wenn kein histopathologischer Befund vorliegt oder eine nicht-invasive ablativ Therapie vorgesehen ist. Auf die Biopsie soll verzichtet werden, wenn die geplante Therapie durch das Ergebnis nicht beeinflusst wird und die chirurgische Resektion unabhängig vom Ergebnis stattfinden soll. Die Untersuchung findet als Ultraschall- bzw. CT-gesteuerte Stanz- oder Aspirationsbiopsie in Lokalanästhesie statt. Zu signifikanten Komplikationen, wie transfusionspflichtigen Blutungen und Pneumothorax-Ausbildung, kommt es bei 1-2% der Biopsien [4, 14].

1.1.7. Prognosefaktoren

Insgesamt gilt die prognostische Einordnung des Nierenzellkarzinoms als schwierig [14]. Die Einschätzung der 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation [10]. Die anatomische Ausdehnung des Tumors ist, neben der genauen Tumortypisierung gemäß der WHO-Klassifikation und dem histologischen Differenzierungsgrad, der wesentliche prognosebeeinflussende Faktor. Die 5-JÜR liegt bei Stadium I-Tumoren bei über 90% und im Stadium II bei 75-95%. Die 5-JÜR bei Tumoren im Stadium III beträgt 59-70% [28]. Hat der Tumor bereits die ipsilaterale Nebenniere befallen oder die Gerota-Faszie überschritten (Stadium IV), liegt die Überlebensrate für die nächsten 5 Jahre lediglich noch bei 15% [10]. Werden Nierenzellkarzinome als Zufallsbefunde entdeckt, haben diese meist eine relativ gute Prognose, da sie häufig klein sind und einem niedrigen TNM-Stadium zugeordnet werden können [4]. Studien konnten zeigen, dass sich das mediane Überleben von Patienten im Stadium IV von knapp über 12 Monaten in der Zytokinära, seit Beginn der zielgerichteten Therapien auf 28 Monate unter Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Therapie verlängert hat [28]. Die 5-JÜR für alle Nierenzellkarzinomtypen liegt bei 49% [4]. Darüber hinaus konnte der Einbruch des Tumors in die ableitenden Harnwege als weiterer negativer prognostischer Faktor identifiziert werden [28]. Zwar wurden bereits zahlreiche molekulare Marker erforscht, die Prognoseeinschätzung durch diese wird derzeit aber nicht empfohlen. Da eine alleinige Anwendung der TNM-Klassifikation Schwächen bezüglich der prognostischen Vorhersagekraft aufweist, wurden verschiedenste prä- und postoperative Modelle entwickelt, die eine verbesserte Risikostratifizierung ermöglichen sollen [14].

Mehrere klinische Parameter konnten ermittelt werden, die bei Patienten im Stadium IV mit einem längeren Überleben verbunden sind [28]. Es gibt verschiedene Risikomodelle für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die der Prognoseeinteilung vor Beginn einer Systemtherapie dienen [14]. Eines der am häufigsten verwendeten Prognosemodelle ist das der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Gruppe [28]. In das System fließen fünf Faktoren ein, die sich

nachteilig auswirken: ein Karnofsky-Index¹ von < 80%, eine Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, die mindestens 1,5fach höher als der obere Normwert liegt, ein Hämoglobin unter dem Normwert, ein korrigiertes Serumcalcium über 10mg/dl oder über 2,5mmol/l und eine Zeitspanne von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten von Metastasen unter einem Jahr [14, 29]. Das Fehlen von Risikofaktoren gilt als gute Prognose/niedriges Risiko, das Vorhandensein von ein bis zwei Risikofaktoren entspricht einer mittleren Prognose/einem intermediären Risiko während drei oder mehr Faktoren eine schlechte Prognose/ein hohes Risiko bedingen [7, 14]. Die Ein- und Dreijahresüberlebensrate liegt bei Patienten mit guter Prognose deutlich höher als bei Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose [28]. Zur Veranschaulichung dient Tabelle 5.

Tab. 5: Risikogruppen gemäß der MSKCC-Gruppe

Einteilung von Patienten in Risikogruppen der MSKCC-Gruppe (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) in Abhängigkeit von Risikofaktoren. Ein- und Dreijahresüberlebensrate (1-JÜR, 3-JÜR) in Prozent (%) [7, 14, 28]

Risikogruppe	Risikofaktoren	1-JÜR (in %)	3-JÜR (in %)
niedrig	0	71	31
intermediär	1-2	42	7
hoch	≥3	12	0

Die meisten bislang evaluierten Prognosefaktoren stammen aber aus der Zeit vor der Einführung der neuen zielgerichteten Substanzen. Es gibt aktuell nur wenige Studien oder Fallzahlen zur Prognoseabschätzung unter den neuen Systemtherapien wie TKIs, mammalian-target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-AK oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) [14].

¹ System zur Klassifizierung des physischen Zustands eines Krebspatienten von 100% (Normalzustand/keine Einschränkungen) bis 0% (tot)

Der IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) wurde in der TKI-Ära entwickelt und löst somit besonders in neueren Studien den MSKCC Score ab. In die IMDC-Kriterien fließen sechs Faktoren ein, die sich nachteilig auf den Krankheitsverlauf auswirken: ein Karnofsky-Index von < 80%, eine Zeitspanne von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten von Metastasen unter einem Jahr, ein Hämoglobin unter dem Normwert, eine Hyperkalzämie, Neutrophile oberhalb des Normwertes und Thrombozyten oberhalb des Normwertes. Ein gutes Risikoprofil liegt bei fehlenden Risikofaktoren, ein intermediäres beim Vorhandensein von ein oder zwei Risikofaktoren und ein ungünstiges bei drei oder mehr Risikofaktoren vor [30].

1.1.8. Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms

Im Rahmen einer lokalisierten Erkrankung erfolgt die chirurgische Resektion mit kurativem Ansatz [19]. Diese kann konventionell offen über einen Flankenzugang oder minimal-invasiv, wie z.B. durch die Laparoskopie, erfolgen, wobei beide Ansätze im Gesamtüberleben keine Unterschiede aufweisen [31]. Lange Zeit galt die radikale Entfernung der Nieren einschließlich der Nebennieren als kurative Standardmaßnahme bei Patienten mit Nierenzellkarzinom [7]. Inzwischen stellt die Teilnephrektomie das Standardverfahren dar und sollte, wenn der Tumor lokal begrenzt ist, eine bilaterale Erkrankung oder eine Niereninsuffizienz vorliegen, der radikalen Nephrektomie vorgezogen werden. Dabei wird, bei reduzierter Mortalität und verbesserter Lebensqualität, eine bessere Nierenfunktion erreicht [19]. Im Rahmen der Nephrektomie soll inzwischen keine simultane ipsilaterale Nebennierenresektion mehr erfolgen. Ausgenommen davon sind Fälle, bei denen in der präoperativen Bildgebung der Verdacht auf eine Infiltration der Nebenniere besteht oder der intraoperative Befund suspekt erscheint [4]. Gleiches gilt für die Lymphadenektomie im Rahmen der Nephrektomie: Ist der Lymphknotenstatus radiologisch unauffällig und zeigt sich auch intraoperativ kein suspekter Befund, so sollen die LK belassen werden [14].

1.1.9. Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

1.1.9.1. Chemotherapie

Eine klassische Chemotherapie findet in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms keine Anwendung, da fast komplette Resistenzen gegenüber den gebräuchlichen chemotherapeutischen Substanzen bestehen. Lediglich durch 5-FU und Vinblastin konnten Ansprechraten von 5-10% erreicht werden, die das Gesamtüberleben aber nicht verbesserten [14].

1.1.9.2. Unspezifische Immuntherapie

Da sich die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Chemo- und Hormontherapie als frustrierend herausstellte, begann in den 1980er Jahren die sogenannte „Zytokinära“, die auf der Anwendung von Interleukin-2 und Interferon-alpha (IFN- α) beruhte [14]. Allerdings lag die Ansprechraten durch die Zytokine lediglich bei 6-15% und das mittlere Überleben bei 10 bis 12 Monaten. Diese Zytokintherapie wurde bis zum Jahr 2006 angewendet, da sie die bis dato beste verfügbare Therapie darstellte [25]. Seit Beginn der Ära der zielgerichteten Therapien, hat die unspezifische Immuntherapie immer mehr an Bedeutung verloren und wurde durch moderne Konzepte ersetzt [14].

1.1.9.3. Systemtherapie

Durch die Entdeckung von molekularen Mechanismen, die für die Progression des Nierenzellkarzinoms verantwortlich sind, konnte die Grundlage für die zielgerichteten Therapien des metastasierten Nierenzellkarzinoms geschaffen werden und das Gesamt- und progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Zytokintherapie signifikant verlängert werden [3]. Die Systemtherapie, welche zielgerichtet Signalwege inhibiert, die zur Tumorprogression beitragen, war über viele Jahre die Standardtherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Dabei stehen zahlreiche Medikamente in der Erst- und Zweitlinientherapie zur Verfügung [3, 25]. Eines der Zielmoleküle ist der vascular endothelial growth factor, der an der Steuerung der Angiogenese beteiligt ist und somit die Tumorprogression reguliert [25]. Diesbezüglich konnten zielgerichtete TKIs, wie Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Cabozantinib [32], Tivozanib [33] und

Lenvatinib [34] entwickelt werden, die zu einer Hemmung der VEGF-assoziierten Signalwege führen, während der monoklonale VEGF-AK (Bevacizumab) gelöstes VEGF im Plasma bindet. Die Immunsuppressiva Everolimus bzw. Temsirolimus inhibieren das mammalian-target of Rapamycin, welches eine entscheidende Rolle im Zellstoffwechsel einnimmt [3].

Um die zielgerichteten Therapien weiter zu verbessern, wurden Sequenzstudien durchgeführt, deren Ziel es war, optimale Therapiereihenfolgen für die verschiedenen Substanzklassen in Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie zu etablieren, da nahezu alle Patienten nach einer gewissen Zeit Resistenzen ausbilden oder einen Progress zeigen und somit einer Behandlungsalternative bedürfen [3, 7, 35].

Da Komplettremissionen unter molekularer Systemtherapie nur selten auftreten, wird der Ansatz bisher lediglich unter palliativer Zielsetzung durchgeführt. Ziel ist es also, die Krankheit durch Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (bei zielgerichteten Therapien inzwischen im Mittel 29 bis 32 Monate) über einen möglichst langen Zeitraum zurückzudrängen bzw. zu stabilisieren [25].

1.1.9.4. *Spezifische Immuntherapie*

Die spezifische Immuntherapie steht im Fokus der neuen und zukünftigen Behandlungsmethoden [3]. Der Wirkmechanismus dieses Ansatzes besteht in einer spezifischen Modulation immunologischer Faktoren und der zielgerichteten Aktivierung der physiologischen Immunabwehr [1, 3].

1.1.9.4.1. *Monoklonale Antikörper*

Auf aktivierten T-Zellen wird der sogenannte „programmed death“-Rezeptor (PD-1) exprimiert. Bindet der von Immun- oder Tumorzellen gebildete Ligand PD-L1 an diesen Rezeptor, wird seine immunsuppressive Funktion aktiviert und dadurch eine überschießende Immunantwort verhindert. Da die Zellen des Nierenzellkarzinoms PD-L1 exprimieren, kann somit im direkten Tumorumfeld die Immunantwort des Körpers gegen den Tumor gehemmt werden. In diesen

physiologischen Vorgang kann der PD-1 AK Nivolumab eingreifen, indem er PD-L1 von seiner Bindungsstelle am PD-1 Rezeptor verdrängt, an diesen bindet und folglich zu einer verstärkten T-Zell-Aktivierung führt [3]. Der Immunmodulator Nivolumab ist ein sogenannter Immun-Checkpoint-Inhibitor [3, 36]. In einer aktuellen Studie wies Nivolumab bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie im Vergleich zur Therapie mit Everolimus vorteilhafte Gesamtüberlebensraten (25 versus (vs.) 19,6 Monate) und ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf [37].

Auch das Oberflächenprotein CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4“) wird auf den T-Zellen exprimiert. Es schwächt die Immunantwort des Körpers und somit auch die gegen die Tumorzellen ab. Der monoklonale AK Ipilimumab verstärkt die Funktion der T-Zellen dadurch, dass er das inhibitorische Signal des CTLA-4 Rezeptors durch Blockieren schwächt [38].

Im April 2018 wurde die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab, die zu einer dualen Blockade von PD-1 und CTLA-4 führt, für Patienten der intermediären oder schlechten Risikogruppe mit bisher unbehandeltem metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen [39]. In der kontrollierten, randomisierten Phase III CheckMate-214 Studie (n=820) zeigten Patienten, die die Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab (n=425) erhielten, unabhängig von ihrem PD-L1-Status, ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben (HR=0,63) und eine verbesserte Ansprechrate (42% vs. 27%, p<0,001) als die Patienten, die nur Sunitinib (n=422) erhielten. Auch die Rate der Komplettremissionen lag bei der Kombinationstherapie höher als bei Sunitinib (9,4% vs. 1%) [40].

Zwar sind Langzeitprognosen für die neuen Therapien sehr vielversprechend, trotzdem sprechen circa 40% der Patienten primär nicht auf die Therapie mit Nivolumab an. Dies stellt eine große Herausforderung für die Weiterentwicklung neuer Therapieansätze dar [5].

1.1.9.4.2. Vakzinierung

Besonders entscheidend für die zielgerichtete Immuntherapie war die Entdeckung von tumor-assoziierten Antigenen (TAA). Diese TAA entsprechen Proteinpeptid-Fragmenten, die an der Oberfläche der Tumorzelle durch das humane Leukozytenantigen-System auf HLA-Komplexen präsentiert werden [3]. Auf diese Weise werden sie für die T-Zellen sichtbar gemacht und dienen so der Unterscheidung zwischen „körpereigenem“ und „-fremdem“ Protein [1, 3]. Diese können dann spezifisch gegen die TAA aktiviert werden und die Tumorzellen schädigen [3]. Die Peptidvakzine werden intradermal (i.d.) oder subcutan (s.c.) verabreicht. Dendritische Zellen verarbeiten anschließend die Proteine und wandern dann in die regionalen LK ein um die T-Lymphozyten zu aktivieren [1].

Der neueste Schritt ist hierbei die synthetisch hergestellte Peptidvakzine IMA901 [1]. Diese ist aus 10 Tumor-assoziierten Peptiden (TUMAPs) zusammengesetzt, welche beim Nierenzellkarzinom meist überexprimiert werden [41]. Im Rahmen von zwei klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von IMA901, in Kombination mit dem immunmodulierenden lokalen Adjuvanz Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) und dem systemischen Immunmodulator Cyclophosphamid (Cy), bei Patienten, die auf zwei oder mehr TUMAPs ansprechen, mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Außerdem hatte die Therapie ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil und wurde im Allgemeinen gut toleriert [1, 42]. In der nachfolgenden Phase III-Studie (IMPRINT Studie), wurden IMA901 und GM-CSF zusätzlich zu Sunitinib verabreicht, womit jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Sunitinib-Gabe erreicht werden konnte [3, 43].

1.1.9.5. *Kombinationstherapien*

In den letzten Jahren sind die spezifischen Immuntherapien immer mehr in den Fokus gerückt und scheinen zunehmend die bisherigen Standardtherapien abzulösen bzw. sinnvoll zu ergänzen. Eine relativ neue Therapiestrategie stellt

die Kombination aus einem Immun-Checkpoint-Inhibitor und einer zielgerichteten Substanz dar.

Die im Herbst 2019 zugelassene Kombinationstherapie aus dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab und Axitinib, einem TKI der zweiten Generation mit hochselektiver Bindung an VEGF-Rezeptoren [3], stellt einen neuen Standard für die Erstlinientherapie des mNZKs für alle Risikogruppen dar [30, 39].

In der KEYNOTE-426 Studie wurden 861 Patienten mit Pembrolizumab plus Axitinib oder nur mit Sunitinib behandelt. Die 1-JÜR (89,9% vs. 78,3%, HR=0,53), das mediane PFS (15,1 vs. 11,1 Monate, HR=0,69) und die objektivierbare Ansprechrate (59,3% vs. 35,7%) waren in der Gruppe der Kombinationstherapie signifikant besser als in der Sunitinib-Gruppe. Auch die Komplettremissionsrate zeigte einen Vorteil für die Therapie mit Pembrolizumab plus Axitinib (5,8% vs. 1,9%) [44]. 2021 wurden die Langzeitdaten der KEYNOTE-426 Studie nach einem medianen Follow up von 42,8 Monaten vorgestellt. Das mediane Gesamtüberleben (45,7 vs. 40,1 Monate, HR=0,73) sowie das mediane PFS (15,7 vs. 11,1 Monate, HR=0,68) zeigten einen Vorteil für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib. Nach 42 Monaten lebten noch 57,5% der Patienten die mit Pembrolizumab plus Axitinib behandelt wurden, hingegen nur noch 48,5% der Patienten die Sunitinib erhielten. Vorteile zeigten sich bei der Therapie mit Pembrolizumab plus Axitinib im Vergleich zu Sunitinib auch in der objektivierbaren Ansprechrate (60,4% vs. 39,4%) und der Komplettremissionsrate (10% vs. 3,5%) [45].

Ebenso wurde Axitinib mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab kombiniert. Die randomisierte Phase III JAVELIN Renal 101 Studie (n=886) verglich die Gabe einer Kombinationstherapie aus Avelumab plus Axitinib mit alleiniger Sunitinib-Gabe. Aktuell liegen bereits Daten einer zweiten Zwischenanalyse vor die zeigen, dass sich das mediane PFS in der Subgruppe mit PD-L1-positiven Tumoren (n=560) bei Kombinationstherapie signifikant auf 13,8 Monate (Sunitinib 7,0 Monate, HR=0,62) verbesserte. Die objektivierbare Ansprechrate zeigte einen Vorteil für die Therapie mit Avelumab plus Axitinib (55,9% vs.

27,2%), ebenso wie die Komplettremissionsrate (5,6% vs. 2,4%). Das PFS für die Gesamtkohorte aus 886 Patienten zeigte ähnliche Ergebnisse wie für die oben genannte Subgruppe. Sie lag für die Therapie mit Axitinib plus Avelumab bei 13,3 Monaten, in der Sunitinib-Gruppe bei 8,0 Monaten (HR=0,69). Bessere Ergebnisse erzielte die Kombinationstherapie auch in der objektivierbaren Ansprechrates (52,5% vs. 27,3%). Zu einer Komplettremission kam es unter der Kombinationstherapie bei 3,8%, unter alleiniger Sunitinib-Therapie bei 2% der Patienten [30, 46, 47]. Zum Gesamtüberleben können nach einem medianen Follow up von 19 Monaten noch keine abschließenden Aussagen getroffen werden. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 27% der Patienten der Gesamtkohorte verstorben (Avelumab-Arm: 24,7% vs. Sunitinib-Arm: 29,1%) [47].

Neu zugelassen ist die Kombination aus dem TKI Lenvatinib plus PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Die Kombination wurde in der randomisierten Phase III CLEAR Studie (n=1069) im Vergleich zur Kombinationstherapie Lenvatinib plus Everolimus und einer Monotherapie mit Sunitinib untersucht. Als primärer Studienendpunkt wurde das mediane PFS festgelegt, welches für die Therapie mit Lenvatinib plus Pembrolizumab mit 23,9 Monaten (HR=0,39) und für die Therapie mit Lenvatinib plus Everolimus mit 14,7 Monaten (HR=0,65) einen signifikanten Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib mit einem medianen PFS von 9,2 Monaten zeigte. Nur die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab konnte gegenüber Sunitinib einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben erreichen (p=0,005, HR=0,66) [48]. Die Kombinationstherapie aus Lenvatinib plus Everolimus ist gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom in der Zweitlinientherapie zugelassen [30].

Die Kombination aus dem TKI Cabozantinib plus PD-1-Inhibitor Nivolumab wurde in einer Phase III Studie mit 651 Patienten mit der Sunitinib-Monotherapie in der Erstlinie verglichen. Sowohl für das mediane PFS (16,6 vs. 8,3 Monate, HR=0,51) als auch für die 1-JÜR (85,7% vs. 75,6%, HR=0,60)

konnte ein deutlicher Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie gezeigt werden [49].

In der aktuellen S3-Leitlinie ist die Kombinationstherapie Nivolumab plus Cabozantinib noch nicht verankert, stellt für die Zukunft aber eine vielversprechende Therapieoption für die Erstlinie dar.

Aufgrund des oft noch kurzen Follow-ups liegen für viele der aktuellen Studien zu den neuen Kombinationstherapien noch keine Daten zum medianen Gesamtüberleben vor.

1.1.9.6. *Erstlinientherapie*

In der Erstlinientherapie erfolgt die Therapieauswahl gemäß der Einteilung der Patienten in die günstige, intermediäre oder ungünstige Risikogruppe nach dem IMDC-Score und individuellen patientenbezogenen Faktoren.

Wenn eine ICI-Kombinationstherapie durchführbar ist, kann die Kombination aus einem ICI und TKI in allen Risikogruppen in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommen. Die Kombination der beiden Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab ist nur bei Patienten der intermediären oder schlechten Risikogruppe zugelassen [30]. Für welchen Patienten in der intermediären und schlechten Risikogruppe die Kombination aus ICI und TKI und für welchen die Kombination aus den beiden Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab gewählt werden sollte, ist bisher nicht explizit festgelegt.

Wenn eine ICI-basierte Kombinationstherapie in der Erstlinie nicht durchgeführt werden kann, sollen TKI bzw. der monoklonale VEGF-AK Bevacizumab zum Einsatz kommen.

Hierbei stellen Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib und Bevacizumab in Kombination mit IFN- α mögliche Alternativen in der Erstlinientherapie bei Patienten, die nach dem IMDC-Score eine günstige und intermediäre Prognose

aufweisen, dar. In der intermediären Risikogruppe kann zusätzlich Cabozantinib eingesetzt werden [30].

Sunitinib ist ein seit dem Jahr 2006 zugelassener Tyrosinkinase-Inhibitor [5]. Im Vergleich zu IFN- α konnte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (11 vs. 5 Monate) erzielt werden und auch die Ansprechrate lag bei Sunitinib mit 47% deutlich höher als bei IFN- α [5].

Auch das im Jahr 2013 zugelassene Pazopanib gehört zur Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren [3]. Es zeigte im Vergleich zu Placebo einen progressionsfreien Überlebensvorteil (9,2 vs. 4,2 Monate) und im direkten Vergleich mit Sunitinib in der COMPARZ-Studie keine Unterlegenheit, sondern eine ähnliche Wirksamkeit bezüglich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben [3, 5].

Die kombinierte Therapie von Bevacizumab und IFN- α ist in der Europäischen Union seit 2007 zugelassen. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper (AK), der gegen den VEGF-Rezeptor gerichtet ist [5]. Im Vergleich zur alleinigen Therapie mit IFN- α , zeigte die genannte Kombinationstherapie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (10,2 vs. 5,4 Monate) [50].

In einer kontrollierten randomisierten Studie mit 517 Patienten konnte für den 2017 zugelassenen TKI Tivozanib ein verlängertes PFS von knapp drei Monaten im Vergleich zur Gabe von Sorafenib gezeigt werden (11,9 vs. 9,1 Monate) [51].

Einen weiteren in der Erstlinientherapie des mNZKs eingesetzten TKI stellt Cabozantinib dar. Eine randomisierte Studie aus dem Jahr 2018 mit 157 Patienten in der intermediären oder ungünstigen Risikogruppe konnte ein verlängertes PFS (8,6 vs. 5,3 Monate) mit Cabozantinib gegenüber der Therapie mit Sunitinib zeigen [52].

Bei Patienten mit schlechter Prognose wird bei Kontraindikationen für eine ICI-basierte Therapie die Anwendung von Cabozantinib oder Sunitinib empfohlen [30].

1.1.9.7. *Zweitlinientherapie*

Bei Patienten mit Tumorprogress nach Erstlinientherapie oder nicht tolerablen Nebenwirkungen, kommen die Zweitlinien-Optionen zum Tragen [3, 14].

Gemäß den aktuellen S3-Leitlinien gibt es keinen Standard für die Zweitlinientherapie, wenn in der Erstlinientherapie eine ICI-Kombinationstherapie zum Einsatz kam. Sodann wird eine TKI-basierte Therapie empfohlen [30].

Für die Zweitlinientherapie nach Versagen einer VEGF basierten Monotherapie empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz von Cabozantinib oder Nivolumab [30]. Die CheckMate-025-Studie aus dem Jahr 2015 zeigte einen Überlebensvorteil nach Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab gegenüber der Therapie mit Everolimus in der Zweitlinie (25 vs. 19,6 Monate) [37]. Die METEOR-Studie konnte die Effektivität von Cabozantinib in der Zweitlinientherapie im Vergleich zu Bevacizumab in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigen (21,4 vs. 16,5 Monate) [53].

In aktuellen Studien zeigte der neue Multikinaseinhibitor Cabozantinib vielversprechende Ergebnisse. Diese seit September 2016 zugelassene zielgerichtete Therapie ergänzt seitdem die bisher zur Verfügung stehenden Medikamente in der Zweitlinientherapie [53, 54].

1.1.9.8. *Drittlinientherapie*

Es gibt keinen Standard für die Auswahl der Substanzen in der Drittlinientherapie. Gemäß den aktuellen Leitlinien sollen die Vortherapien beachtet werden und eine Systemtherapie durchgeführt werden, die in der bisherigen Behandlung noch nicht enthalten war [30].

1.1.9.9. Zusammenfassung Systemtherapie

Abbildung (Abb.) 1 gibt eine Übersicht über den aktuell empfohlenen Therapiealgorithmus zur Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms [30].

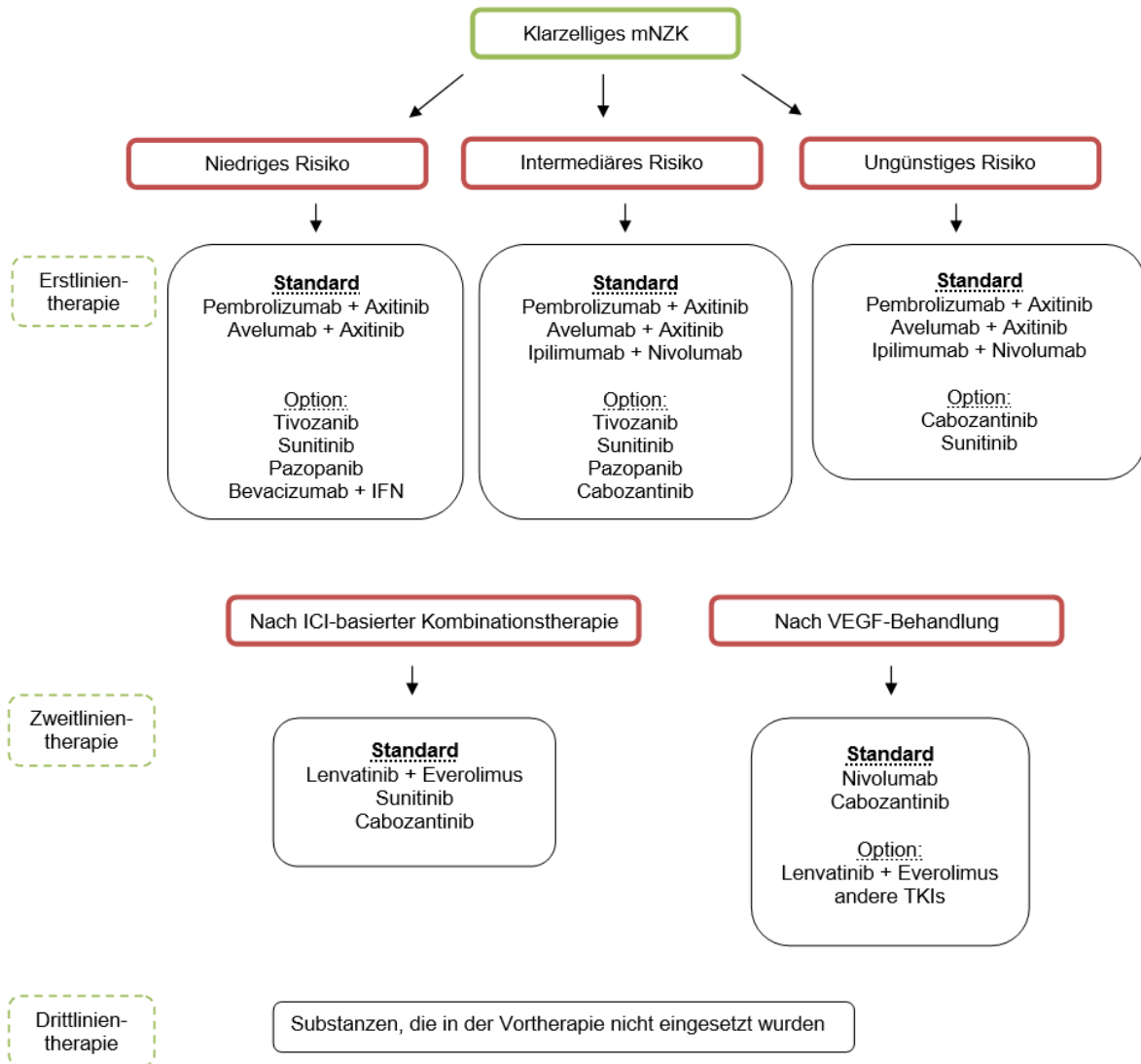


Abb. 1: Übersicht über die Systemtherapie

Die Abbildung zeigt den aktuell empfohlenen Algorithmus zum Einsatz der Systemtherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom [30] (mNZK=metastasiertes Nierenzellkarzinom, IFN=Interferon, ICI=Immun-Checkpoint-Inhibitor, VEGF=Vascular Endothelial Growth Factor, TKI=Tyrosinkinaseinhibitor)

1.1.9.10. *Zytoreduktive Nephrektomie*

In historischen Fallberichten wurden spontane Komplettremissionen bei Vorliegen eines metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Entfernung des Primärtumors mit einer Rate von 0,3-4%, v.a. bei Patienten mit Lungenmetastasen, beschrieben. Zwei prospektiv randomisierte Studien aus der Zytokinära zeigten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei metastasierten Nierenzellkarzinom-Patienten, die vor einer Zytokintherapie nephrektomiert wurden. Da die Zytokintherapie überholt ist, laufen derzeit Studien, die der Frage nachgehen, ob eine zytoreduktive Nephrektomie auch im Zeitalter der zielgerichteten bzw. Immuncheckpoint-basierten Systemtherapie sinnvoll ist oder nicht [25]. In einer Studie, die vom „International Metastatic Database Consortium“ veröffentlicht wurde, wurden 201 Patienten, die eine zytoreduktive Nephrektomie erhalten haben, mit 113 Patienten, die dieselbe nicht erhalten haben, verglichen. Die zytoreduktive Nephrektomie ging in multivariaten Analysen mit einem verbesserten Gesamtüberleben einher (im Mittel 19,8 vs. 9,4 Monate) [55].

Die im Jahr 2018 veröffentlichte prospektiv-randomisierte CARMENA-Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob ein nicht-operatives Vorgehen mit Sunitinibtherapie der zytoreduktiven Nephrektomie mit anschließender Immuntherapie unterlegen ist. In die Studie wurden 450 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom und Systemtherapiebedarf eingeschlossen, die der intermediären (n=256) oder schlechten Risikogruppe (n=193) gemäß MSKCC zugeordnet waren. 226 Patienten erhielten eine zytoreduktive Nephrektomie gefolgt von Sunitinib, 224 Patienten erhielten eine alleinige Systemtherapie mit Sunitinib. Für das mediane Gesamtüberleben in beiden Risikogruppen zeigte sich ein leichter Vorteil für die Patienten ohne zytoreduktive Nephrektomie (18,4 vs. 13,9 Monate). In der intermediären Risikogruppe (23,4 vs. 13,9 Monate) sowie in der schlechten Risikogruppe (13,3 vs. 10,2 Monate) zeigte sich ein längeres Gesamtüberleben für die nicht-operierten Patienten. Die CARMENA-Studie zeigte die Nichtunterlegenheit der alleinigen Sunitinibtherapie gegenüber einer zytoreduktiven Nephrektomie

gefolgt von Sunitinib bei Patienten, die der intermediären oder schlechten Risikogruppe zuzuordnen sind (HR=0,89). Außerdem zeigte sie bei den nicht-operierten Patienten einen deutlichen Trend zu einem verbesserten PFS (8,3 vs. 7,2 Monate) und Gesamtüberleben [56].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Patienten, die der schlechten MSKCC-Prognosegruppe zugeordnet werden, auf eine zytoreduktive Nephrektomie zu verzichten. Patienten der intermediären Risikogruppe sollen keine sofortige zytoreduktive Nephrektomie erhalten, wenn sich ein synchroner Primärtumor asymptomatisch zeigt und eine Systemtherapie erforderlich ist. Eine Empfehlung zur Durchführung der zytoreduktiven Nephrektomie wird für Patienten mit einem guten Prognoscore ausgesprochen, bei denen keine Systemtherapie erforderlich ist, ebenso wie für Patienten mit Oligometastasen, wenn diese vollständig lokal behandelt werden können [57]. Die Entscheidung für die Durchführung dieser sogenannten zytoreduktiven Nephrektomie ist nur nach Berücksichtigung von individuellen Patientenfaktoren (Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen), Tumorsymptomatik und paraneoplastischen Syndromen zu treffen [14]. Der Stellenwert der zytoreduktiven Nephrektomie im Zeitalter der neuen Kombinationstherapien muss noch bewertet werden.

1.1.9.11. Metastasen Chirurgie

Grundsätzlich kann die Resektion von syn- oder metachronen Metastasen bei einem Nierenzellkarzinom zum einen aus Gründen der Palliation, zum anderen angesichts einer Verlängerung der Überlebenszeit sinnvoll sein [12]. Die operative Versorgung von Metastasen ist empfehlenswert bei Patienten, bei denen voraussichtlich eine R0-Resektion gelingt und eine singuläre oder eine sehr begrenzte Anzahl an Metastasen vorliegt und sollte, vor der sofortigen Behandlung durch eine Systemtherapie, abgewogen werden [4, 55]. Am häufigsten werden Lungen-, Gehirn-, Knochen- und Weichteilmetastasen reseziert [55]. Dabei stellt die R0-Resektion den entscheidenden Faktor zur Verlängerung des Gesamtüberlebens und Verzögerung einer Systemtherapie dar [25]. Entwickelt sich, beispielsweise an der Wirbelsäule, eine

Kompressionssymptomatik, so profitieren Patienten aber auch von einer palliativen Metastasenresektion, die dann adjuvant mit einer Radiotherapie kombiniert werden sollte, um so einen Querschnitt zu verhindern [12].

Gemäß der aktuellen European Association of Urology(EAU)-Leitlinie und der S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom von 2020, sollte eine Operation unabhängig vom Organsystem, mit Ausnahme von Knochen- und Gehirnmetastasen, erwogen werden, wenn alle Metastasen komplett resektabel sind und eine kurative Intention vorliegt. Allerdings liegt der Evidenzgrad in beiden Leitlinien bei 3, da lediglich retrospektive nicht-randomisierte Studien zur Metastasenresektion vorliegen [30, 57]. Wie der Stellenwert der Metastasenresektion im Zeitalter der Kombinationstherapien mit ICI-ICI oder TKI-ICI zu werten ist, bleibt bisher unbeantwortet.

1.1.9.11.1. Lunge

Ein Viertel der Patienten mit Lungenmetastasen zeigen lediglich eine solitäre Metastase, wobei in drei Viertel der Fälle bereits multiple Rundherde vorliegen. Da Lungenmetastasen die Fähigkeit besitzen selbst lymphogen oder hämatogen zu streuen, sollten diese, wenn möglich, chirurgisch entfernt werden [14]. Auch bei Lungenmetastasen zeigt sich bei R0-Resektion im Vergleich zur R1- oder R2-Resektion (mikroskopische bzw. makroskopische Resttumoranteile sind nachweisbar) eine verlängerte 5-JÜR [25]. Neben der R0-Resektion konnten als prognostische Faktoren, die sich günstig auf das Überleben nach pulmonaler Metastasenresektion auswirken, ein negativer mediastinaler LK-Status, eine Metastasengröße kleiner als drei Zentimeter und eine metachrone (statt einer synchronen) Metastasierung evaluiert werden [58, 59]. Die Prognose nach Lungenmetastasenchirurgie hängt außerdem von einer möglichst langen krankheitsfreien Zeitspanne zwischen der kurativen Tumornephrektomie und der Erstdiagnose der Metastasen ab. Für die Indikationsstellung zur Lungenmetastasenchirurgie sollte die Anzahl der pulmonalen Filiae und deren Lokalisation einen untergeordneten Rang einnehmen [60]. Ein medianes Gesamtüberleben von 26 bis 94 Monaten kann nach Metastasenresektion erzielt werden. Die 5-JÜR liegen postoperativ

zwischen 33 und 58% [60]. Liegt bei Lungenmetastasen das günstigste Metastasierungsmuster vor (solitäre Metastase, keine mediastinale oder hiläre LK-Metastase und möglichst spätes metachrones Auftreten), kann hier die vollständige Resektion in Einzelfällen sogar als kurativ betrachtet werden [12].

1.1.9.11.2. Leber

In Studien konnte zum einen gezeigt werden, dass Patienten, bei denen Lebermetastasen reseziert wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant längeres medianes Überleben hatten, zum anderen wurde ein Überlebensvorteil von metachron aufgetretenen Lebermetastasen im Vergleich zur synchronen Lebermetastasierung festgestellt [25, 61].

1.1.9.11.3. Knochen

Die Indikation zur Resektion von Knochenmetastasen kann gestellt werden, wenn die Resektion in kurativer Absicht erfolgt, aber auch bei vorliegender, möglicherweise statikgefährdender Fraktur und neurologischer Symptomatik [14]. In mehreren retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer solitären Knochenmetastase, im Vergleich zu multiplen Knochenmetastasen oder auch zu zusätzlich viszeralen Metastasen, mit einer signifikant längeren 5-JÜR assoziiert ist [25].

1.1.9.12. *Radiotherapie*

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms meist einen palliativen Charakter [7]. Auch wenn das Nierenzellkarzinom als strahlenresistenter Tumor gilt, ist die konventionelle und stereotaktische Bestrahlung bei schmerzhaften Knochenmetastasen und Gehirnetastasen sinnvoll [19].

1.2. Fragestellung

Auch wenn es in den letzten Jahrzehnten, besonders durch die Entwicklung neuer, sogenannter zielgerichteter Therapien und der ICIs, zu einer stetigen Verbesserung der Behandlungsoptionen des fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms gekommen ist und die Ansprechraten im Vergleich zur Standard-Immuntherapie bedeutend verbessert werden konnten, stellen auch diese innovativen Therapien nur begrenzte Optionen dar und eine kurative Behandlung ist selten möglich. Derzeit verfolgen die aktuellen Therapieansätze zwei Hauptziele: Zum einen soll die Erkrankung über einen möglichst langen Zeitraum stabil gehalten werden, zum anderen soll das Gesamtüberleben verlängert werden.

Wie in den vorherigen Abschnitten bereits beschrieben, kommt der zytoreduktiven Nephrektomie und der Metastasenresektion auch in Zeiten der zielgerichteten Therapieformen weiterhin eine Bedeutung zu.

Daher soll in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf der Relevanz der Metastasenresektion liegen. Besonderes Interesse gilt dabei dem Stellenwert der Metastasenresektion beim metastasierten Nierenzellkarzinom und deren prognostische Rolle auf das Überleben eines Patientenkollektivs in Zeiten der modernen zielgerichteten Systemtherapien. Hierfür wurde der Einfluss der Metastasenresektion auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten, die wegen eines metastasierten Nierenzellkarzinoms an unserer Klinik behandelt wurden, untersucht.

Außerdem ist die prognostische Einordnung von Patienten mit einem Nierenzellkarzinom grundsätzlich schwierig. Es gibt eine Vielzahl an klinischen Parametern und Risikomodellen, die der Prognoseeinteilung dienen sollen, die aber fast alle aus Zeiten vor den zielgerichteten Therapien stammen. Die wenigen Studien, die die klinischen Vorhersageparameter im Zusammenhang mit den neuen Systemtherapien betrachten, vernachlässigen die Prognosefaktoren für Patienten mit Metastasenresektion. Im Rahmen der

vorliegenden Arbeit wird anhand der von uns erhobenen Daten systematisch analysiert, inwiefern die prognostische Relevanz von bereits bekannten klinischen Faktoren in einem zeitgemäßen Kollektiv mit Patienten unter Systemtherapie als auch Metastasenresezierten einzuordnen ist.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden 105 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2003 und 2013 an einem metastasierten Nierenzellkarzinom erkrankten und an der Universitätsklinik für Urologie Tübingen behandelt wurden.

2.1.1. Datenbank

Für die Erstellung einer Datenbank wurden die an unserer Klinik elektronisch gespeicherten Dokumente aller Patienten gesichtet. Zu diesen Dokumenten zählten Arztbriefe, Laborbefunde, Operationsberichte, histopathologische Befunde sowie Dokumente, die aus externen Krankenhäusern eingescannt wurden und im Datenarchiv gespeichert waren. Da der genaue Krankheits- und Therapieverlauf nicht bei allen Patienten anhand der uns vorliegenden Dokumente genau verfolgt werden konnte, besonders dann, wenn Patienten in die ambulante Weiterbehandlung zu ihrem Hausarzt oder Urologen entlassen wurden, erfolgte die Datenerhebung zusätzlich durch die telefonische Kontaktaufnahme der weiterbehandelnden Ärzte und deren Auskunft.

In die Datenbank wurden individuelle Patientenmerkmale, Laborwerte, Tumormerkmale und Therapieverläufe aufgenommen. Für das abschließende Patientenkollektiv umfasste die Datenbank folgende Parameter:

Name, Vorname, Geburtsdatum, Operationsdatum (OP-Datum) des Primärtumors, chirurgische Therapie des Primärtumors, TNM-Stadium, histopathologischer Differenzierungsgrad, Tumorart gemäß WHO-Klassifikation, Seite des Primärtumors, Geschlecht, Patientenstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)² [29] und präoperative Laborwerte, welche

² System zur Klassifizierung des physischen Zustands eines Krebspatienten von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (tot)

Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin, LDH, Serumcalcium und C-reaktives Protein (CRP) umfassten.

In Hinblick auf das therapeutische Vorgehen wurden zusätzlich die folgenden Parameter in der Datenbank erfasst:

Datum der Erstmanifestation der Metastasen, Lokalisation und Resektionsorte der Metastasen, Therapie der Metastasen (Metastasenresektion, Systemtherapie, Radiotherapie, Vakzinierung oder Kombinationen), Operationsdatum der Metastasen, Histologie der Metastasen, Resektionsrand der Metastase, Datum des Auftretens von weiteren Metastasen, Lokalisation der Folgemetastasen, Sequenzfolgen der Systemtherapien einschließlich Metastasenresektion, Anzahl der Systemtherapien, Anzahl der verwendeten Substanzklassen, Datum des letzten Follow-ups bzw. Todesdatum.

Bei bereits verstorbenen Patienten wurde das Todesdatum dem Datum des letzten Follow-ups gleichgesetzt.

Weitere Parameter konnten durch die aus den Patientenakten gewonnenen Angaben bestimmt werden.

Das OP-Datum des Primärtumors wurde dem Datum der Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms gleichgesetzt. Folglich konnte aus dem Geburtsdatum des Patienten und dem Datum der Operation des Primärtumors das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms ermittelt werden.

Aus Geburtsdatum und Datum der Erstmanifestation der Metastasen errechnete sich das Patientenalter zum Zeitpunkt der Metastasierung.

Anhand der Laborwerte und den jeweiligen Referenzwerten konnte gewertet werden, ob bei einem Patienten eine Leukozytose, Anämie, Thrombozytose, ein erhöhtes Kreatinin, eine erhöhte LDH, ein erhöhtes Serumcalcium oder ein erhöhtes CRP vorlagen.

Die Einteilung gemäß der MSKCC-Prognosegruppen erfolgte für jeden Patienten aus den ermittelten Werten der LDH, des Hämoglobins, des Serumcalciums, des Karnofsky-Index und der errechneten Zeitspanne vom Auftreten des Primärtumors bis zum Vorkommen von Metastasen.

Die tumorfreie Zeit nach Resektion des Primärtumors bis zum Auftreten der ersten Metastase konnte aus dem Datum der Primäroperation und dem Rezidivdatum errechnet werden.

Aus dem Datum des Beginns der ersten Systemtherapie bzw. dem Datum der ersten Metastasenresektion und dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs oder einer Progression der Metastasen, lässt sich das progressionsfreie Überleben jedes Patienten für die erste Therapie in der metastasierten Situation berechnen.

Außerdem konnte anhand der vorliegenden Daten für jeden Patienten die Zeit des Gesamtüberlebens ermittelt werden. Dies entspricht der Zeitspanne von der Erstdiagnose des metastasierten Nierenzellkarzinoms bis zum Tod des Patienten bzw. dem letzten Follow up.

2.1.2. Einschlusskriterien

In der Datenbank fanden sich ausschließlich Patienten, die an einem metastasierten Nierenzellkarzinom erkrankt waren und deren Follow up in Bezug auf Rezidive, Überleben und Behandlung zum überwiegenden Teil an der Universitätsklinik für Urologie in Tübingen stattgefunden hatte.

2.1.3. Ausschlusskriterien

Einziges Ausschlusskriterium war das Vorliegen eines bilateralen Nierenzellkarzinoms.

2.2. Follow up

Posttherapeutische Kontrolluntersuchungen fanden nach erfolgter Metastasenresektion bzw. begonnener Systemtherapie (siehe 1.1.8. Therapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom, Seite 15) alle drei Monate bzw. entsprechend der Einschätzung des Behandlers statt. Grundsätzlich bestanden sie aus einer körperlichen Untersuchung, einer Ultraschalluntersuchung und einer Blutentnahme. Diese Untersuchungen wurden durch mindestens halbjährlich stattfindende bildgebende Verfahren, wie CT-Thorax und -Abdomen oder MRT, ergänzt. In Einzelfällen und bei entsprechender Symptomatik wurde die Bildgebung um eine Knochenszintigraphie oder eine Aufnahme des

Schädels erweitert. Das Auftreten von Tumoranteilen in CT, MRT oder in der Szintigraphie wurde als Rezidiv gewertet.

2.3. Behandlungskonzept

Grundsätzlich wurden Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Nierenzellkarzinoms in kurativer Absicht (teil-)nephrektomiert, solange noch keine Metastasen vorlagen. Patienten mit Nierenzellkarzinom, die synchrone Absiedelungen entwickelten, wurden hingegen vor der Metastasentherapie zytoreduktiv nephrektomiert (siehe 1.1.8.10. Zytoreduktive Nephrektomie, Seite 25).

Folgende Behandlungskonzepte kamen beim Auftreten einer lokoregionär lymphogenen Filialisierung oder einer Organmetastasierung zum Einsatz:

Wenn nach der präoperativen Bildgebung davon auszugehen war, dass eine Metastase vollständig und ohne Resektionsrand entfernt werden kann, dann unterzogen sich diese Patienten einer chirurgischen Resektion der Metastase. Gelang die R0-Resektion, so erfolgte das weitere Follow up wie im vorherigen Abschnitt bereits beschrieben. Auch Patienten mit einem mikroskopisch sichtbaren positiven Resektionsrand wurden in das weitere Follow up aufgenommen. Nach jeder Metastasenresektion wurden die Präparate histologisch auf ihre Resektionsränder untersucht. Wenn nicht-resektable Tochtergeschwülste oder Hirnmetastasen vorlagen, wurde bei den Patienten eine primäre Radiotherapie der Metastase vorgenommen oder eine palliative medikamentöse Systemtherapie eingeleitet. Zum Einsatz kamen folgende Systemtherapiegruppen und –substanzen: TKI (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib), mTOR-Inhibitoren (Temsirrolimus, Everolimus) und/oder VEGF- AK (Bevacizumab) in Kombination mit IFN- α . Auch bei der Patientengruppe mit primärer Systemtherapie erfolgte dann alle drei Monate das Follow up unter Verwendung der oben genannten Modalitäten.

2.4. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Aus den in die Datenbank aufgenommenen Parametern wurden verschiedene Faktoren als Einflussvariablen auf das Gesamtüberleben untersucht.

In der statistischen Analyse (siehe 2.5. Statistische Analyse, Seite 37) wurde das Gesamtkollektiv hinsichtlich Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben betrachtet.

Folgende Kovariablen wurden hierfür berücksichtigt: palliative Radiotherapie, ein Alter über 70 Jahre, synchron aufgetretenes metastasiertes Nierenzellkarzinom, mehrere Metastasenlokalisationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Metastasierung, weibliches Geschlecht, Einteilung nach MSKCC-Score, Tumorstadium ≥ 3 , Differenzierungsgrad ≥ 3 , die Metastasenresektion als erste Therapie in der metastasierten Situation und ≥ 2 Substanzen bei der Systemtherapie.

Eine weitere Analyse untersuchte Variablen, die auf das Gesamtüberleben der Subgruppe der metastasenresezierten Patienten Einfluss hatten. Hierfür wurden oben genannte Faktoren, mit Ausnahme der Metastasenresektion als erste Therapie in der metastasierten Situation und der Anzahl von ≥ 2 Substanzen bei der Systemtherapie, eingeschlossen. Als zusätzliche Variablen wurden ein positiver Resektionsrand bei Metastasenresektion und eine auf die Resektion folgende Systemtherapie hinzugefügt.

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte mit dem Statistikprogramm MedCalc (Version 12.5, Ostend, Belgien).

Kaplan-Meier-Analysen wurden durchgeführt, um das Gesamtüberleben, abhängig von der jeweils durchgeführten Therapie, darzustellen.

Um vermeintliche Risikofaktoren zu detektieren, die sich auf das Gesamtüberleben auswirken, wurden univariate und multivariate Cox-Regressions-Analysen eingesetzt.

Als statistisch signifikant wurde bei allen Berechnungen ein p-Wert kleiner als 0,05 ($p < 0,05$) definiert.

2.6. Datenschutz

Im Rahmen der gesamten Aufarbeitung und Auswertung der Daten wurde die ärztliche Schweigepflicht beachtet und alle Daten vertraulich behandelt. Der Zugriff auf die Patientendaten erfolgte an klinikinternen passwortgesicherten Computern. Nur direkt an der Datenerhebung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Universitätsklinik Tübingen hatten Zugriff zu den Daten. Die Daten wurden nach erfolgter Erhebung terminal anonymisiert.

2.7. Ethik

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt. Das vorliegende Votum trägt die Prüfnummer 078/2012B02.

3. Ergebnisse

3.1. Eigenschaften des Patientenkollektivs

Die Datenbank, die für die Auswertung herangezogen wurde, setzte sich aus 105 Patienten zusammen, die zwischen November 2003 und Oktober 2013 an unserer Klinik eine Metastasenresektion, Systemtherapie und/oder Radiotherapie bei synchron oder metachron metastasiertem Nierenzellkarzinom erhalten haben.

3.1.1. Geschlechter- und Altersverteilung

Das Kollektiv setzte sich aus 28 weiblichen Patienten (26,7%) und 77 männlichen Patienten (73,3%) zusammen. Mit einem Verhältnis von 2,75:1 waren Männer deutlich häufiger betroffen.

Zum Zeitpunkt der Diagnose des metastasierten Nierenzellkarzinoms waren 77 Patienten (73,3%) jünger und 28 Patienten (26,7%) älter als 70 Jahre. Das mediane Patientenalter lag bei 64,4 Jahren (95% Konfidenzintervall (95%CI): 59,5 bis 64,3). Der jüngste Patient war 30,6 und der älteste 86,4 Jahre alt.

3.1.2. Letztes Follow up

54 der 105 Patienten (51,4%) waren zum Zeitpunkt des Studienendes bereits verstorben. Tumorabhängig verstarben 51 der 54 Patienten (94,4%), zwei Patienten verstarben unabhängig von ihrem metastasierten Nierenzellkarzinom und bei einem Patienten konnte die genaue Todesursache nicht eruiert werden. Knapp die Hälfte der Patienten (n=51, 48,6%) hatte zum Zeitpunkt des letzten Follow up noch gelebt.

3.1.3. Einteilung der Nierenzellkarzinome

3.1.3.1. Histologische Subtypen

Der vorherrschende histologische Subtyp war das klarzellige Nierenzellkarzinom, das bei 95 Patienten (90,5%) zu finden war, wohingegen das papilläre bei sieben (6,7%) und das chromophobe Nierenzellkarzinom nur

bei drei Patienten (2,9%) auftraten. Abbildung 2 zeigt die entsprechende Verteilung der histologischen Subtypen der Nierenzellkarzinome.

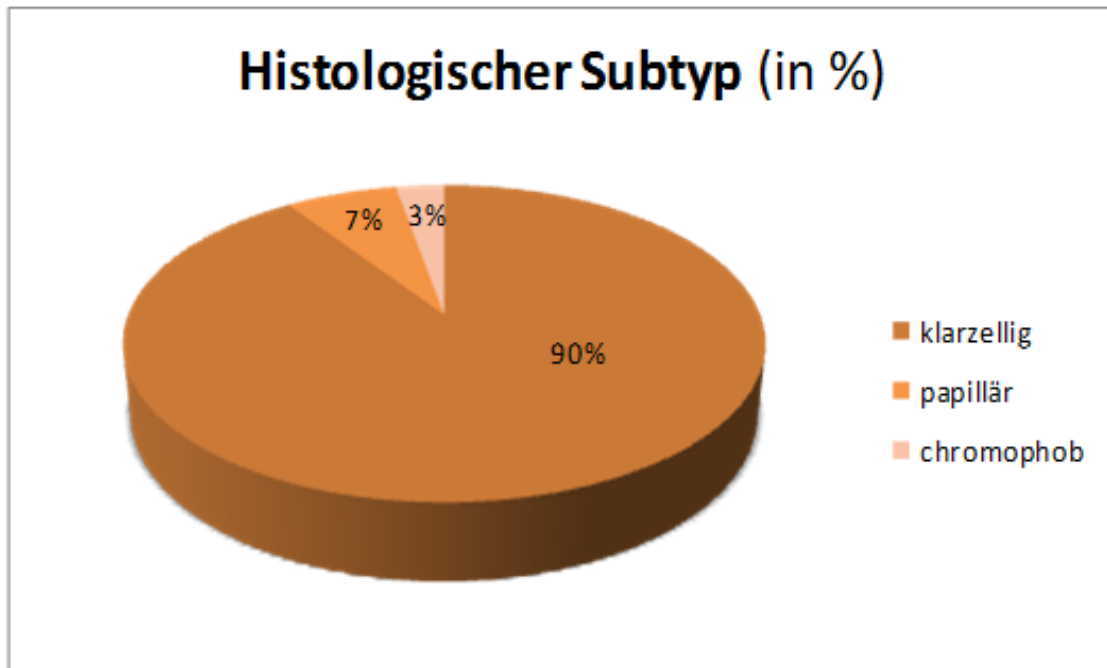


Abb. 2: Histologischer Subtyp

Histologische Subtypen (in %) der Nierenzellkarzinome der 105 Patienten

3.1.3.2. Tumorstadien

Bei insgesamt 39 von 105 Patienten (37,2%) lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein auf die Niere begrenzter Tumor, dem Tumorstadium pT1 und pT2 entsprechend, vor. 55 Karzinome (51,4%) konnten dem Stadium pT3 und weitere vier Tumore (3,8%) dem Stadium pT4 zugeordnet werden. Eine eindeutige Zuordnung zum Tumorstadium gelang bei sieben Patienten (6,7%) nicht. Tabelle 6 stellt die genaue Verteilung der Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation dar.

Tab. 6: TNM-Klassifikation

Verteilung der Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation (die Zahlenangaben entsprechen der Anzahl der Patienten) (T=Ausdehnung des Primärtumors, N=Tumorausdehnung auf regionale Lymphknoten, M=Fernmetastasen, p=pathologische Klassifikation, n/a=nicht angegeben)

TNM-Stadium	pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	pT3a	pT3b	pT3c	pT4	n/a
Anzahl	11	19	6	3	25	29	1	4	7
in %	10,5	18,1	5,7	2,9	23,8	27,6	1,0	3,8	6,7
Anzahl gesamt	30		9		55			4	7
in %	28,6		8,6		51,4			3,8	6,7

3.1.3.3. Differenzierungsgrade

Die Verteilung der Differenzierungsgrade der Nierenzellkarzinome gemäß den UICC-Richtlinien ist in Tabelle 7 dargestellt. Demnach konnte der Primärtumor bei sechs Patienten (5,7%) einem guten Differenzierungsgrad zugeordnet werden. Mäßig differenzierte Karzinome lagen bei 51 Patienten (48,6%) vor und 38 Neoplasien (36,2%) wurden als schlecht differenziert eingestuft. Bei zehn Karzinomen (9,5%) konnte der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden (GX).

Tab. 7: Differenzierungsgrad

Verteilung der Differenzierungsgrade (G) der Nierenzellkarzinome gemäß den UICC-Richtlinien (die Zahlenangaben entsprechen der Anzahl von Patienten) (UICC=Union internationale contre le cancer)

Differenzierungsgrad	G1	G2	G3	GX
Anzahl gesamt	6	51	38	10
in %	5,7	48,6	36,2	9,5

3.1.3.4. Einteilung nach dem MSKCC-Score

Gemäß der Einteilung nach dem MSKCC-Score konnten 36 Patienten (34,3%) der guten, 60 Patienten (57,1%) der intermediären und neun Patienten (8,6%)

der schlechten Prognosegruppe zugeordnet werden. Abbildung 3 stellt dar, in welche Risikogruppe die Patienten aus dem Kollektiv gemäß der MSKCC-Klassifizierung eingruppiert wurden.

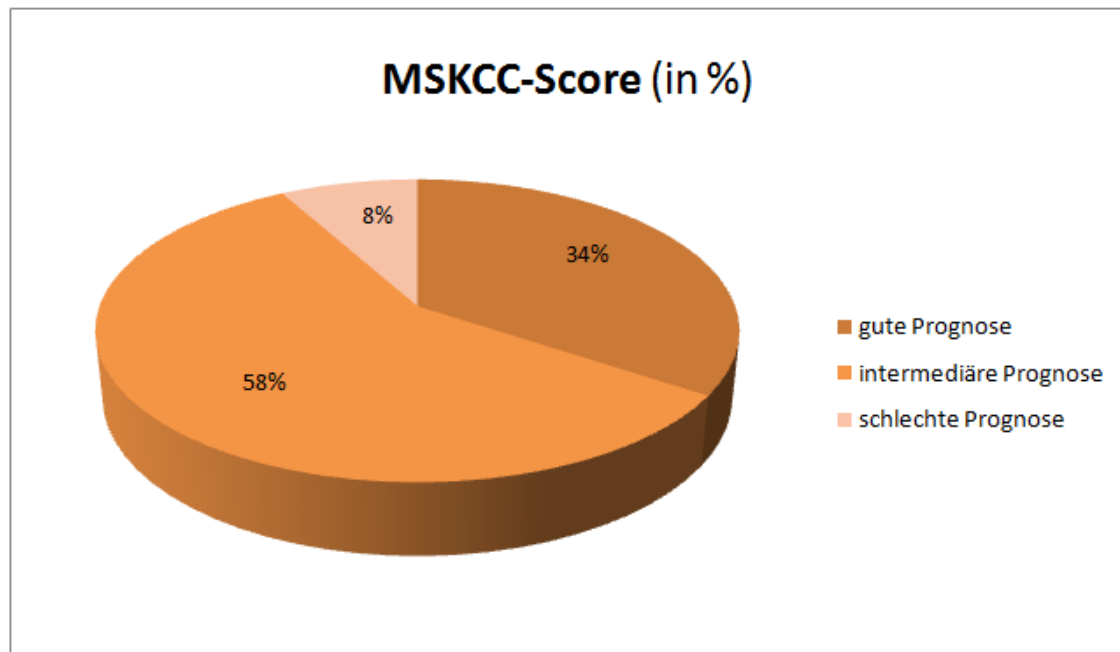


Abb. 3: MSKCC-Score

Einteilung der Patienten (n=105) nach den Kriterien der MSKCC-Gruppe (in %) (MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

3.1.4. Metastasierung

3.1.4.1. *Synchrone und metachrone Metastasierung*

Bei 39 Patienten lagen bereits bei Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms Metastasen vor (synchron). Das entspricht einem guten Drittel des gesamten Kollektivs (37,1%). Im Verlauf der Erkrankung haben sich bei 66 Patienten (62,9%) Metastasen im Sinne einer metachronen Filialisierung entwickelt.

3.1.4.2. *Organmanifestation der Metastasen*

In lediglich einem Organ traten bei 64 Patienten (61%) Metastasen auf. Eine Absiedelung in mehreren Organen war bei 41 der Patienten (39,1%) zu verzeichnen.

Bei unserem Patientenkollektiv waren 15 verschiedene Organe betroffen, an denen der Primärtumor Metastasen gebildet hatte. Der größte Teil der Metastasen (43,8%) trat in der Lunge auf, gefolgt von Absiedlungen in den Lymphknoten (26,7%) und den Knochen (20%). Lokalrezidive wurden bei 12 von 105 Patienten (11,4%) beobachtet. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Organmanifestationen in absoluten Werten. Für alle Patienten, die multiple Metastasen aufwiesen, wurden mehrere Lokalisationen angegeben. Unter „sonstige“ sind alle seltenen Metastasenlokalisationen aufgeführt, die in ein bis maximal drei Patienten aufgetreten waren. Dazu gehören Weichteile, Muskeln, Hoden, Milz, Peritoneum, Pleura, Pankreas und Gallenblase.

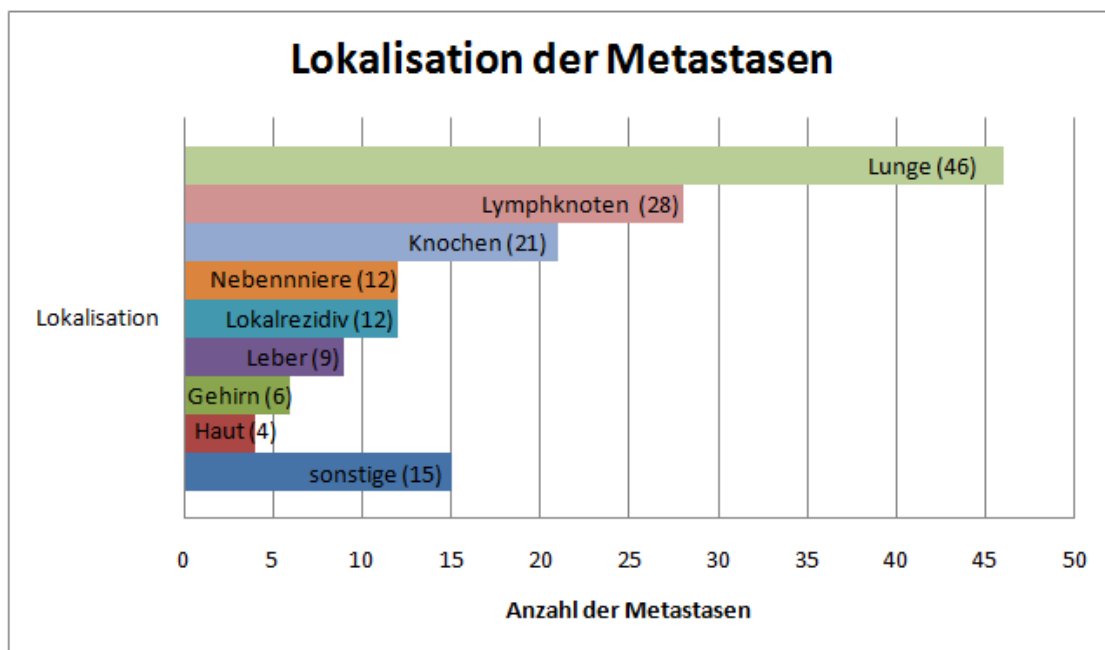


Abb. 4: Lokalisation der Metastasen

Lokalisation und Anzahl der Metastasen beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Unter „sonstige“ wurden Metastasen der Weichteile, Muskeln, Hoden, Milz, Peritoneum, Pleura, Pankreas und der Gallenblase zusammengefasst, da diese ein bis maximal drei Mal auftraten. Die Zahlenwerte geben an, wie häufig eine Metastase im jeweiligen Organ auftrat.

3.1.5. Therapie

Bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms noch keine Metastasen vorlagen, bestand der kurative Therapieansatz bei 60 der 66 Patienten (90,9%) aus einer totalen Nephrektomie. Eine Teilnephrektomie wurde lediglich bei sechs Patienten (9,1%) durchgeführt.

Im Durchschnitt dauerte es nach dem kurativ intendierten Eingriff 26,7 Monate (95%CI: 14,6 bis 46,5) bis zum Auftreten von einem Rezidiv.

3.1.5.1. Radiotherapie

Einer palliativen Radiotherapie unterzogen sich 36 Patienten (34,3%). Die Bestrahlung wurde bevorzugt bei zerebraler Filialisierung oder symptomatischen Knochenmetastasen eingesetzt.

3.1.5.2. Metastasenresektion

3.1.5.2.1. Lokalisation der Metastasen bei Resektion

Besonders häufig wurden neben pulmonalen (17,1%) und Lymphknotenmetastasen (16,2%) auch Lokalrezidive (10,5%) chirurgisch entfernt. Grundsätzlich wurden Absiedelungen an 16 verschiedenen Lokalisationen operativ entfernt. Tabelle 8 gibt Auskunft über die resezierten Metastasen.

Tab. 8: Lokalisation der Metastasen bei Resektion

Anzahl der Metastasen (n), die an den jeweiligen Lokalisationen reseziert wurden mit Prozentangaben (%)

Metastasenlokalisierung	n	%
Lunge	18	17,1
Lymphknoten	17	16,2
Lokalrezidiv	11	10,5
Knochen	8	7,6
Nebenniere	7	6,7
Gehirn	4	3,8
Leber	4	3,8
Haut	3	2,9
Pankreas	2	1,9
Gallenblase	1	1
Pleura	1	1
Peritoneum	1	1
Milz	1	1
Hoden	1	1
Muskel	1	1
Weichteile	1	1

3.1.5.2.2. Resektionsränder bei Metastasenresektion

Im Falle der Patienten, die sich einer Metastasenresektion unterzogen (65 Patienten), gelang bei 37 Patienten eine R0-Resektion. Somit wurde in diesen Fällen eine vollständige Metastasenresektion erreicht. In fünf Fällen wurde ein histologisch positiver Resektionsrand (R1) festgestellt. Somit konnten nicht alle Tumoranteile entfernt werden. Bei 23 Patienten konnten die Eigenschaften der Resektionsränder leider nicht ermittelt werden und blieben somit unklar. Die vorliegenden Angaben beziehen sich lediglich auf die erste Metastasenresektion. Wurden im Verlauf noch weitere Resektionen durchgeführt, wurde der Status der Resektionsränder nicht weiter erfasst.

3.1.5.3. *Systemtherapie*

Von allen in die Datenbank eingeschlossenen Patienten erhielten 80 Patienten (76,2%) entweder direkt zu Beginn oder im weiteren Verlauf nach Metastasenresektion in der Erstlinie eine Systemtherapie. Hierbei handelte es sich einerseits um die TKIs (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib), die m-TOR-Inhibitoren (Temsirrolimus, Everolimus) und den monoklonalen VEGF-AK (Bevacizumab) kombiniert mit IFN- α .

Da im Bereich der Systemtherapien, wie bereits erwähnt, verschiedene Medikamente aus unterschiedlichen Substanzklassen in beliebiger Reihenfolge zum Einsatz kamen, führte dies in unserer Patientenkohorte dazu, dass Medikamente aus allen drei Substanzklassen (neben den TKIs und den m-TOR-Inhibitoren wurde der monoklonale VEGF-AK Bevacizumab hier als eigene Substanzklasse bezeichnet) eingesetzt wurden und bei einzelnen Patienten bis zu sechs verschiedene Substanzen nacheinander angewendet wurden.

3.1.5.3.1. Anzahl der Substanzklassen

Bei 40 Patienten (38,1%) wurden zur Systemtherapie nur Substanzen aus einer Substanzklasse eingesetzt. 30 Patienten (28,6%) erhielten aus zwei verschiedenen Substanzklassen ihre Therapie, bei nur zehn Patienten (9,5%) setzte sich die Medikation aus drei unterschiedlichen Substanzklassen zusammen. Diese Verteilung wird durch Abbildung 5 verdeutlicht. Da sich 23,8% aller Patienten (n=25) aus der Kohorte nur einer Metastasenresektion und keiner Systemtherapie unterzogen haben, gingen diese als „keine Systemtherapie“ in die Auswertung ein.

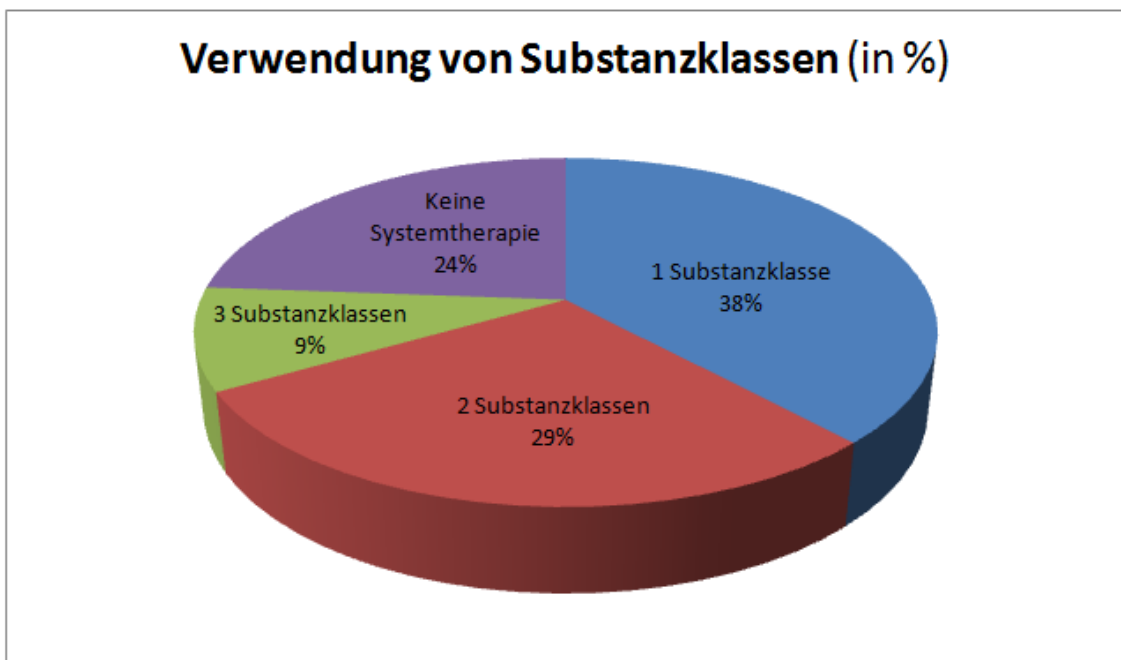


Abb. 5: Anzahl der eingesetzten Substanzklassen

Anteil (in %) wie viele verschiedene Substanzklassen bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (n=105) zur Systemtherapie pro Patient eingesetzt wurden

3.1.5.3.2. Anzahl der Substanzen

Fast die Hälfte der Patienten erhielt lediglich eine (26,7%) oder zwei (21%) Substanzen zur Therapie. Je nach Patient wurden individuell bis zu sechs verschiedene Substanzen verabreicht. Die genaue Anzahl der verwendeten Substanzen ist aus Abb. 6 ersichtlich. Patienten, die im Verlauf der Erkrankung nie eine Systemtherapie erhalten haben und sich nur einer Metastasenresektion unterzogen haben, gehen in der Abbildung unter „keine“ mit ein.

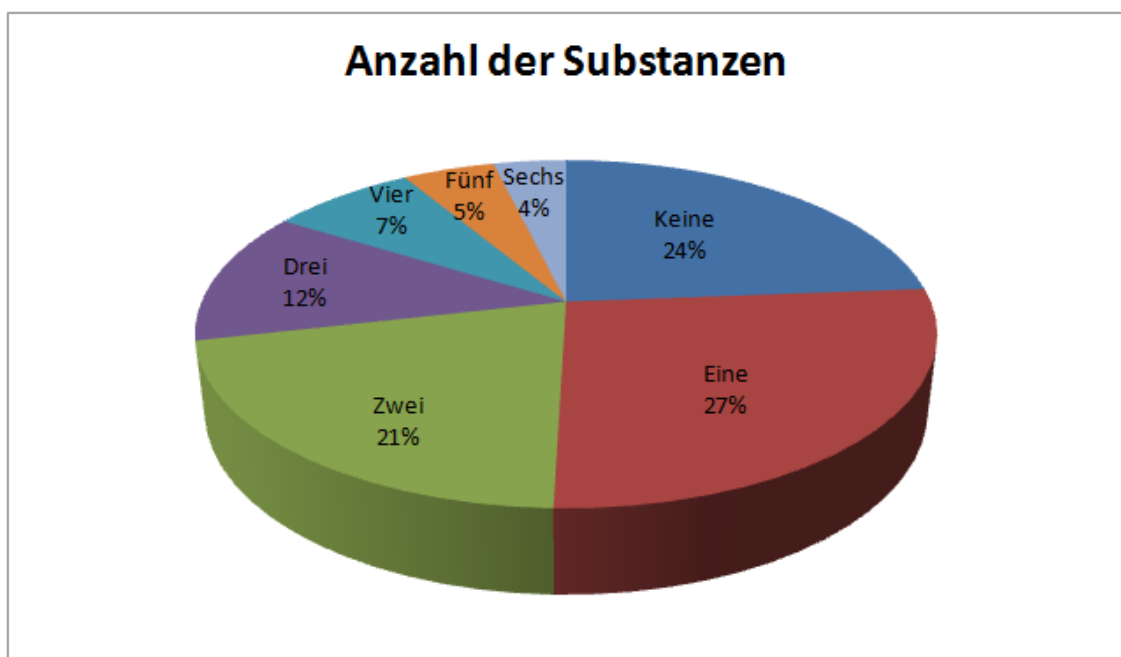


Abb. 6: Anzahl der eingesetzten Substanzen pro Patient

Anteil (in %) wie viele verschiedene Substanzen bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zur Systemtherapie pro Patient eingesetzt wurden

3.1.5.3.3. Übersicht Systemtherapie

Betrachtet man nun die eingesetzten Substanzen in ihrem Erst-, Zweit- und Drittlinieneinsatz bei der Systemtherapie genauer, so fällt auf, dass Sunitinib das am häufigsten eingesetzte Medikament ist. Ausgehend von den 80 Patienten, die im Laufe der Erkrankung eine Systemtherapie erhielten, wurde es bei 45 Patienten als erstes Medikament angewendet. Pazopanib, Sorafenib und Temsirolimus wurden bei je 10 Patienten in der Erstlinientherapie eingesetzt. Der mTOR-Antagonist Everolimus fand in unserer Kohorte keine Anwendung in der Erstlinie, wurde dafür in der Zweitlinie bei 11 von 51 Patienten und in der Drittlinie bei 9 von 28 Patienten eingesetzt. In der Zweitlinientherapie fanden außerdem die TKIs Sunitinib (je 14 mal) und Sorafenib (je 13 mal) Anwendung. Einen genaueren Überblick über die eingesetzten Substanzen gibt Tabelle 9.

Tab. 9: Eingesetzte Substanzen in der Systemtherapie

Häufigkeit der eingesetzten Substanzen in der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

	Erstlinie	Zweitlinie	Drittlinie
Sunitinib	45	14	2
Pazopanib	10	6	1
Temsirolimus	10	4	3
Sorafenib	10	13	10
Bevacizumab	3	1	2
Axitinib	2	2	1
Everolimus	-	11	9
Anzahl gesamt	80	51	28

3.1.5.4. Erste Therapie in der metastasierten Situation

Aus dem Gesamtkollektiv erhielten 40 Patienten (38,1%) als erste Therapie in der metastasierten Situation eine alleinige Systemtherapie. Die übrigen 65 Patienten (61,9%) unterzogen sich einer Metastasenresektion. Bei 16 der 65 primär operierten Patienten erfolgte die Resektion aufgrund von symptomatischen Metastasen und wurde deswegen mit einer Systemtherapie kombiniert. Die restlichen 49 Patienten erhielten zumindest primär ausschließlich eine kurativ intendierte Metastasenresektion. Abbildung 7 gibt eine Übersicht über die Verteilung der verschiedenen Therapieansätze, die in unserem Patientenkollektiv als erste Therapie in der metastasierten Situation angewendet wurden.

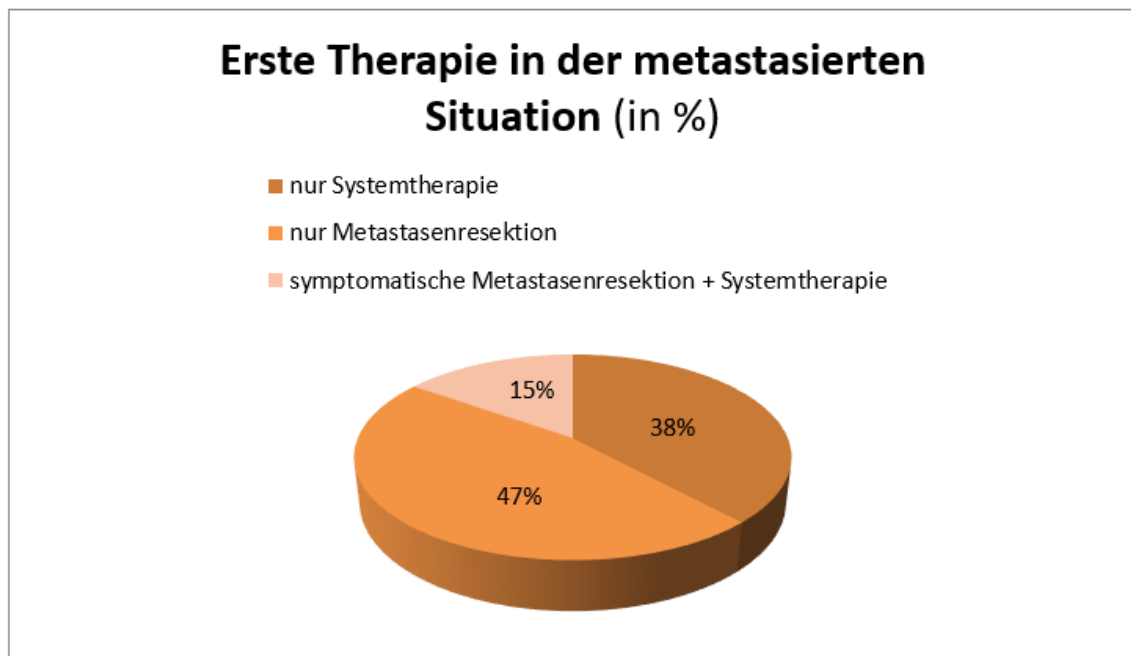


Abb. 7: Erste Therapie in der metastasierten Situation

Anteil (in %) der unterschiedlichen Therapiemodalitäten zur ersten Therapie in der metastasierten Situation des Nierenzellkarzinoms im Patientenkollektiv (n=105)

3.1.5.5. *Gesamttherapie*

Die bereits beschriebenen 40 Patienten mit alleiniger Systemtherapie nach Diagnose der Metastasierung blieben auch im weiteren Verlauf der Erkrankung bei diesem Therapieregime und erhielten weiterhin nur eine Systemtherapie. Betrachtet man die 65 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der ersten Therapie in der metastasierten Situation in der Gruppe der Metastasenresezierten befanden, so folgte bei 40 Patienten (38,1%) nach primärer Metastasektomie ohne Systemtherapie, im weiteren Verlauf der Erkrankung noch eine Systemtherapie bei Auftreten eines Rezidivs. Diese Systemtherapie stand dann, im Vergleich zur bereits erwähnten Systemtherapie, in keinem direkten zeitlichen Zusammenhang mit der primär alleinig durchgeführten Metastasenresektion. Bei den weiteren 25 Patienten (23,8%) bestand das Therapieregime auch im Verlauf aus Metastasektomien; es folgte keine systemische Therapie. Einschränkend muss erwähnt werden, dass bei diesen Patienten, die ausschließlich eine Metastasenresektion und keine anschließende Systemtherapie im Verlauf erhielten, nicht dokumentiert wurde, ob es auf Grund von langer Tumorfreiheit keinen weiteren Therapiebedarf gab, die Patienten bei Tumorprogress frühzeitig verstarben oder sie sich auf Grund eines schlechten Allgemeinzustandes oder anderer Kontraindikationen nicht für eine Systemtherapie eigneten.

3.1.5.6. *Zusammenfassung Therapie*

Abbildung 8 soll für die eben vorgestellten Ergebnisse mit den verschiedenen Therapieregimes beim metastasierten Nierenzellkarzinom in unserem Patientenkollektiv zum einfacheren Verständnis nochmals einen Überblick geben. In diesem Schema ist zum einen die erste Therapie in der metastasierten Situation mit der entsprechenden Patientenanzahl dargestellt, zum anderen wird in der Gesamttherapie nochmals der Therapieweg der einzelnen Patienten beschrieben.

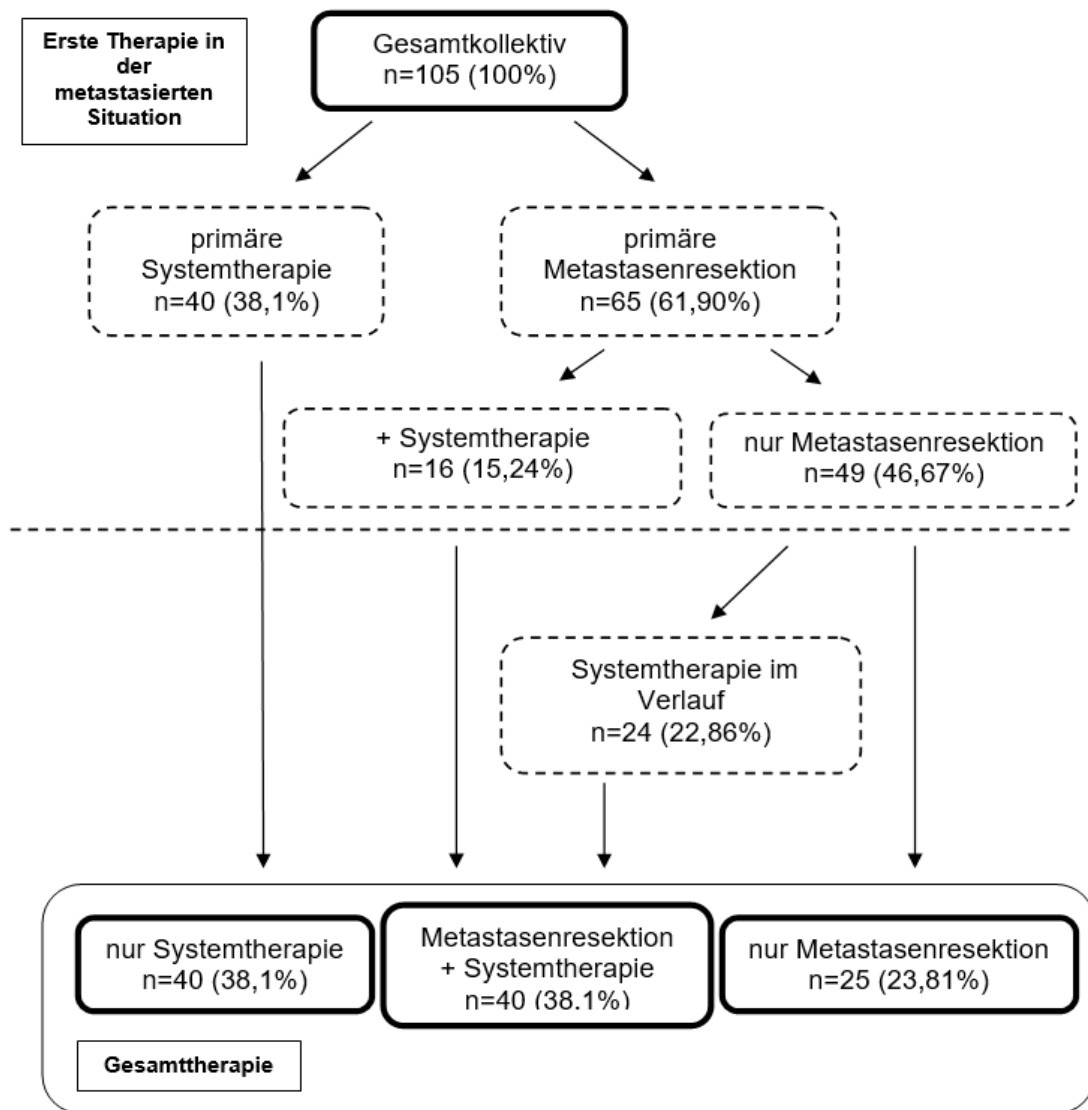


Abb. 8: Therapieregimes

Überblick über die verschiedenen Therapieregimes, die bei unserem Patientenkollektiv zum einen als erste Therapie in der metastasierten Situation und zum anderen im Gesamttherapiekonzept durchgeführt wurden (n=Patientenanzahl)

3.2. Medianes progressionsfreies Überleben nach der ersten Therapie in der metastasierten Situation

Das mediane progressionsfreie Überleben nach der ersten Therapie in der metastasierten Situation beträgt für das Gesamtkollektiv 11,3 Monate (95%CI: 8,2 bis 13,0). Die Patienten, die eine Metastasenresektion erhielten, zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von 13,9 Monaten und somit einen signifikanten Unterschied zur Systemtherapie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,2 Monaten ($p=0,0227$). Patienten, bei denen eine symptomatische palliative Metastasenresektion mit einer Systemtherapie kombiniert wurde, wiesen ein progressionsfreies Überleben von lediglich 6,2 Monaten auf. Eine Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach der ersten Therapie in der metastasierten Situation gibt Tabelle 10.

Tab. 10: Progressionsfreies Überleben (PFS) nach der ersten Therapie in der metastasierten Situation beim Nierenzellkarzinom

Medianes PFS (in Monaten) im Gesamtkollektiv und einzeln betrachtet für die verschiedenen Therapiegruppen. (95%CI=95% Konfidenzintervall)

	Anzahl der Patienten (n)	Medianes PFS (in Monaten)	95% CI
Gesamtkollektiv	105	11,3	8,2 bis 13
Metastasenresektion	49	13,9	9,4 bis 23,3
nur Systemtherapie	40	9,2	4,9 bis 11,8
Palliative Metastasenresektion + Systemtherapie	16	6,2	5,7 bis 13,7

3.3. Gesamtüberleben

Für das Gesamtkollektiv von 105 Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 36,9 Monate (95%CI: 26,9 bis 58,0), dies entspricht einer 5-JÜR von 36,6%. Das Gesamtüberleben für die 65 Patienten, die im Laufe der Therapie eine Metastasenresektion (mit oder ohne Systemtherapie) erhielten, lag bei 58 Monaten (5-JÜR: 47,7%) im Vergleich zu 24,4 Monaten (5-JÜR: 17,3%) bei alleiniger Systemtherapie. Betrachtet man nun separat die Gruppe der Patienten mit symptomatisch palliativer Metastasenresektion und anschließender Systemtherapie (n=16), so zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 36,9 Monaten mit einer 5-JÜR von 45,1%. Ein Gesamtüberleben von 43,1 Monaten (5-JÜR: 38,6%) zeigten die 40 Patienten, bei denen eine Metastasenresektion in kurativer Absicht durchgeführt wurde, die allerdings im Verlauf bei Progress noch eine Systemtherapie erhielten. Eine Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach der ersten Therapie in der metastasierten Situation gibt Tabelle 11.

Tab. 11: Gesamtüberleben und 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Gesamtüberleben (in Monaten) und 5-JÜR (in %) des Gesamtkollektivs und einzeln betrachtet für die verschiedenen Therapiegruppen. (95%CI=95% Konfidenzintervall)

	Anzahl der Patienten (n)	Gesamtüberleben (in Monaten)	5-JÜR (in %)	95% CI
Gesamtkollektiv	105	36,9	36,6	26,9 bis 58
Nur Systemtherapie	40	24,4	17,3	13,8 bis 31,2
alle Patienten mit Metastasenresektion	65	58	47,7	36,9 bis 92,1
Symptomatische Metastasenresektion + Systemtherapie	16	36,9	45,1	22,6 bis 92,1
Metastasenresektion + Systemtherapie bei Tumorprogress	40	43,1	38,6	33,9 bis 92,1

Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit davon, ob eine Metastasenresektion durchgeführt wurde oder nur eine alleinige Systemtherapie.

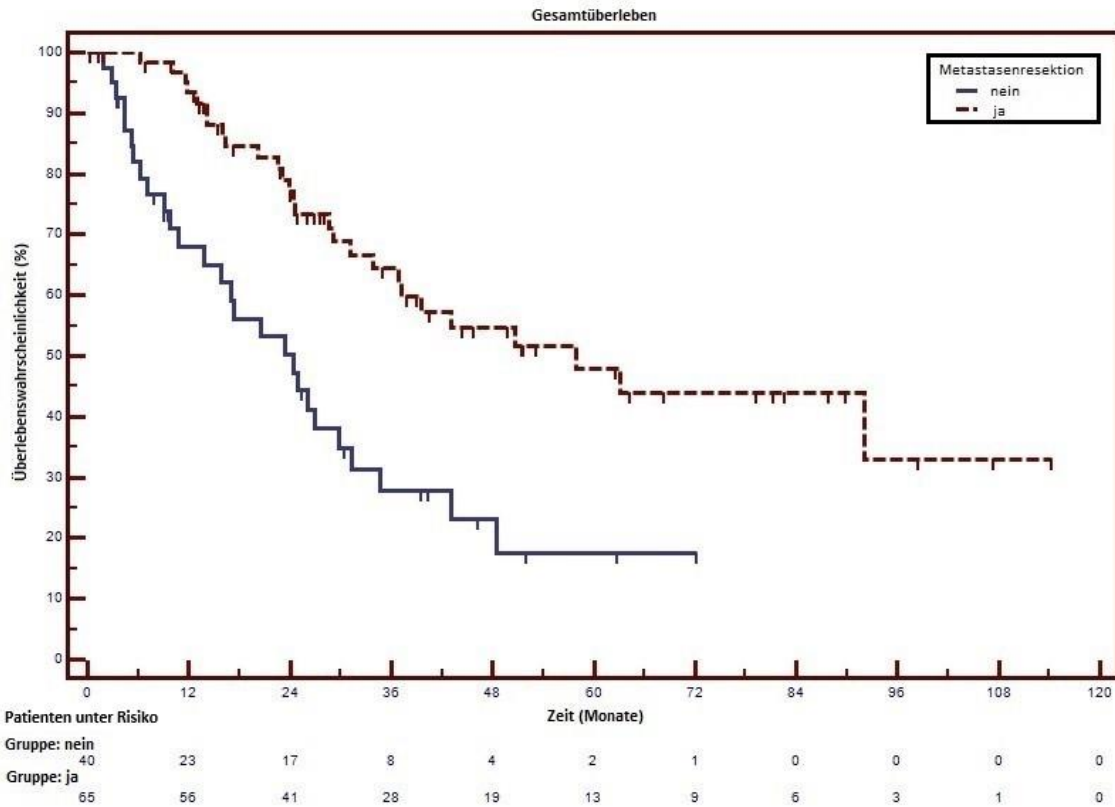


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Metastasenresektion

Kaplan-Meier-Kurve: die Überlebenswahrscheinlichkeit (in %) ist gegen die Zeit (in Monaten) aufgetragen. Die Kurve stellt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Metastasenresektion dar

Die dargestellte Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 10 zeigt das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der ersten Therapie in der metastasierten Situation. Die Kurve zeigt, dass die 40 Patienten, die eine alleinige Systemtherapie erhielten, das geringste Gesamtüberleben aufweisen (blau). Der orangefarbene Graph, der das beste Gesamtüberleben darstellt, entspricht den Patienten, die nur eine Metastasenresektion als erste Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben. Zwischen diesen Kurvenverläufen reiht sich die rote Kurve ein, die für die Patienten mit rein symptomatischer Entfernung der Absiedelungen (palliative Metastasenresektion) mit sich anschließender Systemtherapie steht.

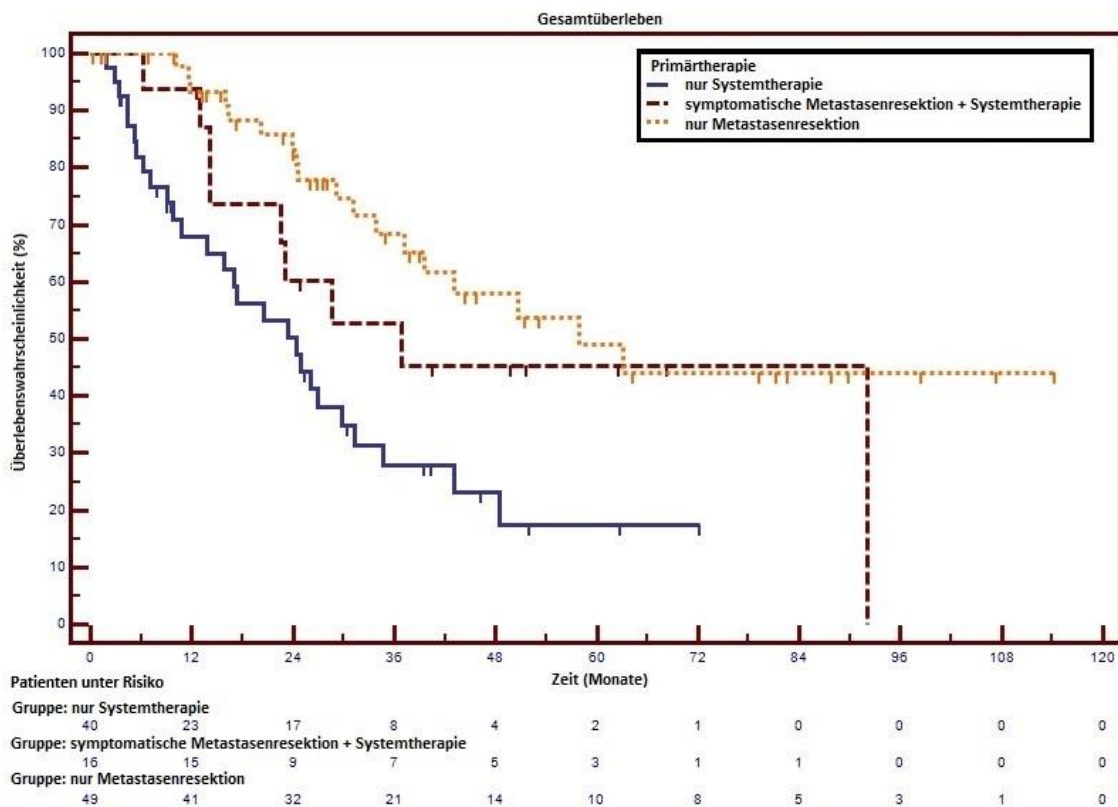


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der ersten Therapie in der metastasierten Situation

Kaplan-Meier-Kurve: Die Überlebenswahrscheinlichkeit (in %) ist gegen die Zeit (in Monaten) aufgetragen. Die Kurve stellt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der ersten Therapie in der metastasierten Situation dar.

Im Folgenden zeigt Abbildung 11 die Kaplan-Meier-Kurve, die das Gesamtüberleben der Patienten in Bezug auf die gesamte Therapie darstellt.

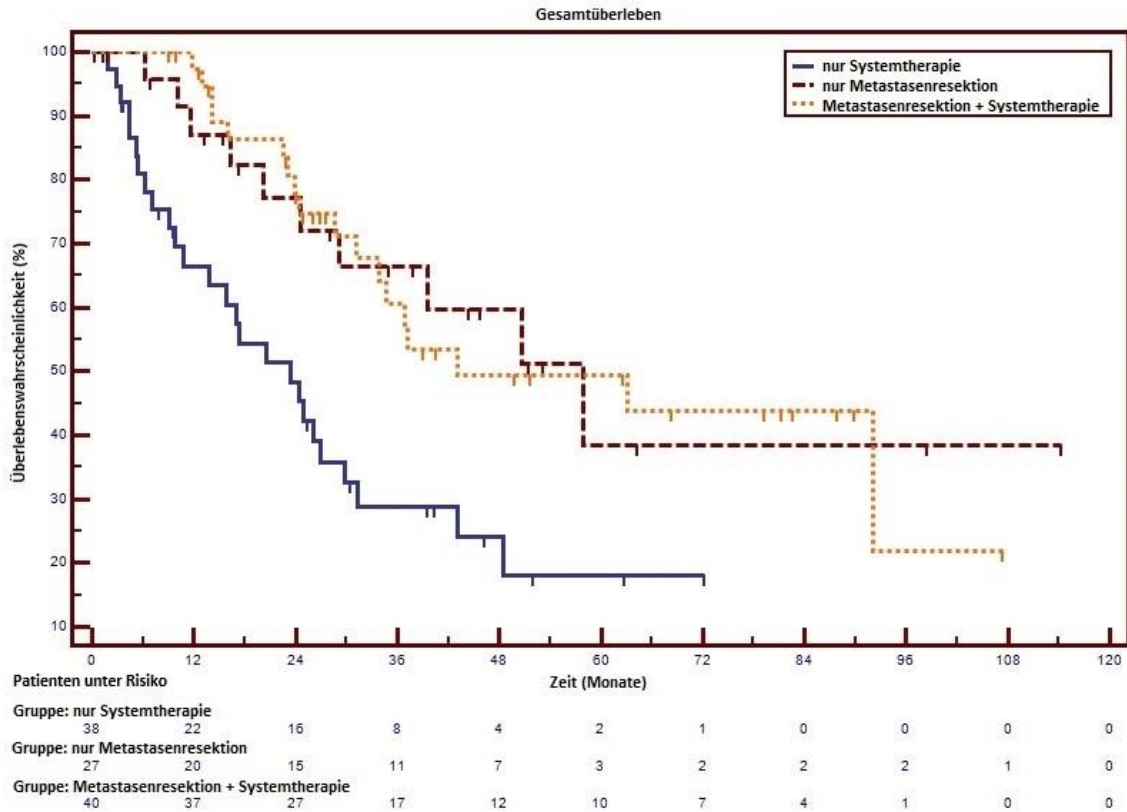


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der durchgeführten Gesamtherapie

Kaplan-Meier-Kurve: Die Überlebenschance (in %) ist gegen die Zeit (in Monaten) aufgetragen. Die Kurve stellt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der durchgeführten Gesamtherapie dar.

Die bisherigen Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven haben jeweils die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des gewählten Therapieregimes, insbesondere einer Metastasenresektion, dargestellt. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse in Abhängigkeit der Zuordnung der Patienten in unterschiedliche Prognosegruppen genauer betrachtet.

Die 36 Patienten in der guten Prognosegruppe zeigten ein Gesamtüberleben von 58 Monaten, das entspricht einer 5-JÜR von 45,5%. Ein kürzeres Überleben liegt in der intermediären Gruppe mit 31,2 Monaten vor, welche einer 5-JÜR von 33,9% entspricht. Patienten, deren Zuteilung gemäß dem MSKCC-Score in die schlechte Prognosegruppe erfolgt, zeigen ein Gesamtüberleben von 20,1 Monaten mit einer 5-JÜR von 14,8%. Tabelle 12 fasst die Ergebnisse der Auswertung der einzelnen MSKCC-Prognosegruppen zusammen.

Tab. 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der MSKCC-Prognosegruppe

Medianes Gesamtüberleben (in Monaten) und 5-Jahresüberlebensraten (in %) der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom gemäß der Einteilung in eine gute, intermediäre oder schlechte MSKCC-Prognosegruppe.

(MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, OS=medianes Gesamtüberleben, 5-JÜR=5-Jahresüberlebensrate)

MSKCC-Prognosegruppe	Anzahl der Patienten (n)	Medianes OS (in Monaten)	5-JÜR (in %)
gut	36	58	45,5
intermediär	60	31,2	33,9
schlecht	9	20,1	14,8

Eine weitere Kaplan-Meier-Analyse zeigt das Gesamtüberleben (in Monaten) für das Gesamtkollektiv abhängig vom MSKCC-Prognosescore. Dies wird aus Abbildung 12 ersichtlich.

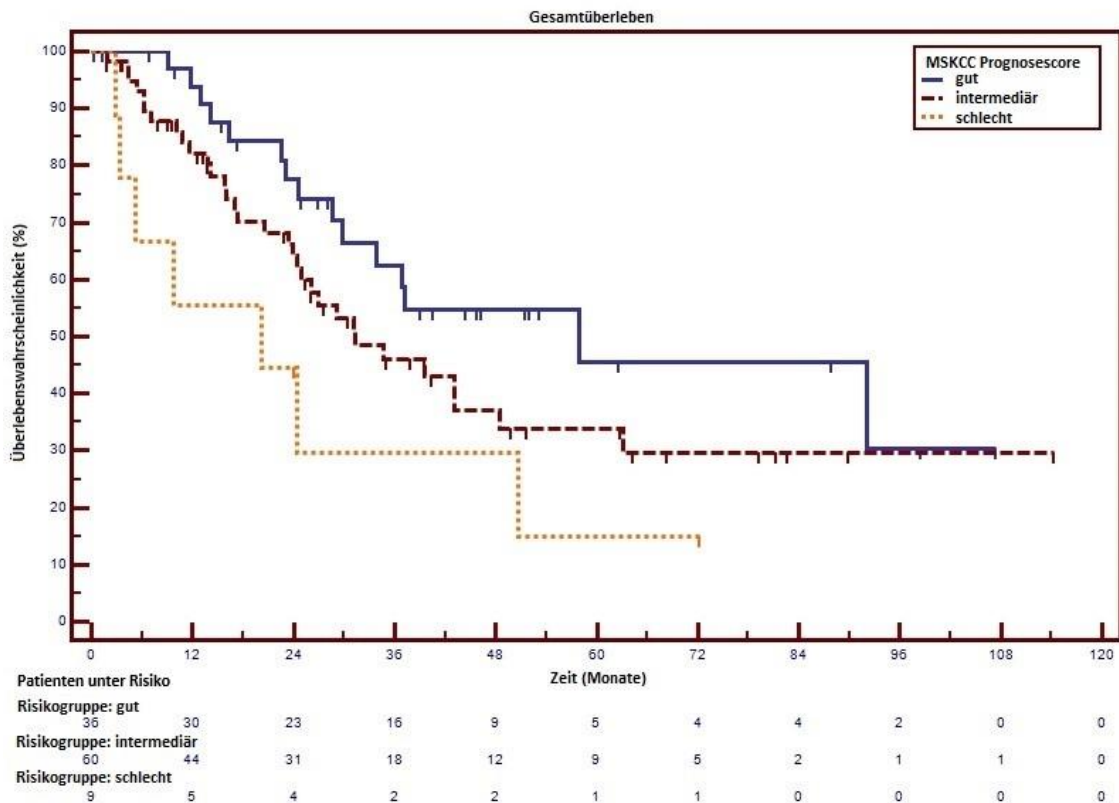


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score

Kaplan-Meier-Kurve: Die Überlebenschance (in %) ist gegen die Zeit (in Monaten) aufgetragen. Die Kurve stellt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score dar.

(MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

3.3.1. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Anhand von uni- und multivariaten Analysen wurden Variablen, die das Gesamtüberleben beeinflussen, ermittelt.

3.3.1.1. Gesamtkollektiv

In der univariaten Analyse des gesamten Patientenkollektivs stellten sich die metachrone Metastasierung des Nierenzellkarzinoms ($p=0,0014$, Hazard Ratio (HR)=2,40) und die Metastasenresektion als erste Therapie in der metastasierten Situation ($p=0,0025$, HR=0,42) als signifikante Faktoren für ein verlängertes Gesamtüberleben dar.

Eine signifikante Determinante, die sich negativ auswirkt und somit das Gesamtüberleben verkürzt, ist eine Einteilung in die schlechte MSKCC-Gruppe ($p=0,0176$, HR=2,99). Ein weiterer signifikanter Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben stellt die palliative Radiotherapie dar, wenn sie ein Patient im Rahmen der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms erhalten hat ($p=0,0257$, HR=1,84). Für das Vorhandensein von verschiedenen Metastasenlokalisationen zum Zeitpunkt der Diagnose zeigte sich ein Trend hin zu einem schlechteren Gesamtüberleben ($p=0,0548$, HR=1,70).

Hingegen zeigt sich in der univariaten Analyse, dass ein Alter ≥ 70 Jahre ($p=0,2724$, HR=1,39), das weibliche Geschlecht ($p=0,9951$, HR=1,00), die Einteilung in die intermediäre MSKCC-Gruppe ($p=0,1452$, HR=1,58), die Tumoreinteilung in den histologischen Grad ≥ 3 ($p=0,4636$, HR=1,23) oder in das initiale pT-Stadium ≥ 3 ($p=0,1552$, HR=1,50) und die Anwendung von ≥ 2 Substanzen in der Systemtherapie ($p=0,5044$, HR=1,20) keine signifikanten prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben darstellen.

Die durchgeführte multivariate Analyse für das Gesamtkollektiv konnte zeigen, dass eine synchrone Metastasierung ein signifikant nachteiliger prognostischer Faktor ist ($p=0,0135$, HR=2,00). Hingegen zeigte die Metastasenresektion in den multivariaten Analysen, dass sie einen günstigen Prognosefaktor darstellt ($p=0,0088$, HR=0,45). Weitere multivariate Analysen ergaben, dass sich eine

palliative Radiotherapie (p=0,0827, HR=1,62), das Vorhandensein von verschiedenen Metastasenlokalisationen zum Zeitpunkt der Diagnose (p=0,1628, HR=2,00) und ein schlechter MSKCC-Prognosescore (p=0,1735, HR=1,76) nicht signifikant auf das Gesamtüberleben auswirken. Die dargestellten Ergebnisse werden in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tab. 13: Uni- und multivariate Analysen im Gesamtkollektiv

Durchgeführte univariate und multivariate Analysen im Gesamtkollektiv (n=105), Signifikanz, wenn p<0,05, (HR=Hazard Ratio, 95% CI=95%iges Konfidenzintervall)

Kovariate	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	p-Wert	HR	95% CI der HR	p-Wert	HR	95% CI der HR
Palliative Bestrahlung	0,0257	1,84	1,08-3,13	0,0827	1,62	0,94 – 2,77
Alter ≥ 70	0,2724	1,39	0,77 - 2,51			
Tumorgrad ≥ 3	0,4636	1,23	0,71 - 2,11			
Tumorstadium ≥ 3	0,1552	1,50	0,86 - 2,61			
Verschiedene Metastasenlokalisationen	0,0548	1,70	0,99 - 2,91	0,1628	1,48	0,86 - 2,55
Synchrone Metastasierung	0,0014	2,40	1,41 - 4,10	0,0135	2,00	1,16 - 3,45
Intermediäre MSKCC Prognosegruppe	0,1452	1,58	0,86 - 2,93			
Schlechte MSKCC Prognosegruppe	0,0176	2,99	1,22 - 7,35	0,1735	1,76	0,78 - 3,94
Metastasenresektion als erste Therapie in der metastasierten Situation	0,0025	0,42	0,24 - 0,74	0,0088	0,45	0,25 - 0,82
Weibliches Geschlecht	0,9951	1,00	0,54 - 1,86			
≥2 Substanzen in der Systemtherapie	0,5044	1,20	0,71 - 2,03			

3.3.1.2. Subgruppe Metastasenresektion

Die univariate Analyse für die Subgruppe aller Patienten mit Metastasenresektion (n=65) zeigt, dass eine palliative Radiotherapie ($p=0,0156$, $HR=2,55$) und ein positiver Resektionsrand (R1) nach Metastasenresektion ($p=0,0164$, $HR=5,83$), einen signifikanten Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben darstellen.

Als nicht signifikante Determinanten konnten in der univariaten Analyse das weibliche Geschlecht ($p=0,4736$, $HR=1,37$), die Einteilung in den intermediären ($p=0,7776$, $HR=0,89$) oder schlechten ($p=0,2138$, $HR=2,24$) MSKCC-Prognosescore, eine synchrone Metastasierung ($p=0,4535$, $HR=1,37$), das Vorhandensein von verschiedenen Metastasenlokalisationen zum Zeitpunkt der Diagnose ($p=0,3370$, $HR=1,47$), ein Alter ≥ 70 ($p=0,1129$, $HR=1,99$), ein Tumorgrad ≥ 3 ($p=0,4636$, $HR=1,23$), ein Tumorstadium ≥ 3 ($p=0,1552$, $HR=1,50$) und eine im Verlauf nach Metastasenresektion erfolgte Systemtherapie ($p=0,2595$, $HR=1,64$) ausgemacht werden.

Für die Subgruppe der metastasenresezierten Patienten (n=65) konnte ebenso wie bei den univariaten Analysen gezeigt werden, dass ein positiver Resektionsrand (R1) ($p=0,0502$, $HR=4,31$) und eine Radiotherapie ($p=0,0181$, $HR=3,37$) signifikante Vorhersagewerte für ein schlechteres Gesamtüberleben sind. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die eben dargestellten Ergebnisse.

Tab. 14: Uni- und multivariate Analysen in der Subgruppe der metastasenresezierten Patienten

Durchgeführte univariate und multivariate Analysen in der Subgruppe der Patienten, die nur eine Metastasenresektion erhalten haben (n=65), Signifikanz, wenn $p < 0,05$, (HR=Hazard Ratio, 95% CI=95%iges Konfidenzintervall)

Kovariate	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	p-Wert	HR	95% CI der HR	p-Wert	HR	95% CI der HR
Systemtherapie nach Metastasenresektion	0,2595	1,64	0,70 - 3,88			
Palliative Bestrahlung	0,0156	2,55	1,20 - 5,41	0,0181	3,37	1,24 - 9,17
Alter ≥ 70	0,1129	1,99	0,85 - 4,66			
Tumorgrad ≥ 3	0,4636	1,23	0,71 - 2,11			
Tumorstadium ≥ 3	0,1552	1,50	0,86 - 2,61			
Verschiedene Metastasenlokalisationen	0,3370	1,47	0,67 - 3,24			
Synchrone Metastasierung	0,4535	1,37	0,60 - 3,12			
Intermediäre MSKCC Prognosegruppe	0,7776	0,89	0,40 - 1,99			
Schlechte MSKCC Prognosegruppe	0,2138	2,24	0,63 - 7,95			
Positiver Resektionsrand	0,0164	5,83	1,39 - 24,41	0,0502	4,31	1,01 - 18,44
Weibliches Geschlecht	0,4736	1,37	0,58 - 3,24			

4. Diskussion

In den letzten Jahren hat sich das Überleben der Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom durch den Fortschritt der zielgerichteten Systemtherapien deutlich verlängert. Doch trotz des stetigen Fortschritts in der Diagnostik und Therapie bleibt das metastasierte Nierenzellkarzinom für die Mehrzahl der Patienten ein unheilbares Krebsleiden. Gerade auf Grund der Vielzahl der Therapiemöglichkeiten sind strukturierte und optimierte Behandlungsalgorithmen für die optimale Versorgung der Patienten nötig.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum einen, an einem Patientenkollektiv mit metastasiertem Nierenzellkarzinom die Relevanz der Metastasenresektion in Zeiten von modernen zielgerichteten Systemtherapien (TKI, mTOR-Inhibitoren) zu untersuchen und zum anderen klinische Faktoren, die eine prognostische Relevanz beim metastasierten Nierenzellkarzinom aufweisen, zu evaluieren.

Zu den besonders relevanten Aspekten der Studie zählen die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens von Patienten nach Metastasenresektion im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Systemtherapie.

4.1. Relevanz der Metastasenresektion

Die erste Metastasenresektion als Behandlungsoption für ein metastasiertes Nierenzellkarzinom wurde im Jahr 1939 von Barney und Churchill berichtet. Nach Resektion einer isolierten Lungenmetastase konnten die Autoren eine komplette Remission beobachten. Der Patient starb 23 Jahre später ohne Anhalt für ein weiteres Rezidiv [62].

Seit der Veröffentlichung von Barney und Churchill haben sich die Behandlungsoptionen des metastasierten Nierenzellkarzinoms weitreichend verändert und verbessert. Daher legten wir in unserer Studie ein besonderes Augenmerk auf den prognostischen Einfluss der Metastasenresektion auf das

progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Zeiten der modernen Systemtherapien mit TKI und mTOR-Inhibitoren.

In unserer Untersuchung lag das mediane Gesamtüberleben von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten bei 36,9 Monaten mit einer 5-JÜR von 36,6%. Die Durchführung einer Metastasenresektion erwies sich als signifikante Determinante für ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gegenwart von zielgerichteten Therapien ($p=0,0025$). Für die Patienten, die sich einer Metastasenresektion unterzogen, zeigte sich ein vergleichsweise verbessertes medianes Gesamtüberleben von 58 Monaten. Hingegen lag das Gesamtüberleben von Patienten, die eine alleinige Systemtherapie erhielten, mit nur 24,4 Monaten deutlich unter der Überlebenserwartung des gesamten Kollektivs.

Bei genauerer Betrachtung der ersten Therapie in der metastasierten Situation zeigte sich, dass die kurativ intendierte Metastasenresektion mit einem deutlich längeren progressionsfreien Überleben einherging als die alleinige Systemtherapie (13,9 vs. 9,2 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs reiht sich mit 11,3 Monaten zwischen dem der Metastasektomierten und den Patienten mit alleiniger Systemtherapie ein.

Mehrfach konnten Autoren bisher den möglichen Nutzen einer Metastasenresektion im Management des metastasierten Nierenzellkarzinoms in verschiedenen Datenreihen aufzeigen.

In einer großen retrospektiven Studie untersuchten Naito et alii (et al.) 1463 Patienten, die zwischen 1988 und 2002 aufgrund eines metastasierten Nierenzellkarzinoms in Japan behandelt wurden. 28% der Patienten unterzogen sich einer Metastasenresektion, welche zu einem medianen Gesamtüberleben von 44,3 Monaten führte. Patienten ohne Metastasenresektion wiesen nur ein Gesamtüberleben von 16,4 Monaten auf [63, 64]. Zum einen bestätigen diese Werte die Ergebnisse unserer Studie, allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Werte zu Beginn der Studie noch aus Zeiten der Zytokin- und

unspezifischen Immuntherapieära stammen und die zielgerichteten Systemtherapien mit TKI und mTOR-Inhibition noch nicht zur Verfügung standen.

Egger et al. betrachteten zwischen 1989 und 2007 129 Patienten, die in kurativer Absicht eine Nephrektomie erhalten hatten und im postoperativen Verlauf Metastasen entwickelten. Nach der Nephrektomie, vergingen im Median 16 Monate bis zum Auftreten des Rezidivs. 44 Patienten erhielten eine Metastasenresektion, 40 davon in kurativer Intention. Die Autoren konnten in dieser Studie zeigen, dass Patienten, die sich einer Metastasenresektion unterzogen, einen Überlebensvorteil boten [65]. Diese Ergebnisse sind, insbesondere auf Grund einer ähnlichen Patientenanzahl, vergleichbar mit den Ergebnissen aus unserer Studie.

Die meisten vorliegenden Studien beschäftigten sich mit der Metastasenresektion bei singulären Metastasen. Alt et al. analysierten die Daten von 887 Patienten, die zwischen 1976 und 2006 aufgrund eines Nierenzellkarzinoms nephrektomiert wurden und im Verlauf multiple Metastasen entwickelten. Von diesen Patienten erhielten 125 (14%) eine vollständige Resektion aller Metastasen. Alt et al. beobachteten eine signifikant längere krebsspezifische Überlebensrate (CSS)³ im Vergleich zu Patienten, die keine oder nur eine inkomplette Metastasenresektion erhielten (4,8 vs. 1,3 Jahre; $p < 0,001$) [66]. Diesbezüglich muss auch das Vorliegen einer Positivselektion im Kollektiv der Metastasenresezierten in Betracht gezogen werden. Die unterschiedlichen Überlebensraten können auch dadurch erklärt werden, dass Patienten mit besonders gutem klinischen (z.B. wenige Vorerkrankungen) und onkologischen Status (z.B. vorteilhafte Metastasenlokalisation) präoperativ identifiziert und für eine Metastasenresektion ausgewählt wurden.

³ CSS: Zeitraum vom Datum der ED bzw. dem Beginn der Behandlung einer Erkrankung bis zum krankheitsbedingten Tod

Auch Yu et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 96 Patienten, deren Daten zwischen 2004 und 2013 erhoben wurden, den Einfluss der Metastasenresektion auf das Gesamtüberleben. Bei 31 Patienten (32%) konnten die Metastasen vollständig reseziert werden, bei 11 Patienten (12%) nur unvollständig und bei 54 Patienten (56%) erfolgte keine Metastasenresektion, sondern eine alleinige Systemtherapie. 75% der Patienten erhielten eine Systemtherapie, wobei diese in der Kohorte der R0-Resezierten nur im Falle eines Rezidivs verabreicht wurde. In den Analysen lag das mediane Gesamtüberleben für die eben vorgestellten Kohorten bei 52 Monaten, 16 Monaten bzw. 22 Monaten bei einem Gesamtüberleben aller Patienten von 24 Monaten. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich zwischen der Gruppe der R0-Resektion und der Gruppe der Patienten ohne Metastasenresektion ($p=0,009$). Zwar war der Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen der Gruppe der R1-Resezierten und deren ohne Metastasenresektion nicht signifikant ($p=0,102$), dennoch zeigte die Kohorte mit inkompletter Metastasenresektion das schlechteste Gesamtüberleben [67]. Neben dem Vergleich von Metastasenresektion und Systemtherapie mit Nachweis eines Überlebensvorteils für die Gruppe der Metastasenresezierten gingen Yu et al. in ihrer Studie bereits auf die Relevanz der R0-Resektion als prognostischen Faktor ein (siehe 4.2. Prognostische Faktoren auf das Überleben, Seite 69).

Besonders weil die lokale Behandlung von Metastasen häufig kontrovers diskutiert wird, haben Dabestani et al. in ihrer systematischen Übersichtsarbeit Studien untersucht, in denen Metastasen eines Nierenzellkarzinoms entweder mit einer Metastasenresektion, Bestrahlung oder ohne lokale Therapie behandelt wurden. Sie konnten zeigen, dass Patienten, die eine vollständige Resektion der metastatischen Läsionen erhalten haben, einen Vorteil im Überleben und der Symptomkontrolle im Vergleich zu Patienten mit unvollständiger Resektion oder ohne lokale Therapie hatten [68].

Trotz der vielen positiven Aspekte der Metastasenresektion sollte deren Durchführung regelhaft im klinischen Kontext abgewogen werden. Eine von Meyer et al. veröffentlichte Studie mit 1102 Patienten, bei denen Metastasen an der Lunge, den Knochen, der Leber, den Lymphknoten, der Nebenniere oder dem Gehirn reseziert wurden, zeigte eine Gesamtkomplikationsrate von 45,7%. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen lag bei 27,5%. Eine signifikant höhere Komplikationsrate lag bei der Resektion von Lebermetastasen im Vergleich zu den anderen Lokalisationen vor. Auch Meyer et al. stufen die Resektion von Metastasen beim metastasierten Nierenzellkarzinom als wichtige Therapieoption ein, betonen aber, wie wichtig die Auswahl der dafür geeigneten Patienten in Hinblick auf die nicht zu vernachlässigende Rate an Komplikationen ist [69]. Allerdings können auch unter der Therapie mit den Tyrosinkinase- und Checkpointinhibitoren relevante Nebenwirkungen auftreten. In der KEYNOTE-426 Studie traten bei 75,8% der Patienten im Pembrolizumab-Axitinib-Arm Nebenwirkungen Grad III oder höher (ausgeprägte bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen) auf. In der Gruppe der Patienten die Sunitinib erhalten haben, lag die Rate bei 70,6% [44]. In der CABOSUN-Studie, die den Einsatz von Cabozantinib und Sunitinib in der Erstlinientherapie verglich, lag die Rate an Nebenwirkungen Grad III oder IV bei 68% für Cabozantinib bzw. bei 65% für Sunitinib [52].

Zwar kann die Frage, ob eine Metastasenresektion der Systemtherapie grundsätzlich als erste Therapie in der metastasierten Situation überlegen ist, anhand der von uns durchgeführten Untersuchung nicht abschließend beantwortet werden, dennoch stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studien zur Metastasenresektion beim metastasierten Nierenzellkarzinom, die vorwiegend Patienten aus der Zeit vor den zielgerichteten Therapien untersuchten, mit unseren erhobenen Daten überein und wir konnten, wie auch in vergleichbaren Studien, zeigen, dass die Metastasenresektion weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms im Zeitalter der TKI und mTOR-Inhibitoren besitzt. Durch

eine Metastasenresektion kann der Beginn einer Systemtherapie verzögert und das Gesamtüberleben verlängert werden.

Es sollte das Bestreben sein, multiinstitutionale und prospektive, randomisierte Untersuchungen durchzuführen, die den Effekt der Metastasenresektion im Kontext der anderen Therapiemodalitäten vergleicht. Solange derartige Untersuchungen nicht vorliegen, kann keine Therapieempfehlung mit einer hohen Evidenz gegeben werden und die Einordnung der Metastasenresektion in bestimmte Therapiealgorithmen nicht erfolgen. Multimodale Therapieansätze, bestehend aus chirurgischer, medikamentöser und einer radioonkologischen Therapie, werden auch in Zukunft eine entscheidende Rolle beim metastasierten Nierenzellkarzinom spielen. Auch bleibt eine Einordnung der kurativ intendierten Metastasenresektion im Zeitalter der ICI-ICI- und ICI-TKI-Kombinationstherapien offen.

4.2. Weitere prognostische Risikofaktoren für das Überleben

Inzwischen wurden viele unabhängige Risikofaktoren für das Überleben von Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom erfasst und in der Risikostratifizierung ergänzt. Eines der bekanntesten Hilfsmittel ist der MSKCC-Score, der sich aus dem Karnofsky-Index, dem krankheitsfreien Zeitintervall und den laborchemischen Werten für Serumcalcium, Laktatdehydrogenase und Hämoglobin zusammensetzt (siehe 1.1.9. Prognosefaktoren, Seite 28) [70]. Allerdings wurde der Prognosescore ursprünglich für Patienten konzipiert, die sich einer Systemtherapie unterzogen haben. Folglich haben andere Autoren inzwischen Prognosefaktoren identifiziert, die sich vermeintlich auf das Outcome von Patienten nach Metastasenresektion auswirken [71]. Zu diesen zählen unter anderem nicht-pulmonale Metastasen, ein krankheitsfreies Intervall ≥ 12 Monate, synchrone Metastasen und ein positiver Resektionsrand [58, 72, 73]. Aber auch die Metastasenresektion an sich konnte als ein Faktor beschrieben werden, der die Überlebensraten beim metastasierten Nierenzellkarzinom verbessert [65]. Auf die vorgestellten und weitere

Prognosefaktoren im Vergleich zu unseren Ergebnissen wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

4.2.1. MSKCC-Score

Wie nach dem MSKCC-Prognosescore zu erwarten war, haben im vorliegenden Patientenkollektiv die Patienten aus der schlechten Prognosegruppe mit einem Gesamtüberleben von nur 20,1 Monaten und einer 5-JÜR von 14,8% die ungünstigste Prognose. Patienten, die wir gemäß der Klassifizierung der günstigsten MSKCC-Gruppe zuteilten, zeigten mit 58 Monaten das längste mediane Gesamtüberleben, gefolgt von Patienten der intermediären Gruppe (medianes Gesamtüberleben: 31,2 Monate).

Diese Ergebnisse bestätigen, dass das Gesamtüberleben maßgeblich davon abhängig ist, in welche MSKCC-Prognosegruppe der Patient zuvor eingestuft wurde. Allerdings ergibt sich in diesem Model die Schwierigkeit dahingehend, dass die meisten Patienten (57%) der intermediären Gruppe zugeordnet und mit nur 9% eine sehr geringe Anzahl in der schlechten Prognosegruppe waren. In einer Studie mit 129 Patienten, die nach kurativer Nephrektomie entweder ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen entwickelten, untersuchten Eggener et al. Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit der Einteilung gemäß dem MSKCC-Risikoscore. Für die Patienten in der günstigen Risikogruppe stellten sie mit 73 Monaten medianem Gesamtüberleben und 81% 2-JÜR einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Patienten in der intermediären (28 Monate, 54% 2-JÜR) oder schlechten MSKCC-Gruppe (6 Monate, 11% 2-JÜR) fest [65].

Auch in unserer univariaten Analyse des Gesamtkollektivs konnten wir zeigen, dass die Einteilung in die schlechte MSKCC-Gruppe eine prognostische Variable ist, die sich negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt ($p=0,0176$).

4.2.2. Synchron/metachrone Metastasierung

Durch das Auftreten von Metastasen verschlechtert sich die Tumorprognose erkennbar. Doch nicht nur das Auftreten der Metastase allein ist von Bedeutung, sondern auch der Zeitpunkt ihrer Entstehung.

Hierzu veröffentlichen Kwak et al. 2007 eine Studie mit 148 Patienten. Von diesen wurde bei 77 Patienten eine synchrone Metastasierung diagnostiziert, wohingegen bei 71 Patienten eine metachrone Metastasierung vorlag. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der erstgenannten Kohorte mit 4,3 Monaten signifikant niedriger im Vergleich zu 11,1 Monaten ($p=0,004$). Auch in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben hatte die Gruppe mit synchroner Metastasierung mit nur 17,1 Monaten im Vergleich zu 54,8 Monaten signifikant ($p=0,019$) schlechter abgeschnitten [74].

Auch in unserem Patientenkollektiv fanden wir heraus, dass sich die metachrone Metastasierung signifikant günstig auf das Gesamtüberleben auswirkt ($p=0,0014$). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine synchrone Metastasierung ein negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ist ($p=0,0135$, $HR=2,00$). Kwak et al. hingegen konnten den Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen in der multivariaten Analyse nur für das progressionsfreie Überleben und nicht für das Gesamtüberleben als Prognosefaktor identifizieren [74], sodass auf Grundlage unserer Erkenntnisse der Zeitpunkt einer Metastasierung als prognostisches Kriterium an Stellenwert gewinnt.

Wir konnten die Ergebnisse anderer Studien bestätigen [58, 72, 73] und zeigen, dass eine synchrone Metastasierung ein signifikanter Faktor für ein schlechtes Gesamtüberleben darstellt.

4.2.3. R0/R1-Resektion

Nach der operativen Entfernung von Metastasen erfolgt deren Einteilung anhand des Resektionsrandes in R0-, R1- oder R2-Resektion. Grundsätzlich wird, wenn immer möglich, die vollständige Entfernung des pathologischen Gewebes angestrebt.

Zaid et al. beschäftigten sich in ihrer systematischen Übersichtsarbeit und ihrer Metaanalyse mit der Fragestellung, ob die R0-Resektion im Vergleich zu einer inkompletten oder gar keiner Metastasenresektion einen Überlebensvorteil

bietet. Hierfür untersuchten sie acht Kohortenstudien, die insgesamt 2267 Patienten eingeschlossen hatten. In diesen Studien erhielten insgesamt 958 Patienten eine vollständige Metastasenresektion; bei 1309 Patienten konnte nur eine R1- oder R2-Resektion erreicht werden. In der Gruppe der R0-Resektion lag das mediane Gesamtüberleben mit 36,5 bis 142 Monaten deutlich über dem Gesamtüberleben der R1-oder R2-Resezierten mit nur 8,4 bis 27 Monaten, womit diese Studie den hohen Wert einer vollständigen Metastasenresektion aufzeigen konnte [75].

Am häufigsten siedeln sich Metastasen beim Nierenzellkarzinom in der Lunge ab [76, 77]. Pfannenschmidt et al. evaluierten in ihrer Studie die R0- im Vergleich zur R1-Resektion bei 191 Patienten mit Lungenmetastasen. In die Studie wurden nur Patienten ohne extrapulmonale Metastasen und ohne Lokalrezidiv des Primärtumors eingeschlossen. Bei 149 Patienten konnten die Metastasen komplett reseziert werden. Bei ihnen betrug die 5-JÜR nach Metastasenresektion 42%. Bei Patienten mit inkompletter Resektion lag sie hingegen nur bei 22% [76]. Auch in dieser Studie konnte somit die Relevanz der vollständigen Metastasenresektion, speziell bei Lungenmetastasen, aufgezeigt werden.

Beide aufgeführten Studien identifizierten übereinstimmend mit unseren Ergebnissen die R1-Resektion als signifikanten prognostischen Faktor in der Subgruppe der Metastasenresezierten. Daraus lässt sich schließen, dass eine sorgfältige Patientenauswahl bezüglich der Resektabilität der Metastasen und das Anstreben einer vollständigen Metastasenresektion von großer prognostischer Relevanz für das Gesamtüberleben der Patienten ist.

4.2.4. Verschiedene Lokalisationen

Für das Vorhandensein von Metastasen an mehreren Lokalisationen zum Zeitpunkt der Diagnose konnten wir einen nicht signifikanten Trend für ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Metastasierung in nur einem Organsystem aufzeigen ($p=0,0548$). Zwar erfolgte in unserer Untersuchung keine Unterteilung und Analyse in Abhängigkeit der unterschiedlichen Lokalisationsorte der Metastasen, jedoch beschäftigten sich

Autoren anderer Studien bereits mit diesem Thema und konnten zeigen, dass das Outcome nach einer Metastasenresektion durch die Lokalisation des Rezidivs beeinflusst werden kann.

Dies zeigten unter anderem Tosco et al. Sie fanden heraus, dass nichtpulmonale Absiedelungen ein schlechteres Outcome nach Metastasenresektion aufweisen [73]. Allerdings stellt sich die Gruppe der nichtpulmonalen Metastasen uneinheitlich dar. Diese Gruppe bezieht z.B. chirurgisch komplexe und prognostisch ungünstige Lokalisationen ein. Dazu gehören u.a. die Bauchspeicheldrüse und Läsionen im zentralen Nervensystem. Doch es wurden auch metastatische Läsionen miteinbezogen, die nach einer Resektion eine deutlich günstigere Prognose aufwiesen als Lokalrezidive. Wenngleich die Anzahl eingeschlossener Patienten in weiteren Studien voraussichtlich begrenzt sein wird, so sollten neue Daten eine bessere Risikostratifizierung in Bezug auf unterschiedliche Lokalisationen der Metastasen einbringen.

4.2.5. Palliative Radiotherapie

Die palliative Radiotherapie stellte sich in unserer Studie sowohl bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ($p=0,0257$), als auch der Kohorte der Metastasenresezierten ($p=0,0156$) als signifikanter prognostischer Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben dar. Es kann nun davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um einen Faktor handelt, der sich negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt, da diese Patienten die Bestrahlung rein zur Symptomlinderung bei cerebralen oder ossären Metastasen erhalten haben. Meist handelte es sich hierbei um Metastasen, die sich bereits nicht mehr für eine chirurgische Entfernung eigneten. Daraus lässt sich schließen, dass sich die palliative Bestrahlung, unabhängig von einer Metastasenresektion, negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt, was v.a. mit an der klinischen Auswahl der Patienten, die eine Resektion in palliativer Absicht erhielten oder bei denen eine Strahlentherapie zur Konsolidierung nach R1/2 Resektion erfolgten, liegen könnte.

4.2.6. Weitere Prognosefaktoren

Neben dem Einfluss der Metastasenresektion auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (siehe 4.1. Relevanz der Metastasenresektion, Seite 64), beschäftigten sich Yu et al. in ihrer Studie mit der Identifikation von weiteren Prognosefaktoren. Sie identifizierten eine R0-Resektion ($p=0,033$), ein T-Stadium >3 ($p=0,015$), ein krankheitsfreies Intervall von weniger als zwölf Monaten ($p=0,003$) und ein Multiorganbefall ($p=0,011$) als signifikante negative Prognosefaktoren [67].

In einer retrospektiven Studie aus Japan von Naito et al. wurden Daten von 556 Patienten ausgewertet, die sich einer Metastasenresektion bei metastasiertem Nierenzellkarzinom zwischen 1988 und 2009 unterzogen hatten. In dieser Kohorte lag das Gesamtüberleben bei 80 Monaten, wobei das Gesamtüberleben definiert war als Zeit zwischen der ersten Metastasenresektion und dem Tod des Patienten oder dem letzten Follow up. Ziel der Arbeit war es, beeinflussende Faktoren bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zu ermitteln. Naito et al. konnten vier nachteilig prognostische Faktoren ermitteln: Gehirnetastasen, den höchsten histologischen Grad in der japanischen Klassifikation, eine inkomplette Metastasenresektion und ein CRP $> 1,0$ mg/dl. Patienten, die drei oder vier dieser Faktoren erfüllten, hatten mit einem Gesamtüberleben von 10 Monaten die schlechteste Prognose. Im Vergleich dazu lag das Gesamtüberleben von Patienten mit zwei Risikofaktoren bei 42 Monaten und mit einem oder keinem Risikofaktor bei 105 Monaten [78]. Im Vergleich zu unserer Studie wird ebenso der hohe Stellenwert der R0-Resektion widerspiegelt. Zwar untersuchten Naito et al. nicht den MSKCC-Score, doch konnten auch sie zeigen, dass laborchemische Parameter eine wichtige Rolle zu spielen scheinen.

Kürzlich wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie aus den Jahren 1988-2011, bestehend aus 109 Patienten, unabhängige Einflusswerte auf das

Überleben nach Metastasenresektion identifiziert, aus denen sich vier prognostische Gruppen, beruhend auf dem T-Stadium, dem Fuhrmann-Grad⁴, dem Status des Resektionsrandes, dem Vorhandensein von pulmonalen Absiedelungen, Multiorganmetastasen und einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 12 Monaten, erstellen ließen [73, 79]. Patienten, die der Prognosegruppe mit dem niedrigen Risiko zugeordnet wurden, zeigten eine krebsspezifische Überlebensrate von 65,6% [80]. Hingegen lag die CSS in der höchsten Risikogruppe für fünf Jahre bei 0% [73]. Grundsätzlich werden die Ergebnisse dieser historischen Datenreihen der Metastasenresektion bei metastasiertem Nierenzellkarzinom dadurch begrenzt, dass nur wenige Patienten Zugriff auf die modernen zielgerichteten Therapien hatten und somit nur selten gleichzeitig oder anschließend an die Metastasenresektion eine Systemtherapie erhielten [58, 65, 72]. Demgegenüber ordnet die vorliegende Arbeit die prognostischen Faktoren in den Kontext der modernen, zielgerichteten Tumorthherapie mit TKI und mTOR-Inhibitoren ein.

Weitere Prognosefaktoren – wenn auch nicht in dieser Arbeit untersucht – können für zukünftige Risikostratifizierungen in Betracht gezogen werden. In einer Studie mit 1161 Patienten untersuchten Steffens et al. bereits den Einfluss eines präoperativ erhöhten CRP bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. Sie konnten zeigen, dass ein erhöhtes präoperatives Serum-CRP ein unabhängiger Faktor ist, der mit einem schlechteren Überleben einhergeht [81].

Ebenso zeigten Beuselinck et al. in einer Kohorte bestehend aus 200 Patienten, die Sunitinib als Erstlinientherapie erhielten, dass 61% der Patienten, die ein Ausgangs-CRP von ≤ 5 mg/l aufwiesen, partiell auf die Therapie ansprachen. Bei Patienten mit einem Ausgangs-CRP von ≥ 5 mg/l sprachen nur 32% partiell auf die Therapie an. Die Autoren folgerten aus diesen und weiteren

⁴ Fuhrmann-Grad/-Klassifikation: 4-skalige Einteilung eines Nierenzellkarzinoms anhand der Zellkernmorphologie

Ergebnissen, dass das Ausgangs-CRP eine starke und unabhängige Variable für die Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben ist [82].

Allerdings hatte bisher noch keine Studie den Einfluss von CRP bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht, die sich einer Metastasenresektion unterzogen. Die erste Studie hierzu wurde 2016 von Rausch et al. veröffentlicht [71]. Ziel der Studie war es, das Vorhersagevermögen von klinischen und pathologischen Prognosefaktoren bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit dem Fokus auf dem präoperativen CRP-Wert vor Metastasenresektion zu bestimmen [71]. Der wegweisende Aspekt der Studie von Rausch et al. war die Erkenntnis, dass ein erhöhtes Serum-CRP ein signifikanter Biomarker für ein schlechteres Überleben von Patienten nach Metastasenresektion ist [71].

In unserer Studie konnte anhand der multivariaten Analysen deutlich gemacht werden, dass eine Metastasenresektion, eine palliative Bestrahlung und eine synchrone Metastasierung signifikante voraussagende Faktoren für das bessere oder schlechtere Gesamtüberleben sind. Hingegen zeigte sich der MSKCC Prognosescore im multivariaten Modell nicht als prädiktiver Überlebensfaktor.

Die Ergebnisse konnten ebenfalls im Subkollektiv der Patienten mit Metastasenresektion bestätigt werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Auswahl der Patienten für eine Metastasenresektion individuell unabhängig von der Einschätzung nach der MSKCC Prognosegruppe möglich scheint. Stattdessen scheint es sinnvoll, die geeigneten Patienten gemäß der Frage, ob eine vollständige Metastasenresektion möglich und eine zusätzliche Radiotherapie nötig ist, auszuwählen.

4.3. Limitationen

Die Aussagekraft unserer Studienergebnisse wird durch unterschiedliche Faktoren limitiert. Eine der wichtigsten Einschränkungen, nicht nur von unserer Studie, sondern auch von den meisten bisher durchgeführten Studien zur Metastasenresektion beim metastasierten Nierenzellkarzinom, Therapiealgorithmen und Prognosefaktoren, liegt im retrospektiven Charakter der Arbeit. Dieses Studiendesign lässt zudem keine Randomisierung der Patienten zu. Auch die aktuell gültigen EAU Leitlinien heben diese eingeschränkte Aussagekraft hervor [83]. Eine weitere Einschränkung unserer Studie liegt im monozentrischen Studiendesign. Dies führt zu dem, dass wir, obwohl wir Patientendaten in einem Zeitraum von 10 Jahren ausgewertet haben, nur ein eher kleines Patientenkollektiv von 105 Patienten betrachten konnten. In bereits durchgeführten multizentrischen Studien lagen die Fallzahlen dementsprechend deutlich höher. Zudem basierte unsere Therapiestrategie bei fehlenden klaren Therapiealgorithmen der Leitlinien in Bezug auf die Systemtherapie und Metastasenresektion auf lokalen Behandlungsstrategien unseres Klinikums. Dadurch, dass einige Patienten nach unserer Einschätzung nicht für eine Metastasenresektion in Frage gekommen sind und in unserer Untersuchung als erste Therapie in der metastasierten Situation daher direkt mit systemischen Substanzen behandelt wurden, ist hier ein Selektionsbias denkbar. Des Weiteren liegt durch den Einsatz der vielen unterschiedlichen TKIs und mTOR-Inhibitoren eine sehr heterogene Gruppe bei den Patienten mit Systemtherapie vor. Eine weitere Limitation ergibt sich durch die Tatsache, dass die neueren ICI Mono- bzw. Kombinationstherapien in unserem untersuchten Patientenkollektiv noch nicht enthalten sind. Viele der genannten Studien sind untereinander nur schwer vergleichbar, da die Metastasenresektion, je nach dem Zeitpunkt der Studie, entweder in Kombination mit Immuntherapien oder verschiedenen Systemtherapien durchgeführt wurde. Der Stellenwert der Metastasenresektion im Zeitalter der ICI-Therapie bzw. Kombinationstherapien aus TKI und ICI muss noch gezeigt werden.

5. Zusammenfassung

Auch wenn sich das Überleben von Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom in den letzten Jahren durch den deutlichen Fortschritt in der Systemtherapie durch Aufnahme von Kombinationstherapien aus TKI und ICI bzw. dualer ICI in die Leitlinien verbessert hat, sprechen nicht alle Patienten auf die Therapie an, die Entwicklung von Resistenzen ist häufig zu beobachten und die Therapie ist doch immer mit Toxizität für den Patienten verbunden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 105 Patienten, die zwischen 2003 und 2013 an der Universitätsklinik für Urologie Tübingen eine Metastasenresektion, Systemtherapie und/oder Radiotherapie bei synchron oder metachron metastasiertem Nierenzellkarzinom erhalten haben, retrospektiv ausgewertet.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Metastasenresektion auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Abgrenzung zur alleinigen Systemtherapie zu untersuchen. Die Datenerhebung zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach der ersten Therapie in der metastasierten Situation von 11,3 Monaten. Patienten, die sich einer kurativ intendierten Metastasenresektion unterzogen, zeigten ein längeres medianes progressionsfreies Überleben von 13,9 Monaten im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Systemtherapie (medianes progressionsfreies Überleben: 9,2 Monate). Für das Gesamtkollektiv betrug das Gesamtüberleben 36,9 Monate mit einer 5-JÜR von 36,6%. Auch hier zeigte sich ein Vorteil der Metastasenresektion (Gesamtüberleben: 58 Monate, 5-JÜR: 47,7%) im Vergleich zur alleinigen Systemtherapie (Gesamtüberleben: 24,4 Monate, 5-JÜR: 17,3%).

Ein weiteres Ziel der Arbeit beschäftigte sich mit der Identifikation von prognostischen Determinanten, die das Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom signifikant beeinflussen. Als positive prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben aller Patienten wurden die

metachrone Metastasierung und die Metastasenresektion als erste Therapie in der metastasierten Situation, als negative Faktoren eine palliative Radiotherapie und die Einteilung in die schlechte MSKCC-Gruppe identifiziert. Die ersten beiden Determinanten konnten in der multivariaten Analyse bestätigt werden. In Bezug auf das Gesamtüberleben der Subgruppe von metastasenresezierten Patienten ergaben die Analysen das Vorhandensein eines positiven Resektionsrandes und die Durchführung einer Radiotherapie als signifikante negative Kovariate. Des Weiteren traf auch auf unser Patientenkollektiv die Prognoseeinschätzung gemäß der Einteilung in den MSKCC-Prognoscore zu. Patienten, die wir gemäß der Klassifizierung der guten MSKCC-Gruppe zuteilten, zeigten mit 58 Monaten das längste mediane Gesamtüberleben, gefolgt von Patienten der intermediären (medianes Gesamtüberleben: 31,2 Monate) und der schlechten (medianes Gesamtüberleben: 20,1 Monate) Gruppe. Zwar waren viele dieser Einflussfaktoren bereits bekannt, doch können wir diese in unserer Arbeit, im Vergleich zu älteren Studien, die häufig aus der Interferon- oder Interleukin-Ära stammen, im Zeitalter der TKI- und mTOR-Inhibitoren einordnen.

So zeigen auch unsere Daten, dass in der Ära der zielgerichteten Systemtherapien, deren Verfügbarkeit und stete Weiterentwicklung zu einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit metastasiertem Nierenzellkarzinom geführt hat, die Metastasenresektion allerdings weiterhin eine erfolgreiche Therapieoption für eine Subgruppe von Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom darstellt. Auch wenn es ungewiss ist, ob eine Metastasenresektion zur Heilung des Krebsleidens führen kann, so zeigt sich besonders in den verbesserten Überlebensraten, dass diese ein wichtiger Behandlungspfeiler mit relevantem Einfluss auf die Therapie und das Überleben von Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom hat. Durch die chirurgische Resektion als erste Therapie in der metastasierten Situation besteht außerdem die Möglichkeit den Beginn einer Systemtherapie hinauszuzögern. Des Weiteren ist auch die symptomatische palliative Metastasenresektion ein wichtiger Bestandteil der multimodalen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms,

da sie die tumorbedingten Krankheitssymptome lindern kann. Folglich sollte bei jedem Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom die Indikation für eine Metastasenresektion interdisziplinär und abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand geprüft werden, bevor eine Systemtherapie begonnen wird. Es gilt, dass die R0-Resektion den wichtigsten prognostischen Faktor im Rahmen der Metastasenresektion darstellt.

Obwohl zahlreiche retrospektive Studien vorliegen, bleiben zum Teil wesentliche Fragen offen. Aufgrund dessen werden prospektive und randomisierte Studien in der Zukunft benötigt, um bisher vorliegende Ergebnisse zu bestätigen und individuellere Therapieansätze zu ermöglichen. Endpunkte dieser Studien sollten u.a. der Vergleich der Metastasenresektion zur bestmöglichen Standardsystemtherapie für die Erstlinientherapie in der metastasierten Situation als auch deren Einfluss auf die Gesamttherapie sein.

Auch für die Zukunft gilt: Entscheidend sind und bleiben beim metastasierten Nierenzellkarzinom die multimodalen Therapieansätze. Die bisher viel gelobte TKI-Ära wird aktuell größtenteils von der neuen ICI-Ära ergänzt bzw. teilweise „abgelöst“. Genau dieses Zusammenspiel aus Immuntherapie und Metastasen Chirurgie könnte eine vielversprechende neue Chance bieten.

6. Literaturverzeichnis

1. Rausch, S., et al., *IMA901 for metastatic renal cell carcinoma in the context of new approaches to immunotherapy*. *Future Oncol*, 2014. 10(6): p. 937-48.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. *Eur J Cancer*, 2013. 49(6): p. 1374-403.
3. Bedke, J., Stenzl, A., *Zielgerichtete Therapie des Nierenzellkarzinoms*. *Onkologie heute*, 2013(7): p. 41-46.
4. Ljungberg, B., Bensalah, K., Bex, A., Canfield, S., Dabestani, S., Giles, R.H., Hofmann, F., Hora, M., Kuczyk, M.A., Lam, T., Marconi, L., Merseburger, A.S., Powles, T., Staehler, M., Volpe, A., *Guidelines on Renal Cell Carcinoma; The 2015 Update*. European Association of Urology, 2015.
5. Goebell, P.J. and J. Bedke, *[Molecular Concepts of Immunomodulation for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinomas: Where are We Now?]*. *Aktuelle Urol*, 2015. 46(6): p. 473-80.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 1.0*. 2015.
7. Rübben, H., *Uroonkologie*. 6. Auflage ed. 2014: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
8. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 74-108.
9. Grimaldi, G., V. Reuter, and P. Russo, *Bilateral non-familial renal cell carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 1998. 5(6): p. 548-52.
10. Haag, P., Hanhart, N., Müller, M., *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*. 5 ed. 2010/2011: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
11. Bedke, J., et al., *Checkpoint modulation--A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma*. *Hum Vaccin Immunother*, 2015. 11(5): p. 1201-8.
12. Burger, M., *Wann ist die operative Versorgung von Metastasen beim Nierenzellkarzinom angezeigt und gibt es eine wissenschaftliche Grundlage hierfür?* *Der Urologe*, 2017. 56(5): p. 617-623.
13. Bergstrom, A., et al., *Obesity and renal cell cancer--a quantitative review*. *Br J Cancer*, 2001. 85(7): p. 984-90.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0*. 2015.
15. Wittekind, C., Meyer, H.-J., Bootz, F., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 2004: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
16. Paner, G.P., et al., *Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers*. *Eur Urol*, 2018. 73(4): p. 560-569.

17. Pichler, M., et al., *Comparison of the 2002 and 2010 TNM classification systems regarding outcome prediction in clear cell and papillary renal cell carcinoma*. *Histopathology*, 2013. 62(2): p. 237-46.
18. <http://www.uicc.org/resources/tnm>. *What is TNM*. [Zugriff: 14.01.2016].
19. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma?source=search_result&search=nierenzellkarzinom&selectedTitle=2~150. *Overview of the treatment of renal cell carcinoma*. [Zugriff: 11.01.2016].
20. Schrader, A.J., *Aktuelle Therapiemöglichkeiten des metastasierten nicht klarzelligen Nierenzellkarzinoms*. *J UROL Urogynäkol*, 2008.
21. Srigley, J.R., et al., *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37(10): p. 1469-89.
22. Djavan, B., *Urologie und Urologische Chirurgie*. 2006: Facultas.
23. Klöppel, G., Kreipe, H.H., Remmele, W., *Pathologie Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. Vol. 3. 2016: Springer.
24. Hirner, A., Weise, K., *Chirurgie*. Vol. 2. 2008: Georg Thieme Verlag.
25. Neumann, E., Stenzl, A., Bedke, J., *Metastasiertes Nierenzellkarzinom - Zytoreduktive Nephrektomie und Metastasenresektion*. *LEADING OPINIONS Hämatologie & Onkologie* 2015.
26. http://www.uptodate.com/contents/surveillance-for-metastatic-disease-after-definitive-treatment-for-renal-cell-carcinoma?source=search_result&search=nierenzellkarzinom&selectedTitle=8~150. *Surveillance for metastatic disease after definitive treatment for renal cell carcinoma*. [Zugriff: 11.01.2016].
27. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update*. *Eur Urol*, 2010. 58(3): p. 398-406.
28. http://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?source=search_result&search=nierenzellkarzinom&selectedTitle=5~150. *Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma*. [Zugriff: 11.01.2016].
29. de Kock, I., et al., *Conversion of Karnofsky Performance Status (KPS) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) to Palliative Performance Scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools*. *J Palliat Care*, 2013. 29(3): p. 163-9.
30. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0*. 08/2020 [Zugriff: 16.03.2021]; AWMF-Registriernummer: 043/017OL].
31. Tait, C., et al., *Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies*. *Surg Endosc*, 2011. 25(10): p. 3154-61.

32. Campbell, M.T., et al., *Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: A retrospective analysis*. Eur J Cancer, 2018. 104: p. 188-194.
33. Escudier, B., et al., *The role of tivozanib in advanced renal cell carcinoma therapy*. Expert Rev Anticancer Ther, 2018. 18(11): p. 1113-1124.
34. Leonetti, A., et al., *Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma*. Ther Clin Risk Manag, 2017. 13: p. 799-806.
35. Siegmund-Schultze, N., *Progressionsfreies Überleben mit Cabozantinib signifikant verlängert*. Deutsches Ärzteblatt, 2016. 113(3).
36. Chedgy, E.C. and P.C. Black, *Nivolumab: The New Second Line Treatment for Advanced Renal-cell Carcinoma Commentary on: Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal-cell Carcinoma*. Urology, 2015.
37. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 1803-13.
38. Buchbinder, E.I. and A. Desai, *CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition*. Am J Clin Oncol, 2016. 39(1): p. 98-106.
39. Rini, B.I., et al., *The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC)*. J Immunother Cancer, 2019. 7(1): p. 354.
40. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. 378(14): p. 1277-1290.
41. Bedke, J. and A. Stenzl, *IMA901: a peptide vaccine in renal cell carcinoma*. Expert Opin Investig Drugs, 2013. 22(10): p. 1329-36.
42. Walter, S., et al., *Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival*. Nat Med, 2012. 18(8): p. 1254-61.
43. http://www.uptodate.com/contents/immunotherapy-of-renal-cell-carcinoma?source=search_result&search=nierenzellkarzinom&selectedTitle=6~150. *Immunotherapy of renal cell carcinoma*. [Zugriff: 11.01.2016].
44. Rini, B.I., et al., *Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1116-1127.
45. Klaassen, Z. *ASCO 2021: Pembrolizumab plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Results from 42-Month Follow-up of KEYNOTE-426*. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]; Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-kidney-cancer/130133-asco-2021-pembrolizumab-plus-axitinib-versus-sunitinib-as-first-line-therapy-for-advanced-clear-cell-renal-cell-carcinoma-results-from-42-month-follow-up-of-keynote-426.html>.
46. Motzer, R.J., et al., *Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1103-1115.

47. Choueiri, T.K., et al., *Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma*. *Ann Oncol*, 2020. 31(8): p. 1030-1039.
48. Motzer, R., et al., *Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2021. 384(14): p. 1289-1300.
49. Choueiri, T.K., et al., *Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2021. 384(9): p. 829-841.
50. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. *Lancet*, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
51. Motzer, R.J., et al., *Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2013. 31(30): p. 3791-9.
52. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update*. *Eur J Cancer*, 2018. 94: p. 115-125.
53. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2015. 373(19): p. 1814-23.
54. Escudier, B., J.C. Loughheed, and L. Albiges, *Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma*. *Expert Opin Pharmacother*, 2016. 17(18): p. 2499-2504.
55. http://www.uptodate.com/contents/role-of-surgery-in-patients-with-metastatic-renal-cell-carcinoma?source=search_result&search=nierenzellkarzinom&selectedTitle=10~150. *Role of surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma*. [Zugriff: 11.01.2016].
56. Mejean, A., et al., *Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2018. 379(5): p. 417-427.
57. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. *Renal Cell Carcinoma*. [Zugriff: 16.03.2021].
58. Meimarakis, G., et al., *Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases*. *Am J Surg*, 2011. 202(2): p. 158-67.
59. Piltz, S., et al., *Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases*. *Ann Thorac Surg*, 2002. 73(4): p. 1082-7.
60. Macherey, S., et al., *[Pulmonary metastasectomy in renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2017.
61. Staehler, M.D., et al., *Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis*. *World J Urol*, 2010. 28(4): p. 543-7.
62. Barney JD, C.E., *Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung: cured by nephrectomy and lobectomy*. *J Urol* 1939. 42: p. 269-276.
63. Thomas, A.Z., et al., *Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma*. *Curr Opin Urol*, 2015. 25(5): p. 381-9.

64. Naito, S., et al., *Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients*. Eur Urol, 2010. 57(2): p. 317-25.
65. Eggener, S.E., et al., *Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma*. J Urol, 2008. 180(3): p. 873-8; discussion 878.
66. Alt, A.L., et al., *Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma*. Cancer, 2011. 117(13): p. 2873-82.
67. Yu, X., et al., *The Significance of Metastasectomy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy*. Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 176373.
68. Dabestani, S., et al., *Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review*. Lancet Oncol, 2014. 15(12): p. e549-61.
69. Meyer, C.P., et al., *Complications After Metastasectomy for Renal Cell Carcinoma-A Population-based Assessment*. Eur Urol, 2017.
70. Motzer, R.J., et al., *Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 2008. 113(7): p. 1552-8.
71. Rausch, S., et al., *Metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of modern systemic treatment: C-reactive protein is an independent predictor of overall survival*. Int J Urol, 2016. 23(11): p. 916-921.
72. Hofmann, H.S., et al., *Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2005. 48(1): p. 77-81; discussion 81-2.
73. Tosco, L., et al., *Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2013. 63(4): p. 646-52.
74. Kwak, C., et al., *Characteristics of metastasis as a prognostic factor for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma*. Tumori, 2007. 93(1): p. 68-74.
75. Zaid, H.B., et al., *Outcomes Following Complete Surgical Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Urol, 2017. 197(1): p. 44-49.
76. Pfannschmidt, J., et al., *Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma*. Ann Thorac Surg, 2002. 74(5): p. 1653-7.
77. Bianchi, M., et al., *Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis*. Ann Oncol, 2012. 23(4): p. 973-80.
78. Naito, S., et al., *Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients*. Urology, 2013. 82(4): p. 846-51.
79. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 1982. 6(7): p. 655-63.
80. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=655265>. NCI Dictionary of Cancer Terms. [Zugriff: 09.05.2017].

81. Steffens, S., et al., *Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients*. BMC Cancer, 2012. 12: p. 399.
82. Beuselinck, B., et al., *Prognostic impact of baseline serum C-reactive protein in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with sunitinib*. BJU Int, 2014. 114(1): p. 81-9.
83. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. Eur Urol, 2015. 67(5): p. 913-24.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Urologie, unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Jens Bedke, stellvertretender Ärztlicher Direktor der Klinik für Urologie Tübingen und Herrn Prof. Dr. Steffen Rausch, Oberarzt der Klinik für Urologie Tübingen, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Jens Bedke.

Das Heraussuchen der Patientendaten und die Erstellung der Patientendatenbank erfolgte durch mich, ebenso wie die Literatur- und Quellenrecherche.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Steffen Rausch.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Jens Bedke verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

8. Anhang

Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jens Bedke für die Überlassung des Themas für meine Dissertation, die stets freundliche und hilfsbereite Betreuung, die Unterstützung der Arbeit vom ersten Tag an und die Korrekturarbeiten.

Besonders in den Anfängen der Arbeit konnte ich bei Fragen stets auf Prof. Dr. Stephan Kruck setzen, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir somit den Einstieg in die Promotion erleichtert hat.

Bei Prof. Dr. Steffen Rausch möchte ich mich ganz herzlich für seine Bemühungen und stets schnellen Rückmeldungen bei Fragen bedanken. Außerdem haben die vielen Anregungen beim Abfassen der Dissertation maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Viktoria Stühler bedanken, die mir durch Ihren Einsatz in den letzten Monaten die Fertigstellung der Dissertation erleichtert hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann Michael, für die hilfreiche Unterstützung, die mehrfache Durchsicht der Arbeit und die unermüdliche Stärkung und Motivierung, die zur Anfertigung und Vollendung der Dissertation nötig war.

Danke Mama, dass du immer für mich da bist und ein offenes Ohr für meine Gedanken und Sorgen hast.

Danke, dass du mich bei der Promotion nie unter Druck gesetzt hast.

Allen meinen Verwandten und Freunden danke ich für die Ausdauer, Geduld und motivierenden Worte.