

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Urologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle

**Die medikamentöse Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach
Einführung der zielgerichteten Therapie im klinischen Alltag**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Papavassilis, Philipp Marius
aus Emsdetten
2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Edwin Herrmann

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Urologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle

Referent: Prof. Dr. med. Edwin Herrmann

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange

ZUSAMMENFASSUNG

Die medikamentöse Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Einführung der zielgerichteten Therapie im klinischen Alltag

Papavassilis, Philipp Marius

Zielsetzung: Unser Ziel war die Untersuchung des Therapiewandels beim metastasierten Nierenzellkarzinom seit Einführung der zielgerichteten Therapie im Jahre 2006.

Patienten und Methoden: Bei dieser Kohorten-Studie haben wir retrospektiv alle Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom untersucht, die zwischen 06/2006 und 06/2012 in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden. Zur Unterscheidung nominaler Variablen wurde nach Möglichkeit der exakte Test nach Fisher genommen, ansonsten χ^2 nach Pearson. Für metrische Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der log-rank Test diente zur Unterscheidung von zwei oder mehr Variablen die mit dem Überleben assoziiert waren. Als signifikant wurde $p < 0,05$ angenommen.

Ergebnisse: Von 158 Patienten mit einem medianen Follow-Up von 362 Tagen waren in unserem Kollektiv 50 (31,6%) primär mit einer Immuntherapie vortherapiert. Die häufigste Zweitlinientherapie nach Immuntherapie war Sorafenib (29 Patienten, 58,0%). Als Erstlinientherapie wurde am häufigsten Sunitinib eingesetzt (68 Patienten, 63,0%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensunterschied zwischen den immuntherapierten Patienten und denjenigen, die keine Immuntherapie erhalten haben (572 vs. 554 Tage, $p=0,745$). 134 (84,4%) Patienten wurden vor Einleitung einer systemischen Therapie mit einer zytoreduktiven Nephrektomie behandelt. Beim Vergleich der Überlebenskurven zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der nephrektomierten Patienten (632 vs. 169 Tage, $p < 0,0001$)

Diskussion: Nach Einführung der neuen Substanzen hat sich die Therapielandschaft grundlegend geändert. Die Immuntherapie wird kaum noch durchgeführt. Die Durchführung einer zytoreduktiven Nephrektomie sollte weiterhin als Standard angesehen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 2013

Erklärung an Eides statt:

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Die medikamentöse Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Einführung der zielgerichteten Therapie im klinischen Alltag

in der

Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von

Prof. Dr. med. Edwin Herrmann

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 14. Juli 2013

Philipp Marius Papavassilis

EINLEITUNG	1
1.1 DAS NIERENZELLKARZINOM	1
1.1.1 <i>Klassifikation des Nierenzellkarzinoms</i>	1
1.1.2 <i>Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms</i>	4
1.1.3 <i>Ätiologie des Nierenzellkarzinoms</i>	4
1.2 BISHERIGE SYSTEMISCHE THERAPIEOPTIONEN	5
1.2.1 <i>Chemotherapie</i>	5
1.2.2 <i>Hormontherapie</i>	5
1.2.3 <i>Spontanremissionen, Metastasen Chirurgie und Strahlentherapie</i>	5
1.2.4 <i>Immun(chemo)therapie</i>	5
1.3 EINFÜHRUNG DER NEUEN SUBSTANZEN	6
1.4 ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN	7
MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENSELEKTION	8
2.2 AUFBAU DER DATENBANK	9
2.3 STATISTIK	11
ERGEBNISSE	12
3.1 PATIENTENDATEN.....	12
3.1.1 <i>Basischarakteristika des Gesamtkollektivs</i>	12
3.1.2 <i>Basischarakteristika, stratifiziert nach vorheriger Immuntherapie</i>	15
3.1.3 <i>Basischarakteristika, stratifiziert nach zytoreduktiver Therapie</i>	17
3.1.4 <i>Follow-Up</i>	19
3.2 ÜBERLEBENSKURVEN.....	20
3.2.1 <i>Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorheriger Immuntherapie</i>	20
3.2.2 <i>Gesamtüberleben, stratifiziert nach zytoreduktiver Therapie</i>	21
DISKUSSION	22
4.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	22
4.1.1 <i>Vergleich der Basischarakteristika nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener Immuntherapie</i>	22
4.1.2 <i>Vergleich der Überlebenskurve nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener Immuntherapie</i>	24
4.1.3 <i>Vergleich der Basischarakteristika nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener zytoreduktiver operativer Therapie</i>	24
4.1.4 <i>Vergleich der Überlebenskurve nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener zytoreduktiver operativer Therapie</i>	26
4.2 WERT DER ZYTOREDUKTIVEN THERAPIE IN DER ÄRA DER TT UND IMPLIKATIONEN UNSERER ERGEBNISSE HIERFÜR	26
4.3 AKTUELLE SITUATION IN DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE DES NIERENZELLKARZINOMS	27
LITERATURVERZEICHNIS.....	30
DANKSAGUNG	39
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	I

Einleitung

1.1 Das Nierenzellkarzinom

In den letzten Jahren kam es durch die Verfügbarkeit und Zulassung mehrerer neuer Substanzen seit 2006 zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Kam früher neben der Metastasen Chirurgie oder einer Radiotherapie systemisch nur ein immunmodulatorischer Therapieansatz in Frage, stehen Arzt und Patient mittlerweile mehrere sowohl oral als auch intravenös verfügbare Substanzen zur Verfügung. Im Allgemeinen wird dabei von einer zielgerichteten Therapie oder Targeted Therapy (TT) gesprochen. Im Rahmen meiner Arbeit habe ich die Therapieverläufe sämtlicher an unserer Klinik behandelter Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom aufgearbeitet, soweit diese mit zumindest einer dieser neuen Substanzen behandelt wurden.

1.1.1 Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

Die Einteilung von Nierentumoren im Allgemeinen kann u.a. nach der WHO-Klassifikation (28) erfolgen, für die Einteilung der malignen Nierenzellkarzinome im Speziellen wird jedoch üblicherweise die Heidelberg-Klassifikation (49) verwendet. Die häufigsten histologischen Subtypen des malignen Nierenzellkarzinoms sind dabei das klarzellige (80-90%), das papilläre (10-15%) und das chromophobe (4-5%) Nierenzellkarzinom. Das Duct-bellini-Karzinom stellt eine Rarität dar (<1%). Daneben gibt es noch unklassifizierbare Karzinome (54,58).

Auch entsprechend des zytologischen Bildes kann eine Einteilung stattfinden, das Fuhrmann-Grading (39).

Entsprechend der Ausdehnung des Primärtumors sowie des Vorliegens oder Fehlens von (Lymphknoten-)Metastasen erfolgt die Einteilung der Nierentumore im Rahmen des TNM (Tumor, Nodes, Metastasis)-Systems der UICC (84), wobei verschiedene Kombinationen aus T-, N- und M-Stadium wiederum zu 4 verschiedenen übergreifenden Stadien zusammengefasst werden (Tab. 1 und 2).

TNM	Beschreibung
Tx	Ausdehnung des Primärtumors kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor ≤ 7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T1a	Tumor ≤ 4 cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T1b	Tumor ≥ 4 cm, aber ≤ 7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T2	Tumor > 7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T2a	Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T2b	Tumor > 10 cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T3	Der Tumor bricht in größere Venen ein oder infiltriert das perirenale Gewebe, allerdings nicht die ipsilaterale Nebenniere oder über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Der Tumor bricht in die Vena renalis oder ihre Segmentaläste ein oder infiltriert das perirenale oder perihiläre Fett aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3b	Der Tumor bricht in die Vena cava inferior ein ohne das Zwerchfell zu überschreiten
T3c	Der Tumor bricht in die Vena cava inferior ein, überschreitet das Zwerchfell oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Der Tumor infiltriert Gewebe außerhalb der Gerota-Faszie (inklusive Infiltration der ipsilateralen Nebenniere)
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem singulären regionalen Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionalen Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 1: TNM-Stadien (84)

Stadium (nach TNM-Gruppen)			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2 oder T3	N1	M0
IV	T4	N0, N1 oder N2	M0
	T1, T2, T3 oder T4	N2	M0
	T1, T2, T3 oder T4	N0, N1 oder N2	M1

Tab. 2: Stadieneinteilung nach UICC (84)

Neben diesen Einteilungen, die sich alle auf den Primärtumor beziehen und teils in Prognosemodellen zusammengefasst und ergänzt werden (38,85,90), existieren auch sich vor allem an klinischen und laborchemischen Kriterien orientierende Prognosemodelle, die es erlauben, auch über die Prognose des bereits an einer metastasierten Erkrankung leidenden Patienten eine Aussage zu treffen (21,45,60,61,67,68). Von diesen Prognosemodellen wird heute üblicherweise das Modell nach Motzer verwendet, die sogenannten MSKCC-Kriterien (60,61), wobei abhängig von der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren eine Einteilung in eine gute, intermediäre oder ungünstige Prognosegruppe erfolgt (Tab. 3). Die verwendeten Risikofaktoren sind in der aktuellen Fassung Karnofsky-Index <80%, LDH >1,5x oberer Normwert, Hämoglobin <unterer Normwert, korrigiertes Serum-Kalzium >10 mg/dl sowie Abstand von Diagnosestellung bis zur Therapie <1 Jahr (61). In der Ur-Version der MSKCC-Kriterien war der letzte Risikofaktor noch „keine Nephrektomie durchgeführt“ (60). Diese Einteilung oder Abwandlungen hiervon dienen dann auch in einigen Zulassungsstudien der neu verfügbaren Substanzen zur Stratifizierung der Patienten (46,62).

Anzahl zutreffender Risikofaktoren	Prognosegruppe	Überlebenswahrscheinlichkeit	
		1 Jahr (%)	3 Jahre (%)
0	Gut	83	45
1 -2	Intermediär	58	17
3-5	Ungünstig	20	2

Tab. 3: MSKCC-Kriterien nach Motzer et al. (60,61)

1.1.2 Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom stand 2010 in Deutschland mit einem Anteil von ca. 3,4 % an Platz 7 der Krebsdiagnosen und mit ca. 5250 Todesfällen an Platz 13 der häufigsten Todesursachen durch Krebserkrankungen. Die Zahl der männlichen Neuerkrankten lag 2009 bei hochgerechneten 9341, entsprechend einer Inzidenz von 17/100.000. Die Zahl der weiblichen Neuerkrankten lag bei hochgerechneten 5816, entsprechend einer Inzidenz von 8,6/100.000. Die Verteilung Männer zu Frauen lag sowohl bezüglich der Zahl der Neuerkrankungen als auch der Todesfälle bei ca. 1,5:1. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt aktuell für Männer bei 68 Jahren, für Frauen bei 71 Jahren. Die absolute 5-Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 65%, die relative 5-Jahresüberlebensrate bei ca. 75%. Mit 75% werden die meisten Patienten im T-Stadium 1 oder 2 diagnostiziert (1,2).

Ca. 20% der Patienten haben aber zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen (58). Bei diesen Patienten liegt das mediane Überleben nur bei 6-12 Monaten und nach 2 Jahren leben nur noch 10-20% der Patienten (20).

1.1.3 Ätiologie des Nierenzellkarzinoms

Beeinflussbare Risikofaktoren sind hauptsächlich Rauchen und Übergewicht. Weitere Risikofaktoren sind Hypertonus (eventuell auch antihypertensive Medikation), Langzeithämodialyse, Trichloroethyleneexposition sowie genetische Faktoren, wie z.B. das von Hippel-Lindau-Syndrom oder die hereditären papillären Nierenzellkarzinome (55).

1.2 Bisherige systemische Therapieoptionen

1.2.1 Chemotherapie

Die Chemotherapie im althergebrachten Sinne zeigt beim klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinom keine Wirkung (52). Lediglich das Duct-bellini-Karzinom scheint auf eine Cisplatin-basierte Chemotherapie anzusprechen, wenn auch hier die Erfolgsraten gering sind (70).

1.2.2 Hormontherapie

Auf hormonellen Rezeptoren basierende Therapien mit Tamoxifen und Toremifen hatten nur in kleinen Serien mäßige Therapieerfolge gezeigt, im Endeffekt konnten diese in größeren Untersuchungen nicht bestätigt werden (16,41,69,79).

1.2.3 Spontanremissionen, Metastasen Chirurgie und Strahlentherapie

Bei einigen Patienten besteht die Möglichkeit einer kompletten Metastasektomie mit langjährigem Nachweis einer kompletten chirurgischen Remission und es finden sich auch immer wieder Einzelfallberichte über komplette Metastasenregression im Sinne einer kompletten Spontanremission nach Nephrektomie (14,19,25,81). Ebenso kann eine lokale Bestrahlung singulärer, meist ossärer Metastasen zu einer langzeitigen Remission führen, meist wird die Strahlentherapie jedoch als eine palliative Therapieoption zur Vermeidung von Frakturen oder zur Linderung von Schmerzen eingesetzt (42,44,51,80).

1.2.4 Immun(chemo)therapie

Bis 2006 wurden also verschiedenste Wirkmechanismen zur systemischen Therapie des Nierenzellkarzinoms verfolgt. Alleiniger Einsatz von Therapieschemata, die über eine Manipulation des Immunsystems arbeiten, hatte substantielle Erfolge gezeigt, deren Erstbeschreibung 1985 erfolgte (48,78). Im Verlauf führte dies 1992 zur Zulassung einer Hochdosistherapie mittels Interleukin-2 (IL-2) in den USA, in Europa ist auch Interferon-Alpha (INF-alpha) zugelassen (43).

Der hochdosierte Einsatz von IL-2 führt zu einem teils sehr guten Ansprechen im Sinne von kompletten Langzeitremissionen bei einer allerdings meist nur geringen Ansprechrate von ca. 15% (35,40). Zudem geht eine Hochdosis-IL-2-Therapie mit

erheblichen Nebenwirkungen (43) einher und das Gesamtüberleben bleibt unbeeinflusst (23). Ebenfalls getestet wurde INF-alpha, wobei sich auch hier bei erheblichen Nebenwirkungen (43) nur mäßige Therapieerfolge zeigten (9,59,73). Allerdings konnte ein Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden (23). INF-alpha diente vor allem aus diesem Grunde im Verlauf als Vergleichsmedikament für einige der neuen Substanzen (46,61,62,75).

Um die erheblichen Nebenwirkungen der hochdosierten IL-2-Therapie zu umgehen und synergistische Effekte zu erzielen, wurden Kombinationstherapien aus niedriger dosiertem IL-2 und INF-alpha entwickelt, teils ergänzt um 5-Fluoruracil (5-FU) (16,17,47,66). Die Kombination aus IL-2, INF-alpha und 5-FU, das sogenannte hannoveraner oder auch Atzpodien-Schema, wurde besonders im europäischen Raum angewandt, u.a. auch in der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Münster. Unter dieser Therapie hatte insbesondere die Arbeitsgruppe um Atzpodien Ansprechraten von bis zu 48,6% berichtet (15). Jedoch waren auch unter dieser Therapie erhebliche Nebenwirkungen zu beobachten, zudem konnten die guten Ergebnisse von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden (89).

In der Folge wurden zur besseren Klärung der Wertigkeit der Immun(chemo)therapie Studien aufgelegt. In einer Phase-II-Studie wurde IL-2/INF-alpha/5-FU mit IL-2/INF-alpha verglichen, wobei die Ergänzung um 5-FU hier keinen Vorteil brachte (27). Es schloss sich eine große randomisierte Phase III-Studie an, deren Ergebnisse 2005 veröffentlicht wurden, welche die Kombination aus IL-2 und INF-alpha mit der Hochdosis-IL-2-Therapie verglich und dabei eine eindeutige Präferenz für Hochdosis-IL-2 feststellte, aber kein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (56).

1.3 Einführung der neuen Substanzen

Ab 2006 kam es dann nach und nach bis Sommer 2012 in Deutschland zur Zulassung mehrerer Substanzen, die auf den Angiogenesestoffwechsel wirken: Sorafenib (30,32), Sunitinib (62,64), Temsirolimus (46), Bevacizumab (31,33,75,76), Everolimus (63,65) und Pazopanib (86). Etwas später folgte dann Axitinib (77). Weitere Substanzen befinden sich auch aktuell noch in präklinischen und klinischen Studien. Das Aufkommen der neuen Substanzen hat zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom geführt, da die neuen Substanzen gegenüber den

vorherigen Therapieoptionen deutlich bessere Ansprechraten bei geringeren Nebenwirkungen zeigten.

1.4 Ziele und Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit hatte an erster Stelle eine Auswertung der Veränderungen der therapeutischen Vorgehensweise beim metastasierten Nierenzellkarzinom unter den veränderten Voraussetzungen neu zugelassener Wirkstoffe zum Ziel. Eine besondere Berücksichtigung sollte dabei einerseits der Bedeutung der zytoreduktiven operativen Therapie des Primärtumors zukommen, andererseits dem Vergleich des Ansprechens auf die neuen Medikamente bei Patienten mit bzw. ohne vorherige Immuntherapie. Nicht zuletzt sollte auch eine flexible und zukunftsfähige Datenbank erstellt werden, die auch im Verlauf weiter verwendet und ggf. in multizentrischen Untersuchungen ausgebaut werden kann.

Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenselektion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohorten-Studie. Es wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der wöchentlichen Spezialsprechstunde für Nierentumore der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster mit einer TT behandelt wurden. Zur Identifizierung der Patienten wurde zunächst eine bereits bestehende Datenbank (74) ausgewertet, entsprechend der Anforderungen der aktuellen Arbeit komplett umstrukturiert und um weitere Patienten und Variablen ergänzt, die aus Akten, Arztbriefen sowie einem teils telefonischen, teils schriftlichen Follow-Up kamen. Hierdurch konnten wir insbesondere ein gutes Follow-Up über das Überleben der von uns behandelten Patienten bekommen, wobei gerade bei den Aussagen der behandelnden niedergelassenen Kollegen über den Todeszeitpunkt immer eine gewisse Unsicherheit über das genaue Datum des Todes bleibt. Da die bisherige Datenbank nur Patienten umfasste, die von Anfang 2006 bis Ende 2009 behandelt wurden, wurde das Terminbuch unserer Nierentumorsprechstunde vom 05.01.2009 bis zum 01.06.2012 komplett ausgewertet. So konnten insgesamt 422 individuelle Patienten identifiziert werden, wobei nach Aktendurchsicht 158 dem Einschlusskriterium für diese Studie entsprachen. 83 dieser Patienten waren in der bestehenden Datenbank bereits eingeschlossen. Die 264 nicht aufgenommenen Patienten lassen sich größtenteils aufteilen in Patienten, die zur regelmäßigen Kontrolle nach stattgehabter Immuntherapie in unsere Sprechstunde kommen, einem best supportive care-Therapiekonzept zugeordnet werden können, die einer Metastasenchirurgie zugeführt wurden oder Patienten, die zur operativen Primärtherapie vorstellig wurden.

2.2 Aufbau der Datenbank

Die Datenbank ist in MS Excel angelegt worden. Sie besteht aus mehreren Datenblättern, wobei die Rohdaten in einem einzigen Datenblatt („Gesamttabelle“) eingetragen sind, die weiteren Datenblätter dienen zum Großteil für frühe Testberechnungen. Zur Übertragung in SPSS dienen zwei weitere Datenblätter, wobei in das erste Datenblatt („SPSS_transform“) relevante Ausschnitte aus der Grundtabelle per Formel kopiert werden und in das zweite Datenblatt (SPSS0004) dann diese Daten als Rohwerte übertragen werden, um sie von dort aus problemlos nach SPSS übernehmen zu können.

Die Rohdatentabelle wiederum ist derart aufgebaut, dass jede Zeile einem Patienten entspricht und die entsprechenden Daten in Spalten eingetragen sind. Erläuterungen zum Inhalt der einzelnen Spalten finden sich wo nötig in der ersten Zeile jeder Spalte als Kommentar (z.B. Erläuterungen für die Datencodierung wie 0=Sorafenib).

Für jeden Datensatz wurden folgende Grunddaten erhoben: Nachname, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Zeitpunkt der Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms, Todesdatum und Informationsquelle des Todesdatums (soweit zutreffend), Nephrektomie (ja/nein), bis zu 3 mal Art, Datum und Seite einer eventuellen histologischen Sicherung oder operativen Therapie (Punktion/Metastasenresektion/Tumornephrektomie/partielle Nephrektomie/keine Sicherung), histologischer Subtyp, TNM-Stadium, Fuhrman-Grading, R-Status, sowie lymphovaskuläre und vaskuläre Infiltration.

Nachfolgend wurden alle systemischen Therapien in der durchgeführten Reihenfolge (1st-line, 2nd-line usw.) blockweise mit den notwendigen Daten erfasst. Dabei folgen in jeder Linie aufeinander die Art der Therapie (ILIF, Interferon Mono, Vinblastin, Tamoxifen, Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab, Temsirolimus, Everolimus, Pazopanib oder keine Therapie mehr/best supportive care), das Datum des Beginns und Ende der Therapie, der Grund für den Abbruch der Therapie (Progress, Nebenwirkungen, komplette Remission, Therapiepause bei stable disease oder Abbruch aus anderem Grund), Ca-, LDH- und Hb-Wert vor Beginn der Therapie, nach Möglichkeit mit genauem Datum der Erhebung und zudem der ECOG vor Beginn der Therapie.

Aus den Rohdaten wurden dann weitere Daten berechnet: Alter des Patienten bei Tod, Tod (ja/nein), Datum des letzten Follow-Up (bei Tod des Patienten wurde der Todeszeitpunkt gewählt) und metastasiert (ja/nein).

In jedem Therapieblock wurden nach Möglichkeit Alter des Patienten zum Beginn der Therapie, Dauer der Therapie, Zeit von Diagnosestellung bis Therapiebeginn sowie Einteilung nach MSKCC-Kriterien berechnet.

Dabei wurden die kompletten Daten nur für die erste TT bei jedem Patienten erhoben, bei vorangegangenen Therapien (z.B. ILIF) oder nachfolgenden TTs wurden hauptsächlich Art, Beginn und Ende der Therapie erfasst.

Da durch diese Erfassung sämtlicher Therapielinien bei allen Patienten nicht alle ersten TT direkt untereinander stehen sind die Daten so nicht direkt in SPSS übertragbar und auswertbar. Aus diesem Grunde folgen am Ende der Therapieblöcke (nach dem Block zur 8. Linie) Formeln, die aus den vorherigen Spalten die Daten für die jeweils erste TT herausuchen, so dass dort diese Daten direkt untereinander stehen. Ebenfalls korrekt untereinander stehend werden die wichtigsten Daten der letzten Vortherapie (falls zutreffend) in einen Block hintereinkopiert. Zudem findet sich hier ein Überblicksblock, der den Therapieverlauf jedes einzelnen Patienten in schnell lesbarer codierter Form darstellt (z.B. 1st line: ILIF, 2nd line: Sutent, 3rd line: Sorafenib, 4th line: best supportive care). Zudem wird hier die Anzahl der Folgetherapien berechnet und im schnellen Überblick angegeben, ob ein Patient irgendwann einmal vor Beginn der TT ILIF erhalten hat. Des Weiteren werden hier die Abstände zwischen Ende der Vortherapie und Beginn der nächsten Linie berechnet (z.B. Ende der ersten Therapielinie – Anfang der zweiten Therapielinie).

Neben diesen relevanten Feldern finden sich noch einige weitere Datenspalten, die teilweise ausgeblendet sind. Dies sind einerseits Hilfsspalten, die im Rahmen der Erstellung der Datenbank notwendig waren (z.B. um festzuhalten, ob noch Daten einzupflegen sind oder aus welchen Informationsquellen z.B. eine Originalhistologie noch zu bekommen wäre) oder in welchen z.B. die Plausibilität der eingegebenen Daten geprüft wird (liegt z.B. das Anfangsdatum der zweiten Therapielinie vor dem Enddatum der ersten Therapielinie wurde eine Fehlermeldung generiert). Andererseits finden sich Datensätze aus der dieser Datenbank zugrundeliegenden Datenbank, die im Rahmen dieser Auswertung nicht mehr verwendet werden.

Unterhalb der beschriebenen relevanten Patientendatensätze finden sich noch die weiteren Patienten aufgeführt, die sich zwar irgendwann mal in unserer Sprechstunde vorstellten, die aber keine TT erhielten. Diese Daten tragen zur weiteren Auswertung nicht bei.

2.3 Statistik

Die erhobenen Rohdaten wurden zunächst wie oben beschrieben in Microsoft Excel 2010 eingetragen und eventuelle Berechnungen und Filterungen anhand selbst erstellter Formeln dort durchgeführt. Nachfolgend wurden die zur Auswertung benötigten und in ein passendes Format verbrachten Daten zur weiteren statistischen Auswertung in IBM SPSS Statistics Version 21.0.0.0 übertragen.

Für nominale Variablen wurde nach Möglichkeit der exakte Test nach Fisher genommen, ansonsten χ^2 nach Pearson. Für metrische Daten wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Der log-rank Test diente zur Unterscheidung von zwei oder mehr Variablen die mit dem Überleben assoziiert waren. Als signifikant wurde $p < 0,05$ angenommen.

Ergebnisse

3.1 Patientendaten

3.1.1 Basischarakteristika des Gesamtkollektivs

Insgesamt konnten Daten von 158 Patienten in die statistische Auswertung einfließen. Knapp 2/3 dieser Patienten waren Männer, 1/3 Frauen. Bei dem größten Teil (84,8%) der Patienten war eine zytoreduktive operative Therapie des Primärtumors erfolgt, bei den restlichen Patienten war die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms meist auf Grund einer Biopsie oder einer Metastasektomie erfolgt (12,7%). Von 10 Patienten (6,4%) war auch nach längeren Nachforschungen kein histologischer Subtypus mehr zu eruieren. Vier Patienten (2,5%) wurden zudem auf Grund ihres eindeutigen klinischen Bildes ohne, bzw. ohne aussagekräftige histologische Sicherung therapiert. Den Angaben zu den T-Stadien lag bei den nephrektomierten Patienten die Aussage des histologischen Berichtes des Operationsresektates zu Grunde, bei den nicht nephrektomierten Patienten handelt es sich um radiologisch erhobene Befunde. Dem Stadium T1 lassen sich 27,2%, dem Stadium T2 16,5% zuordnen. 42,4% der Patienten hatten einen Tumor im Stadium T3 und 9,5% im Stadium T4. Bei 4,4% der Patienten ließ sich das Tumorstadium nicht mehr eruieren. 48,7% der Patienten war bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung metastasiert. 31,6% der Patienten hatte in der Vorgeschichte irgendwann einmal eine Immuntherapie erhalten, die restlichen 68,4% waren medikamentös therapienaiv. 24,7% der Patienten waren vor Beginn der TT der guten Prognosegruppe zuzuordnen, 58,2% der Patienten der intermediären und 8,9% der ungünstigen Prognosegruppe. Von 8,2% der Patienten lagen nicht ausreichend Informationen über Risikofaktoren vor, so dass eine Eingruppierung entsprechend der MSKCC-Kriterien nicht mit letzter Sicherheit vorgenommen werden konnte. Als erste TT wurde bei über der Hälfte der Patienten Sunitinib eingesetzt, danach folgen Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab, Temsirolimus und Everolimus. Für 51,9% der Patienten war die erste TT auch der letzte medikamentöse Therapieversuch, der Rest der Patienten hat noch mindestens eine Folgetherapie erhalten. Der Altersmedian zu Beginn der TT in unserem Kollektiv lag bei 64 Jahren, der jüngste Patient war 30 Jahre alt, der älteste 85 Jahre. Der Median der Dauer der Therapie lag bei 163 Tagen, die

minimale Therapiedauer lag bei 1 Tag, die maximale bei 2134 Tagen. Der Median des Zeitraums vom Beginn der ersten TT bis zum maximalen Follow-Up lag bei 362 Tagen, das minimale Follow-Up bei 24, das maximale bei 2176 Tagen. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tab.4.

		N	%
Geschlecht	weiblich	52	32,9
	männlich	106	67,1
Zytoreduktive Operation des Primärtumors	Keine zytoreduktive Operation durchgeführt	24	15,2
	Zytoreduktive Operation durchgeführt	134	84,8
Histologischer Subtypus	Klarzeller	129	81,6
	Papillär	13	8,2
	Chromophob	2	1,3
	keine histologische Sicherung erfolgt	4	2,5
	sonstige	10	6,3
T-Stadium	T1	43	27,2
	T2	26	16,5
	T3	67	42,4
	T4	15	9,5
	unbekannt	7	4,4
Initiale Metastasierung	initial nicht metastasiert	81	51,3
	initial metastasiert	77	48,7
Immuntherapie in der Vorgeschichte	Keine Immuntherapie in der Vorgeschichte	108	68,4
	Immuntherapie in der Vorgeschichte	50	31,6
Prognosegruppe nach MSKCC	good prognosis	39	24,7
	intermediate prognosis	92	58,2
	poor prognosis	14	8,9
	MSKCC nicht zu berechnen	13	8,2
Erste Targeted Therapy	Sunitinib	88	55,7
	Sorafenib	35	22,2
	Pazopanib	13	8,2
	Bevacizumab	10	6,3
	Temsirolimus	10	6,3
	Everolimus	2	1,3
Anzahl der Folgetherapien	0	82	51,9
	1	50	31,6
	2	17	10,8
	3	8	5,1
	4	1	0,6
Alter zu Beginn der ersten TT, Median (Range)		64 (30-84)	
Dauer der ersten TT, Median (Range)		163 (1-2134)	
Zeit vom Beginn der ersten TT bis zum max. FU, Median (Range)		362 (24-2176)	

Tab. 4: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs

3.1.2 Basischarakteristika, stratifiziert nach vorheriger Immuntherapie

Die Basischarakteristika wurden auch entsprechend einer irgendwann im Vorfeld durchgeführten oder nicht durchgeführten Immuntherapie stratifiziert. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengefasst. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden sich im Anteil der zytoreduktiv operierten Patienten (96% vs. 79,6%, $p=0,008$), bei der Prognoseeinteilung nach MSKCC-Kriterien vor Beginn der Therapie ($p=0,016$), der Auswahl des eingesetzten Medikaments ($p=0,000$), der Anzahl der Folgetherapien ($p=0,001$), des Alters zu Beginn der Therapie (62 vs. 66 Jahre, $p=0,033$) und des Follow-Ups (589 vs. 320 Tage, $p=0,004$).

Nicht signifikante Unterschiede finden sich in der Geschlechterverteilung (männlich 72% vs. 64,8%, $p=0,467$), bei den histologischen Subtypen ($p=0,397$), dem T-Stadium ($p=0,199$), dem initialen Metastasierungsstatus (metastasiert 48% vs. 49,1%, $p=1,000$) sowie der Dauer der ersten TT (164 vs. 162 Tage, $p=0,132$).

		Keine Immuntherapie		Immuntherapie		in der p*
		in der Vorgeschichte		Vorgeschichte		
		N	%	N	%	
Geschlecht	weiblich	38	35,2	14	28,0	0,467
	männlich	70	64,8	36	72,0	
Zytoreduktive Operation	Keine zytoreduktive Operation	22	20,4	2	4,0	0,008
	Zytoreduktive Operation	86	79,6	48	96,0	
Histologischer Subtypus	Klarzeller	89	82,4	40	80,0	0,397
	Papillär	8	7,4	5	10,0	
	Chromophob	2	1,9	0	0,0	
	keine histologische Sicherung erfolgt	4	3,7	0	0,0	
	sonstige	5	4,6	5	10,0	
T-Stadium	T1	27	25,0	16	32,0	0,199
	T2	16	14,8	10	20,0	
	T3	47	43,5	20	40,0	
	T4	14	13,0	1	2,0	
	unbekannt	4	3,7	3	6,0	
Initiale Metastasierung	initial nicht metastasiert	55	50,9	26	52,0	1,000
	initial metastasiert	53	49,1	24	48,0	
Prognosegruppe nach MSKCC	good prognosis	24	22,2	15	30,0	0,016
	intermediate prognosis	64	59,3	28	56,0	
	poor prognosis	14	13,0	0	0,0	
	MSKCC nicht zu berechnen	6	5,6	7	14,0	
Erste Targeted Therapy	Sunitinib	68	63,0	20	40,0	0,000
	Sorafenib	6	5,6	29	58,0	
	Pazopanib	13	12,0	0	0,0	
	Bevacizumab	9	8,3	1	2,0	
	Temsirolimus	10	9,3	0	0,0	
	Everolimus	2	1,9	0	0,0	
Anzahl der Folgetherapien	0	67	62,0	15	30,0	0,001
	1	27	25,0	23	46,0	
	2	10	9,3	7	14,0	
	3	3	2,8	5	10,0	
	4	1	0,9	0	0,0	
Alter zu Beginn der ersten TT, Median (Range)		66 (30-84)		62 (35-75)		0,033
Dauer der ersten TT, Median (Range)		162 (1-1520)		164 (14-2134)		0,132
Zeit vom Beginn der ersten TT bis zum max. FU, Median (Range)		320 (24-1960)		589 (65-2176)		0,004

*Für nominal verteilte Daten nach Möglichkeit exakter Test nach Fisher, sonst χ^2 nach Pearson, für metrisch verteilte Daten Mann-Whitney-Test

Tab. 5: Basischarakteristika, stratifiziert nach vorheriger Immuntherapie

3.1.3 Basischarakteristika, stratifiziert nach zytoreduktiver Therapie

Gleichfalls wurde auch entsprechend einer durchgeführten oder nicht durchgeführten zytoreduktiven Therapie des Primärtumors stratifiziert. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengefasst. Hier finden sich signifikante Unterschiede im histologischen Subtypus ($p < 0,0001$), dem T-Stadium ($p < 0,0001$), der initialen Metastasierung (metastasiert 41% vs. 91,7%, $p < 0,0001$), der Prognosegruppe ($p < 0,0001$) und dem Follow-Up (393 vs. 167 Tage, $p < 0,0001$).

Nicht signifikant unterschiedlich sind die Geschlechterzusammenstellung (männlich 70,1% vs. 50%, $p = 0,062$), die Auswahl der ersten TT ($p = 0,209$), die Anzahl der Folgetherapien ($p = 0,571$), sowie die Altersverteilung vor Beginn der ersten TT (65 vs. 63 Jahre, $p = 0,178$).

		Keine zytoreduktive Operation		Zytoreduktive Operation durchgeführt		p*
		N	%	N	%	
Geschlecht	weiblich	12	50,0	40	29,9	0,062
	männlich	12	50,0	94	70,1	
Histologischer Subtypus	Klarzeller	12	50,0	117	87,3	0,000
	Papillär	2	8,3	11	8,2	
	Chromophob	1	4,2	1	0,7	
	keine histologische Sicherung erfolgt	4	16,7	0	0,0	
	sonstige	5	20,8	5	3,7	
T-Stadium	T1	1	4,2	42	31,3	0,000
	T2	4	16,7	22	16,4	
	T3	6	25,0	61	45,5	
	T4	12	50,0	3	2,2	
	unbekannt	1	4,2	6	4,5	
Initiale Metastasierung	initial nicht metastasiert	2	8,3	79	59,0	0,000
	initial metastasiert	22	91,7	55	41,0	
Immuntherapie in der Vorgeschichte	Keine Immuntherapie	22	91,7	86	64,2	0,008
	Immuntherapie in der Vorgeschichte	2	8,3	48	35,8	
Prognosegruppe nach MSKCC	good prognosis	0	0,0	39	29,1	0,000
	intermediate prognosis	13	54,2	79	59,0	
	poor prognosis	11	45,8	3	2,2	
Erste Targeted Therapy	MSKCC nicht zu berechnen	0	0,0	13	9,7	0,209
	Sunitinib	15	62,5	73	54,5	
	Sorafenib	4	16,7	31	23,1	
	Pazopanib	1	4,2	12	9,0	
	Bevacizumab	0	0,0	10	7,5	
	Temsirolimus	4	16,7	6	4,5	
Anzahl der Folgetherapien	Everolimus	0	0,0	2	1,5	0,571
	0	15	62,5	67	50,0	
	1	8	33,3	42	31,3	
	2	1	4,2	16	11,9	
	3	0	0,0	8	6,0	
	4	0	0,0	1	0,7	
Alter zu Beginn der ersten TT, Median (Range)		63 (35-74)		65 (30-84)		0,178
Dauer der ersten TT, Median (Range)		84 (1-469)		174 (1-2134)		0,013
Zeit vom Beginn der ersten TT bis zum max. FU, Median (Range)		167 (24-1308)		393 (53-2176)		0,000

*Für nominal verteilte Daten nach Möglichkeit exakter Test nach Fisher, sonst χ^2 nach Pearson, für metrisch verteilte Daten Mann-Whitney-Test

Tab. 6: Basischarakteristika, stratifiziert nach zytoreduktiver Therapie

3.1.4 Follow-Up

Unsere Patienten hatten ein Follow-Up zwischen minimal 24 und maximal 2176 Tagen, mit einem Median von 362 Tagen und einem Mittelwert von 566,49 Tagen. Von unseren 158 Patienten wissen wir von 111 Patienten, dass sie sicher verstorben sind. Von 109 dieser Patienten wissen wir das Todesdatum, von 2 Patienten wissen wir auf Grund der Aussage der sie damals behandelnden Kollegen unserer Klinik, dass sie verstorben sind, kennen allerdings kein ausreichend genaues Todesdatum. Von den 46 noch lebenden Patienten liegt das letzte Follow-Up zum Auswertungszeitpunkt weniger als 180 Tage zurück, von einer Patientin ist uns nicht bekannt, ob sie noch lebt. Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 8.

	Tage
Minimum	24
Maximum	2176
Mittelwert	566,49
Median	362
Verstorben	
Ja	111
Nein	46
Unbekannt	1

Tab. 7: Follow-Up

3.2 Überlebenskurven

3.2.1 Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorheriger Immuntherapie

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Immuntherapie in der Vorgeschichte	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Keine Immuntherapie in der Vorgeschichte durchgeführt	728,750	72,805	586,053	871,448	554,000	89,791	378,010	729,990
Immuntherapie in der Vorgeschichte wurde durchgeführt	784,220	90,193	607,441	960,999	572,000	101,352	373,350	770,650
Gesamt	757,439	59,564	640,693	874,184	556,000	69,967	418,864	693,136

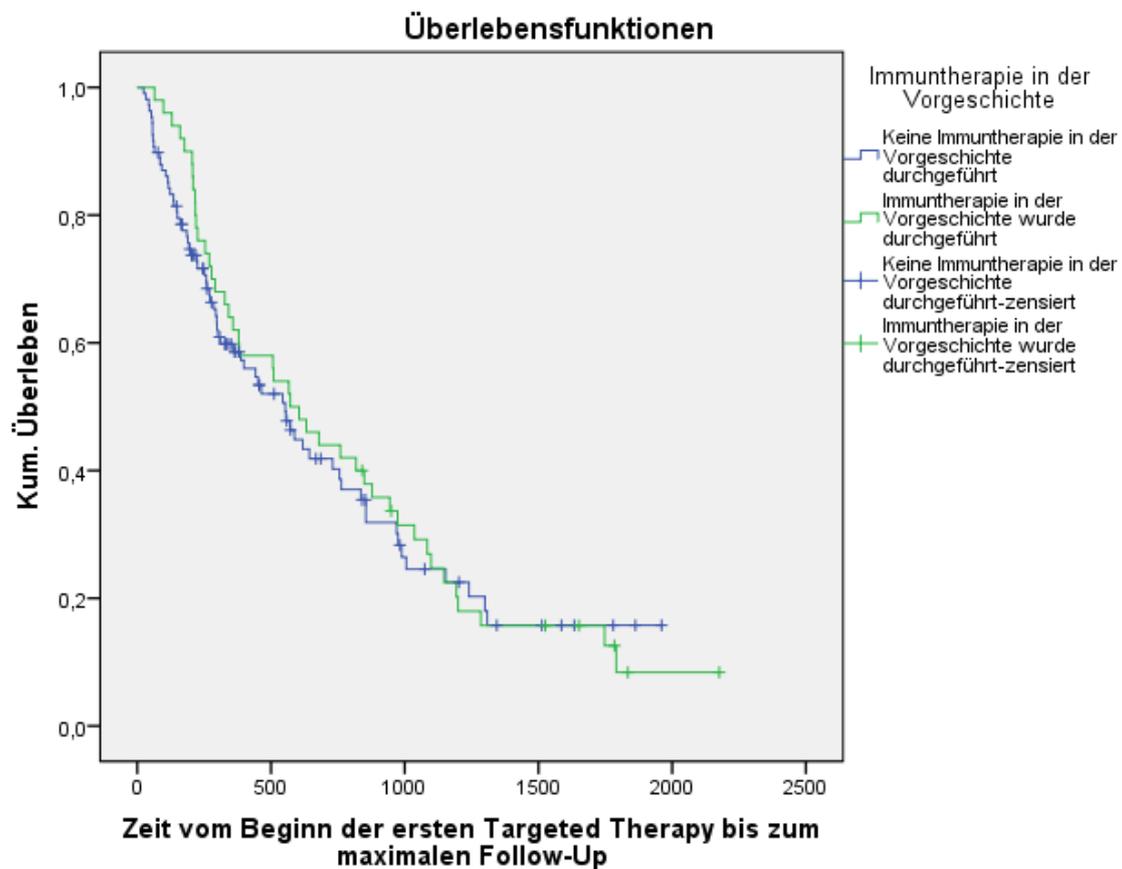


Abb. 1: Log-rank 0,745

3.2.2 Gesamtüberleben, stratifiziert nach zytoreduktiver Therapie

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Zytoreduktive Operation	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
Keine zytoreduktive Operation durchgeführt	324,566	76,561	174,505	474,626	169,000	40,041	90,521	247,479
Zytoreduktive Operation durchgeführt	836,348	66,570	705,872	966,825	632,000	85,859	463,716	800,284
Gesamt	757,439	59,564	640,693	874,184	556,000	69,967	418,864	693,136

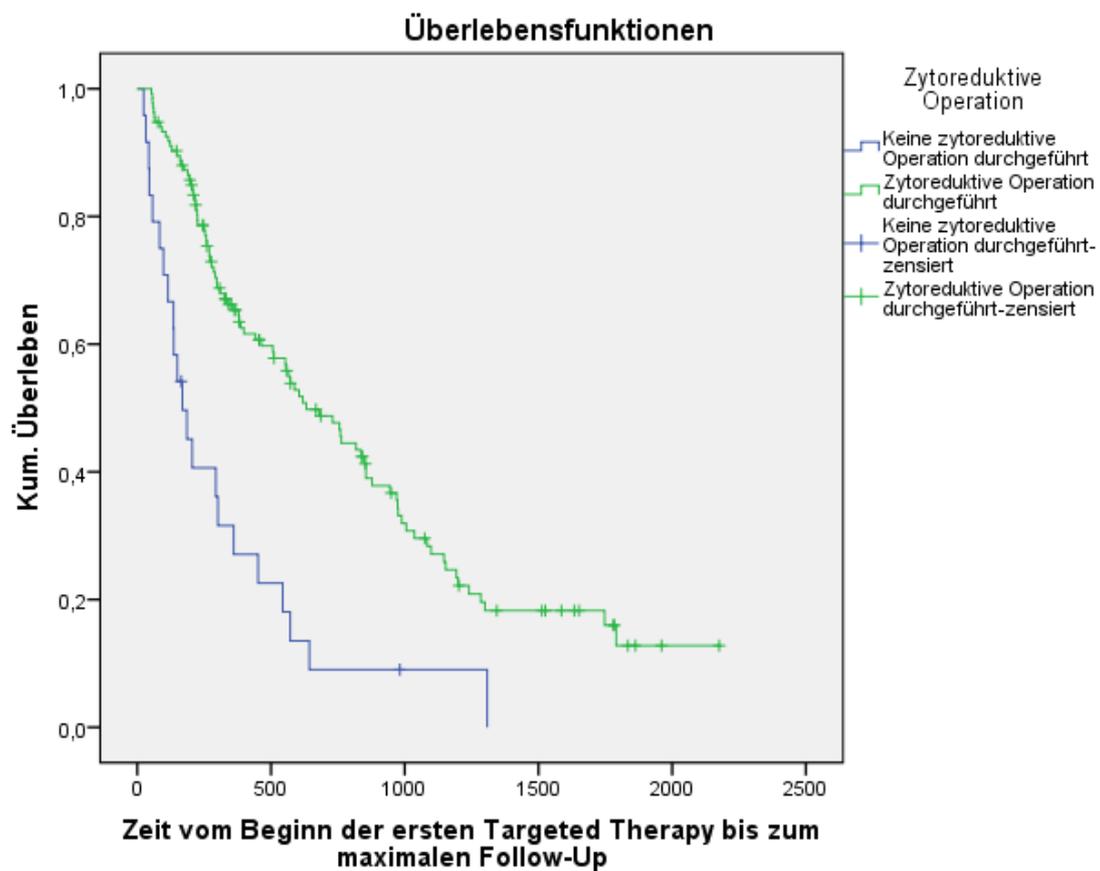


Abb.2: Log-rank <0,0001

Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Vergleich der Basischarakteristika nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener Immuntherapie

Bei der Betrachtung der Basischarakteristika dieser beiden Patientengruppen finden sich einige signifikante Unterschiede. Einige dieser Unterschiede lassen sich darauf zurückzuführen, dass Patienten mit vorangegangener Immuntherapie eher in der ersten Hälfte unseres Beobachtungszeitraumes mit einer TT begonnen haben, da nach Einführung der neuen Substanzen kaum noch Immuntherapien durchgeführt wurden. So erklärt sich, dass das mediane Follow-Up bei den mit Immuntherapie vortherapierten Patienten fast doppelt so lang und signifikant unterschiedlich ist (320 vs. 589 Tage, $p=0,004$).

Bei der Betrachtung der MSKCC-Einteilung in den beiden Gruppen fällt auf, dass der Anteil an Patienten mit guter und intermediärer Prognose recht ähnlich erscheint, dass aber trotzdem die Gesamtverteilung signifikant unterschiedlich ist ($p=0,016$). Für den signifikanten Unterschied muss folglich der unterschiedliche Anteil an Patienten mit ungünstiger Prognosegruppe und fehlender MSKCC-Einteilung hauptverantwortlich sein. Der Anteil an fehlender MSKCC-Einteilung ist bei der Immuntherapie-Gruppe mit 14,0% vs. 5,6% höher, dies erklärt sich dadurch, dass es bei den länger zurückliegenden Therapiestarts schwieriger war, die notwendigen Daten über die Risikofaktoren zur Berechnung der Prognosegruppe zu erhalten. Der Grund für das Fehlen von Patienten mit ungünstiger Prognose nach MSKCC in der Immuntherapiegruppe könnte sich dadurch erklären, dass diese Patienten bei bereits durchgeführter systemischer Therapie auf Grund eines metastasierten Tumorleidens unter häufigerer, insbesondere bildgebender Kontrolle standen und deswegen eine Therapieeinleitung noch vor Auftreten klinischer Symptome bei nur bildgebendem Metastasennachweis erfolgte.

Der größere Anteil von Patienten mit ungünstiger Prognose in der Gruppe der nicht immuntherapierten Patienten erklärt auch den signifikant verminderten Anteil an

Patienten mit zytoreduktiver Operation. 11 der 14 Patienten mit ungünstiger Prognose waren gleichzeitig entweder initial metastasiert und/oder hatten ein lokal ausgedehntes Tumorwachstum, weswegen keine zytoreduktive Therapie erfolgte. Ein Unterschied in der Indikationsstellung zur zytoreduktiven Therapie in der Ära der TT ist an unserer Klinik somit trotz des zunächst signifikanten Unterschiedes nicht zu konstatieren.

Ein eher geringer, aber signifikanter Unterschied findet sich in der Altersverteilung, die nicht immuntherapierten Patienten waren im Median etwas älter (62 vs. 66 Jahre, $p=0,033$).

Ein erheblicher und signifikanter Unterschied ($p=0,001$) findet sich in der Anzahl der Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben. Eine Erklärung hierfür könnte einerseits der höhere Anteil älterer Patienten, andererseits der geringere Anteil an Patienten mit guter Prognose bei den nicht immuntherapierten Patienten sein.

Die signifikant unterschiedliche Auswahl der ersten TT ist zunächst einmal begründet durch den unterschiedlichen Zulassungszeitpunkt und -status bzw. die Studienlage. So ist Sorafenib in Deutschland zugelassen entweder für Patienten, die zuvor eine Immuntherapie erhalten haben oder die für eine Immuntherapie nicht geeignet sind. Sunitinib ist dagegen zugelassen als First-Line-Medikament auch ohne vorangegangene Immuntherapie. Dies erklärt den hohen Anteil an immuntherapierten Patienten, die als erste TT Sorafenib erhalten haben. Zum anderen sind die weiteren verfügbaren Medikamente später als Sunitinib und Sorafenib zugelassen worden, so dass die meist zu einem frühen Zeitpunkt einer TT zugeführten immuntherapierten Patienten für eine initiale Therapie mit den anderen Medikamenten nicht in Frage kamen. Außerdem ist bedingt durch das Fehlen von Patienten mit einer ungünstigen Prognose in dieser Gruppe der Einsatz von Temsirolimus (46), welches nur für Patienten mit einer ungünstigen Prognose zugelassen ist, nicht vorgekommen.

4.1.2 Vergleich der Überlebenskurve nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener Immuntherapie

Bei der Betrachtung dieser beiden Überlebenskurven zeigt sich ein gleichartiger Verlauf (log-rank 0,795), beide Gruppen haben also einen ähnlich guten Verlauf. Unterstützt wird dieses Ergebnis auch dadurch, dass der Median der Therapiedauer in beiden Gruppen fast gleich und nicht signifikant unterschiedlich ist. Nun wäre eventuell auf Grund der, wie oben beschrieben, eigentlich tendenziell eher einer günstigeren Prognose zuzuordnenden immuntherapierten Patienten ein besseres Abschneiden dieser Patienten zu erwarten. Hierfür könnten noch weitere, nicht darstellbare Einflussfaktoren, wie z.B. ein besseres Therapiemanagement (26) der später ihre Therapie begonnen habenden, nicht immuntherapierten Patienten durch mehr Erfahrung mit den neuen Substanzen verantwortlich sein, was wiederum eine längere Therapie und womöglich ein besseres Ansprechen auch der Patienten in einem schlechteren Zustand ermöglicht haben könnte. Insgesamt haben aber unsere vorher immuntherapierten Patienten ähnlich gut auf die TT angesprochen, wie die therapienaiven Patienten.

4.1.3 Vergleich der Basischarakteristika nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener zytoreduktiver operativer Therapie

Bei der Betrachtung der Basischarakteristika dieser beiden Gruppen zeigen sich in den meisten Variablen deutliche Verteilungsunterschiede. Die nicht zytoreduktiv operierten Patienten waren signifikant häufiger einem höheren T-Stadium zuzuordnen ($p < 0,0001$), signifikant häufiger initial metastasiert ($p < 0,0001$) und signifikant häufiger einer intermediären oder ungünstigen Prognose zuzuordnen ($p < 0,0001$). Diese drei Charakterisierungen waren die Hauptgründe, warum die Patienten einer zytoreduktiven Therapie nicht zugeführt werden konnten, wodurch sich dieser Unterschied erklärt und die klinische Entscheidungsfindung einen direkten Niederschlag in den Daten findet.

Durch die fehlende Operation war die Verteilung des histologischen Subtypus signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$), was sich auf den deutlich größeren Anteil einer nicht eindeutigen oder nicht gesicherten Histologie zurückführen lässt.

Die Therapiedauer war signifikant unterschiedlich (84 vs. 174 Tage, $p=0,013$), ebenso wie das maximale Follow-Up (167 vs. 393 Tage, $p<0,0001$). Die Unterschiede erklären sich wohl vor allem durch das fortgeschrittenere Tumorleiden, was durch den schlechteren Zustand der Patienten und den früheren Tod zu einer kürzeren Therapiedauer und einem kürzeren Beobachtungszeitraum führt.

Signifikant größer war der Anteil der zuvor immuntherapierten Patienten bei den zytoreduktiv operierten Patienten ($p=0,008$). Am ehesten ist wohl davon auszugehen, dass Patienten, die ohne zytoreduktive Therapie einer Immuntherapie zugeführt worden, auf Grund des lokal fortgeschrittenen oder systemisch ausgedehnten Tumorleidens nicht operiert wurden und aus dem gleichen Grunde auch nicht lang genug überlebt haben, um die Ära der TT mizuerleben.

Ein nicht signifikanter Unterschied findet sich in der Geschlechterverteilung, auch wenn hier zumindest ein etwas höherer Anteil an Frauen bei den nicht zytoreduktiv behandelten Patienten anzunehmen ist (50%:29,9%, $p=0,062$).

Eindeutig nicht signifikant unterschiedlich ist die Verteilung in der Auswahl der ersten TT ($p=0,209$) und des Alters zu Beginn der ersten TT ($p=0,178$).

Etwas verwundern lässt der nicht signifikante Unterschied in der Anzahl der Folgetherapien ($p=0,571$). Auf Grund der ungünstigeren Charakteristika der Gruppe der nicht zytoreduktiv operierten Patienten würde man wohl eher eine geringere Anzahl an Folgetherapien erwarten. Erklären könnte dies einerseits der recht hohe Anteil an Patienten in beiden Gruppen, die keine Folgetherapie (62,5% und 50%) oder eine Folgetherapie (33,3% und 31,3%) bekommen haben und somit einen Großteil der Gesamtverteilung ausmachen. Hierfür spricht, dass von den nicht zytoreduktiv operierten Patienten nur 4,2% 2 Folgetherapie oder mehr erhalten haben, von den zytoreduktiv operierten Patienten aber immerhin 18,6%. Andererseits kann hierfür die eventuell nur kürzere Dauer der Folgetherapien in der Gruppe der nicht zytoreduktiv operierten Patienten ursächlich sein, wofür die deutlich geringere Dauer der ersten TT und des Gesamtbeobachtungszeitraumes spricht. Die Patienten hätten also auf Grund eines zu

vermutenden schlechteren Ansprechens auf die jeweilige Therapie schneller die mögliche Therapiesequenz durchlaufen.

4.1.4 Vergleich der Überlebenskurve nach vorangegangener bzw. nicht vorangegangener zytoreduktiver operativer Therapie

Es zeigt sich hier ein eindeutiger Überlebensvorteil für die zytoreduktiv operierten Patienten. Allerdings muss dieser Vorteil unter dem Vorbehalt der bereits unter 4.1.3 diskutierten Voraussetzungen der Patienten kritisch betrachtet werden. Die nicht zytoreduktiv operierten Patienten waren signifikant häufiger einer ungünstigen Prognosegruppe zuzuordnen und wurden auf Grund ihrer Primärtumorausdehnung oder ihrer Metastasenlast nicht einer operativen Therapie zugeführt, wie es sonst dem aktuellen therapeutischen Standard entspricht.

4.2 Wert der zytoreduktiven Therapie in der Ära der TT und Implikationen unserer Ergebnisse hierfür

Der Wert der zytoreduktiven Therapie war lange Zeit umstritten, Klarheit brachten erst zwei Studien von Flanigan und Mickisch, deren Ergebnisse 2001 veröffentlicht wurden, die auch im Langzeit-Follow-Up einen eindeutigen Überlebensvorteil für Patienten mit durchgeführter zytoreduktiver Nephrektomie zeigten, wobei der Großteil der profitierenden Patienten einer günstigen Prognosegruppe zuzuordnen waren (36,37,50,57). Da es sich hierbei jedoch um Studien handelte, die zu Zeiten der Immuntherapie-Ära aufgelegt wurden und in denen die Kontrollgruppe folglich als systemische Therapie eine Immuntherapie bekommen hat, ist der Wert der Zytoreduktion im Zeitalter der TT wieder nicht eindeutig festzusetzen, da direkte Vergleichsstudien noch ausstehen und somit nur retrospektive Daten vorliegen.

Diese zeigen, dass es nur selten zu einem relevanten Ansprechen des Primärtumors auf eine TT kommt (12), auch wenn in kleineren Serien ein besseres Ansprechen gezeigt wurde (88). Kommt es jedoch zu einem Ansprechen des Primärtumors auf eine TT, ist dies ein günstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patienten (13). Cava-Thromben zeigen ebenfalls kein gutes Ansprechen auf eine TT (24).

Die größte retrospektive Serie, die das Gesamtüberleben von 201 nephrektomierten mit 113 nicht nephrektomierten Patienten nach erster TT untersuchte zeigte einen Vorteil für

die nephrektomierten Patienten (22). Trotzdem wird der Wert der zytoreduktiven Operation kritisch diskutiert (34), die meisten Autoren empfehlen allerdings weiterhin eine zytoreduktive Therapie, soweit diese bei gutem Zustand des Patienten und auf Grund der Tumorkonfiguration möglich erscheint (11,18,72). Trotz dieser Empfehlungen hat der Anteil an zytoreduktiv operierten Patienten im Zeitalter der TT z.B. in den USA abgenommen (87). Umso wichtiger sind die Ergebnisse von zwei laufenden klinischen Studien zu erwarten, die CARMENA-Studie (Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy) und die SURTIME-Studie (Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer) (4,8). Bei der CARMENA-Studie handelt es sich um eine randomisierte Phase III-Studie, in der Nephrektomie + Sunitinib mit Sunitinib alleine verglichen wird. Bei der SURTIME-Studie handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte Phase III-Studien, in der Patienten entweder erst zytoreduktiv operiert werden und dann mit einer Sunitinib-Therapie beginnen oder zunächst 3 Zyklen Sunitinib erhalten, dann operiert werden und danach die Sunitinib-Therapie fortsetzen.

Beide Studien werden hoffentlich eine Klärung der Wertigkeit der Nephrektomie bei metastasierten Patienten im Zeitalter der TT bringen, wie sie 2001 die Ergebnisse von Flanigan und Mickisch brachten.

Bis diese Ergebnisse vorliegen sind aber retrospektive Untersuchungen wie die vorliegende hilfreich, da sie die Notwendigkeit der konsequenten Durchführung größer angelegter prospektiver Studien unterstreichen und in Ermangelung besserer Daten eine Implikation für die Entscheidungsfindung des Kliniklers haben, der sich bereits jetzt mit der Frage nach der besten Therapie für seine Patienten auseinandersetzt.

4.3 Aktuelle Situation in der medikamentösen Therapie des Nierenzellkarzinoms

Zusammenfassend hat sich die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in den letzten 7 Jahren deutlich gewandelt. Die Immuntherapie wird auf Grund der geringen Ansprechraten bei hoher Toxizität kaum noch angewendet. Es gibt zahlreiche oral und intravenös verfügbare Substanzen, die wir den TT zurechnen, mit geringerer Toxizität, die sowohl im Erst- als auch im Zweitliniensetting angeboten werden können. Einige weitere Substanzen befinden sich derzeit noch in klinischen

Studien. Eine Kombination der verfügbaren Substanzen kommt auf Grund des immer noch recht ausgeprägten Nebenwirkungsspektrums nicht in Frage (53). Das aktuelle Schlagwort in der medikamentösen Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist deshalb die Sequenz-Therapie (71). Hiermit meint man die sequentielle Gabe der verschiedenen TT, da ein Versagen des einen Medikamentes nicht bedeutet, dass eine andere Substanz nicht noch eine Wirkung zeigen würde. Die beste Reihenfolge im Einsatz der verfügbaren Substanzen bleibt bisher eine ungelöste Fragestellung, eventuell werden hier laufende klinische Studien wie die SWITCH- und SWITCH-II-Studie oder die RECORD-3-Studie (3,7,10) tragkräftige Ergebnisse bringen. Durch die insgesamt geringe Anzahl an Patienten, die mittlerweile häufigere Therapie auch außerhalb von Studienzentren sowie die Verfügbarkeit mehrerer Substanzen wird die Durchführung entsprechender Studien allerdings immer schwieriger.

Für den Behandler und Patient gibt es aber neben der potentiellen Wirksamkeit der Therapie noch weitere wichtige Gesichtspunkte. Gerade, da man sich in der medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms immer noch in einer prinzipiell palliativen Situation befindet, spielt die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Therapie eine immer größere Rolle in der Auswahl des Medikaments, was mittlerweile auch im Design von Studien größere Berücksichtigung findet (5,6).

Problematisch bei der TT bleibt auch heute noch die radiographische Beurteilung des Ansprechens. Die in Studien üblicherweise eingesetzten RECIST-Kriterien (29) spiegeln häufig nicht die tatsächliche Erkrankungsaktivität wider (82). In den letzten Jahren haben wir gelernt, dass die Beurteilung des Ansprechens auf eine TT beim Nierenzellkarzinom sich nicht alleine auf die Größenreduktion beschränken darf. Vielmehr muss auch z.B. eine zentrale Nekrose als Therapieansprechen oder das Wachstum einer neuen Läsion in einer alten als Therapieversagen gewertet werden (83).

Insgesamt liegt bei der TT der Fokus auf der Tumorkontrolle, so dass auch eine stabile Erkrankungssituation als Therapieerfolg gesehen werden muss und nicht zu einem vorschnellen Therapiewechsel führen sollte. Ohne Kenntnis um diese Besonderheiten ist eine Beurteilung der Therapiewirksamkeit kaum möglich und der Behandler läuft in Gefahr, durch eine Fehleinschätzung seine Therapieoptionen in einer zu schnellen Sequenz zu verspielen und damit seinem Patienten eine eigentlich noch wirksame Therapie zu schnell abzusetzen.

Nicht zuletzt bleibt festzuhalten, dass auch die wirksamste Therapie nur Wirkung zeigen kann, wenn sie vom Patienten auch eingenommen wird. Ein gutes Management der Nebenwirkungen (26) ist und bleibt deswegen essentiell um unseren Patienten ein längeres, besseres Leben zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

- (1) Statistisches Bundesamt 2010 – www.destatis.de.
- (2) Gesundheitsberichterstattung des Bundes – www.gbe-bund.de.
- (3) Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. SWITCH - A Phase III Randomized Sequential Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Sunitinib Versus Sunitinib Followed by Sorafenib in the Treatment of First-Line Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma. Online im Internet: URL: <http://dgu.clinicalsite.org/de/trial/983> [Abrufdatum: 19.06.2013]
- (4) U.S. National Institutes of Health (05.11.2012) Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME). Online im Internet: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01099423> [Abrufdatum: 01.03.2013]
- (5) U.S. National Institutes of Health (09.05.2013) Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ). Online im Internet: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00720941> [Abrufdatum: 19.06.2013]
- (6) U.S. National Institutes of Health (09.05.2013) Patient Preference Study of Pazopanib Versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer (PISCES). Online im Internet: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01064310> [Abrufdatum: 19.06.2013]
- (7) U.S. National Institutes of Health (15.05.2013) Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-line and Second-line Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RECORD-3). Online im Internet: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00903175> [Abrufdatum: 20.06.2013]
- (8) U.S. National Institutes of Health (16.11.2012) Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). Online im Internet: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00930033> [Abrufdatum: 01.03.2013]
- (9) Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. (1999) Lancet 353 (9146): 14-17
- (10) U.S. National Institutes of Health (25.04.2013) Phase III Sequential Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Pazopanib Versus Pazopanib Followed by Sorafenib in the Treatment of Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma (SWITCH-II). Online im Internet: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01613846> [Abrufdatum: 19.06.2013]
- (11) Abel EJ, Wood CG (2009) Cytoreductive nephrectomy for metastatic RCC in the era of targeted therapy. Nat.Rev.Urol. 6 (7): 375-383

- (12) Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Jonasch E, et al. (2011) Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur.Urol.* 59 (1): 10-15
- (13) Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Tamboli P, Matin SF, Wood CG (2011) Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur.Urol.* 60 (6): 1273-1279
- (14) Arcomano JP, Barnett JC, Bottone JJ (1958) Spontaneous disappearance of pulmonary metastases following nephrectomy for hypernephroma. *Am.J.Surg.* 96 (5): 703-704
- (15) Atzpodien J, Kirchner H, Hanninen EL, Deckert M, Fenner M, Poliwoda H (1993) Interleukin-2 in combination with interferon-alpha and 5-fluorouracil for metastatic renal cell cancer. *Eur.J.Cancer* 29A Suppl 5: S6-8
- (16) Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, et al. (2001) IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br.J.Cancer* 85 (8): 1130-1136
- (17) Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, et al. (2004) Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J.Clin.Oncol.* 22 (7): 1188-1194
- (18) Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, Mejean A, Mulders P, Oudard S, et al. (2010) Integrating surgery with targeted therapies for renal cell carcinoma: current evidence and ongoing trials. *Eur.Urol.* 58 (6): 819-828
- (19) Bumpus HCJ (1928) The apparent disappearance of pulmonary metastases in a case of hypernephroma following nephrectomy. *Tr. Am. A. Genito.-Urin. Surgeons* 21: 19
- (20) Campbell SC, Flanigan RC, Clark JI (2003) Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr.Treat.Options Oncol.* 4 (5): 363-372
- (21) Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. (2007) Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 110 (3): 543-550
- (22) Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, et al. (2011) The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J.Urol.* 185 (1): 60-66

- (23) Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T (2008) Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst.Rev.* (1) (1): CD001425
- (24) Cost NG, Delacroix SE, Jr, Sleeper JP, Smith PJ, Youssef RF, Chapin BF, et al. (2011) The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur.Urol.* 59 (6): 912-918
- (25) De Riese W, Goldenberg K, Allhoff E, Jonas U (1991) Spontaneous regression of metastatic renal carcinoma with long-term survival. *Br.J.Urol.* 68 (1): 98-100
- (26) Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, Sternberg C, Kirkali Z, Staehler M, et al. (2011) Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur.Urol.* 59 (4): 526-540
- (27) Dutcher JP, Logan T, Gordon M, Sosman J, Weiss G, Margolin K, et al. (2000) Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. *Clin.Cancer Res.* 6 (9): 3442-3450
- (28) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, S. 7-85
- (29) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur.J.Cancer* 45 (2): 228-247
- (30) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 356 (2): 125-134
- (31) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370 (9605): 2103-2111
- (32) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. (2009) Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J.Clin.Oncol.* 27 (20): 3312-3318
- (33) Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J.Clin.Oncol.* 28 (13): 2144-2150
- (34) Escudier B (2011) Benefit of cytoreductive nephrectomy in metastatic RCC: do we learn from retrospective studies and small prospective studies? *Ann.Oncol.* 22 (5): 995-996

- (35) Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G (2000) Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J.Sci.Am.* 6 Suppl 1: S55-7
- (36) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N.Engl.J.Med.* 345 (23): 1655-1659
- (37) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED (2004) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J.Urol.* 171 (3): 1071-1076
- (38) Frank I, Blute ML, Chevillie JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J.Urol.* 168 (6): 2395-2400
- (39) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 6 (7): 655-663
- (40) Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC (1996) Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J.Clin.Oncol.* 14 (8): 2410-2411
- (41) Gershanovich MM, Moiseyenko VM, Vorobjev AV, Kapyla H, Ellmen J, Anttila M (1997) High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 39 (6): 547-551
- (42) Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. (2005) Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J.Neurosurg.Spine* 3 (4): 288-295
- (43) Gore ME, De Mulder P (2008) Establishing the role of cytokine therapy in advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 101 (9): 1063-1070
- (44) Halperin EC, Harisiadis L (1983) The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 51 (4): 614-617
- (45) Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. (2013) External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 14 (2): 141-148
- (46) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 356 (22): 2271-2281

- (47) Joffe JK, Banks RE, Forbes MA, Hallam S, Jenkins A, Patel PM, et al. (1996) A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation. *Br.J.Urol.* 77 (5): 638-649
- (48) Kirkwood JM, Harris JE, Vera R, Sandler S, Fischer DS, Khandekar J, et al. (1985) A randomized study of low and high doses of leukocyte alpha-interferon in metastatic renal cell carcinoma: the American Cancer Society collaborative trial. *Cancer Res.* 45 (2): 863-871
- (49) Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. (1997) The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J.Pathol.* 183 (2): 131-133
- (50) Lara PN,Jr, Tangen CM, Conlon SJ, Flanigan RC, Crawford ED, Southwest Oncology Group Trial S8949 (2009) Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma: long-term results from Southwest Oncology Group Trial S8949. *J.Urol.* 181 (2): 512-6; discussion 516-7
- (51) Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, et al. (2005) A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 104 (9): 1894-1900
- (52) Lilleby W, Fossa SD (2005) Chemotherapy in metastatic renal cell cancer. *World J.Urol.* 23 (3): 175-179
- (53) European Association of Urology Guideline Group (März 2013) Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Online im Internet: URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf [Abrufdatum: 19.06.2013]
- (54) Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. (2010) EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur.Urol.* 58 (3): 398-406
- (55) Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. (2011) The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur.Urol.* 60 (4): 615-621
- (56) McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. (2005) Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 23 (1): 133-141
- (57) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 358 (9286): 966-970

- (58) Miller DC, Ruterbusch J, Colt JS, Davis FG, Linehan WM, Chow WH, et al. (2010) Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study. *J.Urol.* 184 (6): 2254-2258
- (59) Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE (1993) Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J.Clin.Oncol.* 11 (7): 1368-1375
- (60) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 17 (8): 2530-2540
- (61) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M (2002) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 20 (1): 289-296
- (62) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 356 (2): 115-124
- (63) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372 (9637): 449-456
- (64) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. (2009) Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 27 (22): 3584-3590
- (65) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116 (18): 4256-4265
- (66) Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N.Engl.J.Med.* 338 (18): 1272-1278
- (67) Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. (2002) Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann.Oncol.* 13 (9): 1460-1468
- (68) Negrier S, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, et al. (2005) Prognostic factors of response or failure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *World J.Urol.* 23 (3): 161-165

- (69) Oh WK, Manola J, George DJ, Fierman A, Fontaine-Rothe P, Morrissey S, et al. (2002) A phase II trial of interferon-alpha and toremifene in advanced renal cell cancer patients. *Cancer Invest.* 20 (2): 186-191
- (70) Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, et al. (2007) Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *J.Urol.* 177 (5): 1698-1702
- (71) Oudard S, Elaidi RT (2012) Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit. *Cancer Treat.Rev.* 38 (8): 981-987
- (72) Patard JJ, Pignot G, Escudier B, Eisen T, Bex A, Sternberg C, et al. (2011) ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. *Eur.Urol.* 60 (4): 684-690
- (73) Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, et al. (1999) Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J.Clin.Oncol.* 17 (9): 2859-2867
- (74) Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, Kopke T, Papavassilis P, Hertle L, et al. (2011) Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J.Urol.* 29 (6): 807-813
- (75) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J.Clin.Oncol.* 26 (33): 5422-5428
- (76) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J.Clin.Oncol.* 28 (13): 2137-2143
- (77) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 378 (9807): 1931-1939
- (78) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, et al. (1985) Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N.Engl.J.Med.* 313 (23): 1485-1492
- (79) Schomburg A, Kirchner H, Fenner M, Menzel T, Poliwoda H, Atzpodien J (1993) Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced renal cell carcinoma. *Eur.J.Cancer* 29A (5): 737-740

- (80) Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD (2003) Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J.Neurosurg.* 98 (2): 342-349
- (81) Slisow W, Marx G (1984) Relative value of adjuvant nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Arch.Geschwulstforsch.* 54 (6): 483-490
- (82) Smith AD, Lieber ML, Shah SN (2010) Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR Am.J.Roentgenol.* 194 (1): 157-165
- (83) Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM (2010) Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR Am.J.Roentgenol.* 194 (6): 1470-1478
- (84) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer (2010) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ, 7th. Aufl.
- (85) Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. (2005) A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J.Urol.* 173 (1): 48-51
- (86) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. (2010) Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J.Clin.Oncol.* 28 (6): 1061-1068
- (87) Tsao CK, Small AC, Kates M, Moshier EL, Wisnivesky JP, Gartrell BA, et al. (2012) Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World J.Urol.*
- (88) van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, et al. (2008) Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin.Cancer Res.* 14 (8): 2431-2436
- (89) van Herpen CM, Jansen RL, Kruit WH, Hoekman K, Groenewegen G, Osanto S, et al. (2000) Immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil for progressive metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II study. Dutch Immunotherapy Working Party. *Br.J.Cancer* 82 (4): 772-776
- (90) Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. (2001) Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J.Clin.Oncol.* 19 (6): 1649-1657



Danksagung

Ohne die Hilfe und Mitwirkung zahlreicher Personen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Deshalb gilt mein besonderer Dank:

Herrn Prof. Dr. med. Edwin Herrmann als motivierenden Betreuer dieser Arbeit, der immer ein offenes Ohr für Fragen hatte und immer ohne jeden Verzug die Arbeit Korrektur gelesen hat.

Unserer Studienschwester, Frau Barbara Thielen, die mich bei der retrospektiven Datenakquise unterstützte und auch teils nur noch sehr schwierig herauszubekommende Daten fand.

Meinen Eltern nicht nur, aber besonders dafür, dass sie mir ein Studium frei von finanziellen Sorgen ermöglichten.

Meiner Ehefrau Alexandra Papavassilis für ihre Liebe und seelische Unterstützung sowie den Freiraum, diese Arbeit schreiben zu können.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU = 5-Fluoruracil

IL-2 = Interleukin-2

INF-alpha = Interferon-Alpha

MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

TNM = Tumor, Nodes, Metastasis

TT = Targeted Therapy

UICC = Union internationale contre le cancer

WHO = World Health Organization