

# **Diplomarbeit**

**Eine monozentrische Validierung der Prognose-Gruppen in  
Analogie zur Phase-III-Studie KEYNOTE-564 bei Patient\*innen mit  
klarzelligem Nierenzellkarzinom**

eingereicht von

**Niklas Felix Fuchs**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Urologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. med. univ. Georg C. Hutterer

und

Univ.-Prof. PD Dr. med. univ. Mag. rer. nat. Martin Pichler

Graz, am 02.04.2025

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 02.04.2025

Niklas Felix Fuchs e.h.

## Danksagung

Mit der Fertigstellung dieser Diplomarbeit geht ein bedeutender Abschnitt meiner akademischen Laufbahn zu Ende. Dieser Weg war herausfordernd, lehrreich und ohne die Unterstützung vieler Menschen nicht möglich.

Mein besonderer Dank gilt **Prof. Hutterer** und **Prof. Pichler** für ihre fachliche Betreuung, wertvollen Anregungen und die Möglichkeit, an der **Universitätsklinik für Urologie Graz** unter **Prof. Ahyai** an diesem spannenden Thema zu arbeiten. Ihre Expertise und Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich im Besonderen meiner **Mama** und meinem **Papa**, meiner **Oma** und meinen **Schwestern** mit **Familie** danken, die mich über all die Jahre mit unermüdlichem Rückhalt, Motivation und Vertrauen begleitet haben. Ohne ihre Unterstützung wäre dieser Weg weitaus steiniger und beinahe unmöglich gewesen.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine **Partnerin**, die mich stets ermutigt und mir in stressigen Phasen zur Seite gestanden hat. Ihr Verständnis und ihre Geduld haben mir geholfen, diese intensive Zeit erfolgreich zu bewältigen.

Allen, die mich in irgendeiner Weise auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben, gilt mein aufrichtiger Dank.

# Zusammenfassung

## **Hintergrund:**

In der Phase-3-Studie KEYNOTE-564 zeigte die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) sowie des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu Placebo nach partieller oder radikaler Nephrektomie bei Patient\*innen mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (RCC), die ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen. Wir validierten die angewandten Risikokategorien in einer großen monozentrischen Kohorte von Patient\*innen mit klarzelligem RCC, um den möglichen Nutzen einer adjuvanten Therapie in Abhängigkeit von der Risikokategorie zu untersuchen.

## **Methoden:**

Wir analysierten retrospektiv Daten aus dem elektronischen Krankenaktensystem von 2,049 konsekutiven Patient\*innen mit nicht-metastasiertem klarzelligem RCC, die zwischen 01/1994 und 11/2018 an einem tertiären akademischen Zentrum operiert wurden. Die Patient\*innen wurden in die Risikokategorien M0, niedriges Risiko (pT1-2), eine eigene Gruppe die nicht in der KEYNOTE-564 definiert wurde, M0, intermediär-hohes Risiko, M0, hohes Risiko und M1 in Analogie zu KEYNOTE-564 stratifiziert. Das krebsspezifische Überleben (CSS), das metastasen-freie Überleben (MFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Der nicht-parametrische Log-Rank-Test wurde als Hypothesentest zur Vergleichsanalyse der Überlebensverteilungen zwischen den verschiedenen Risikokategorien für das Auftreten eines Rezidivs verwendet.

## **Ergebnisse:**

Insgesamt entwickelten sich bei 122 von 2049 Patient\*innen (6,0%) Metastasen über den Beobachtungszeitraum. In Bezug auf die Verteilung der Krankheitsrisikokategorien für ein Rezidiv wurden 1383 Patient\*innen (67,4%) als M0, niedriges Risiko, 530 (25,9%) als M0, intermediär-hohes Risiko und 14 (0,7%) als M0, hohes Risiko klassifiziert. Bezüglich CSS, MFS und OS in der

Studienkohorte betragen alle Log-Rank- $p$ -Werte  $<0,001$  und es zeigten sich deutliche Unterschiede innerhalb der Risikogruppen.

**Schlussfolgerungen:**

Die Anwendung der Risikokategorien für ein Rezidiv gemäß KEYNOTE-564 in einer großen und zeitgemäßen, monozentrischen Kohorte von chirurgisch behandelten Patient\*innen mit klarzelligem RCC zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich CSS, MFS und OS. Die Aufteilung dieser Risikogruppen zur Entscheidungsfindung aufgrund ihrer Prognose zur Durchführung einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab in einer real-life Kohorte erscheint daher sinnvoll.

# Abstract

## **Background:**

In the phase 3 trial KEYNOTE-564 adjuvant Pembrolizumab treatment demonstrated a significant improvement in disease-free- (DFS), as well as in overall survival (OS) as compared with placebo after partial or radical nephrectomy in patients with clear cell renal cell carcinoma (RCC) who were at high risk for recurrence. We validated the applied disease risk categories in a large, real-life scenario, single-center cohort of clear cell RCC patients to explore the benefit of adjuvant treatment according to risk category.

## **Methods:**

We retrospectively evaluated data from electronic hospital records of 2,049 consecutive patients with non-metastatic clear cell RCC operated between 01/1994 and 11/2018 at a single tertiary academic center. Patients were stratified into M0, low-, M0, intermediate-to-high-, M0, high-, and M1 risk categories. Cancer-specific- (CSS), metastasis-free- (MFS), and overall survival (OS) were assessed using the Kaplan-Meier method. The nonparametric log-rank test was used as hypothesis test to compare survival distributions between risk categories for recurrence.

## **Results:**

Metastases developed in 122/2,049 (6.0%) of patients. Regarding the distribution of disease risk categories for recurrence, 1,383 (67.4%) patients qualified as M0, low risk, 530 (25.9%) as M0, intermediate-to-high risk, and 14 (0.7%) as M0, high risk, respectively. Concerning CSS, MFS, and OS in the study cohort, all log-rank  $p$  values were  $<0.001$ , with clear differences between the defined risk categories.

## **Conclusions:**

The application of disease risk categories for recurrence according to KEYNOTE-564 in a large, real-life scenario, single-center cohort of surgically treated clear cell RCC patients demonstrated a statistically significant difference regarding CSS, MFS, and OS, respectively. Thus, a risk stratification according to the groups from

KEYNOTE-564 in a real-life cohort qualifies for the selection of adjuvant Pembrolizumab treatment.

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</u></b>	<b><u>2</u></b>
<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b><u>ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b><u>ABSTRACT.....</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b><u>INHALTSVERZEICHNIS.....</u></b>	
<b><u>GLOSSAR.....</u></b>	<b><u>10</u></b>
<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>TABELLENVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b><u>1.0 EINLEITUNG.....</u></b>	<b><u>14</u></b>
<b>1.1 NIERENZELLKARZINOM (RCC) .....</b>	<b>14</b>
1.1.1 DEFINITION .....	14
1.1.2. EPIDEMIOLOGIE .....	14
1.1.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE .....	16
1.1.3 SCREENING .....	18
1.1.4 PATHOLOGIE.....	18
1.1.5 TUMORSTADIEN NACH TNM.....	23
1.1.6 KLINIK .....	26
1.1.7 DIAGNOSTIK.....	27
1.1.8 DIFFERENTIALDIAGNOSEN.....	28
1.1.9 ALLGEMEINE THERAPIEOPTIONEN .....	28
1.1.10 NACHSORGE .....	30
1.1.11 PROGNOSE .....	30
<b>1.2 ADJUVANTE THERAPIE DES RCC .....</b>	<b>33</b>
1.2.1 EINLEITUNG .....	33

1.2.2	ADJUVANTE THERAPIEN IM HISTORISCHEN KONTEXT .....	33
1.2.3	ZUKUNFTSPERSPEKTIVE ADJUVANTER THERAPIEN .....	36
<b>1.3</b>	<b>PEMBROLIZUMAB ALS ADJUVANTE THERAPIE UND KEYNOTE-564-STUDIE.....</b>	<b>37</b>
1.3.1	EINLEITUNG .....	37
1.3.2	STUDIENDESIGN .....	37
1.3.3	STUDIENERGEBNISSE.....	38
1.3.4	BEDEUTUNG FÜR DIE BEHANDLUNG DES RCC .....	39
1.3.5	FOLLOW-UP ANALYSEN.....	40
<b>2.0</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN.....</u></b>	<b>42</b>
2.1	ETHIKVOTUM .....	43
<b>3.0</b>	<b><u>ERGEBNISSE.....</u></b>	<b>44</b>
3.1	NACHBEOBACHTUNGSZEIT UND METASTASIERUNGSRATE.....	44
3.2	RISIKOKATEGORIEN FÜR REZIDIVERKRANKUNGEN.....	44
3.3	ANALYSE DES ÜBERLEBENS UND ADJUVANTE THERAPIEN .....	47
3.4	INTERPRETATION DER ABBILDUNGEN.....	50
<b>4.0</b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b>51</b>
4.1	VERGLEICH MIT DER KEYNOTE-564-STUDIE.....	51
4.2	IMPLIKATIONEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS .....	53
4.3	STÄRKEN/LIMITATIONEN DER STUDIE UND FORSCHUNGSPERSPEKTIVEN.....	53
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>		<b>55</b>

## Glossar

5JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AP	alkalische Phosphatase
aRCC	fortgeschrittenes (advanced) Nierenzellkarzinom
AS	aktive Überwachung (Active Surveillance)
ASR	Standardisierte Altersrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BHD	Birt-Hogg-Dubè-Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
ccRCC	klarzelliges Nierenzellkarzinom
chRCC	chromophobes Nierenzellkarzinom
CSS	Krebsspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
DFS	krankheitsfreies Überleben
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
FDA	Food and Drug Administration (Arzneimittelbehörde USA)
FHTPS	Fumarathydratase-Tumor-Prädispositions-Syndrom
HLRCC	hereditäres Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-Syndrom
HPRCC	Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom
HR	Hazard Ratio
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IL-2	Interleukin-2
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention-to-Treat
KPS	Karnofsky Performance Status
KR	Kumulatives Risiko
LDH	Laktatdehydrogenase
MFS	Metastasenfreies Überleben
mRCC	metastasiertes Nierenzellkarzinom

MRT	Magnetresonanztomographie
NED	komplette Remission (no evidence of disease)
NOS	nicht näher bezeichnet (not otherwise specified)
OS	Gesamtüberleben
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
pRCC	papilläres Nierenzellkarzinom
RCC	Nierenzellkarzinom
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RF	Risikofaktor
RFA	Radiofrequenzablation
RKI	Robert Koch-Institut
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TNM	Tumor-Node-Metastasis
VHL	Von-Hippel-Lindau-Syndrom

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Risiko-Kategorien und deren Auswirkungen auf das Krebsspezifische Überleben (CSS) .....	48
Abbildung 2 – Risiko-Kategorien und deren Auswirkungen auf das Metastasenfreie Überleben (MFS) .....	49
Abbildung 3 – Risiko-Kategorien und deren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (OS).....	49

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - WHO-Klassifikation 2022 (2, 6, 17, 18).....	23
Tabelle 2 - TNM Klassifikation nach UICC 2017 (2, 8, 19) .....	25
Tabelle 3 - SSIGN-Score (2, 33, 35).....	31
Tabelle 4 - IMDC Score (2, 6, 36) .....	32
Tabelle 5 - Table 1 (49).....	47

# 1.0 Einleitung

## 1.1 Nierenzellkarzinom (RCC)

### 1.1.1 Definition

Das Nierenzellkarzinom (RCC) stellt ~3 % aller Krebserkrankungen weltweit dar, wobei die höchste Inzidenz in westlichen Ländern beobachtet wird. (1) Mit ~90 % ist das RCC der häufigste maligne Tumor der Niere und entsteht aus dem Epithel unterschiedlicher Abschnitte des Nephrons. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr. (2)

### 1.1.2. Epidemiologie

Global gesehen wurden im Jahr 2022 weltweit ~435.000 Neuerkrankungen von Nierentumoren registriert, was einem Anteil von 2,2 % aller Krebserkrankungen entspricht und das RCC auf Rang 14 der häufigsten Tumorarten einordnet. Von diesen Fällen betrafen ~280.000 Männer, was einer standardisierten Altersrate (ASR) von 6 % und einem kumulativen Risiko (KR; bis zum Alter von 74 Jahren) von 0,7 % entspricht. Bei Frauen wurden 155.000 Neuerkrankungen erfasst, mit einer ASR von 3 % und einem KR von 0,26 %. Das Verhältnis der Inzidenzen zwischen Frauen und Männern beträgt demnach 1:1,8.

Die globale Mortalität durch Nierentumoren wird auf 155.000 Fälle geschätzt, was 1,6 % aller durch Tumoren bedingten Todesfälle ausmacht. Damit rangieren Nierentumoren auf Platz 16 der häufigsten krebsbedingten Todesursachen weltweit. Bei Männern wurden 100.000 Todesfälle verzeichnet, mit einer ASR von 2 % und einem KR von 0,22 %. Bei Frauen lag die absolute Zahl der Todesfälle bei 55.000, mit einer ASR von 0,9 % und einem KR von 0,1 %. Auch bei der Mortalität bleibt das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 1:1,8. (3)

Für das Jahr 2024 wurde in den USA mit ~81.000 Neuerkrankungen von Nierentumoren gerechnet, wovon ~52.000 Männer und ~29.000 Frauen betroffen

sein werden. Die geschätzte Zahl der Todesfälle beträgt insgesamt 14.500, davon 9.500 bei Männern und 5.000 bei Frauen. Dies ergibt ebenfalls ein Geschlechterverhältnis von 1:1,8. Die lebenslange Wahrscheinlichkeit, an einem Nierentumor zu erkranken, wird für Männer auf 2,3 % und für Frauen auf 1,4 % geschätzt. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5JÜR) von Patient\*innen mit Nierentumoren aller Stadien hat sich im Laufe der Jahrzehnte deutlich verbessert: Sie stieg von ~50 % in den 1970er-Jahren auf 60 % in den 1990er-Jahren und liegt heute bei rund 80 %. Hinsichtlich der Überlebensraten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen festgestellt werden. Zwischen 2017 und 2021 wurde trotz stabiler Inzidenz ein jährlicher Rückgang der Mortalitätsrate um 1–2 % verzeichnet, was in erster Linie auf Fortschritte in der Therapie zurückzuführen ist. (4)

In Deutschland beträgt die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für Nierentumoren 15 pro 100.000 bei Männern und 8 pro 100.000 bei Frauen. Die standardisierte Sterberate zeigt einen abnehmenden Trend und betrug im Jahr 2022 bei Männern bei 4,1 pro 100.000 und bei Frauen 1,7 pro 100.000. (2, 5)

In den vergangenen zehn Jahren erhielten ~110.000 Menschen in Deutschland die Diagnose Nierenkrebs. Jährlich sind mehr als 5.000 Todesfälle in Deutschland auf diese Erkrankung zurückzuführen. Männer sind dabei doppelt so häufig betroffen wie Frauen, was einem Geschlechterverhältnis von 2:1 entspricht und somit auch dem globalen Trend. Die 5JÜR, welche die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt in Deutschland bei 76 % für Männer und 78 % für Frauen. (6)

In Österreich wird nach aktuellen Zahlen die absolute Inzidenz von Nierentumoren auf >1.300 Fälle pro Jahr geschätzt, während die jährliche Mortalität bei 375 Fällen liegt. Die kumulierte 5JÜR im Zeitraum 2013–2017 betrug 77,5 % und entspricht damit den internationalen Vergleichswerten. (7)

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Das klarzellige Nierenzellkarzinom (ccRCC) geht aus dem Epithel des proximalen Tubulus hervor, während andere und seltenere Subtypen des RCC aus anderen Abschnitten des Nephrons entstehen. (2)

Für die Entwicklung von RCC sind mehrere Risikofaktoren bekannt. Hierzu zählt das Rauchen mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,2–1,6, wobei ~50 % der Betroffenen aktuelle oder ehemalige Raucher\*innen sind. Weitere gut dokumentierte Risikofaktoren umfassen Adipositas (Body Mass Index [BMI] >35 im Vergleich zu <25; HR 1,7), Bluthochdruck (HR 1,7) und das metabolische Syndrom (HR 1,6).

Interessanterweise scheint ein moderater Alkoholkonsum die Entstehung eines RCC aus bislang ungeklärten Gründen zu reduzieren. Auch körperliche Aktivität stellt einen protektiven Faktor dar. Die effektivsten präventiven Maßnahmen sind jedoch der Verzicht auf Zigarettenkonsum sowie die Reduktion von Übergewicht. (8)

Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, ist bei erstgradiger Konsanguinität von Betroffenen in etwa verdoppelt. Zudem wurden mehrere genetische Varianten identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, darunter u.a. Varianten im HIF-2-alpha-Gen. (2)

Erbliche Formen des RCC gehören zu den seltenen Ausprägungen hereditärer Krebs syndrome. Eine systematische Studie zur Gensequenzierung ergab, dass bis zu 5 % aller RCC-Fälle mit pathogenen Keimbahnvarianten in Verbindung stehen. Es wird vermutet, dass Mutationen mit einem Funktionsverlust in Tumorsuppressorgenen eine zentrale Rolle dabei spielen. Diese Mutationen fördern die maligne Progression durch Inaktivierung des verbleibenden Allels. Charakteristisch für diese Syndrome sind häufig extrarenale Manifestationen, die zusätzlich zur renalen Beteiligung auftreten. (9)

Beispiele sind u.a.:

#### Von-Hippel-Lindau-Syndrom

eine autosomal dominante Vererbung mit Mutation am Tumorsuppressorprotein VHL auf Chromosom 3 mit einer Wahrscheinlichkeit von 25-70 % für das Auftreten

eines ccRCCs. Die Tumoren entstehen gemäß der Knudsen-Theorie der zwei Treffer. Hier wird ein erkranktes Gen vererbt und die zweite Veränderung entsteht durch eine spontane Mutation. (2)

VHL-assoziierte RCCs treten in der Regel im Zusammenhang mit multiplen Nierenzysten auf. Jene RCCs sind häufig multipel und bilateral, neigen jedoch zu indolentem Wachstum. Patient\*innen sind jünger, das mittlere Alter bei der Diagnose liegt bei ~39 Jahren. (10)

#### Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom

das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HPRCC) folgt einer autosomal dominanten Vererbung. Dies führt zu einem RCC mit einer basophil papillären Histologie. Es kommt zu Mutationen im Protoonkogen MET auf Chromosom 7. (2) Das MET-bedingte krebssprädisponierende Syndrom manifestiert sich erstaunlicherweise nur in papillären Nierentumoren und nicht in anderen extrarenalen Krankheitsmanifestationen. (9)

#### Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD) repräsentiert eine seltene (Prävalenz 1:1.000.000 bis 1:200.000) autosomal-dominante Erkrankung, die durch Mutationen im Folliculin-Gen verursacht wird. In der Folge entstehen durch Bildung von Fibrofollikulomen früh auftretende Nierenkrebserkrankungen, Lungenzysten und spontaner Pneumothorax. Die genaue Pathogenese der Tumor- und Lungenzystenbildung bei BHD ist noch unklar. (11)

Bei ~25 % der Patient\*innen entsteht ein Nierentumor (chromophobes RCC [chRCC], Onkozytome und selten ein ccRCC). (2)

#### Fumarathydratase-Tumor-Prädispositions-Syndrom

Das Fumarathydratase-Tumor-Prädispositions-Syndrom (FHTPS) wird als neuer Begriff für das Syndrom der hereditären Leiomyomatose und des RCC (HLRCC) angenommen. (12) Es wird geschätzt, dass die Inzidenz in der Bevölkerung bei etwa 1:200 000 liegt. (13)

Das HLRCC-Syndrom wird autosomal dominant vererbt und entsteht durch eine Mutation des Fumarathydratase-Gens. Dies führt zu besonders aggressiven RCCs mit der Histologie papilläres RCC (pRCC) oder Sammelrohrkarzinom. (2)

### Tuberöse Sklerose

Die tuberöse Sklerose (TS) repräsentiert eine autosomal-dominante genetische Erkrankung mit einer Inzidenz von >1:10.000. (9)

Sie manifestiert sich in multiplen benignen Tumoren, die mehrere Organsysteme wie Gehirn, Herz und die Nieren befallen können. Epileptische Anfälle und kognitive Beeinträchtigungen sind für TS-Patient\*innen zusätzlich charakteristisch. (14)

#### 1.1.3 Screening

Trotz des wachsenden Interesses an RCC-Screeningprogrammen gibt es relativ wenige Studien, welche die Wirksamkeit, Kosteneffizienz und optimale Modalität des RCC-Screenings untersuchen. Urinteststreifen sind aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität kein geeignetes Screeninginstrument. (8) Auch die Inzidenz von RCC mit Mikrohämaturie ist gering; sie beträgt nur ~0,6 %. (15) Generell wird ein Screening nicht empfohlen, außer im Zusammenhang mit einem bekannten vererbaren Syndrom, welches mit der Entstehung von RCCs in Zusammenhang steht. (16)

#### 1.1.4 Pathologie

##### Makroskopie

Das typische RCC besitzt eine gelblich bis bräunliche Schnittfläche und wirkt durch vermehrte Einblutungen und Nekrosen inhomogen. Es unterscheidet sich gut vom umliegenden Gewebe. Eine Ausnahme stellen sarkomatoide Tumoren dar, diese wachsen infiltrativ. Tumorsatelliten und ein zystisches Wachstumsmuster sind typisch, Verkalkungen findet man in ~10-20 %. Bei ~10 % der RCCs kommt es zu einer Invasion der Nierenvene mit Ausbildung eines Tumorzapfens, welcher bis in den rechten Vorhof reichen kann. (2)

## Mikroskopie

Nach aktueller WHO-Klassifikation werden morphologische, genetische und prognostische Unterschiede des RCC berücksichtigt. Traditionell werden Nierentumorsubtypen auf der Grundlage vorherrschender zytoplasmatischer- (z. B. ccRCC und chRCC) und architektonischer Merkmale (z. B. pRCC), der anatomischen Lage von Tumoren (z. B. Sammelrohr und medulläres RCC), und einer etwaigen Korrelation mit einem bestimmten Nierenerkrankungshintergrund (z. B. erworbenes, mit zystischer Erkrankung assoziiertes RCC) charakterisiert.

Charakteristische molekulare Veränderungen (z. B. Translokationskarzinome der MIT-Familie und Succinat-Dehydrogenase-defiziente RCCs) oder familiäre Prädispositionssyndrome (z. B. mit hereditärer Leiomyomatose und HPRCC) fließen ebenfalls in die Klassifikation von RCCs ein (s. Tabelle 1). (2)

Die neue WHO-Klassifikation stellt einen Übergang von einem traditionellen, auf Morphologie basierenden Klassifizierungssystem zu einem integrierten Ansatz dar, der viele neu erkannte „molekulare Einheiten“ umfasst. Die Integration klassischer histologischer Diagnosen mit fortschrittlichen molekularen Techniken wie Methylierungsprofilierung, RNA-Sequenzierung, Genomsequenzierung oder Gesamtexomsequenzierung ist eine Voraussetzung für die Entwicklung personalisierter Therapiestrategien. (17, 18)

Entität	Häufigkeit	Charakterisierung
<b>Klarzelliges RCC (ccRCC)</b>	70-80%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aus proximalem Tubulus</li> <li>• stark vaskularisiert</li> <li>• eosinophile, sarkomatoide und gemischte Differenzierungen</li> <li>• 75% VHL-Mutation</li> </ul>
<b>Papilläres RCC (pRCC)</b>	15 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• - basophil</li> <li>• - eosinophil</li> <li>• aus proximalem Tubulus</li> <li>• gering vaskularisiert</li> <li>• lokalisiert bessere, metastasiert schlechtere Prognose als ccRCC</li> </ul>
<b>Chromophobes RCC (chRCC)</b>	6 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aus kortikalem Anteil Sammelrohr</li> <li>• vermutlich maligne Variante des Onkozytoms</li> <li>• 30 % bei BHD</li> <li>• sehr gute Prognose, außer bei sarkomatoider Ausprägung</li> </ul>
<b>Sammelrohr/Ductus -Bellini-Karzinom</b>	<0,5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mischbild dilatierte Tubuli und papilläre Strukturen</li> <li>• sehr schlechte Prognose</li> </ul>
<b>Medulläres RCC</b>	<1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aus dem Kelchepithel</li> <li>• ähnlich Sammelrohrkarzinom</li> <li>• fast nur bei Sichelzellanämie</li> </ul>
<b>Onkozytom</b>	5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gutartiger Tumor</li> <li>• bei 25 % der kleinen Nierentumoren (&lt;3cm)</li> <li>• radiologisch und histologisch schwer von eosinophiler Variante des chRCC zu unterscheiden</li> </ul>

<b>Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom</b>		
<b>Muzinös tubuläres und Spindelzellkarzinom</b>		
<b>Tubulozystisches Nierenzellkarzinom</b>		
<b>Nierenzellkarzinom bei erworbener zystischer Erkrankung</b>	jeweils <1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klassifiziert als andere renale Tumoren</li> </ul>
<b>Eosinophiles und zystisches Nierenzellkarzinom</b>		
<b>Nierenzellkarzinom, unklassifizierbar, NOS</b>		

<b>TFE3-rearrangiertes Nierenzellkarzinom</b>		
<b>TFEB-alteriertes Nierenzellkarzinom</b>		
<b>ELOC-mutiertes Nierenzellkarzinom</b>		
<b>Fumarathydratase-defizientes Nierenzellkarzinom</b>	jeweils <1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klassifiziert als molekular definierte Nierenkarzinome</li> </ul>
<b>Hereditäre Leiomyomatose und assoziiertes Nierenzellkarzinom</b>		
<b>Succinatdehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom</b>		
<b>ALK-rearrangiertes Nierenzellkarzinom</b>		
<b>Medulläres Karzinom, NOS</b>		
<b>SMARCB1-defizientes medullär ähnliches Nierenzellkarzinom</b>		

<b>SMARCB1- defizientes undifferenziertes Nierenzellkarzinom, NOS</b>		
---	--	--

*Tabelle 1 - WHO-Klassifikation 2022 (2, 6, 17, 18)*

### 1.1.5 Tumorstadien nach TNM

Das TNM-Klassifikationssystem (Tumor-Node-Metastasis) wird für den klinischen und wissenschaftlichen Einsatz empfohlen. Viele sehen die Hauptrolle der TNM-Klassifikation darin, ein standardisiertes Klassifikationssystem zur Bewertung von Krebserkrankungen auf Bevölkerungsebene im Hinblick auf das Ausmaß der Krankheit sowohl bei Erstvorstellung, als auch nach der chirurgischen Behandlung sowie die Gesamtauswirkung von Verbesserungen in der Krebsbehandlung zu repräsentieren.

Die Klassifikation von Krebserkrankungen bezüglich des anatomischen Krankheitsausmaßes (Tumor-Stadium), gilt als wichtigster Faktor für eine angemessene Behandlungsmöglichkeit und die Prognose.

Das T-Stadium beschreibt die primäre Tumorstelle und Größe, das N-Stadium beschreibt die regionale Lymphknotenbeteiligung und das M-Stadium das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen. Eine detaillierte Beschreibung im Zusammenhang mit RCC s. in Tabelle 2. (8, 19, 20)

<b>TNM-Klassifikation (UICC 2017)</b>	
T – Primärtumor	
<b>TX</b>	Keine Beurteilung möglich

<b>T0</b>		Kein Hinweis auf Primärtumor
<b>T1</b>		Tumor $\leq$ 7cm und begrenzt auf Niere
	T1a	Tumor $\leq$ 4cm
	T1b	Tumor $<$ 4cm aber $\leq$ 7cm
<b>T2</b>		Tumor $>$ 7 cm und begrenzt auf Niere
	T2a	Tumor $>$ 7cm aber $\leq$ 10cm
	T2b	Tumor $>$ 10cm begrenzt auf Niere
<b>T3</b>		Tumor infiltriert das perirenale Fettgewebe, das Nierenbeckenkelchsystem oder größere Venen, aber noch begrenzt von Fascia renalis (Gerota-Faszie)
	T3a	Ausbreitung in Nierenvene oder deren segmentale Äste oder Infiltration perirenales Fettgewebe oder Nierenbeckenkelchsystem
	T3b	Ausbreitung in Vena cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Ausbreitung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
<b>T4</b>		Ausbreitung über Fascia renalis hinaus und zusammenhängende Ausdehnung in die ipsilaterale Nebenniere
N – regionaler Lymphknotenbefall		
<b>NX</b>		Keine Beurteilung möglich
<b>N0</b>		Keine regionalen Lymphknoten vorhanden

<b>N1</b>	Metastasen in einem oder mehreren regionalen Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden
pTNM – Tumorstadiengruppierung	
<b>Stadium I</b>	T1 N0 M0
<b>Stadium II</b>	T2 N0 M0
<b>Stadium III</b>	T3 N0 M0 oder T1-T3 N1 M0
<b>Stadium IIII</b>	T4 N0-N1 M0 oder T1-4 N0-1 M1

*Tabelle 2 - TNM Klassifikation nach UICC 2017 (2, 8, 19)*

Nierentumore können ein Grading (Fuhrman-Grad) von G1 (gut differenziert), über G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert) bis G4 (undifferenziert) erhalten. Die Stadieneinteilung erfolgt wie in Tabelle 2 ersichtlich. (21)

Es sind zusätzlich weitere Klassifikationssysteme bekannt, welche auf anatomischen Merkmalen basieren. Beispiele sind das PADUA-Klassifikationssystem (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical), der R.E.N.A.L.-Nephrometrie-Score, der C-Index, das ABC-Scoring-System (Arterial Based Complexity), und das Zonal NePhRO-Scoring-System. Diese Systeme umfassen u.a. die Bewertung der Tumorgöße, der exophytischen/endophytischen Eigenschaften, die Nähe zum Sammelrohrsystem

und dem Nierensinus, sowie die Lage am vorderen/hinteren bzw. unteren/oberen Pol. (8)

#### 1.1.6 Klinik

Das RCC zeichnet sich durch seine Fähigkeit aus, lange Zeit asymptomatisch zu bleiben, wodurch es sich oft bis in weit fortgeschrittene Krankheitsstadien klinisch unauffällig verhält. Diese Eigenschaft erschwert eine frühzeitige Diagnose erheblich. Tatsächlich werden >50 % der RCCs zufällig entdeckt, häufig im Rahmen bildgebender Verfahren, die aus anderen medizinischen Gründen durchgeführt werden. (2)

In einer prospektiven Kohortenbeobachtungsstudie von Vasudev et al. wurden insgesamt 60 % aller Patient\*innen, 87 % der Patient\*innen mit Nierentumoren im Stadium Ia und 36 % der Patient\*innen im Stadium III oder IV zufällig entdeckt. (22) Die in der publizierten Fachliteratur beschriebene Symptomentrias von Flankenschmerz, Makrohämaturie und einem tastbaren abdominellen Tumor ist mittlerweile äußerst selten (<10 %) und steht in Zusammenhang mit einer aggressiven Histologie, einem fortgeschrittenen Stadium und einer schlechten Prognose. Ein Zeichen von hoher Tumorlast sind auch eine vorhandene B-Symptomatik mit Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsreduktion, Anämie und Fieber. (6)

Das Auftreten von Fernmetastasen ist in nahezu allen Regionen des Körpers möglich. Die häufigsten sind Lunge (Husten, Atemnot), Skelettsystem (Knochenschmerzen), Leber (Ikterus), und Gehirn (neurologische Ausfälle).

Zusätzlich sind paraneoplastische Syndrome beschrieben, da es bei bis zu 20 % der RCCs zu einer ektopten Hormonbildung kommen kann. Beispiele sind Hyperkalzämie, Polyglobulie, arterielle Hypertonie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie, und das Stauffer-Syndrom. (2, 6, 8)

### 1.1.7 Diagnostik

Die körperliche Untersuchung nimmt heutzutage in der Diagnostik des RCC eine verhältnismäßig untergeordnete Rolle ein. Dennoch sollte bei einer palpablen abdominellen Masse, tastbaren zervikalen Lymphknoten sowie bei einer nicht rückläufigen Varikozele umgehend eine radiologische Abklärung erfolgen. Zu den Standarduntersuchungen gehören Laboranalysen, einschließlich eines kompletten Blutbildes, der Messung von Kreatinin, der estimierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium) und Leberwerte, weiters alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH), Gerinnungstests, sowie eine Urinanalyse. Das bedeutendste diagnostische Werkzeug in der aktuellen Praxis sind bildgebende Verfahren. Die Methode der ersten Wahl bei neu aufgetretener klinischer Symptomatik ist die Durchführung einer Sonographie der Nieren und des Abdomens. Bei hinreichendem Verdacht und ausreichender Nierenfunktion wird eine Computertomographie (CT) des Abdomens mit Kontrastmittel als primäre Methode empfohlen. In den aktuellen S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird für das lokale Staging und die Resektionsplanung eine CT mit früharterieller und venöser Phase empfohlen. Bei Vorliegen von Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz, Allergie gegen das Kontrastmittel oder Verdacht auf eine Infiltration der Vena cava sollte zunächst eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens durchgeführt werden. Sobald die Verdachtsdiagnose eines RCC mittels bildgebender Diagnostik bestätigt ist, folgt als nächster Schritt die Ausbreitungsdiagnostik. Diese wird mittels CT oder MRT in den Regionen durchgeführt, in denen ein Verdacht auf ein Tumorfortschreiten besteht. Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) hat bislang keinen gesicherten Nutzen in der Diagnostik von RCCs bewiesen, weshalb die aktuellen Leitlinien keine Empfehlung für dessen routinemäßigen Einsatz aussprechen. Eine zusätzliche Methode zur Diagnosesicherung ist die perkutane CT-Feinnadelbiopsie. Dieses Verfahren ist indiziert bei Abszessen, Metastasen und Lymphomen sowie in Fällen, in denen das weitere therapeutische Vorgehen vom Biopsieergebnis abhängt. Besonders relevant ist eine Biopsie zur Malignitätseinschätzung bei älteren und multimorbiden Patient\*innen mit kleinen Nierentumoren von <2,0 cm. In der Vergangenheit wurde von einer möglichen Tumorverteilung infolge der Biopsie

berichtet; moderne Techniken minimieren jedoch dieses Risiko jedoch erheblich. (2, 6, 8, 16, 23-25)

#### 1.1.8 Differentialdiagnosen

Es existiert eine Vielzahl potenzieller Differentialdiagnosen für renale Tumoren. Die häufigste Kategorie sind Zysten, die in einfacher, komplizierter oder multipler Form auftreten können. Zur Klassifikation dieser Zysten wird das Bosniak-Klassifikationssystem angewandt, das zwischen einer einfachen benignen Zyste (Klasse 1) bis hin zu einem malignen zystischen Tumor (Klasse 4) unterscheidet. Eine weitere Kategorie umfasst solide Tumoren, wobei benigne Beispiele renale Adenome, Angiomyolipome, Onkozytome, Fibrome und Lipome umfassen. Maligne Tumoren in dieser Gruppe sind unter anderem Lymphome, Sarkome sowie Metastasen anderer Tumorerkrankungen. Die dritte bedeutende Gruppe umfasst entzündliche Erkrankungen, zu denen Abszesse, infizierte Nierenzysten, traumatische Hämatome und rheumatische Erkrankungen mit Granulombildung zählen. (2, 16)

#### 1.1.9 Allgemeine Therapieoptionen

Trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis der Biologie des RCC bleibt die chirurgische Intervention zentraler Bestandteil einer kurativen Therapie. Die Operation kann, abhängig von Tumorlokalisierung, -Größe, -Ausbreitung, und -Grad, entweder offen, laparoskopisch oder robotisch sowie als Nierenteilresektion oder radikale Tumornephrektomie durchgeführt werden.

Die Erkenntnis, dass chirurgisch bedingte chronische Nierenerkrankungen die Morbidität erhöhen, sowie die Möglichkeit, mittels neuer bildgebender Verfahren kleinere Läsionen zu identifizieren, haben zu einer Verlagerung hin zu alternativen Therapieansätzen geführt. In der klinischen Praxis finden zunehmend Nephronerhaltende Operationen, eine aktive Überwachung (Active Surveillance [AS]), und minimal invasive Techniken Anwendung, um die Invasivität der Therapien

zu verringern, iatrogene Nierenfunktionsstörungen zu minimieren und eine potenzielle Überbehandlung zu vermeiden. (16, 24)

Laut aktueller Deutscher S-3-Leitlinie sollten lokal begrenzte T1-Tumoren stets nierenerhaltend operiert werden. Darüber hinaus sollten auch Tumoren >T1, sofern technisch möglich, nierenerhaltend chirurgisch versorgt werden. Ist dies nicht möglich, wird eine radikale Tumornephrektomie empfohlen.

Im Vergleich zur offenen Operation gehen robotisch assistierte Nierenteilresektionen häufig mit geringeren Komplikationsraten, einer verkürzten Krankenhausverweildauer sowie ähnlichen funktionellen und onkologischen Ergebnissen einher. Generell sollte sich die Wahl des jeweiligen Operationsverfahrens für nierenerhaltende Resektionen an den Erfahrungswerten des operierenden Arztes/ der operierenden Ärztin orientieren. (26)

Der Wert einer zusätzlichen systematischen oder erweiterten Lymphadenektomie im Rahmen der Therapie eines RCC gilt als nicht ausreichend belegt. Eine EORTC-Studie zeigte bei Patient\*innen ohne präoperative Hinweise auf Lymphknotenmetastasen keinen Vorteil für die Lymphadenektomie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) oder des progressionsfreien Überlebens (PFS). Dies gilt auch für lokal fortgeschrittene Tumoren. Ein systematischer Review bestätigte den fehlenden gesicherten Nutzen der Lymphadenektomie bei klinisch fortgeschrittenen Stadien von RCCs. Die Rolle der Lymphadenektomie bei vergrößerten lokoregionären Lymphknoten (N1 M0) bleibt unklar. (6, 27)

Die Durchführung einer Adrenalektomie ist bei unauffälligen Befunden in der CT- oder MRT-Diagnostik sowie einem unauffälligen intraoperativen Befund nicht indiziert. (28)

Im therapeutischen Management des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) hat die klassische Chemotherapie aktuell keinen Stellenwert, da insbesondere das ccRCC eine nahezu vollständige Resistenz gegenüber den gängigen zytotoxischen als auch zytostatischen Substanzen aufweist. (29, 30)

Das RCC zeigt in fortgeschrittenen Stadien ein hohes Risiko für Progression und Rezidivierung, wodurch die Erforschung möglicher postoperativer (adjuvanter) Therapien in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen haben. Der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) als Therapieoption beim mRCC nach operativer Tumorsektion wird in Kapitel 1.2 beschrieben.

Für lokalisierte Tumore stehen experimentelle Therapieansätze wie die Kryotherapie, die AS oder die Radiofrequenzablation (RFA) zur Verfügung. Vor Beginn dieser alternativen Verfahren wird die Durchführung einer Biopsie empfohlen. Langzeitergebnisse für alle genannten Therapieoptionen liegen jedoch derzeit noch nicht vor. (2, 31)

#### 1.1.10 Nachsorge

Derzeit existieren keine einheitlich festgelegten und allgemeingültigen Nachsorgeschemata für Patient\*innen nach einer Tumornephrektomie. Die Nachsorge wird jedoch gemäß den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) und der S3-Leitlinie individuell angepasst. Basis hierfür ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung sowie die klinischen Beschwerden der Patient\*innen. Zur Abschätzung des Risikos beim nicht metastasierten Karzinom kann z.B. der SSIGN-Score (Stage, Size, Grade and Necrosis) herangezogen werden (s. 1.1.11; Tabelle 3). Ein Beispiel für ein von der S3-Leitlinie empfohlenes Nachsorgeschema bei niedrigem Risiko umfasst einen Zeitraum von 5 Jahren und sieht folgende Maßnahmen vor: Laboruntersuchungen, klinische Kontrollen und Sonographien in den Monaten 3, 6, 12, 24, 36, 48 und 60; CTs von Thorax und Abdomen sind nach dem 1., 2. und 4. Jahr vorgesehen. Bei mittlerem und hohem Risiko wird eine Nachsorge über 9 Jahre mit ähnlichen Zeitintervallen empfohlen. (2, 6, 8, 32, 33)

#### 1.1.11 Prognose

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich ~70 % der Patient\*innen mit einem RCC im Stadium I, während 11 % im Stadium IV diagnostiziert werden. Die Erstlinientherapie für frühe Krankheitsstadien besteht in der Regel aus einer partiellen oder radikalen Nephrektomie, die eine krebsspezifische 5JÜR von >94 % erzielen kann. (34)

Der SSIGN-Score (s. Tabelle 3) bezieht Faktoren wie Tumorstadium, Lymphknoten-Status, Metastasen, Tumorgröße, Grading und histologische Tumornekrosen mit ein und ermittelt eine Prognoseabschätzung nach erfolgter Tumorresektion. Im unteren Punktedrittel liegt die 5JÜR bei 97-90 %, im mittleren bei 74 %, und im oberen Drittel bei 39-19 %. Der SSIGN-Score dient als Instrument zur Risikostratifizierung um zur Erkennung jener Hochrisikopatient\*innen, bei denen ein potenzieller Nutzen durch eine adjuvante Behandlung am größten erscheint. Er ermöglicht eine Abschätzung, welche Patient\*innenkollektive aufgrund ihres erhöhten Rezidivrisikos von dem Nutzen einer adjuvanten Therapie, trotz möglicher und teils erheblicher Nebenwirkungen, profitieren könnten. (2, 33, 35)

Zur Abschätzung der Prognose beim mRCC werden die sog. Motzer-Kriterien (entwickelt unter Interferon-Therapie) sowie der neuere IMDC-Score (International Metastatic RCC Database Consortium, validiert unter Signaltransduktionshemmung; siehe Tab. 4) herangezogen. Beide Modelle weisen Gemeinsamkeiten auf, darunter einen niedrigen Karnofsky Performance Status (KPS) (<80 %), einen erniedrigten Hämoglobinwert, sowie einen erhöhten Kalziumspiegel. Die Klassifikation erfolgt in drei Risikogruppen: niedriges Risiko (0 Risikofaktoren [RF]), mittleres Risiko (1–2 RF), und hohes Risiko (>3 RF). Nach dem IMDC-Score beträgt die mittlere Überlebenszeit ~43 Monate für Patient\*innen mit niedrigem Risiko, ~23 Monate für jene mit mittlerem Risiko, und ~8 Monate für Patient\*innen mit hohem Risiko. (2, 36-38)

<b>SSIGN-Score</b>	<b>Nach 1 Jahr</b>	<b>Nach 5 Jahren</b>	<b>Nach 10 Jahren</b>
<b>0-2p</b>	99 %	97 %	94 %
<b>3-4p</b>	98 %	90 %	78 %
<b>5-6p</b>	93 %	74 %	57 %
<b>7-9p</b>	77 %	39 %	26 %
<b>&gt;10p</b>	43 %	19 %	19 %

*Tabelle 3 - SSIGN-Score (2, 33, 35)*

<b>IMDC Score für mRCC</b>	
<b>Risikofaktor</b>	<b>Grenzwert</b>
Karnofsky Performance Status	< 80 %
Zeit Erstdiagnose bis syst. Therapie	< 1a
Geschlechterspez. Hämoglobin	< Normwert
Kalzium	> 2,5mmol/l oder > 10mg/dl
Absolute Neutrophilenzahl	> Normwert
Absolute Thrombozytenzahl	> Normwert

*Tabelle 4 - IMDC Score (2, 6, 36)*

## 1.2 Adjuvante Therapie beim RCC

### 1.2.1 Einleitung

Die Nephrektomie stellt weiterhin die zentrale Behandlungsoption für nicht-metastasierte Nierentumoren dar. Nach einer chirurgischen Tumorresektion, partiell oder radikal, sind die therapeutischen Möglichkeiten jedoch begrenzt. Das RCC weist in fortgeschrittenen Stadien ein hohes Progressionsrisiko auf, weshalb adjuvante Therapieansätze entwickelt werden, um das Rezidivrisiko möglichst zu reduzieren. Dabei spielt die körpereigene Immunantwort eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Rezidiven und kann durch adjuvante Therapien gezielt beeinflusst werden. (2, 39-41)

### 1.2.2 Adjuvante Therapien im historischen Kontext

#### 1.2.2.1 Interferon-alpha und Interleukin-2

In den frühen 1990er Jahren wurden Interferon-alpha und Interleukin-2 (IL-2) als erste systemische Therapieansätze in der adjuvanten Behandlung von RCCs eingesetzt. Trotz anfänglicher Hoffnungen auf eine Verbesserung des Überlebens konnten diese Immuntherapien jedoch weder das krankheitsfreie Überleben (DFS), noch das OS signifikant verbessern. Insbesondere Interferon zeigte nur geringe Wirksamkeit und war mit erheblichen Nebenwirkungen und Toxizitätsbedingter Mortalität verbunden. Während IL-2 in der Behandlung des mRCC in einigen Fällen positive Effekte zeigte, waren die Ergebnisse im adjuvanten Setting nicht zufriedenstellend. (42-45)

#### 1.2.2.2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs)

Dies sind zielgerichtete Medikamente, die das Tumorwachstum hemmen, indem sie spezifische Tyrosinkinasen blockieren. Diese Enzyme sind für die

Signalübertragung, Zellproliferation, Angiogenese und Metastasierung entscheidend. TKIs wirken durch Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen (z. B. VEGF-R, EGFR, c-KIT), welche das Tumorwachstum fördern. Besonders VEGF-R-TKIs wie Sunitinib und Pazopanib blockieren die Neubildung von Blutgefäßen, die für das Tumorwachstum notwendig sind. Einige TKIs wirken als Multikinase-Inhibitoren und hemmen mehrere Signalwege. (39, 44, 46)

Die S-TRAC-Studie aus dem Jahr 2016 gehört zu den zentralen Trials der letzten Jahre im Bereich der adjuvanten Therapien des ccRCC. In dieser Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Sunitinib bei Patient\*innen mit Hochrisiko-RCC nach erfolgter Nephrektomie evaluiert. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verlängerung des DFS von durchschnittlich 5,6 Jahren in der Placebo-Gruppe auf 6,8 Jahre in der Sunitinib-Gruppe. Allerdings konnte kein Vorteil im OS festgestellt werden. Darüber hinaus schränkt das breite Spektrum an Nebenwirkungen die klinische Anwendung von Sunitinib erheblich ein. Trotz dieser Einschränkungen führte die S-TRAC-Studie zur Zulassung von Sunitinib als adjuvante Therapieoption bei ccRCC für einen Behandlungszeitraum von maximal 12 Monaten. (47)

Zu weiteren relevanten Trials im Bereich der adjuvanten Therapie von RCCs mittels TKIs zählen u.a. die ASSURE-Studie (Sunitinib und Sorafenib), die PROTECT-Studie (Pazopanib), die ATLAS-Studie (Axitinib), sowie die SORCE-Studie (Sorafenib). Allerdings konnten all diese Untersuchungen keine signifikanten Verbesserungen im DFS oder im OS betroffener Patient\*innen nachweisen. (44)

### 1.2.2.3 Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs)

Hierbei handelt es sich um Medikamente, die das Immunsystem gezielt aktivieren, um Tumorzellen effektiver zu bekämpfen. Sie wirken durch Blockaden von Molekülen wie PD-1 (Programmed Death-1) und CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4), die als natürliche Hemmer der Immunantwort fungieren. Tumorzellen nutzen diese Mechanismen, indem sie z. B. PD-L1 exprimieren, das an PD-1-Rezeptoren auf T-Zellen bindet und deren Aktivität unterdrückt. ICIs wie Pembrolizumab (anti-PD-1) und Atezolizumab (anti-PD-L1) verhindern diese Bindung, wodurch T-Zellen ihre zytotoxische Funktion gegen Tumorzellen

wiedererlangen. Diese zielgerichtete Immunmodulation ermöglicht eine spezifischere und effektivere Anti-Tumor-Antwort. (44, 48)

Die Einführung von ICIs, insbesondere von PD-1/PD-L1-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab, markierte einen bedeutenden Fortschritt in der Therapie des mRCC. Diese Wirkstoffe aktivieren das Immunsystem, indem sie inhibitorische Signalwege blockieren, die von Tumorzellen genutzt werden, um der Immunabwehr zu entgehen. Ein entscheidender Meilenstein war die Zulassung von Pembrolizumab als adjuvante Therapie für high-risk Patient\*innen, basierend auf den positiven Ergebnissen der KEYNOTE-564-Studie (s. 1.2.4). (49, 50)

Die CheckMate-214-Studie untersuchte die Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Nivolumab (anti-PD-1) und Ipilimumab (anti-CTLA-4) im Vergleich zu Sunitinib bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (aRCC). Nach einer Nachbeobachtungszeit von vier Jahren zeigte die Kombinationstherapie anhaltende Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber Sunitinib, wobei das Sicherheitsprofil weiterhin als überschaubar bewertet wurde. (51)

Der CheckMate-914 Trial analysierte den Einsatz von Nivolumab allein oder in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Placebo bei Patient\*innen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach Nephrektomie. Es zeigte sich, dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu Placebo das DFS nicht verbesserte. Die Ergebnisse sprechen gegen den Einsatz dieser ICIs als adjuvante Therapieoption beim RCC. (52)

Die IMmotion010-Studie, die den Einsatz von Atezolizumab im Vergleich zu Placebo untersuchte, zeigte keine Hinweise auf eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse im Vergleich zur Placebogruppe. Die Studienergebnisse sprechen somit gegen den Einsatz von Atezolizumab als adjuvante Therapie beim RCC. (53)

Der PROSPER-EA8143-Trial untersuchte den Einsatz von Nivolumab in der perioperativen Phase, einschließlich einer Gabe vor Nephrektomie und einer anschließenden adjuvanten Therapie bei Patient\*innen mit Hochrisiko-RCC im Vergleich zur alleinigen Operation mit anschließender Überwachung. Die Ergebnisse zeigten, dass der perioperative Einsatz von Nivolumab keine Verbesserung des DFS im Vergleich zur Standardtherapie bewirkte. (54)

Eine Meta-Analyse von Monteiro et al. stellt eine systematische Übersichtsarbeit der aktuellen Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) dar. Sie untersucht den Einsatz von ICIs in der adjuvanten Behandlung von lokalisiertem

und/oder mRCC. Es konnte kein signifikanter Vorteil einer adjuvanten Behandlung mit ICIs in der Gesamtpopulation von Patient\*innen mit lokalisiertem RCC nachgewiesen werden. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass insbesondere PD-L1-positive Patient\*innengruppen sowie Hochrisikogruppen einen Benefit von ICIs haben und das DFS verlängert werden konnte. Daher sollte der Einsatz von adjuvanten ICIs in der klinischen Praxis individuell abgewogen und angepasst werden, wobei der Rezidiv-Risikoscore, Begleiterkrankungen, die Prognose und das Risiko langfristiger Medikamenten-Toxizitäten der Patient\*innen berücksichtigt werden müssen. (50)

### 1.2.3 Zukunftsperspektive adjuvanter Therapien

Der Einsatz von ICIs in der adjuvanten Therapie des RCC hat das therapeutische Vorgehen bahnbrechend verändert. Jedoch sind langfristige Daten zum OS noch rar und für die Gesamtbeurteilung des Nutzens einer mit teils starken Nebenwirkungen behafteten Therapie essenziell. Es bedarf zudem weiterer Studien, um die Wirksamkeit von Kombinationstherapien mit ICIs sowie deren Einsatz im neoadjuvanten Setting umfassend beurteilen zu können. (39, 50) Zukünftige Studien werden voraussichtlich dazu beitragen, prädiktive Biomarker zu identifizieren, die gemeinsam mit der pathologischen Stadieneinteilung und der Risikoprognose die Auswahl von Patient\*innen optimieren. Dadurch könnte gewährleistet werden, dass die adjuvante Behandlung gezielt denjenigen zugutekommt, die am wahrscheinlichsten davon profitieren. (44, 50)

## 1.3 Pembrolizumab als adjuvante Therapie und KEYNOTE-564

### 1.3.1 Einleitung

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab hat sich als vielversprechender Wirkstoff in der adjuvanten Therapie des aRCC und mRCC erwiesen. Die KEYNOTE-564-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Pembrolizumab als adjuvante Immuntherapie bei Patient\*innen mit intermediärem bis hohem oder hohem Risiko für ein Krankheitsrezidiv nach erfolgter Nephrektomie. (41, 49)

### 1.3.2 Studiendesign

In der Originalpublikation von Choueiri et al., welche im August 2021 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebokontrollierte, doppel-blinde Phase-III-Studie mit insgesamt 994 (496 Drug und 498 Placebo) Patient\*innen. Das Studienkollektiv schloss Patient\*innen mit einem intermediären-hohen (pT2, G4 oder sarkomatoid, N0, M0 und pT3, jeder Grade, N0, M0) und hohen (pT4, alle Grades, N0, M0 und pT1-4, jeder Grade, N+, M0) Risiko bzw. M1 NED (no evidence of disease) mit primären ccRCC für ein Rezidiv ein.

Die Patient\*innen mussten sich innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung entweder einer partiellen oder radikalen Nephrektomie (R-0) unterzogen haben. Zudem durfte keine vorherige systemische Therapie gegen ein RCC erfolgt sein. Bei Patient\*innen mit M1-NED-Status musste die M1-Erkrankung bereits bei Diagnosestellung zusätzlich zum Primärtumor vorliegen und die vollständige Resektion der Metastasen musste entweder im Zuge der Nephrektomie oder innerhalb eines Jahres nach der Operation durchgeführt worden sein.

Dem Kollektiv wurde alle 3 Wochen für maximal 17 Zyklen (~1 Jahr) eine Dosis von 200mg Pembrolizumab parenteral (i.v.) oder Placebo (NaCl) verabreicht. Ausschlusskriterien waren ein Krankheitsrückfall, das Auftreten inakzeptabler Toxizitäten, eine interkurrente Erkrankung welche die weitere Verabreichung von Pembrolizumab oder Placebo ausschließt, sowie die Entscheidung des

Studienleiters, dem Nachweis einer neuen malignen Erkrankung, die eine aktive Therapie erfordert, eine Schwangerschaft oder eine Nichteinhaltung des Studienprotokolls.

Der primäre Endpunkt der Studie war das DFS, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod der Patient\*innen. Der sekundäre Endpunkt, das OS wurde als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod durch jede beliebige Ursache festgelegt.

Die Wirksamkeit wurde in der Intention-to-Treat-(ITT)-Population bewertet, die alle randomisierten Patient\*innen umfasste. Sicherheitsanalysen erfolgten in der „As-Treated“-Population, die alle Patient\*innen einschloss, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab oder Placebo erhalten hatten. Berichtete Ergebnisse wurden bei Patient\*innen analysiert, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Bewertung der erklärten Endpunkte abgeschlossen hatten. (49)

### 1.3.3 Studienergebnisse

Bei der vordefinierten Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,1 Monaten ab Randomisierung zeigte sich, dass die Therapie mittels Pembrolizumab zu einem signifikant längeren DFS im Vergleich zu Placebo führte. Die krankheitsfreie Überlebensrate lag bei 77,3 % in der Pembrolizumab-Gruppe und bei 68,1 % in der Placebo-Gruppe (HR für Rückfall oder Tod: 0,68; 95 %-Konfidenzintervall 0,53-0,87; P = 0,002). Somit reduzierte sich das rel. Risiko eines Rezidivs oder Todesfalls um 32 %.

Auch das OS nach 24 Monaten war in der Pembrolizumab-Gruppe höher (96,6 % vs. 93,5 % in der Placebo-Gruppe; HR für Tod: 0,54; 95 %-CI: 0,30–0,96).

In der Pembrolizumab-Gruppe beendeten 61,1 % der Patient\*innen alle 17 Zyklen der Studienbehandlung. Demnach brachen 38,9 % der Patient\*innen das Studienprotokoll ab, wobei unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen der häufigste Grund waren (21,3 %), gefolgt von einem Krankheitsrückfall (10,5 %). In der Placebo-Gruppe schlossen 73,6 % der Patient\*innen alle 17 Zyklen ab; 26,2 % beendeten die Behandlung vorzeitig, wobei Krankheitsrückfälle der häufigste Grund waren (20,4 %). Eine Person (0,2%) der Placebogruppe wurde erst nach

Datenschluss in die Datenbank aufgenommen. Nebenwirkungen ab Grad 3 traten bei 32,4 % der Pembrolizumab-Patient\*innen auf, verglichen mit 17,7 % in der Placebo-Gruppe. Todesfälle, die in Zusammenhang mit der Pembrolizumab-Therapie standen, wurden nicht beobachtet.

Die häufigsten Arzneimittelnebenwirkungen unabhängig von der Ursache waren Fatigue (29,7 % in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 24,2 % in der Placebo-Gruppe), Diarrhoe (25,4 % vs. 22,4 %), Pruritus (22,7 % vs. 13,1 %) und Arthralgie (22,1 % vs. 18,8 %). Hypo- und Hyperthyreose, Pruritus und Hautausschläge traten hauptsächlich in der Pembrolizumab-Gruppe auf. Jedoch waren die Nebenwirkungen handhabbar und es wurden keine neuen Sicherheitshinweise im Zusammenhang mit der Pembrolizumab-Therapie beobachtet. (49)

#### 1.3.4 Bedeutung für die Behandlung des RCC

Die KEYNOTE-564-Studie stellt die erste randomisierte Phase-III-Studie dar, die positive Ergebnisse für die adjuvante Immuntherapie bei RCC-Patient\*innen liefert. Weitere Nachbeobachtungen und Analysen (s. 1.3.5) bestätigten den signifikanten Vorteil im DFS und untermauerten die adjuvante Anwendung von Pembrolizumab als potenziellen neuen Standard der Versorgung für Patient\*innen mit RCC und erhöhtem Risiko für ein Krankheitsrezidiv nach erfolgter Nephrektomie. (55)

Im November 2021 erteilte die FDA in den USA die Zulassung für Pembrolizumab als adjuvante Therapie nach Nephrektomie bei Patient\*innen mit intermediärem oder hohem Risiko sowie als konsolidierende Therapie bei oligotopen Metastasen des RCC nach Nephrektomie und vollständiger Metastasektomie. Die Zulassung in Europa durch die EMA erfolgte im Februar 2022. (8, 41)

### 1.3.5 Follow-Up Analysen

Im September 2022 veröffentlichten Powles et al. eine aktualisierte 30-Monats Follow-Up-Analyse, die die Ergebnisse der ersten Interimanalyse weitgehend bestätigt und den konsistenten Vorteil von Pembrolizumab als adjuvante Therapie beim ccRCC untermauert.

Die Pembrolizumab-Therapie zeigte weiterhin einen signifikanten Vorteil im DFS nach einer Operation bei ccRCC im Vergleich zu Placebo. Der geschätzte Anteil der Patient\*innen, die am Leben und Rezidivfrei waren, lag mit Pembrolizumab etwa 10 % höher als in der Placebo-Gruppe und blieb über die Zeit stabil. Konkret waren 75,2 % der Patient\*innen in der Pembrolizumab-Gruppe und 65,5 % in der Placebo-Gruppe nach 30 Monaten am Leben und Rezidivfrei.

Auch das OS war in der Pembrolizumab-Gruppe besser als in der Placebo-Gruppe (HR für Todesfall: 0,52; nominales 95 %-CI: 0,31–0,86). Der geschätzte Anteil der Überlebenden betrug 95,7 % in der Pembrolizumab-Gruppe und 91,4 % in der Placebo-Gruppe. Da zum Zeitpunkt des Datenstichtags nur 33 % der für die endgültige Analyse des Gesamtüberlebens erforderlichen Ereignisse (66 von 200 Todesfällen) erfasst wurden, ist eine längere Nachbeobachtung erforderlich, um die endgültigen Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu beurteilen. (55)

Im April 2024 veröffentlichten Choueiri et al. eine Follow-Up-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 57,2 Monaten (Bereich: 47,9 bis 74,5 Monate). Diese Analyse bestätigte den Trend der vorherigen Interimanalysen, nämlich dass Pembrolizumab als adjuvante Therapie zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des OS bei Patient\*innen mit RCC nach Nephrektomie führt. Die Ergebnisse untermauern die Empfehlung, Pembrolizumab als potenziellen neuen Standard in der adjuvanten Behandlung von Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv einzusetzen.

Pembrolizumab wies einen nachhaltigen Vorteil bzgl. des DFS auf, welcher mit den Ergebnissen früherer Analysen übereinstimmte. Nach 48 Monaten lag der geschätzte Anteil der Patient\*innen, die am Leben und Rezidivfrei waren, bei 64,9 % in der Pembrolizumab-Gruppe und 56,6 % in der Placebo-Gruppe.

Hinsichtlich des OS war die Pembrolizumab-Therapie mit einer 38 % niedrigeren Sterberate im Vergleich zu Placebo assoziiert (HR für Todesfall: 0,62). Die

Überlebenskurven beider Gruppen trennten sich ab 15 Monaten und zeigten über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren eine zunehmende Divergenz. Der Überlebensvorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo konnte auch in mehreren Subgruppen nachgewiesen werden, darunter Patient\*innen mit M0-Tumorstadium oder dem Fehlen von sarkomatoiden Tumormerkmalen.

Die in der Erstveröffentlichung beschriebenen häufigen Nebenwirkungen, wie Fatigue, Diarrhoe und Pruritus, wurden bestätigt. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad  $\geq 3$ ) traten wie erwartet häufiger in der Pembrolizumab-Gruppe auf, jedoch wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle beobachtet.

Wiederum wird aber eine längere Nachbeobachtung empfohlen, um die langfristigen Überlebensvorteile besser bewerten zu können. (56)

## 2.0 Material und Methoden

Diese retrospektive Analyse umfasste Daten aus einer klinischen Datenbank von 2.049 konsekutiven Patient\*innen mit klarzelligem RCC, bei denen zwischen 01/1994 und 11/2018 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz eine radikale oder partielle Nephrektomie durchgeführt wurde. Die klinisch-pathologischen Daten der Patient\*innen wurden aus den medizinischen Akten dieser Institution entnommen. Die pathologischen Berichte wurden hinsichtlich Geschlecht, pathologischem T-Stadium, Tumorgrad, histologischer Tumornekrose und sarkomatoiden Merkmalen ausgewertet. Das pathologische T-Stadium wurde einheitlich gemäß der TNM-Klassifikation von 2017 angepasst.

Einschränkungen des Datensatzes umfassen 395 Patient\*innen (19,4%) ohne Klassifizierung bezüglich des pathologischen T-Stadiums, 4 Patient\*innen (0,2%) mit fehlender Information zum Tumorgrad, 70 Patient\*innen (3,4%) ohne Angabe zur histologischen Tumornekrose, 5 Patient\*innen (0,3%) ohne Angaben zu sarkomatoiden Merkmalen, 122 Patient\*innen (6,0%) mit M1-Erkrankung. Es wurde nicht dokumentiert, welche Patient\*innen einer palliativen Nephrektomie unterzogen wurden und welche den Status M1 NED hatten (M1-Erkrankung zusätzlich zum Primärtumor bei Diagnosestellung, wobei die Metastasen zum Zeitpunkt der Nephrektomie oder innerhalb eines Jahres nach der Operation vollständig reseziert wurden).

Insgesamt wurden 2.049 konsekutive Patient\*innen in die Analyse eingeschlossen. Die postoperative Überwachung umfasste routinemäßige klinische, radiologische und laborchemische Untersuchungen. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden alle sechs Monate in den ersten fünf Jahren und danach jährlich für lokal fortgeschrittene Tumorstadien durchgeführt. Bei organbegrenztem Krebs erfolgte die Bildgebung zweimal im ersten Jahr nach der Operation und anschließend jährlich. Keine neoadjuvante oder adjuvante Therapie wurde verabreicht. Überlebensdaten wurden aus den elektronischen Patient\*innenakten der Medizinischen Universität Graz entnommen.

Gemäß der KEYNOTE-564-Studie wurden die Patient\*innen in die Risikokategorien M0, niedriges Risiko (pT1-pT2, ohne G4 und Sarkomatoide Differenzierung), M0, intermediär-hohes Risiko, M0, hohes Risiko nach KEYNOTE-564 Kategorien und

M1 eingeteilt. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass M1 Patient\*innen auch Patient\*innen beinhaltet haben, die nur eine palliative Nephrektomie erhielten, also eigentlich klassische M1 Patient\*innen. Das krebspezifische Überleben (CSS) wurde als Zeitraum vom Diagnosezeitpunkt bis zum Tod aufgrund des klarzelligen RCC definiert. Das metastasenfrem Überleben (MFS) wurde als Zeitraum in Monaten vom Operationszeitpunkt bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (radiologisch oder histologisch bestätigt) oder dem Ereignis Tod festgelegt. Das Gesamtüberleben (OS) wurde als Zeitspanne vom Diagnosezeitpunkt des RCC bis zum letzten Nachuntersuchungstermin oder bis zum Tod der Patient\*innen definiert. CSS, MFS und OS wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Der nicht-parametrische Log-Rank-Test wurde als Hypothesentest verwendet, um die Überlebensverteilungen zwischen den verschiedenen Risikokategorien für ein Krankheitsrezidiv zu vergleichen. Alle berichteten  $p$ -Werte sind 2-seitig. Die statistische Analyse wurde mit SPSS®, Version 18, durchgeführt.

## 2.1 Ethikvotum

Mit Datum vom 25.05.2023 wurde ein positives Votum durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter dem Vorsitz von Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas erteilt. Im Ergebnis bestand kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Zudem wurde festgelegt, dass jegliche Abweichungen vom Studienprotokoll, die aus Sicherheitsgründen erforderlich sind, sowie Änderungen, die zu einer Erhöhung des Risikos für die Studienteilnehmer\*innen führen, umgehend der Ethikkommission zu melden sind. Ebenso ist eine unverzügliche Berichterstattung bei mutmaßlich unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, sowie bei sonstigen Umständen, die die Sicherheit der Teilnehmenden beeinträchtigen könnten, erforderlich.

## 3.0 Ergebnisse

### 3.1 Nachbeobachtungszeit und Metastasierungsrate

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums wurde eine umfassende Langzeitbeobachtung der Studienkohorte ermöglicht. Während dieses Zeitraums entwickelten 122 von 2,049 Patient\*innen (6,0%) eine metastasierte Erkrankung. Diese Metastasierungsrate ist vergleichbar mit früheren Studien zum klarzelligen RCC, insgesamt relativ niedrig und unterstreicht daher die klinische Relevanz einer präzisen Identifikation von Hochrisikopatient\*innen für eine potenzielle adjuvante Therapie. (2, 38, 57)

### 3.2 Risikokategorien für Rezidivkrankungen

Die Patient\*innen wurden entsprechend der KEYNOTE-564-Klassifikation in verschiedene Risikokategorien eingeteilt, um das Risiko eines Rezidivs und seine prognostische Bedeutung zu evaluieren. Die Verteilung innerhalb der Studienkohorte zeigte eine eindeutige Differenzierung der Patient\*innenpopulation. (49)

1,383 Patient\*innen (67,4%) wurden als M0, niedriges Risiko eingestuft. Dabei ist anzumerken, dass wir diese Gruppe in unserer Kohorte eigens definiert haben, und diese in der KEYNOTE-564 Studie exkludiert waren. Darunter fallen alle mit einem pT1 oder pT2 (aber nicht G4 oder sarkomatoid differenziert) hinein. Diese Gruppe wies die geringste Wahrscheinlichkeit für ein Krankheitsrezidiv auf und hatte eine vergleichsweise günstige Prognose. 530 Patient\*innen (25,9%) wurden der Kategorie M0, intermediär-hohes Risiko zugeordnet. Diese Patient\*innen hatten ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. 14 Patient\*innen (0,7%) wurden als M0, hohes Risiko klassifiziert. Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl in dieser Kategorie ist eine differenzierte Betrachtung notwendig, doch es handelt sich um die Patient\*innengruppe mit dem höchsten Risiko für ein Krankheitsrezidiv.

Diese Verteilung verdeutlicht, dass ~27% der Patient\*innen (M0, intermediär-hohes und hohes Risiko) eine substanziell erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein

Krankheitsrezidiv aufwiesen. Die Differenzierung dieser Gruppen ist von entscheidender Bedeutung für eine risikoadaptierte Behandlungsstrategie, insbesondere im Hinblick auf die potenzielle Anwendung adjuvanter Immuntherapien wie z.B. mittels Pembrolizumab.

Die Tabelle 5 gibt eine deskriptive Übersicht über die klinisch-pathologischen Charakteristika der Studienkohorte von 2,049 Patient\*innen mit klarzelligem RCC, die ein Risiko für ein Rezidiv nach einer Nephrektomie aufweisen. Die Geschlechtsverteilung zeigt, dass 60,3 % der Patient\*innen männlich sind, während 39,7 % weiblich sind. Bezogen auf das pathologische T-Stadium nach der TNM-Klassifikation von 2017 befinden sich die meisten Tumoren im Stadium pT1a (34,6 %). Weitere häufige Stadien sind pT3a mit 17,2 % und pT3b mit 12,6 %. Die übrigen Stadien sind seltener vertreten. Hinsichtlich des Tumorgades zeigt sich, dass die Mehrzahl der Tumoren der Stufe G2 (60,1 %) zugeordnet wird. Tumoren mit einem höheren Malignitätsgrad, wie G3 (14,5 %) und G4 (1,3 %) traten seltener auf. Die histologische Untersuchung ergab, dass bei 24,5 % der Patient\*innen eine Tumornekrose vorlag, während 72,1 % keine solche Nekrose aufwiesen. In 3,4 % der Fälle lagen keine entsprechenden Daten vor. Eine sarkomatoide Transformation wurde in 4,1 % der Fälle festgestellt, während sie in 95,6 % der Fälle nicht nachgewiesen wurde. Bei 0,3 % der Patient\*innen fehlten diesbezügliche Angaben. Die Einteilung der Patient\*innen in verschiedene Risikogruppen für ein Rezidiv erfolgte gemäß der KEYNOTE-564-Klassifikation. Dabei zeigte sich, dass 67,4 % der Patient\*innen ein niedriges Risiko (M0) aufwiesen, während 25,9 % in die Gruppe mit einem intermediär- bis hohem Risiko fielen. Nur 0,7 % der Patient\*innen gehörten zur Hochrisikogruppe, während 6,0 % bereits als M1 klassifiziert wurden. Die Tabelle basiert auf der Studie von Choueiri et al. (2021) zur adjuvanten Pembrolizumab-Therapie nach Nephrektomie bei RCC.

Table 1 Deskriptive klinisch-pathologische Charakteristika der Studienkohorte klarzelliger Nierenzellkarzinompatient\*innen mit Rezidivrisiko nach Nephrektomie (n=2049).

<b>Parameter</b>	<b>Nr. (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	1235 (60,3)
Weiblich	814 (39,7)
<b>pathologisches T-Stadium (TNM 2017)</b>	
pT1a	708 (34,6)
pT1b	306 (14,9)
pT2a	9 (0,4)
pT2b	5 (0,2)
pT3a	351 (17,2)
pT3b	259 (12,6)
pT3c	7 (0,3)
pT4	9 (0,4)
nicht klassifiziert	395 (19,4)
<b>Tumorgrad</b>	
G1	489 (23,9)
G2	1233 (60,1)
G3	297 (14,5)
G4	26 (1,3)
fehlend	4 (0,2)
<b>histologische Tumornekrose</b>	
Nein	1478 (72,1)
Ja	501 (24,5)
fehlend	70 (3,4)
<b>Sarkomatoide Transformation</b>	
Nein	1959 (95,6)
Ja	85 (4,1)
fehlend	5 (0,3)
<b>Risiko-Gruppe für Rezidiv (*KEYNOTE-564)</b>	
M0, niedriges Risiko	1383 (67,4)
M0, intermediär-bis-hohes Risiko	530 (25,9)
M0, hohes Risiko	14 (0,7)

M1	122 (6,0)
----	-----------

*Tabelle 5 - Table 1 (49)*

### 3.3 Analyse des Überlebens und adjuvante Therapien

Um die Auswirkungen der Risikoklassifikation auf das Überleben zu quantifizieren, wurden drei wesentliche Endpunkte untersucht. Das CSS definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod aufgrund eines klarzelligen RCC (Abb.1), das MFS, der Zeitraum vom Operationsdatum bis zur Diagnose einer radiologisch oder histologisch bestätigten Metastasierung (Abb. 2), und das OS, die Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung und dem Tod unabhängig von der Ursache (Abb. 3). (58)

Die Analyse mittels Kaplan-Meier-Methode zeigte deutliche Unterschiede in den Überlebenskurven zwischen den verschiedenen Risikokategorien. Alle berechneten Log-Rank-*p*-Werte lagen bei <0,001, was eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Risikokategorien belegt. Diese Ergebnisse bestätigen die Bedeutung der stratifizierten Risikobewertung für die Prognoseabschätzung und therapeutische Entscheidungsfindung.

Die Anwendung der Risikokategorien gemäß KEYNOTE-564 in dieser großen und zeitgemäßen, monozentrischen Kohorte von chirurgisch behandelten RCC-Patient\*innen zeigte, dass Patient\*innen mit M0, intermediär-hohem und hohem Risiko eine signifikant schlechtere Prognose aufwiesen, woraus sich direkte klinische Konsequenzen ergeben. (49)

Auf Basis dieser Erkenntnisse ergibt sich eine klare Indikation für eine adjuvante Immuntherapie mit Pembrolizumab bei solchen Patient\*innen, um das RCC-Rezidivrisiko zu reduzieren und das OS gleichzeitig zu verbessern. Die Implementierung dieser Klassifikation könnte dazu beitragen, Hochrisikopatient\*innen gezielt zu identifizieren und ihnen eine frühzeitige und klinisch relevante therapeutische Intervention anzubieten. Diese Ergebnisse könnten wiederum eine wichtige Grundlage für eine zukünftig verbesserte Risikostratifizierung und Therapieoptimierung bei Patient\*innen mit klarzelligem RCC liefern. Im Detail betrachtet, sind 283 von 1383 Patient\*innen (20.4%) in der

low-risk Gruppe verstorben oder hatten ein Rezidiv, 243 von 530 Patient\*innen (45.8%) in der intermediate-high risk Gruppe, 8 von 14 Patient\*innen (57.1%) in der high-risk Gruppe und 118 von 122 Patient\*innen (96%) in der M1 Gruppe.

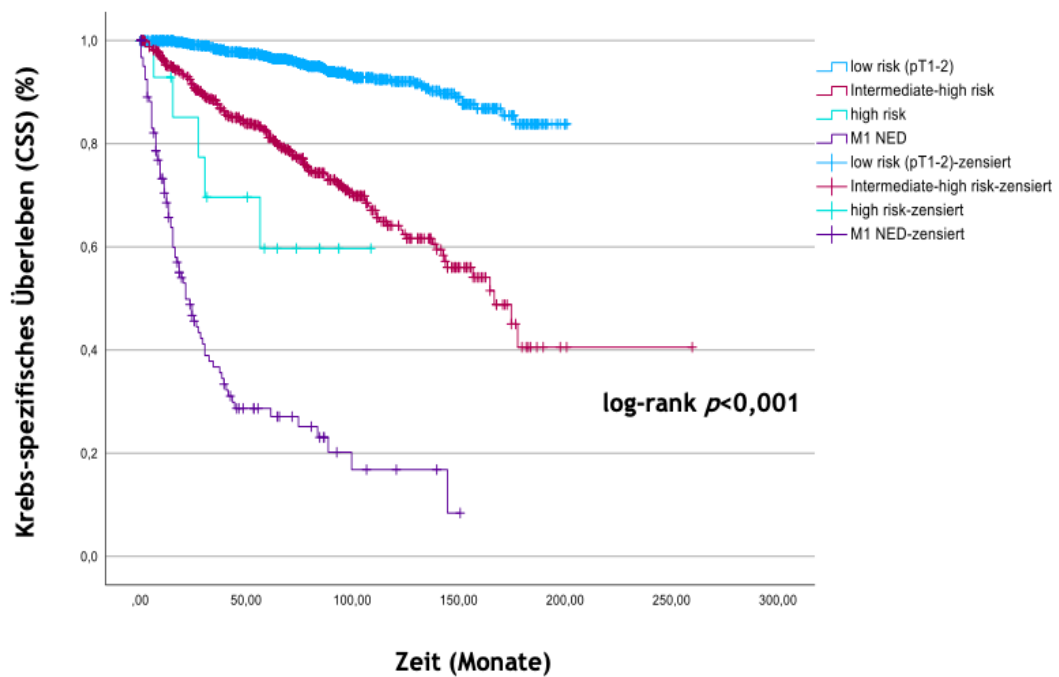


Abbildung 1 – Risiko-Kategorien und deren Auswirkungen auf das Krebspezifische Überleben (CSS)

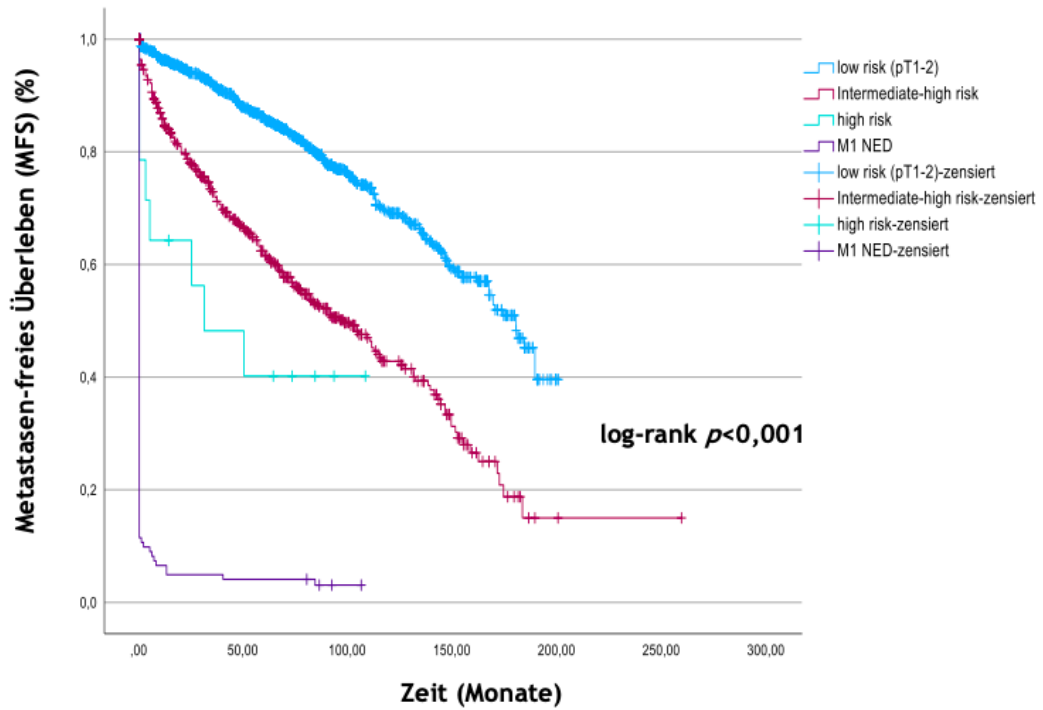


Abbildung 2 – Risiko-Kategorien und deren Auswirkungen auf das Metastasenfreie Überleben (MFS)

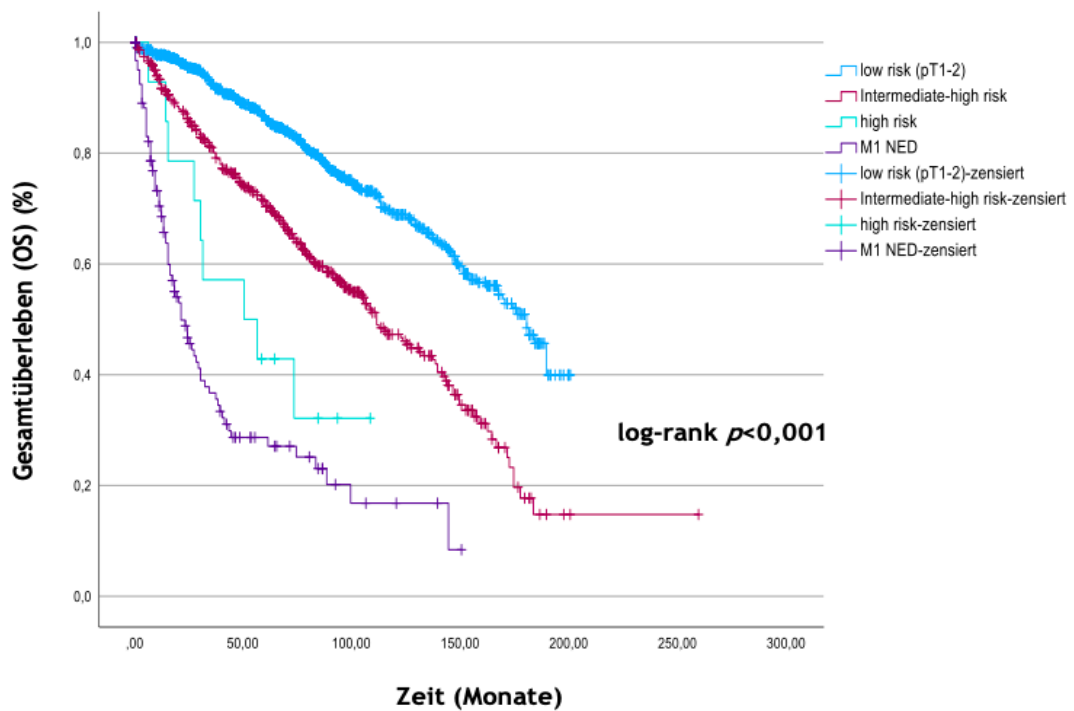


Abbildung 3 – Risiko-Kategorien und deren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (OS)

### 3.4 Interpretation der Abbildungen

Die Analysen verdeutlichen signifikante Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten der untersuchten Risikogruppen. Abb. 1 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das CSS in Abhängigkeit vom Zeitverlauf. Ein signifikanter log-rank  $p$ -Wert ( $< 0,001$ ) belegt eine deutliche Differenz zwischen den Risikogruppen. Patient\*innen mit niedrigem Risiko (M0, low-risk) weisen die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit auf, während jene mit intermediär-hohem und hohem Risiko (M0, intermediate-to-high und M0, high risk) eine ungünstigere Prognose haben mit deutlicher Zunahme der Krebs-bedingten Mortalität. Die zunehmende Divergenz der Überlebenskurven im Zeitverlauf legt nahe, dass sich die Unterschiede zwischen den Gruppen mit fortschreitender Beobachtungszeit weiter verstärken könnten.

Abb. 2 illustriert die Kaplan-Meier-Kurve für das MFS. Auch hier weist der log-rank  $p$ -Wert ( $< 0,001$ ) auf eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen hin. Patient\*innen mit niedrigem Risiko haben die höchste Wahrscheinlichkeit, über den Beobachtungszeitraum Metastasen-frei zu bleiben, während Patient\*innen mit intermediär-hohem und hohem Risiko eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Krankheitsrezidiv aufweisen. Die steilere Abnahme der Kurven in den Hochrisikogruppen deutet darauf hin, dass diese Patient\*innen früher eine Krankheitsprogression erleiden können.

Die Abb. 3 präsentiert die Kaplan-Meier-Kurve für das OS. Der signifikante log-rank  $p$ -Wert ( $< 0,001$ ) bestätigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Risikokategorien auch in diesem Falle signifikant variiert. Patient\*innen mit niedrigem Risiko zeigen die höchste Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, während jene mit intermediär-hohem und hohem Risiko eine schlechtere Prognose haben. Die steilere Abnahme der OS-Kurven in den Hochrisikogruppen weist darauf hin, dass diese Patient\*innen früher versterben als diejenigen mit geringem Risiko. Diese Ergebnisse unterstreichen die prognostische Relevanz der Risikostratifizierung und verdeutlichen, dass Patient\*innen mit höherem Risiko eine engmaschigere Überwachung und möglicherweise intensivere therapeutische

Strategien benötigen, welche eine adjuvante Therapie-Strategie beinhalten sollte.  
(58)

## 4.0 Diskussion

Die beschriebene Studie untersuchte die Anwendung der Krankheitsrisikokategorien gemäß der KEYNOTE-564-Studie auf eine große monozentrische Kohorte von Patient\*innen mit klarzelligem RCC, die eine partielle oder radikale Nephrektomie erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Differenz in den Überlebensraten zwischen den verschiedenen Risikogruppen, insbesondere im Hinblick auf das CSS, das MFS und das OS.

Die Risikostratifizierung nach M0, niedriges Risiko, M0, intermediär-hohes Risiko und M0, hohes Risiko erwies sich als ein effektives Instrument zur Prognoseabschätzung und zur Identifikation von Patient\*innengruppen mit unterschiedlichem Rezidivrisiko. In unserer Analyse gehörten fast 27% der Patient\*innen zur Gruppe mit intermediär-hohem oder hohem Risiko, was die Notwendigkeit einer gezielten Nachsorge und möglicherweise einer adjuvanten Therapie in diesen Subgruppen unterstreicht. Die niedrige Fallzahl der M0, hohen Risiko-Gruppe (nur 14 Patient\*innen, 0,7%) stellt jedoch eine Einschränkung der Studie dar und erfordert eine größere multizentrische Kohorte für eine validere Analyse dieser spezifischen Patient\*innengruppe. (49, 56)

### 4.1 Vergleich mit der KEYNOTE-564-Studie

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse bestätigen die Erkenntnisse der KEYNOTE-564-Studie, die belegen konnte, dass eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab das DFS signifikant für eine ausgewählte Gruppe an Patient\*innen mit erhöhten Rückfalls-Risiko verlängert, insofern als dass auch wir in unserer Kohorte einen klaren Unterschied in der Prognose der Risikogruppen erkennen konnten. Während die KEYNOTE-564-Studie als randomisierte, prospektive und doppelblinde Untersuchung durchgeführt wurde, bietet unsere retrospektive

Kohortenanalyse eine ergänzende Bestätigung für die klinische Anwendbarkeit der ermittelten Risikokategorien in einem realen klinischen Umfeld. Dies unterstreicht die Relevanz einer standardisierten Risikostratifikation für die präzise Identifikation von RCC-Patient\*innen mit einem erhöhten Rezidivrisiko.

Ein entscheidender Unterschied zwischen den beiden Studien liegt in der methodischen Herangehensweise. Während die KEYNOTE-564-Studie gezielt Patient\*innen mit intermediär-hohem und hohem Risiko rekrutierte, umfasst unsere Analyse eine breite monozentrische Kohorte mit einer detaillierten Differenzierung der Risikogruppen (M0 niedriges Risiko, M0 intermediär-hohes Risiko und M0 hohes Risiko). Die in unserer Studie beobachteten Überlebensunterschiede zwischen diesen Gruppen verdeutlichen, dass insbesondere Patient\*innen mit intermediär-hohem oder hohem Risiko von einer adjuvanten Immuntherapie profitieren könnten.

Die von uns zusätzlich analysierte Gruppe an low-risk Patient\*innen, welche in der KEYNOTE-564-Studie nicht berücksichtigt wurde, bringt einen neuen Aspekt, da wir zeigen konnten, dass diese Risikogruppe ein nur geringes Metastasierungsrisiko aufweist und somit – in Analogie zur KEYNOTE-564 – eine adjuvante Therapie als nicht zielführend eingeschätzt werden kann.

Darüber hinaus konnte die KEYNOTE-564-Studie nicht nur eine signifikante Verbesserung des DFS zeigen, sondern auch eine Tendenz zu einem verlängerten OS in der Pembrolizumab-Gruppe. Unsere Analyse zeigt eine vergleichbare Trennung der Überlebenskurven, insbesondere bei Patient\*innen mit intermediär-hohem und hohem Risiko. Die stärkere Abnahme der Kaplan-Meier-Kurven für MFS und OS in diesen Gruppen unterstreicht den prognostischen Wert der Risikostratifikation und bestätigt die klinische Relevanz einer adjuvanten Immuntherapie mit Pembrolizumab bei Hochrisikopatient\*innen.

Die gewonnenen Erkenntnisse verdeutlichen die Übertragbarkeit der KEYNOTE-564-Klassifikation in die klinische Praxis, insbesondere in akademischen Zentren mit einem hohen Volumen an operierten RCC-Patient\*innen. Unsere Studie demonstriert weiters, dass eine frühzeitige Identifikation von Hochrisikopatient\*innen durch eine standardisierte Klassifikation einen wesentlichen Beitrag zur Therapieoptimierung leisten kann. (49, 56)

## 4.2 Implikationen für die klinische Praxis

Die Ergebnisse legen nahe, dass Patient\*innen mit einem intermediär-hohen oder hohen Risiko gezielt für adjuvante Immuntherapien in Betracht gezogen werden sollten. In der klinischen Routine könnte eine frühzeitige Identifikation dieser Risikogruppen durch ein standardisiertes Klassifikationssystem helfen, die Therapieentscheidung zu optimieren und eine potenzielle Krankheitsprogression frühzeitig zu verhindern. Zudem zeigen unsere Daten, dass die Anwendung der Risikoklassifikation in einem real-life-Setting eine statistisch signifikante Differenz in den Überlebensraten offenlegt ( $p < 0,001$  für CSS, MFS und OS). Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die Anwendung der KEYNOTE-564-Klassifikation eine effektive Methode zur Identifikation von RCC-Patient\*innen mit einem erhöhten Rezidivrisiko darstellt. Die signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den einzelnen Risikogruppen bestätigen den prognostischen Wert dieser Klassifikation und stützen die Empfehlung für eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab bei intermediär-hohen und hohen Risikopatient\*innen. Die gewonnenen Erkenntnisse tragen dazu bei, die klinische Entscheidungsfindung zu verbessern und zukünftige Therapieoptionen gezielter auf Hochrisikopatient\*innen auszurichten. (8, 49, 56)

## 4.3 Stärken/Limitationen der Studie und Forschungsperspektiven

Eine der zentralen Stärken dieser Untersuchung ist die große Anzahl an konsekutiven Patient\*innen ( $n = 2.049$ ), die eine robuste Analyse des Krankheitsverlaufs über einen langen Nachbeobachtungszeitraum ermöglicht. Die monozentrisch analysierte Kohorte liefert wertvolle Einblicke in die klinische Anwendbarkeit der KEYNOTE-564-Risikostratifikation und erlaubt eine detaillierte Bewertung der unterschiedlichen Risikokategorien. Die stratifizierte Analyse zeigt deutlich differenzierte Überlebensraten, was die prognostische Relevanz der Risikoklassifikation weiter untermauert.

Dennoch unterliegt die Studie bestimmten Limitationen. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, sind potenzielle Selektionsverzerrungen sowie

unvollständige Datensätze nicht verhinderbar, welche die Aussagekraft einzelner Ergebnisse beeinflussen können. Zudem ist die geringe Patient\*innenzahl in der M0-Hochrisikogruppe eine Einschränkung, die die statistische Belastbarkeit der Ergebnisse für diese Subpopulation limitiert, reflektiert aber wiederum sehr gut die tägliche klinische Praxis, dass die meisten Nierenzellkarzinome in früheren Stadien detektiert werden. Eine weitere Limitation ist die M1-Kohorte in dieser Studie, da sie nicht die Einschlusskriterien der KEYNOTE-564 Studie wiedergibt. Darin waren als M1 Patient\*innen definiert, die innerhalb eines Jahres nach Diagnose des Primums eine Metastasektomie erhielten und dann adjuvant behandelt wurden, in unserer Kohorte konnten wir nicht auftrennen, ob das M1 Metastasektomierte Patient\*innen oder M1 Patient\*innen die eine zytoreduktive Nephrektomie erhielten, waren. Daher fiel die Prognose in dieser Gruppe besonders negativ auf. Darüber hinaus basiert die Untersuchung auf Daten eines einzelnen akademischen Zentrums, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken kann. Zur weiteren Validierung sind multizentrische Studien erforderlich.

Die vorliegenden Ergebnisse werfen mehrere offene Forschungsfragen auf. Ein zentrales Anliegen ist die Identifikation biologischer und molekularer Marker, die eine noch präzisere Bestimmung von Hochrisikopatient\*innen ermöglichen könnten. Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit alternative adjuvante Behandlungsstrategien, wie beispielsweise Kombinationen aus Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapien, die Prognose weiter verbessern können. Ein weiterer wesentlicher Aspekt betrifft die Optimierung der Nachsorgestrategien auf Basis der Risikostratifikation, um die Therapieentscheidung weiter zu präzisieren und Krankheitsprogressionen frühzeitig zu erkennen. (2, 8, 24, 49, 50, 56)

# Literaturverzeichnis

(Vancouver Style)

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
2. Manski D. *Urologielehrbuch.de*. Ausgabe 10/2022, 16. Auflage ed.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
4. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49.
5. Koch-Institut R. Zentrum für Krebsregisterdaten - Nierenkrebs Robert Koch-Institut; 2024 [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html)].
6. Bergmann Lothar TB, Carsten Bokemeyer, Jochen Casper, Anne Flörcken, Thomas Gauler, Viktor Grünwald, Markus A. Kuczyk, Inga Peters, Ron Pritzkeleit, Martin Raida, Manuela Schmidinger, Frank Stenner-Liewen, Gunhild von Amsberg. *Onkopedia Guidelines Nierenzellkarzinom 2024* [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html#head-references>].
7. STATISTIK AUSTRIA OsK. Krebsneudiagnosen 2020 2023 [Available from: <https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2023/02/20230202Krebs2023.pdf>].
8. Guidelines E. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024: EAU Guidelines Office; 2024 [Available from: <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma/chapter/citation-information>].
9. Yanus GA, Kuligina ES, Imyanitov EN. Hereditary Renal Cancer Syndromes. *Med Sci (Basel)*. 2024;12(1).
10. Larcher A, Belladelli F, Fallara G, Rowe I, Capitano U, Marandino L, et al. Multidisciplinary management of patients diagnosed with von Hippel-Lindau disease: A practical review of the literature for clinicians. *Asian J Urol*. 2022;9(4):430-42.
11. Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):475-86.
12. Carlo MI. Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(5):841-8.
13. Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Recent Insights Into Mechanisms and Systemic Treatment. *Front Oncol*. 2021;11:686556.
14. Marcinkowska AB, Tarasewicz A, Józwiak S, Dębska-Ślizień A, Szurowska E. Tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Psychiatr Pol*. 2022:1-20.
15. Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, Kuusk T, Capoun O, Soukup V, et al. Systematic Review of the Incidence of and Risk Factors for Urothelial Cancers and Renal Cell Carcinoma Among Patients with Haematuria. *Eur Urol*. 2022;82(2):182-92.

16. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):179-84.
17. Moch H, Amin MB, Berney DM, Comp erat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022;82(5):458-68.
18. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol*. 2015;67(1):85-97.
19. (UICC) UfICC. TNM Classification of Malignant Tumours 2017 [Available from: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>].
20. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
21. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samarasinghe H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2019;74(1):4-17.
22. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, Adeyoku A, Cartledge J, Kimuli M, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open*. 2020;10(5):e035938.
23. Cheung DC, Finelli A. Active Surveillance in Small Renal Masses in the Elderly: A Literature Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):340-51.
24. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 4.0 2023 [Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>].
25. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet*. 2016;387(10021):894-906.
26. Grivas N, Kalampokis N, Larcher A, Tyritzis S, Rha KH, Ficarra V, et al. Robot-assisted versus open partial nephrectomy: comparison of outcomes. A systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2019;71(2):113-20.
27. Blom JH, van Poppel H, Mar chal JM, Jacqmin D, Schr oder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009;55(1):28-34.
28. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;64(5):799-810.
29. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*. 2013;24(6):535-54.
30. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000;27(2):177-86.
31. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;62(6):1097-117.
32. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022;82(4):399-410.

33. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol.* 2010;57(1):102-9.
34. Rose TL, Kim WY. Renal Cell Carcinoma: A Review. *Jama.* 2024;332(12):1001-10.
35. Parker WP, Cheville JC, Frank I, Zaid HB, Lohse CM, Boorjian SA, et al. Application of the Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Contemporary Patients. *Eur Urol.* 2017;71(4):665-73.
36. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):141-8.
37. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):289-96.
38. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):454-63.
39. Buller DM, Antony M, Ristau BT. Adjuvant Therapy for High-Risk Localized Renal Cell Carcinoma: Current Landscape and Future Direction. *Onco Targets Ther.* 2023;16:49-64.
40. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
41. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(8):692-706.
42. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81.
43. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol.* 2022;39(3).
44. Paramvir S, Suyanto S, Agnieszka M, Hardev P. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment.* 2021;7:48.
45. Passalacqua R, Caminiti C, Buti S, Porta C, Camisa R, Braglia L, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL-2) plus interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) in operable renal cell carcinoma (RCC): a phase III, randomized, multicentre trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *J Immunother.* 2014;37(9):440-7.
46. Ebrahimi N, Fardi E, Ghaderi H, Palizdar S, Khorram R, Vafadar R, et al. Receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2023;80(4):104.
47. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246-54.
48. Gul A, Rini BI. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma. *Cancer.* 2019;125(17):2935-44.
49. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-94.

50. Monteiro FSM, Soares A, Rizzo A, Santoni M, Mollica V, Grande E, et al. The role of immune checkpoint inhibitors (ICI) as adjuvant treatment in renal cell carcinoma (RCC): A systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(3):324-33.
51. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
52. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10379):821-32.
53. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10358):1103-16.
54. Allaf ME, Kim SE, Master V, McDermott DF, Harshman LC, Cole SM, et al. Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(8):1038-52.
55. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(9):1133-44.
56. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1359-71.
57. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2347-52.
58. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N, Cho H, Keel GE, Garshell J, et al. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(49):145-86.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

Name: Chat GPT 4o

Anbieter: Open AI

2024

<https://chatgpt.com>