

Diplomarbeit

**Vergleich der Überlebenszeiten beim metastasierten
Nierenzellkarzinom anhand zweier historischer
Vergleichskohorten–
Zytokintherapie versus Targeted Agents**

eingereicht von

Silvia Verena Golbeck

Geb.: 08.10.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinische Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung der Betreuer

Prof. Dr. Richard Zigeuner

und

Mag. Dr. Martin Pichler

der Universitätsklinik für Innere Medizin,
Klinische Abteilung für Onkologie

Graz, 29.07.2013

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.

Graz, am 29.07.2013

Silvia Verena Golbeck

Anmerkung: Im Hinblick auf eine bessere Lesbarkeit des Textes wurde auf die durchgehende Anführung der weiblichen Formen und Endungen verzichtet. Es findet die gebräuchliche maskuline Bezeichnung Anwendung. Sinngemäß werden in jenem Fall jedoch stets beide Geschlechter erfasst.

Danksagungen

In erster Linie möchte ich auf diesem Wege meinen Eltern Gloria Golbeck und Ortwin Golbeck für ihre langjährige Unterstützung und ihre unerschöpflichen Bemühungen, die mich durch meine Studienzeit trugen, danken. Ihre unendliche Bereitschaft mir jederzeit, trotz großer räumlicher Distanz zur Seite zu stehen, war keine Selbstverständlichkeit, sondern eine liebevolle Aufgabe, die sie übernahmen um mir diesen Abschluss zu ermöglichen.

Ich danke meiner Schwester Inga Golbeck, die mich in den anfänglichen Monaten meiner Arbeitsphase mit ihrem Wissen und ihren Erfahrungen sehr weiterbrachte. Ebenfalls einen sehr großen Dank an Gabriele Golbeck, die sich der intensiven Aufgabe der finalen Überarbeitung meiner Diplomarbeit widmete und dafür viel Zeit und Geduld investierte.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Dr. Martin Pichler, der mir zu jeder Tages- und Nachtzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne diese Bereitschaft wäre die Fertigstellung dieser Diplomarbeit nicht möglich gewesen.

Ein sehr persönlicher Dank gilt Kalle Wanner, der mir durch seine Anwesenheit und die gemeinsame Zeit einen emotionalen Rückhalt gab und mich durch die lange Zeit des Schreibens hindurch motivierte.

Die unvergesslichsten Erinnerungen an meine Studienzeit verdanke ich meinen besten Freunden, die mir einen unbeschwerten und sehr glücklichen Lebensabschnitt in Graz bescherten. Unbeschwertes Glück war es, die spät abendliche Zeit in den Bibliotheken, die Tage am Campus und die Sommerabende mit den Menschen verbringen und teilen zu können, die einem auch für das restliche Leben bleiben werden.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Glossar und Abkürzungen	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Zusammenfassung	IX
Abstract.....	X
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	3
1.3 Symptome und Diagnose	5
1.3.1 Klinische Symptomatik	5
1.3.2 Klinische Diagnostik	6
1.3.3 Bildgebende Verfahren.....	7
1.3.3.1 Bosniak-Klassifikation	8
1.3.3.2 Metastasierung	9
1.3.4 Nierenbiopsie.....	10
1.4 Histologie des Nierenzellkarzinoms	11
1.4.1 Subtypen	11
1.4.1.1 Das klarzellige Nierenzellkarzinom	11
1.4.1.2 Das papilläre Nierenzellkarzinom.....	12
1.4.1.3 Das chromophobe Nierenzellkarzinom	13
1.4.1.4 Das Sammelrohrkarzinom (Ductus-Bellini-Karzinom)	13
1.4.1.5 Das medulläre Nierenzellkarzinom	14
1.4.1.6 Das multilokuläre zystische Nierenzellkarzinom.....	14
1.4.1.7 Translokation des Chromosoms Xp11.2	15
1.4.1.8 Das Nierenzellkarzinom nach Neuroblastom.....	15
1.4.1.9 Nierenzellkarzinome bei terminaler Niereninsuffizienz	16
1.4.1.10 Das Onkozytom.....	16
1.4.1.11 Neue histologische Subtypen	17
1.5 Hereditäre Nierenzellkarzinome	18
1.5.1 Von-Hippel-Lindau-Syndrom	18
1.5.1.1 Klinik des VHL-Syndroms	19

1.5.1.2	Das VHL-Gen	20
1.5.1.3	Der VHL/HIF - Signalweg.....	21
1.5.2	Das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom	22
1.5.2.1	Das c-MET-Protoonkogen und der Signalweg	22
1.5.3	Birt-Hogg-Dubé-Syndrom.....	23
1.5.4	Hereditäre Leiomyomatose und das Nierenzellkarzinom	24
1.5.5	Tuberöse Sklerose	25
1.5.5.1	Die Tumorsuppressorgene TSC-1 und TSC-2	25
1.6	Klassifikation und Prognosefaktoren.....	27
1.6.1	Anatomische Faktoren: die TNM – Klassifikation.....	27
1.6.2	Histologische Faktoren.....	30
1.6.3	Klinische Faktoren: Karnofsky und Zubrod.....	31
1.6.3.1	Motzer-Kriterien.....	32
1.7	Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms.....	33
1.7.1	Behandlung lokalisierter Stadien: Chirurgische Intervention	33
1.7.1.1	Radikale und partielle Tumornephrektomie.....	33
1.7.1.2	Adrenalektomie	34
1.7.1.3	Lymphknotendissektion und Embolisation.....	35
1.7.1.4	Laparoskopische Interventionen	35
1.7.1.5	Alternative Therapieoptionen.....	36
1.7.2	Chirurgische Intervention beim metastasierten Nierenzellkarzinom	37
1.7.2.1	Metastasenresektion und Radiatio.....	38
1.7.3	Neoadjuvante Therapien.....	38
1.8	Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms.....	39
1.8.1	Chemotherapie.....	39
1.8.2	Hormontherapie	39
1.8.3	Immuntherapien: Immunmodulierende Zytokine.....	40
1.8.3.1	Interleukin-2: Proleukin®	40
1.8.3.2	Interferone	42
1.8.4	Neue Therapieformen: Targeted Agents	44
1.8.4.1	Bevacizumab: Avastin®	45
1.8.4.2	Sorafenib: Nexavar®.....	45
1.8.4.3	Sunitinib: Sutent®.....	46
1.8.4.4	Pazopanib: Votrient®.....	48
1.8.4.5	Axitinib: Inlyta®	49
1.8.4.6	Everolimus: Afinitor®	50
1.8.4.7	Temsirolimus: Torisel®	51

1.9	Resistenzen der <i>Targeted Agents</i>	53
1.10	Therapieempfehlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.....	55
2	Material und Methodik.....	57
2.1	Studiendesign.....	57
2.1.1	Patientenkollektiv	58
2.1.2	Studienziel	59
2.1.3	Durchführung der Studie	59
2.1.4	Klinische Parameter.....	60
2.2	Statistische Auswertung.....	61
2.2.1	Häufigkeitsbeschreibungen	61
2.2.2	Kaplan-Meier-Kurven	61
3	Studienergebnisse: Teil 1	63
3.1	Allgemeine Patientendaten	63
3.2	Therapielinien	64
3.2.1	Erstlinientherapie.....	66
3.3	Interferon vs. <i>Targeted Agents</i>	68
3.4	Überlebenszeitanalyse und Überlebenskurven	69
3.4.1	Therapielinien.....	70
3.4.2	Interferon vs. <i>Targeted Agents</i>	71
4	Studienergebnisse: Teil 2	73
4.1	Allgemeine Patientendaten	73
4.2	Therapielinien	74
4.3	Interferon vs. <i>Targeted Agents</i>	75
4.4	Überlebenszeitanalyse und Überlebenskurven	76
4.4.1	Therapielinien.....	76
4.4.2	Interferon vs. <i>Targeted Agents</i>	78
4.4.2.1	5-Jahres-Überleben.....	79
5	Diskussion	81
5.1	Konklusion.....	88
6	Literaturverzeichnis.....	89

Glossar und Abkürzungen

versus	- vs.
beziehungsweise	- bzw.
Body – Maß – Index	- BMI
zum Beispiel	- z.B.
erworbene zystische Nierenerkrankung	- ACKD
Computertomographie	- CT
Magnetresonanztomographie	- MRT
Vena	- V.
Venae	- Vv.
Kontrastmittel-Computertomographie	- KM-CT
Hounsfield-Einheiten (Unit)	- HU
World Health Organization	- WHO
von-Hippel-Lindau-Gen	- VHL-Gen
von-Hippel-Lindau-Syndrom	- VHL-Syndrom
Hypoxie-induzierte Faktor	- HIF
Birt-Hogg-Dubé	- BHD
Tuberöse Sklerose	- TSC
mammalian Target of Rapamycin	- mTOR
Phosphatidylinositol-3-kinase-AKT-Signalweg	- PI3K-AKT-Signalweg
American Joint Committee on Cancer	- AJCC
Unio internationalis contra cancrum	- UICC
Eastern Cooperative Oncology Group	- ECOG
Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center	- MSKCC
European Association of Urology	- EAU
Radiofrequenzablation	- RFA
Kryoablation	- KA
5-Fluorouracil	- 5-FU
vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	- VEGF
Plättchen-Wachstumsfaktor	- PDGF
transformierender Wachstumsfaktor	- TGF
response evaluation criteria in solid tumors	- RECIST

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die Anzahl der Therapielinien	70
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die einzelnen Therapieformen	72
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die Anzahl der Therapielinien	76
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die einzelnen Therapieformen	78
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom mit dem Endpunkt 5-Jahres-Überleben	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation 2010 mit übernommenen Modifikationen (9,12,63).....	29
Tabelle 2: Möglicher Therapiealgorithmus beim metastasierten Nierenzellkarzinom nach den EAU Guidelines (Update 2013)(6).....	56
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Therapieformen bezogen auf die Therapielinien.....	64
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen.....	66
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen.....	68
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen als Erstlinientherapien.....	74
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen.....	75

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste Neoplasie der renalen Tumoren und steht weltweit an dreizehnter Stelle aller malignen Neuerkrankungen. Durch den vermehrten Einsatz von bildgebenden Verfahren werden die Nierenzellkarzinome in früheren Stadien detektiert, jedoch geht nach wie vor ein Großteil der höheren Tumorstadien mit einer Metastasierung einher. Die systemische Therapie ist daher von großer Bedeutung, da sie im metastasierten Stadium die wesentliche therapeutische Maßnahme darstellt. Mit den Immuntherapien, insbesondere unter Interferonen, zeigten sich in der Vergangenheit erste Erfolge. Durch die Zulassung der zielgerichteten Substanzen, den *Targeted Agents*, erfuhr die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms einen Paradigmenwechsel, da sich in vielen Vergleichsstudien ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben zeigte. Da es in klinischen Studien häufig nach Progression zu einem Switch auf eine weiterhin wirksame Substanz kommt, sind Unterschiede im Gesamtüberleben nur selten ausreichend abbildbar. Um einen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens unter den beiden Therapiearten - Interferon-Therapie und neue *Targeted Agents* - feststellen zu können, untersuchten wir 2 historische Vergleichskohorten.

Methoden: Es erfolgte die Durchführung einer retrospektiven Studie mit der Nullhypothese, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten, die mit Interferon versus den neuen *Targeted Agents* behandelt wurden, besteht. Mittels des Medocs-Krankenhausinformationssystem erhoben wir sämtliche Daten über Therapiebeginn, Therapielinie, Therapiedauer und Therapieform sowie das interessierende Ereignis des krebspezifischen Todes. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Häufigkeitsbeschreibungen, der Kaplan-Meier-Methode und des Log-Rank-Test. Die graphische Darstellung erfolgte durch entsprechende Überlebensfunktionen. Die Auswertung erfolgte im ersten Teil für das gesamte Patientenkollektiv, im zweiten Teil ausschließlich für die Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom.

Resultate: Es zeigten sich zunächst keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens unter den beiden Therapiemodalitäten. Bei Betrachtung eines Zeitraums von 5 Jahren nach Therapiebeginn zeigte sich jedoch ein signifikant verbessertes 5-Jahres-Überleben der Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom unter Behandlung mit den *Targeted Agents* ($p=0,028$).

Konklusion: Dieses Ergebnis untermauert die Tendenz, die sich in den prospektiven Studien bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte, in denen bisher nur die signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden konnte.

Abstract

Background: Renal cell carcinoma is the most common neoplasia of all renal tumors and 13th in order of other malignancies worldwide. Widespread use of imaging techniques allows detection of renal cell carcinoma in earlier tumor stages. However many of these tumours will still be in a metastatic stage at primary diagnosis. Therefore the systemic therapy is of utmost importance as it often represents the only treatment option for patients with metastatic disease. Immunotherapy, particularly with Interferon, was used as standard of care before 2006. By the approval of new targeted agents, the standard therapy of metastatic renal cell carcinoma changed, as they demonstrated a significantly improved progression free survival rates compared with interferon in phase-III clinical trials. Differences in overall survival could not be proven since many patients switched to another effective substance after disease progression. Therefore, we compared two cohorts in order to detect overall survival differences between immunotherapy and targeted therapies in a real life population outside controlled clinical trials.

Methods: A retrospective study with the null hypothesis, that there is no significant difference between the overall survival of patients treated either with interferon or targeted agents, was performed. Using the Medocs-medical information system, we collected data regarding the beginning, the duration, the lines and the forms of the different therapies. We also collected information about cancer specific death and recorded time of death. For statistical evaluation, we used description of frequency, Kaplan-Meier-method and the log-rank-test. The probability of survival was evaluated by Kaplan-Meier-curves. Our first analysis evaluated results for the entire cohort. Subsequently, outcome analyses were performed for patients with clear cell renal cell carcinoma only.

Results: With respect to the complete follow-up period, our results in both analyses did not show a significant survival difference between the two therapy modalities. But by limiting the observation period to 5 years after initiation of treatment, we were able to demonstrate a significantly improved median five-year overall survival rate for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with targeted agents of 26 months compared with 21 months in the interferon group ($p=0,028$).

Conclusion: These results confirm the presumption of an improved overall survival attributable to treatment with targeted agents compared with previous cytokine therapies.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den epithelialen Nierentumoren und ist mit 90% die häufigste maligne Neoplasie der Niere (1,2). Mit einem Auftreten von 2-3% gehört es unter allen malignen Erkrankungen im Erwachsenenalter zu den seltenen Tumoren (3).

Im Jahre 2008 wurde die Anzahl der malignen Neuerkrankungen weltweit auf 12,7 Millionen, europaweit auf 3,2 Millionen, geschätzt (4,5).

Nierenzellkarzinome stehen bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens weltweit mit über 271.000 Neuerkrankungen im Jahre 2008 an dreizehnter Stelle. Betroffen waren 167.000 Männer sowie 103.000 Frauen Die geschätzte Zahl der weltweiten Todesfälle durch Nierenkarzinome beläuft sich auf 116.000, davon ereigneten sich 72.000 Fälle im männlichen sowie 44.000 im weiblichen Geschlecht (5).

In Europa ist das Nierenzellkarzinom der siebthäufigste maligne Tumor bei den Männern sowie der zehnthäufigste maligne Tumor bei den Frauen (6). Die Anzahl der Neuerkrankungen belief sich 2008 auf 88.400. Davon waren 56.000 männliche Fälle und 32.400 weibliche Fälle. Die Anzahl der Todesfälle im selben Jahr belief sich auf 39.300 in Europa in beiden Geschlechtern. Davon ereigneten sich 24.800 Fälle bei den Männern und 14.500 bei den Frauen (4).

Das Auftreten von Nierenzellkarzinomen variiert je nach Geographie der Länder. Die weltweit höchste Mortalitätsrate lässt sich in Europa, Nordamerika, Neuseeland und Australien beobachten, wohingegen Indien, Asien, Japan und China die geringste Mortalität aufweisen (4). Die Tendenz der Mortalitätsrate in Europa ist fallend. Zunächst bemerkbar in den Skandinavischen Ländern in den 80er Jahren, folgten Deutschland, Frankreich, Österreich, Italien und die Niederlanden in den 90er Jahren mit einem signifikanten Abfall der Mortalitätsrate. In den östlichen europäischen Ländern hingegen findet sich eine steigende Tendenz (1).

In Deutschland allein wird die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahre 2012 auf insgesamt 15.100 geschätzt. In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der Inzidenz, aber eine

Abnahme der Mortalität beobachten. Männer erkranken überwiegend im durchschnittlichen Alter von 68 Jahren, Frauen hingegen erst im Alter von 71 Jahren (7). Die neu diagnostizierten Nierenzellkarzinome weisen bereits in 25 - 30% der Fälle eine Metastasierung auf (8). In weiteren 20% zeigen sich nach erfolgreicher, chirurgischer Intervention Rezidive, die mit einer nachfolgenden Metastasierung einhergehen (1). Das Auftreten des Nierenzellkarzinoms ist bedingt durch demografische Faktoren. Die höchste Inzidenz lässt sich zwischen 50 und 70 Jahren vorfinden (2). Männer besitzen ein 1,5 - 2fach erhöhtes Risiko im Gegensatz zu Frauen, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken (9). Die Bewohner Afrikas und Asiens sowie die weltweit lebende asiatische Bevölkerung zeigen die geringsten Inzidenzen (10). Inzidentelle Diskrepanzen bezüglich der Hautfarbe zeigten sich in den Vereinigten Staaten. Dunkelhäutige Afroamerikaner wiesen gegenüber hellhäutigen Menschen eine höhere Inzidenz auf (11).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Nierenzellkarzinoms ist nicht eindeutig geklärt (10). Neben dem meist sporadischen Auftreten können exogene Risikofaktoren zur Entstehung führen. Ein geringer Anteil der Nierenzellkarzinome ist bedingt durch eine erbliche Tumordisposition. 4% aller Nierenzellkarzinome sind von hereditärer Ätiologie (12).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören Zigarettenkonsum, Übergewicht und arterieller Hypertonus (1). Es wird vermutet, dass der Nikotinabusus zu 30% Entstehungsursache der sporadisch entstandenen Nierenzellkarzinome ist. Aufgrund der dadurch induzierten Hypoxie kommt es zur Aktivierung intrazellulärer Signalwege, die in der Tumorgenese auf molekularbiologischer Ebene eine wichtige Rolle spielen und zu einem späteren Zeitpunkt genauer erläutert werden (13).

Männliche Raucher zeigen ein gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöhtes Risiko von 54%, Raucherinnen ein erhöhtes Risiko von 22% an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken (14). Zusätzlich konnte ein signifikanter direkt proportionaler Zusammenhang zwischen einer Dosissteigerung und einem dadurch erhöhten Erkrankungsrisiko in beiden Geschlechtern festgestellt werden (13). Ein bereits signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht außerdem für diejenigen, die jemals geraucht haben, im Gegensatz zu denjenigen, die niemals geraucht haben (10).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist der arterielle Hypertonus und die antihypertensive Medikation. Dabei stellte sich heraus, dass, äquivalent zum dosisabhängigen Zigarettenkonsum, ein höherer Blutdruck mit einem ebenso höherem Erkrankungsrisiko einhergeht (13).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist das Übergewicht und der damit korrelierende erhöhte Body-Mass-Index (BMI). Eine Meta-Analyse mehrerer Studien zeigte, dass ein höheres Erkrankungsrisiko mit einem erhöhten BMI in beiden Geschlechtern, mit einer höheren Signifikanz im weiblichen Geschlecht, korreliert (1).

Unter die exogenen Noxen fallen mehrere toxische Substanzen, die nachweislich zur Entstehung von Nierenzellkarzinomen beigetragen haben. Das Lösungsmittel Trichloräthylen gilt, von der *International Agency for Research on Cancer (IARC)* eingestuft, als mögliches humanes Kanzerogen. Auch bei Perchloräthylen, Asbest oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen wurde ein Zusammenhang von

Exposition und der Entstehung des Nierenzellkarzinoms vermutet, der sich aber in Studien nicht konsistent bestätigen ließ (1).

Metalle werden ebenfalls als karzinogen diskutiert. Signifikante Assoziationen zeigten sich bei Blei, Glasfasern, Mineralwollfasern und Ziegelstaub. Abschließend lässt sich über die Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz festhalten, dass aufgrund unzähliger Studien und widersprüchlicher Studienergebnisse nur unklare Aussagen bezüglich des Risikos bei Exposition getroffen werden können (1).

Weitere Risikofaktoren sind die erworbene zystische Nierenerkrankung (ACKD) bei Patienten unter langjähriger Hämodialyse mit terminaler Niereninsuffizienz, die ACKD nach Nierentransplantation, Strahlenbelastung, Phenacetinabusus und Diuretika. Mineralöle als Risikofaktor ließen sich bisweilen nur im Tiermodell bestätigen (12).

Hormone wurden, aufgrund der Beobachtung, dass bei Frauen mit regelmäßiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva ein geringeres Risikopotential besteht, ebenfalls als Risikofaktoren diskutiert (11).

Bei den hereditären Nierentumoren birgt die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung unter allen anderen mit hereditären Nierenzellkarzinomen assoziierten Erkrankungen das höchste Risiko, ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln. Verwandtschaften ersten Grades sowie weitere genetische Dispositionen und hereditäre Erkrankungen sind etablierte Risikofaktoren (12).

Zu guter Letzt noch die interessante Erkenntnis einer Studie, dass moderater Alkoholkonsum einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung von Nierenzellkarzinomen besitzt (15).

1.3 Symptome und Diagnose

1.3.1 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik des Nierenzellkarzinoms rückte mit dem vermehrten Einsatz von bildgebenden Verfahren, wie den sonographischen und radiologischen Untersuchungsmethoden, in den Hintergrund (16). Die klassische Trias des Nierenzellkarzinoms mit seinen Komponenten Schmerz, Makrohämaturie und palpabler Tumor ist heutzutage nur noch in 10-20% der Fälle zu beobachten. Initial sind oft unspezifische Symptome erste Anzeichen eines malignen Geschehens (12).

Sonographische Diagnostik und radiologische Bildgebung führen im Rahmen von Routineuntersuchungen zur frühzeitigeren Entdeckung von noch asymptomatischen und kleinen Nierentumoren, die sich zu 45% noch im lokalen Stadium und zu 25% im fortgeschrittenen Stadium präsentieren (12). In 30% der Fälle ist bereits eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung vorzufinden (17).

Neben den lokalen Symptomen, welche von der Größe des Primärtumors abhängen, treten vor allem auch unspezifische systemische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß als klassische B-Symptomatik, auf (12).

Diese unspezifischen Symptome sind oftmals die ersten Anzeichen für ein malignes Geschehen oder das eines Rezidivs. In diesem Zusammenhang sind paraneoplastische Syndrome zu erwähnen, die jedes Organsystem betreffen und oft zu einer ausgeprägten Vielfalt an Symptomen führen können. Durch das breite Spektrum an Symptomkombinationen können neoplastische Syndrome irrtümlicherweise zu Fehlinterpretationen und falschen Schlussfolgerungen im Zusammenhang mit dem Nierenzellkarzinom führen (18).

Die Hypertonie gehört mit einem Auftreten von 24% zu den häufigen Symptomen im Zusammenhang mit den paraneoplastischen Syndromen. Infolge von pathologischen Hormonproduktionen, insbesondere der des Renins, sowie infolge von Obstruktionen und Kompressionen der Harnleiter oder des Nierenparenchyms durch den Tumor können sich unter den daraus resultierenden Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erhöhte Blutdruckwerte entwickeln. Des Weiteren wurden eine Vielzahl an hämatologischen Veränderungen beobachtet, wie zum Beispiel (z.B.) die Tumoranämie oder die Polyzythämie (12,18,19).

Ein weiteres Phänomen unbekannter Ätiologie ist eine vorübergehende Leberfunktionsstörung, die nicht durch Lebermetastasen verursacht und als Stauffer-Syndrom bezeichnet wird. (12). Bei Patienten mit Stauffer-Syndrom finden sich Leberzellschädigungen mit Leberenzym erhöhungen, die sich nach Entfernung des Primärtumors in einem Drittel der Fälle spontan zurückbilden. Die beschriebenen Fälle des Stauffer-Syndroms ereigneten sich nur bei Befall der rechten Niere.

Des Weiteren gelten Polyneuropathien, Polymyositiden und Myopathien sowie kutane Manifestationen als seltene Symptomkomplexe von paraneoplastischen Syndromen. Beschrieben wurden das bullöse Pemphigoid, die herpetiforme Dermatitis, die kutane leukozytoklastische Vaskulitis und die Hypertrichosis lanuginosa acquisata (20-23).

Fälle von hartnäckigem Husten und schwer einstellbaren Hyperglykämien, die sich postoperativ zurückbildeten, wurden beschrieben (24,25).

Häufigere Syndrome sind mit einem Vorkommen von bis zu 5% die sekundäre Amyloidose und mit etwa 15% die Hyperkalzämie (12,18). Unterschieden werden müssen aber die metastatische Hyperkalzämie, die aufgrund von ossären Metastasen zu vermehrter Osteoklastenaktivität führt, von der paraneoplastischen Hyperkalzämie, die aufgrund einer hohen Produktion eines mit dem Parathormon vergleichbaren Proteins entsteht (19). Weitere Symptome können sich durch die Präsenz von Metastasen entwickeln. Aufgrund der häufigsten Manifestationen in Lunge und Knochen zeigen sich oft ein persistierender Husten und ossäre Schmerzen (12).

1.3.2 Klinische Diagnostik

Die meisten Nierenzellkarzinome werden zu 85% inzidentell im Rahmen von bildgebenden Routineuntersuchungen in einem asymptomatischen Stadium entdeckt. Die klassische Trias Hämaturie, Flankenschmerz und palpabler Tumor findet sich nur noch selten bei einer Erstdiagnose (19). In wenigen Fällen sind eine tastbare abdominelle Masse, tastbare zervikale Lymphknoten, eine Varikozele oder Ödeme der unteren Extremität erste Hinweise auf ein malignes Geschehen. Heutzutage sind die ersten Krankheitszeichen meist systemische Symptome, die im Allgemeinen unter der B-Symptomatik zusammengefasst werden. Auch pathologische Laborbefunde der Parameter Hämoglobin, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate, Blutsenkungsgeschwindigkeit, alkalische Phosphatase und Laktatdehydrogenase können erste Hinweise auf ein malignes Geschehen sein (9).

Die entscheidende Rolle in der Diagnose des Nierenzellkarzinoms nehmen die bildgebenden Verfahren ein und führen im Zusammenspiel mit Klinik, Histologie und Laborergebnissen im Idealfall zu einer endgültigen Diagnose (12).

1.3.3 Bildgebende Verfahren

Die meisten soliden renalen Tumoren werden bei Routineuntersuchungen durch den vermehrten Einsatz von bildgebenden Verfahren entdeckt (9). Mittlerweile werden immer kleinere Tumoren in meist asymptomatischen Stadien diagnostiziert (26).

Mit der Sonographie, der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) stehen bildgebende Verfahren zur Verfügung, die, aufgrund höherer Sensitivität, Spezifität und der Möglichkeit der Kontrastmittelapplikation, kleinere Tumoren detektieren und diese in solide oder zystische Läsionen unterteilen können. Heutzutage stellen sie die Untersuchungsmethoden der Wahl dar und ermöglichen eine zuverlässige Diagnose und ein präoperatives Staging des Primärtumors (12).

Die Sonographie ist eine schnell verfügbare, verlässliche, nicht-invasive Untersuchung, mit der eine renale Expansion oder zystische Läsion im Verhältnis zu ihren umliegenden Strukturen und dem Gewebe dargestellt werden kann. Die Tumorausbreitung sowie eine mögliche Vena (V.) cava- Infiltration oder Lymphknotenbeteiligung können auf diesem Wege erfasst werden (12).

Mit der CT des Thorax und des Abdomens und der Möglichkeit der Kontrastmittelapplikation lassen sich Aussagen über die Morphologie der Nieren, Metastasierungen, Expansion des Primärtumors, Veneninfiltration, Lymphknotenbeteiligungen und angrenzende Organsysteme wie Leber und Nebennieren treffen. Bei der Unterscheidung von benignen oder malignen Läsionen ist die Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung von differentialdiagnostischer Bedeutung. Sie ist neben der Menge des injizierten Kontrastmittels und der Qualität der Aufnahme abhängig vom Tumorgewebe und seiner Vaskularisation (9). Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass es nur einen einzigen soliden renalen Tumor gibt, der hinsichtlich seiner Dignität eindeutig in der Bildgebung definierbar ist. Es handelt sich dabei um das Angiomyolipom mit seinen charakteristischen Fettgehalten. Es gibt keinen weiteren malignen Tumor der

Niere, der fettäquivalente Gewebeanteile enthält. In allen anderen Fällen ist die Dignität des Tumors nur histologisch beurteilbar.

Eine zystische benigne Läsion wird erfahrungsgemäß keine Kontrastmittelanreicherung aufweisen; im Gegensatz dazu zeigt sich in malignen hypervaskularisierten Tumoren eine deutliche Anreicherung. Der Vergleich der verschiedenen Dichten in der nativen CT und der Kontrastmittel-Computertomographie (KM-CT) erfolgt mit Hilfe der Hounsfield-Einheiten (HU) auf der Hounsfield-Skala. Bei einer Differenz von 10-20 HU ist aufgrund der geringen Kontrastmittelanreicherung keine sichere Aussage bezüglich einer Läsion zu treffen. Bei einer Differenz von 20 HU und mehr ist eine sichere Kontrastmittelanreicherung vorhanden, auf der sich weitere diagnostische Schritte aufbauen (27).

Kontrastmittelverstärkte MRT sind ebenfalls zur Detektion und Verifizierung von Tumoren oder zum Erhalt ergänzender Informationen zu der KM-CT geeignet (9).

Mittlerweile ermöglichen dreidimensionale Darstellungen maligner Tumoren und des umliegenden Gewebes die verbesserte Planung von Operationsverfahren (12).

Neben den diagnostischen Möglichkeiten übernimmt die Bildgebung auch eine entscheidende Rolle im präoperativen Staging nach der TNM-Klassifikation, die als Komponenten den Ausbreitungsgrad des Primärtumors, die Lymphknoteninfiltration und die Fernmetastasierung beinhaltet (12,28). Um die Dignität des Primärtumors anhand der Bildgebung besser beurteilen zu können, orientiert man sich an der folgenden Bosniak-Klassifikation.

1.3.3.1 Bosniak-Klassifikation

Die Bosniak-Klassifikation dient zur Unterscheidung der unkomplizierten benignen Nierenzysten von den komplizierten malignen Nierentumoren mit resultierenden Therapieempfehlungen für jede der 5 Kategorien, deren Einteilung durch computertomographische und sonographische Bildgebung erfolgt.

- *Bosniak-Kategorie 1*

benigne, flüssigkeitsgefüllte Nierenzyste mit hauchdünner oder unsichtbarer Zystenwand ohne Septen, Kalkablagerungen, soliden Anteilen oder CT-Kontrastmittelanreicherung mit sonographischer Schallverstärkung; es sind keine therapeutischen Maßnahmen notwendig

- *Bosniak-Kategorie 2*

benigne Nierenzyste mit wenigen hauchdünnen Septen, feinen Kalzifizierungen in den Septen oder der Zystenwand und hyperdensen, scharf umrandeten Läsionen, die kleiner als 3 cm sind und kein Kontrastmittel anreichern; auch diese Kategorie bleibt ohne therapeutische Konsequenz

- *Bosniak-Kategorie 2F*

komplizierte Nierenzysten; erfordern eine Verlaufskontrolle aufgrund des malignen Potentials und der möglichen Veränderungen; Darstellung mit minimaler Wandverdickung, mehreren hauchdünnen Septen, möglichen Kalzifizierungen, aber ohne Kontrastmittelanreicherung; die hyperdensen, mindestens 3 cm großen Läsionen sind ebenfalls kontrastmittelfrei und scharf umrandet

- *Bosniak-Kategorie 3*

undefinierbare Masse an Nierenzysten mit verdickten Wänden oder Septen und möglicher Kontrastmittelanreicherung; empfohlen werden eine chirurgische Intervention oder Verlaufskontrollen.

- *Bosniak-Kategorie 4*

die Läsionen sind wegen ihrer Kontrastmittelanreicherung im Gewebe eindeutig als maligne einzustufen; hier ist die chirurgische Intervention indiziert

(9,29)

1.3.3.2 Metastasierung

Wie oben bereits erwähnt ist die Bildgebung mittels einer thorakalen und abdominellen CT essentiell zur diagnostischen Verifizierung von Metastasen.

Der Entstehungsmechanismus von Metastasen erfolgt über die Mutationen der Tumorzellen. Die neu mutierten Zellen sind zur Durchwanderung von Gefäßwänden und Gewebsstrukturen befähigt. Je nach eingeschlagenem Weg unterscheidet sich der lymphogene vom hämatogenen Metastasierungsweg (30).

In unserem speziellen Fall des Nierenzellkarzinoms handelt es sich um einen sowohl hämatogen als auch lymphogen metastasierenden Tumor. Den häufigsten Weg finden maligne Tumorzellen über den Einbruch in die V. cava inferior in die Lunge (31). Mit 60% ist die Lunge der häufigste Manifestationsort von Metastasen, gefolgt von Leber und Knochen mit jeweils 30-40% und dem zentralen Nervensystem in 5-15% der Fälle (12).

Eine weitere Möglichkeit der Metastasierung ist der retrograde Weg über die Venae (Vv.) paravertebrales, Vv. infrarenales, Vv. testiculares – bei Frauen über die Vv. ovarii – oder entlang des Ureters. Besonders das klarzellige Nierenzellkarzinom ist für seine untypischen und späten Metastasierungen, auch nach vielen Jahrzehnten, bekannt (31). Die am nächsten betroffenen Lymphknoten befinden sich entweder paraaortal, parakaval, retroperitoneal oder direkt beim Nierenhilus (12).

1.3.4 Nierenbiopsie

Die Nierenbiopsie spielte in der Diagnose des Nierenzellkarzinoms bisher eine untergeordnete Rolle. Mit der nun steigenden Inzidenz kleiner, zufällig entdeckter Nierentumoren gewann die Biopsie wieder an Bedeutung (32).

Es stellte sich heraus, dass der Großteil dieser inzidentell entdeckten Nierentumoren kleine low-stage bzw. low-grade Nierenzellkarzinome oder benigne Tumoren sind (33). Für diese kleinen Nierenzellkarzinome stellen heutzutage die Ablationsverfahren oder beobachtende Verlaufskontrollen vernünftige Alternativen zu operativen Verfahren dar (34). Voraussetzung sind dabei die vorherige Durchführung einer Nierenbiopsie, um die Dignität und den Tumorcharakter anhand der Histologie besser bestimmen zu können, da die alleinige Bildgebung bei den Größenverhältnissen oftmals unzureichende Informationen liefert (9,34).

Durch technische Fortschritte entwickelte sich die Nierenbiopsie zu einem sicheren Verfahren mit wenig Komplikationen und einer hohen Sensitivität und Spezifität (32).

Indikationen einer Nierenbiopsie sind der Beginn einer systemischen Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom oder bei Fällen, in denen durch suspekte Lymphome, Abszesse oder Metastasen das Therapiemanagement modifiziert oder beeinflusst werden kann (9,32).

Im Gegensatz dazu wird die Biopsie bei Patienten mit großen Nierentumoren und notwendiger chirurgischer Intervention unterlassen, da die Bildgebung so aussagekräftig ist, dass weitere diagnostische Maßnahmen überflüssig sind und keinen Einfluss auf das Therapieprozedere nehmen (9).

1.4 Histologie des Nierenzellkarzinoms

Für viele Therapieansätze und die prognostische Vorhersage ist die Bestimmung des histologischen Subtyps eine wichtige Voraussetzung (9). Es handelt sich beim Nierenzellkarzinom prinzipiell um eine heterogene Tumorentität mit der Gemeinsamkeit des Ursprungs in den epithelialen Tubuluszellen der Niere. (31).

1.4.1 Subtypen

Mit einem Anteil von bis zu 90% machen das klarzellige Nierenzellkarzinom, das papilläre Nierenzellkarzinom und das chromophobe Nierenzellkarzinom den größten Teil aller Nierenzellkarzinome aus. Die übrigen 10% sind Raritäten sporadischer oder hereditärer Ätiologie, die sich in ihrer Dignität und ihrem Metastasierungspotenzial stark voneinander unterscheiden (35). In allen histologischen Subtypen kann es zu sarkomatoiden Differenzierungen und damit zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose kommen (36). Die folgenden Subtypen wurden in der Klassifikation der World Health Organization (WHO) 2004 neu erfasst und überarbeitet (37).

1.4.1.1 Das klarzellige Nierenzellkarzinom

Das konventionelle oder klarzellige Nierenzellkarzinom ist mit etwa 80% der häufigste Subtyp und findet seinen zellulären Ursprung in den epithelialen proximalen Tubuluszellen der Niere. Bei konventionellen Färbemethoden präsentieren sich die Zellen mikroskopisch klar mit hellem, leerem Zytoplasma, was mit der hohen Anreicherung von Glykogen und Lipiden vereinbar ist (12). Dadurch erklärt sich auch die typisch gelbliche Ober- oder Schnittfläche, die bei großen Tumoren makroskopisch sichtbar ist. Ein weiteres Charakteristikum ist das stark vaskularisierte Stroma, welches zu ausgeprägten Einblutungen führen kann (31). Des Weiteren präsentieren sich oftmals Zellen mit eosinophilem Zytoplasma und einer vermehrten Anreicherung von Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum.

Das Wachstumsmuster zeigt in den meisten Fällen eine solide, daneben in selteneren Fällen aber auch eine tubuläre oder zystische Architektur (9). Ist der Tumor ausschließlich zystischer Natur ohne solide Komponenten, so wird er als multilokuläres zystisches

Nierenzellkarzinom bezeichnet, welches durch die niedrige Malignität eine sehr gute Prognose besitzt. Im Gegensatz dazu gilt, dass bei Tumoren mit sarkomatoider Differenzierung oder Entzündungsreaktionen mit Lymphozyteninfiltration die Prognose als äußerst schlecht einzuschätzen ist (31).

Die häufigsten genetischen Veränderungen in sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinomen lassen sich auf dem Chromosom 3 vorfinden, auf dem mehrere Gene lokalisiert sind. Es handelt sich dabei um eine Deletion des kurzen Armes, die zum Verlust der Heterozygotie führt (12). Das von-Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen), ein Tumorsuppressorgen mit Lokalisation auf 3p26-25, spielt sowohl bei den sporadischen als auch bei den hereditären klarzelligen Nierenzellkarzinomen eine entscheidende Rolle. Weitere, auf 3p lokalisierte Gene, sind PBRM1, RASSF1 α und NRC-1 (31). Durch eine Hypermethylierung der DNA im Promotorbereich kommt es zu einer funktionellen Inaktivierung (38). Weitere genetische Alterationen sind Duplikationen im Chromosomenband 5q22 sowie Verluste von 6q, 8p, 9p und 14q (9).

1.4.1.2 Das papilläre Nierenzellkarzinom

Mit 10-15% ist das papilläre Nierenzellkarzinom der zweithäufigste Subtyp (9). Seinen zellulären Ursprung findet es ebenfalls in den epithelialen Zellen des proximalen Tubulus (12). Mikroskopisch zeigen sich kleine, kuboidal geformte Zellen mit eosinophilem, basophilem oder auch amphophilem Zytoplasma, wobei letzteres für einen entzündlichen Prozess spricht, der mit der häufigen Präsenz von Makrophagenaggregaten vereinbar ist (31).

Nach morphologischen und immunhistochemischen Kriterien wird das papilläre Nierenzellkarzinom in 2 weitere Typen klassifiziert. Typ 1 zeigt ein blasses Zytoplasma mit kleinen Zellkernen, Typ 2 hingegen große Zellen mit überwiegend eosinophilem Zytoplasma. Der Typ 2 hat eine deutlich schlechtere Prognose und besitzt eine höhere Tendenz zu multifokalen Tumoren. Ebenfalls eine schlechte Prognose besitzen papilläre Nierenzellkarzinome mit sarkomatoider Differenzierung.

Eine weitere histologische Besonderheit sind Psammomkörper, die sich als runde, konzentrisch geschichtete Kalziumablagerungen darstellen (31,39,40).

Das Wachstumsmuster des papillären Nierenzellkarzinoms ist vielseitig. Im Vordergrund steht die papilläre Architektur, die in manchen Arealen von tubulären und soliden

Zellformationen begleitet sein kann (12). Unter allen anderen histologischen Subtypen zeigt das papilläre Nierenzellkarzinom am häufigsten ein bilaterales und multifokales Wachstum. Morphologisch präsentieren sich häufig Nekrosen und Pseudokapseln (31). Genetische Veränderungen lassen sich meist im Rahmen von chromosomalen Tri- oder Polysomien in 3q, 7, 8, 12, 16, 17, 20 und dem Verlust des Y-Chromosoms beobachten. Das auf dem Chromosom 7 gelegene c-MET-Proto-Onkogen spielt eine große Rolle bei der hereditären Form des papilläre Nierenzellkarzinom (31).

1.4.1.3 Das chromophobe Nierenzellkarzinom

Mit 4-5% ist das chromophobe Nierenzellkarzinom der dritthäufigste histologische Subtyp (9). Seinen zellulären Ursprung findet es in den Zellen des kortikalen Sammelrohrs (12). Mikroskopisch typisch sind die großen polygonalen Zellkerne mit blassem und eosinophilem Zytoplasma, welches viel Glykogen und zahlreiche Mikrovesikel beinhaltet. Ein diagnostisches Kennzeichen ist die blaue Färbung des Zytoplasmas durch die Eisen-Hale-Färbung und die typische gräulich-gelbliche homogene Schnittfläche (31). Die Tumorgewebsarchitektur ist in der Regel solide (9).

Genetische Veränderungen präsentieren sich im Rahmen von multiplen Verlusten der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 und des Y- Chromosoms (31).

1.4.1.4 Das Sammelrohrkarzinom (Ductus-Bellini-Karzinom)

Mit 1% aller Nierenzellkarzinome gehört das Sammelrohrkarzinom zu den Raritäten und findet seinen Ursprung in den Zellen des medullären Sammelrohrs. Es handelt sich um einen hoch malignen, sehr aggressiven, schnell wachsenden Tumor, der sich bei Erstdiagnose bereits sehr häufig symptomatisch und in einem fortgeschritten Stadium präsentiert. Über 40 % der Patienten weisen initial Fernmetastasen auf und besitzen eine schlechte Prognose mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 45% (35).

Mikroskopisch präsentiert sich das Sammelrohrkarzinom facettenreich. Charakteristisch sind desmoplastische Stromareaktionen um die einzelnen Tumorherde sowie die Gewebsarchitektur, die von infiltrativem tubulären oder tubulopapillären Wachstumsmustern geprägt ist (35).

Makroskopisch zeigt sich meist ein grau-weißer Tumor aus einer soliden Konsistenz, der sich aufgrund des schnellen Wachstums über die Medulla hinaus bis in den Kortex und das

Nierenbecken erstrecken kann. Genetische chromosomale Veränderungen im Rahmen von Monosomien und Trisomien, bis hin zum Verlust der Heterozygotie wurden in einzelnen Fällen dokumentiert; diese aber lassen aufgrund der Variabilität keine verwertbare Schlussfolgerung zu (35).

1.4.1.5 Das medulläre Nierenzellkarzinom

Ebenfalls ein sehr aggressiver, aber seltener Tumor ist das medulläre Karzinom, das überwiegend jüngere Männer betrifft. Diese Tumorentität entwickelt sich ebenfalls aus den Zellen des medullären Sammelrohrs. Es wurden Fälle von Patienten im Alter von 5 bis 69 dokumentiert, wobei das Durchschnittsalter bei 19 Jahren lag (35).

Die Besonderheit dieses Karzinoms ist die Assoziation mit dem Sichelzellallel. Die Betroffenen sind Anlageträger für das pathologische Hämoglobin S. Die resultierende Heterozygotie führt aber nicht zum klinischen Vollbild einer Sichelzellanämie; die Betroffenen sind lediglich Überträger eines pathologischen Sichelzellallels (41).

Makroskopisch zeigt das medulläre Karzinom, welches zu 75% rechtsseitig anzutreffen ist, häufig Nekrosen und Hämorrhagien. Die Prognose ist äußerst schlecht - Individuen mit einem medullären Karzinom unterliegen bei Erstdiagnose in 95% der Fälle bereits einer Fernmetastasierung (35).

1.4.1.6 Das multilokuläre zystische Nierenzellkarzinom

Das multilokuläre zystische Nierenzellkarzinom wurde als eigene Tumorentität in der WHO-Klassifikation 2004 beschrieben. Es handelt sich dabei um einen gering malignen, zystischen Tumor, dessen Zysten mikroskopisch durch Zellen mit klarem oder eosinophilem Zytoplasma umrandet werden (42). Die enge Assoziation mit dem klarzelligen Nierenzellkarzinom kommt durch die ähnlichen genetischen Aberrationen zustande. Es ließen sich Deletionen des Chromosoms 3p und Mutationen des VHL-Gens nachweisen (31). Bis dato sind keine metastasierten Fälle, keine Gefäßinfiltrationen oder sarkomatoide Differenzierungen bekannt, woraus eine gute Prognose resultiert und sich die Nierenteilresektion als Therapie der Wahl empfiehlt (9).

1.4.1.7 Translokation des Chromosoms Xp11.2

Durch mehrere Translokationen am Chromosom X auf dem kurzen Arm p11.2 kommt es unter Einbindung des dort lokalisierten Gens für den Transkriptionsfaktor TFE-3 zu einer Fusion mit weiteren Genen, welche die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms begünstigt (43). Häufige Genfusionen sind ASPL-TFE-3 und PRCC-TFE-3; daneben sind weitere bekannt.

Das Erkrankungsalter der Betroffenen variiert stark. Meist sind junge Individuen betroffen. Bisher sind Fälle im jungen Kindes- bis hin ins junge Erwachsenenalter dokumentiert (35). Bei Kindern wurde ein Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen chemotherapeutischen Behandlung und dem Auftreten des Translokationskarzinoms festgestellt (44).

Mikroskopisch präsentiert sich diese Tumorentität meist mit einem papillären Wachstumsmuster aus großen Zellen mit klarem oder eosinophilem Zytoplasma, in dem Psammomkörper und Hyalintröpfchen enthalten sein können (35).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befindet sich bei Erwachsenen das Translokationskarzinom bereits oft in fortgeschrittenem Stadium mit weitgestreuter Metastasierung und aggressivem, infiltrativem Tumorwachstum. Die Prognose ist sehr viel schlechter als bei Kindern, bei denen sich meist erst Lymphknotenmetastasen präsentieren (45).

1.4.1.8 Das Nierenzellkarzinom nach Neuroblastom

Dieser Subtyp tritt bei Langzeitüberlebenden nach Neuroblastom im frühen Kindesalter auf. Man stellte das vermehrte Auftreten von Nierenzellkarzinomen nach einem längeren überlebten Zeitraum fest. Die dokumentierten Fälle wurden bei Kindern mit Neuroblastom in den ersten Lebensjahren beschrieben, die sich Radio- und/oder Chemotherapien unterzogen, oder keine Therapiemodalitäten erfahren haben (35). Diese Gegebenheiten lassen eine Assoziation zwischen Therapie und Pathogenese vermuten (31).

Der heterogene Tumor, bestehend aus Onkozyten mit eosinophilem Zytoplasma, zeigt meist ein papilläres Wachstum mit soliden Komponenten. Ein weiterer Fallbericht eines Kindes zeigt das Auftreten dieses Tumors nach einer vorangegangenen chemotherapeutischen Behandlung eines Leiomyosarkom des Herzens (35).

1.4.1.9 Nierenzellkarzinome bei terminaler Niereninsuffizienz

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen eine erhöhte Inzidenz ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln (9).

Die lebensnotwendige Dialyse ist aufgrund toxischer Nebenwirkungen vermutliche Ursache für die Entwicklung der ACKD, welche als gefürchtetste Konsequenz renale Neoplasien, von Adenomen bis hin zu metastasierten Karzinomen reichend, nach sich ziehen kann. Die mit der ACKD- assoziierten Nierenzellkarzinome präsentieren sich multizentrisch, bilateral und zu 86% asymptomatisch. Die Entstehung der ACKD- assoziierten Nierenzellkarzinome beginnt vermutlich mit Schädigungen im Tubulussystem und entwickelt sich weiter über die Neubildung von Zysten, die wiederum über ihre Entartung zu Adenomen und letztendlich zu Karzinomen führen kann (46).

Die Subtypen des Nierenzellkarzinoms, die mit der terminalen Niereninsuffizienz koinzidieren, sind vielfältig (31). Am häufigsten findet sich in 41-71% der Fälle das papilläre Nierenzellkarzinom, gefolgt vom klarzelligen Nierenzellkarzinom (9).

Kürzlich wurden zwei neue spezifische Subtypen beschrieben. Ein Subtyp charakterisiert sich durch die Präsenz von Oxalatkristallen; der andere lässt sich als klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom erfassen (31). Ihnen sagt man ein weniger aggressives Verhalten und eine gute Prognose nach. Dennoch empfiehlt sich für Patienten unter Dialysepflicht mit terminaler Niereninsuffizienz die jährliche sonographische Kontrolle beider Nieren (9).

1.4.1.10 Das Onkozytom

Mit 3-7% aller Nierentumoren sind sie die größte benigne Gruppe. Nur sehr wenige Fälle von Metastasierungen wurden bis dato beschrieben (47).

Ein makroskopisches Charakteristikum ist die braun-rötliche Schnittfläche mit einer zentralen Narbe. Typischerweise ist das Wachstumsmuster tubulozystisch, trabekulär oder solide. Mikroskopisch imponieren Onkozyten mit granuliertem Zytoplasma in ödematösem, Schleim bildendem oder hyalinisiertem Stroma (47). Häufigste genetische Veränderungen sind kombinierte partielle Verluste der Chromosomen Y und 1 sowie Aberrationen in den Chromosomenbanden 11q12-13 und 12q12-13 und Verluste des Chromosomenarms 14q (31).

Die wichtigste Differentialdiagnose des benignen Onkozytoms ist das chromophobe Nierenzellkarzinom. Aufgrund der histologischen Gemeinsamkeiten ist eine

histopathologische Untersuchung oder sogar eine Chromosomenanalyse zur Verifizierung der Subtypen notwendig (9).

Weitere benigne Nierentumoren sind metanephrische Tumoren, papilläre Adenome und Angiomyolipome. Zu den metanephrischen Tumoren gehören das metanephrische Adenom, das Adenofibrom und der metanephrische Stromatumor (9).

1.4.1.11 Neue histologische Subtypen

Diese Gruppe umfasst neue Tumorentitäten, über die es bisweilen wenige Informationen und klinische Daten gibt. Der Vollständigkeit halber sind hier das thyroid-like follicular carcinoma of the kidney, der angiomyoadenomatöse Nierentumor, das tubulozystische Karzinom, das follikuläre Nierenkarzinom und das leiomyomatöse Nierenzellkarzinom zu erwähnen. Weitere Subtypen sind nicht-klassifizierte Nierenzellkarzinome, mucinous tubular and spindle cell carcinoma, renal epithelial and stromal tumours und mesenchymale Tumoren wie das Angiomyolipom (9).

1.5 Hereditäre Nierenzellkarzinome

Die meisten Nierenzellkarzinome entstehen auf sporadische Weise und nur etwa 4% sind hereditärer Genese. Mittlerweile sind bereits über zehn verschiedene Syndrome bekannt, welche genetische Prädispositionen für Nierenzellkarzinome aufweisen. Ihr Auftreten variiert dabei unter den einzelnen hereditären Erkrankungen, so dass sie sich zum einen als Hauptmanifestation oder zum anderen als Nebenmanifestation präsentieren können (48).

Die vererbten Nierenzellkarzinome zeigen in der Regel ein bilaterales, multifokales und frühzeitiges Auftreten. Das von-Hippel-Lindau-Syndrom ist das am meisten erforschte und die bekannteste hereditäre Erkrankung im Zusammenhang mit dem Nierenzellkarzinom. Die guten Kenntnisse über die molekularbiologischen Prozesse und Signalwege in der Pathogenese führten zu der Entwicklung der zielgerichteten Therapien, den *Targeted Agents* (1).

1.5.1 Von-Hippel-Lindau-Syndrom

Das von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Syndrom) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die prädisponierend für mehrere benigne und maligne Tumoren ist und mit einer Häufigkeit von 1 pro 36000 Lebendgeburten auftritt. Ihre Manifestationswahrscheinlichkeit beträgt dabei über 90% für Betroffene in einem Alter von 65 Jahren (49).

Es handelt sich um einen genetischen Defekt des Chromosomenarmes 3p25-26 und führt zu Veränderungen des dort lokalisierten VHL-Gens (48).

Neben renalen Manifestationen, wie dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen und renalen Zysten, kommt es bei dem VHL-Syndrom zu einer Vielzahl extrarenaler Manifestationen. Zu nennen sind dabei Hämangioblastome der Retina und des zentralen Nervensystems, Phäochromozytome, Pankreaszysten und -tumoren, neuroendokrine Tumoren, epididymale und parametriaale Zysten sowie Tumoren des Innenohres. Die auftretenden Nierenzellkarzinome sind dabei ausschließlich klarzellig und manifestieren sich häufig bilateral und multifokal (31).

Die Erkrankung wird nach klinischen Gesichtspunkten in 2 Kategorien unterteilt. Die Differenzierung in Typ 1 und Typ 2 basiert auf der nachgewiesenen Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp.

Der VHL-Typ 1 zeigt keine erhöhte Inzidenz für Phäochromozytome, aber ein erhöhtes Risiko Nierenzellkarzinome zu entwickeln. Die genetischen Veränderungen stellen sich in Form von Chromosomendeletionen und Chromosomenabbrüchen dar.

Im Gegensatz dazu zeigt sich beim Typ 2 ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Phäochromozytoms und ist durch eine Punktmutation im Sinne einer *Missense*-Mutation gekennzeichnet. Der Typ 2 lässt sich dabei noch weiter unterteilen in den Typ 2a, der zusätzlich ein Risiko zur Entwicklung von Hämangioblastomen der Retina und des zentralen Nervensystems sowie zu Pankreastumoren, Pankreaszysten und endokrinen Zysten aufweist, aber nur ein sehr geringes Risiko für Nierenzellkarzinome besitzt. Der Typ 2b unterscheidet sich in dem hohen Risiko, am klarzelligen Nierenzellkarzinom oder an renalen Zysten zu erkranken. Der letzte Typ 2c besitzt als klinische Manifestation ausschließlich das Phäochromozytom (12,48).

1.5.1.1 Klinik des VHL-Syndroms

Das Manifestationsalter des VHL-Syndroms hängt von den betroffenen Organen ab. Erste Anzeichen können sich bereits in den ersten Lebensjahren durch Hämangioblastome der Retina zeigen und manifestieren sich im Krankheitsverlauf bei 60% der Betroffenen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt dabei 25 Jahre. Genauso wie die Hämangioblastome des zentralen Nervensystems sind sie benignen Ursprungs; beide aber führen aufgrund der Tumorexpansion zu lokalen Beschwerden und Einschränkung des Sehvermögens bis zur Erblindung (12,49).

Der Fokus liegt auf dem multipel und bilateral vorkommenden klarzelligen Nierenzellkarzinom, welches in den beiden VHL-Typen 1 und 2b mit einer Wahrscheinlichkeit von über 70% auftreten kann. Individuen erkranken zwischen 20 und 50 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren (12,48,50).

Weitere häufig renale Manifestationen sind Nierenzysten, die das Entstehungsrisiko des klarzelligen Nierenzellkarzinoms durch ihr Entartungspotential steigern (50).

Das hereditäre klarzellige Nierenzellkarzinom besitzt eine bessere Prognose als das sporadisch entstandene klarzellige Nierenzellkarzinom, jedoch ist es aufgrund der Tendenz zur Multifokalität und Bilateralität schwer zu therapieren. Die chirurgische Intervention basiert auf dem Prinzip „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“. Trotz der notwendigen Teilresektionen zur Entfernung von Tumorgewebe besteht das Bestreben nach Aufrechterhaltung der Nierenfunktion. Daher folgt man bei VHL-Patienten meist der

sogenannten 3cm-Regel: Tumore werden erst ab einer Größe von 3cm reseziert, weil es keinen einzigen dokumentierten Fall von Metastasierung bei VHL-Tumoren unter 3cm gibt. Die häufigste Todesursache der VHL-Patienten sind mit 15-55% die Fernmetastasen des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms (12,49).

Die Nebenniere ist ein weiteres Manifestationsorgan. Das Phäochromozytom - häufig bilateral - tritt im Rahmen des VHL-Syndroms bei etwa 20% der Betroffenen bei einem mittleren Erkrankungsalter von 30 Jahren auf und kann sich sowohl adrenal als auch extraadrenal präsentieren (12). Das Entartungspotential zur Malignität beträgt, spezifisch auf die Erkrankung bezogen, unter 5%. Weitere häufige Befunde sind Pankreastumoren und -zysten, Tumoren des Innenohrs und Zystadenome des Hodens (50).

1.5.1.2 Das VHL-Gen

Identifiziert im Jahre 1993 spielt das VHL-Gen als Tumorsuppressorgen eine zentrale Rolle in der Entstehung der multisystemischen Tumoren im Rahmen des VHL-Syndroms. Lokalisiert auf dem kurzen Chromosomenarm 3p25-26 kodiert es mit einer Sequenz von 852 Nukleotiden für 2 verschiedene VHL-Proteine, die vor allem in größeren Mengen in den Zellen des zentralen Nervensystems und des Nierenepithels anzufinden sind. (12,49,51).

Keimbahnmutationen, die in fast allen VHL-Familien beobachtet werden, Deletionsmutationen, verschiedene Punktmutationen im Sinne von *Missense*-Mutationen oder *Nonsense*-Mutationen, aus denen eine Proteinverkürzung resultiert, sowie Methylierungen des Promotors führen zur Inaktivierung des VHL-Gens (50).

Die hereditäre Form des klarzelligen Nierenzellkarzinoms zeigt dabei eine Kombination aus Keimbahnmutation des ersten Allels – es sind bereits über 150 verschiedene Formen bekannt – und erworbener Mutation des zweiten Allels. Im Gegensatz dazu werden bei der sporadischen Form beide Allele in 90% der Fälle durch Verlust der Heterozygotie, aber auch durch Deletionen und Methylierung, inaktiviert. 50-75% aller sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinome weisen einen Funktionsverlust des VHL-Gens auf (38). Durch die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens kommt es zur Abwesenheit der VHL-Proteine, die eine tragende Rolle als Tumorsuppressoren besitzen (48). Im Folgenden werden die Konsequenzen des VHL-Gendefektes auf molekularer Ebene erläutert.

1.5.1.3 Der VHL/HIF - Signalweg

Der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF) ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Sauerstoffversorgung der Zelle zuständig ist und aus einer α - und einer β - Untereinheit besteht. Unter physiologischen Bedingungen ist der HIF inaktiv, da ausreichend Sauerstoff zur Versorgung der Zelle besteht.

Das Tumorsuppressor-VHL-Gen kodiert für die 2 VHL- Proteine, die als Komponenten eines Multiproteinkomplexes für die Ubiquitinierung der zwei Untereinheiten HIF1 α und HIF2 α zuständig sind. Unter normoxämischen Konditionen erfolgt die Prolylhydroxilierung der α -Untereinheiten, die unter diesen Umständen an das VHL-Tumorsuppressor-Protein gebunden sind und anschließend abgebaut werden können.

Besteht aber Sauerstoffmangel kommt es zur Hemmung der dafür verantwortlichen Enzyme und zur fehlenden Prolylhydroxilierung der α -Untereinheiten. Als Konsequenz kommt es zur fehlenden Bindung an das VHL-Protein und zur konsekutiven Akkumulierung und Aktivierung des HIF. Dieser wiederum sorgt als Transkriptionsfaktor für die Translation und somit zur Aktivierung von Genen, die wiederum dem Sauerstoffmangel entgegenwirken. Involviert sind Gene, die zur Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), des transformierenden Wachstumsfaktors (TGF) α , des Plättchen-Wachstumsfaktors (PDGF) β , des Glukosetransporters 1, der Carbonanhydrase 9 und des Erythropoetins führen. Diese Faktoren sorgen für Proliferation, Progression und Angiogenese und somit zum Zellwachstum.

Die Pathogenese bei dem VHL-Syndrom folgt demselben Mechanismus. Aufgrund der Mutationen bleibt die Neubildung der VHL-Proteine aus, wodurch der gleiche Zustand, aber ohne Sauerstoffmangel, entsteht. Es kommt ebenfalls zu einer Überexpression der oben genannten Faktoren, die einen direkten Einfluss auf die Angiogenese, Proliferation, Apoptose und den Metabolismus haben und somit eine hervorragende Umgebung zugunsten des Tumorwachstums schaffen. Diese Faktoren wurden im Tumorgewebe des Nierenzellkarzinoms gefunden und gelten als Hypoxiemarker. Die molekularbiologischen Kenntnisse über die Signalwege führten zur Entwicklung von Multi-Target-Kinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern, die gezielt in diesen Pathomechanismus als antineoplastische und antiproliferative Therapeutika eingreifen (10,12,38,48,50,50).

Das VHL-Syndrom ist eine multisystemische Erkrankung, die aufgrund der genetischen Komponente keinen kurativen Therapieansatz besitzt. Nach Verifizierung des VHL-Syndroms erfolgen strenge Screening-Verfahren der potentiell betroffenen Organe mit interdisziplinärer Betreuung (12,50).

1.5.2 Das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom

Erstmals 1994 beschrieben handelt es sich hierbei um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im c-MET-Protoonkogen, lokalisiert auf dem Chromosom 7, zu multiplen bilateralen papillären Typ-1-Nierenzellkarzinomen führt (12,49).

Neben dem papillären Nierenzellkarzinom sind keine weiteren extrarenalen Manifestationen bekannt. Mit einer Manifestationswahrscheinlichkeit von nahezu 90% in einem Alter von 80 Jahren zeigt das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom eine hohe Penetranz (48).

1.5.2.1 Das c-MET-Protoonkogen und der Signalweg

Anders als beim VHL-Tumorsuppressorgen handelt es sich beim c-MET-Gen um ein Protoonkogen, welches die inaktive Vorstufe eines Onkogens darstellt (12). Es kommt aufgrund einer Keimbahnmutation - unter denen nur *Missense*-Mutationen bekannt sind - zu einer Onkogenaktivierung (49). Lokalisiert auf dem langen Arm des Chromosoms 7 im Abschnitt 7q31.1-34 kodiert es für einen membranständigen Tyrosinkinase-Rezeptor, dessen Ligand der Hepatozytenwachstumsfaktor ist (38).

Lokus der Mutationen ist die Tyrosinkinasedomäne, die durch die Veränderungen zu einer konstitutiven Aktivierung des Rezeptors mit Aktivierung von bestimmten Signalwegen führt (12). Die Signaltransduktionen führen zu Proliferationen, Mitogenese, Morphogenese und weiteren Prozessen mit dem Resultat des Tumorwachstums (38). Bei sporadischen papillären Nierenzellkarzinomen findet man im Gegensatz zur hereditären Form nur in ungefähr 5% der Fälle eine c-MET-Protoonkogen-Mutation. Zytogenetisch zeigt sich bei 75% der sporadischen Form eine Trisomie des Chromosoms 7 (10).

1.5.3 Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

Im Jahre 1977 beschrieben Birt, Hogg und Dubé in ihrem Exposé erstmalig das nach ihnen benannte Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD-Syndrom) mit dem inhaltlichen Fokus auf den dermalen Manifestationen von faszialen multiplen Fibrofollikulomen, Trichodiskomen und Akrochordonen (52). Die Assoziation zu renalen Manifestationen wurde erst 1993 festgestellt (53).

Bei dem BHD-Syndrom handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbare Erkrankung, die neben den kutanen Veränderungen in 15-25% der Fälle mit dem Auftreten von multifokalen bilateralen Nierentumoren ein weiteres Charakteristikum aufweist (38,54).

Weitere Manifestationen können zystische Veränderungen in der Lunge, Spontanpneumothoraces und Kolonpolypen sein (31,48).

Verantwortlich für die Erkrankung sind zu 80% Keimbahnmutationen des BHD-Gens, auch genannt das Follikulin-Gen, welches auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 auf dem Abschnitt 17p11.2 lokalisiert ist und für das BHD-Protein, dem Follikulin, kodiert (48). Dieses Genprodukt wird vor allem im Gewebe der Haut, in den Nieren und in der Lunge exprimiert und liegt aufgrund der Mutationen in verkürztem Zustand vor (48,55).

Die Eigenschaft und Funktion des BHD-Proteins ist bis heute ungeklärt. Festzuhalten ist aber, dass das Follikulin - oder BHD-Gen - zu den Tumorsuppressorgenen gezählt wird und sein Verlust zur mTORC1-Aktivierung führt. Aufgrund dieser Erkenntnis wurden mTOR-Inhibitoren wie Temsirolimus oder Everolimus entwickelt und greifen als zielgerichtete Therapeutika in den Signalweg ein (10,56).

Der häufigste histologische Subtyp ist beim BHD-Syndrom zu 67% der gemischte Tumor aus chromophobem Nierenzellkarzinom und Onkozytom, gefolgt vom chromophoben Nierenzellkarzinom mit 23%. Seltene Erscheinungsbilder sind mit 7% das klarzellige Nierenzellkarzinom und mit 3% das Onkozytom (48).

Die klinische Diagnose kann durch die Abwesenheit der typischen Hautmanifestationen erschwert sein. Aufgrund dessen modifizierte man den diagnostischen Vorgang mit der Festlegung von Haupt- und Nebenkriterien, wobei zur Verifizierung ein Hauptkriterium erfüllt sein muss oder zwei Nebenkriterien erfüllt sein müssen (57).

1.5.4 Hereditäre Leiomyomatose und das Nierenzellkarzinom

Bei der hereditären Leiomyomatose handelt es sich um eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, deren Ursache eine Mutation im Fumarathydratase-Gen, welches für die Fumarathydratase kodiert, zugrunde liegt (31).

Das klinische Bild des Syndroms der hereditären Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom dominiert durch dolente, multiple, kutane Leiomyome, uterine Leiomyome sowie Leiomyosarkome und durch Nierentumoren (54). Oft werden die uterinen Manifestationen bereits vor dem 30. Lebensjahr beobachtet (12).

Anders als bei den bereits erwähnten hereditären Formen ist das assoziierte Nierenzellkarzinom unilateral und unifokal. Es tritt bei 20% der Betroffenen auf und zeigt als häufigsten Subtyp das papilläre Nierenzellkarzinom Typ 2 sowie in manche Fällen auch das Sammelrohrkarzinom (10,48). Mit einer starken Tendenz zur Aggressivität und frühzeitigen Metastasierung besitzt das Nierenzellkarzinom im Zusammenhang mit der hereditären Leiomyomatose im Vergleich zu den anderen hereditären Syndromen das größte maligne Potential; viele Betroffene sterben frühzeitig an den Folgen der Metastasierungen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose (12,48).

Das Fumarathydratase-Gen liegt auf dem Chromosom 1 und ist lokalisiert auf dem Abschnitt 1q42.3-q43. Es kodiert für die Fumarathydratase, die als Enzym des Zitratzyklus die Umwandlung des Fumarats zu Malat katalysiert (38). Als Konsequenz häuft sich das Fumarat an, wodurch die Prolylhydroxylase, die für die Prolylhydroxilierung und der Inaktivierung des HIF verantwortlich ist, gehemmt wird. Folglich kommt es über den bereits bekannten Signalweg, aufgrund der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, zur Expression von Faktoren, die sich wiederum positiv auf die Zellproliferation und die Angiogenese auswirken. Das Resultat ist die Entstehung von Nierenzellkarzinomen. Aufgrund dieses Pathomechanismus wird das Fumarathydratase-Gen auch als Tumorsuppressorgen bezeichnet (12,58).

1.5.5 Tuberöse Sklerose

Die Tuberöse Sklerose (TSC) ist eine autosomal-dominant vererbare Erkrankung, die mit einer Häufigkeit von 1: 6000 - 10000 unter den Lebendgeburten auftritt.

Charakteristisch ist das Auftreten von multiplen Hamartomen und weiteren multiplen, meist gutartigen Tumoren, die sich in jedem Organsystem manifestieren können (48).

Bei ungefähr 70% der Betroffenen finden sich spontane Neumutationen und nur in 30% der Fälle ist die Vererbung verifizierbar (12). Die Klinik der TSC ist vielseitig und die Penetranz variabel. Bei 50-80% der Betroffenen lassen sich renale Manifestationen beobachten. Dazu gehören Nierenzellkarzinome, Angiomyolipome, bilaterale multiple Nierenzysten und Onkozytome (48). Mit einer Häufigkeit von 1% präsentieren sich meist klarzellige Nierenzellkarzinome mit gehäuft bilateralem und multi- oder unifokalem Auftreten (12,59).

Weitere observierte histologische Subtypen sind chromophobe Nierenzellkarzinome und papilläre Nierenzellkarzinome sowie Onkozytome (48).

Weitere extrarenale Manifestationen sind kardiale Rhabdomyome, pulmonale Zysten, intestinale Polypen oder Gehirntumoren wie kortikale glioneuronale Hamartome (kortikale Tubera) und subependymale Riesenzellastrozytome (31). Die Veränderungen im zentralen Nervensystem steigern vor allem das Risiko an Epilepsien zu erkranken, die bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten können. Kinder mit TSC entwickeln mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% Epilepsien (12).

Des Weiteren lassen sich kutane Veränderungen im Rahmen von Angiofibromen und subungualen Fibromen sowie pulmonale Manifestationen im Rahmen von Lymphangiomyomen beobachten (31). Entwicklungsstörungen und neurologische Symptome sind keine Seltenheit (12).

1.5.5.1 Die Tumorsuppressorgene TSC-1 und TSC-2

Durch Keimbahnmutationen in den Tumorsuppressorgenen TSC-1 und TSC-2 kommt es zu Veränderungen in den 2 Genprodukten Hamartin und Tuberin.

Hamartin ist das Genprodukt des TSC-1-Gens, lokalisiert auf dem Chromosomenabschnitt 9q34, und Tuberin des TSC-2-Gens, welches auf dem Abschnitt 16p13 lokalisiert ist (12). Zusammen bilden sie einen funktionellen, intrazellulären Komplex, der unter physiologischen Bedingungen auf die Inaktivierung des Proteins mammalian Target of

Rapamycin (mTOR) zielt. MTOR ist ein wichtiges Enzym des intrazellulären Phosphatidylinositol-3-kinase-AKT-Signalwegs (PI3K-AKT-Signalweg), der für viele Prozesse, die das Überleben der Zelle, ihr Wachstum, ihre Proliferation, die Motilität und den Zellzyklus betreffen, verantwortlich ist (10,38,58,60).

Durch Mutationen kommt es zur Dysfunktion des TSC-1/TSC-2-Komplexes und somit zu mangelhafter Inhibition der Signalwege (12). Die fehlende Hemmung von mTOR über den PI3K-AKT-Signalweg verursacht die Bildung der Komplexe mTORC1 und mTORC2 - unter Einbindung von mTOR und Raptor bzw. Rictor - und führt über Aktivierungen mehrerer Signalwege zu Veränderungen in den regulierenden Prozessen und zur Förderung onkogenetischer Prozesse (10). Aufgrund dessen werden diese beiden Gene TSC-1 und TSC-2 zu den Tumorsuppressorgenen gezählt (60).

Als therapeutisches Ziel wird die Inhibition von mTOR angestrebt, welches im konkreten Fall des Nierenzellkarzinoms durch die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus erreicht wird (48).

1.6 Klassifikation und Prognosefaktoren

Dieses Kapitel widmet sich der Klassifikation und den Prognosefaktoren, die weiter unterteilt werden in anatomische, histologische und klinische Faktoren. Ihre Aussagekraft bezüglich der Prognose ist im Einzelnen betrachtet limitiert. Auf diesem Hintergrund wurden Prognosemodelle und Nomogramme entwickelt, welche die einzelnen Prognosefaktoren vereinen und zueinander ins Verhältnis setzen, um daraus Therapieansätze ableiten zu können.

Durch das Bestreben der stetigen Verbesserung unterliegen diese Prognosesysteme fortwährenden dynamischen Prozessen, die auch zur weiteren Präzision von Therapieansätzen dienen. Die Klassifikationen ermöglichen außerdem die Evaluierung der Patienteneignung für bestimmte klinische Studien. Im Zusammenhang mit dem metastasierten Nierenzellkarzinom ist die Risikoabschätzung nach Motzer am wichtigsten. Im Folgenden werden die einzelnen Prognosefaktoren und ihre dazugehörigen Klassifikationen sowie im Ansatz therapeutische Konsequenzen erläutert (9,61).

1.6.1 Anatomische Faktoren: die TNM – Klassifikation

Die Stadieneinteilung, oder auch *Staging*, der Nierenzellkarzinome erfolgt nach der TNM-Klassifikation und beinhaltet die anatomische Ausbreitung des Primärtumors. Fest verankert sind dabei 3 Komponenten mit der Beurteilung der Größe des Primärtumors, des Lymphknotenbefalls und der Präsenz von Fernmetastasen (40).

Als wichtige Komponente im Gesamtkonstrukt zur Behandlung von metastasierten Nierenzellkarzinomen unterliegt die TNM-Klassifikation ständigen Modifikationen durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und ihrem Entwickler, der Union internationalis contra cancerum (UICC) (30,62).

Die korrekte Stadieneinteilung ermöglicht Aussagen über die Prognose, die Evaluierung von Therapieansätzen, die Planung von operativen Eingriffen und die Erkrankungsprogression in den Verlaufskontrollen. Aufgrund dieser Bedeutung im Therapieregime unterliegt die TNM-Klassifikation dynamischen Prozessen durch verbessernde Veränderungen (40).

Die klinische Stadieneinteilung, mit dem Präfix „c“, erfolgt mithilfe der klinischen Untersuchung und der abdominalen CT zur Beurteilung des Primärtumors sowie durch ein Thorax-Röntgen oder Thorax-CT zur Evaluierung von Metastasen.

Die histopathologische Stadieneinteilung, gekennzeichnet durch das Präfix „p“, wird postoperativ erfasst und lässt durch makroskopische und mikroskopische Betrachtung des Primärtumors und des umliegenden Gewebes ein präziseres Staging zu (12,30).

T-Primärtumor

	TX	keine Angaben möglich	
	T0	kein Hinweis auf einen Primärtumor	
Ausbreitung limitiert auf Niere	T1	Primärtumor ≤ 7 cm als größten Durchmesser	
		T1a	Primärtumor ≤ 4 cm als größten Durchmesser
		T1b	Primärtumor ≥ 4 cm, aber ≤ 7 cm als größten Durchmesser
	T2	Primärtumor > 7 cm als größten Durchmesser	
		T2a	Primärtumor >7 cm, aber ≤ 10 cm
		T2b	Primärtumor >10 cm, aber beschränkt auf die Niere
Ausbreitung in perinephrisches Gewebe, Hilus und umliegende anatomische Strukturen	T3	Ausbreitung in die Nierenvenen, perirenales Fettgewebe, aber keine Ausbreitung jenseits der Gerota-Faszie und keine Infiltration der ipsilateralen Nebenniere	
		T3a	Infiltration des perirenales und/oder peripelvinen Fettgewebes, Infiltration der V. renalis oder muskelstarker Segmentvenen
		T3b	Tumorausbreitung in die V.cava inferior unterhalb des Diaphragmas
		T3c	Tumorausbreitung in die V.cava inferior oberhalb des Diaphragmas, Wandinfiltration der V.cava
Tumorausbreitung über die Gerota-Faszie hinaus	T4	Ausbreitung über die Gerota-Faszie hinaus in die Nachbarorgane, sowie die direkte Infiltration der ipsilateralen Nebenniere	

N- Regionäre Lymphknoten

	NX	keine Angaben über regionäre Lymphknoten	
	N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	
	N1	Metastasen in einem einzelnen regionären Lymphknoten	
	N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten	

M- Fernmetastasen

	MX	keine Angaben zu Fernmetastasen möglich	
	M0	keine Fernmetastasen	
	M1	Fernmetastasen	

TNM-Staging

Stadium	1	T1	N0	M0
Stadium	2	T2	N0	M0
Stadium	3	T3	N0	M0
		T1, T2, T3	N1	M0
Stadium	4	T4	N0, N1 oder N2	M0
		T1, T2, T3 oder T4	N2	M0
		T1, T2, T3 oder T4	N0, N1, oder N2	M1

Tabelle 1: TNM-Klassifikation 2010 mit übernommenen Modifikationen (9,12,63).

Das TNM-Staging ermöglicht die Klassifizierung des Nierenzellkarzinoms in 4 Stadien, die ein bestimmtes Therapieprozedere nach sich ziehen. Patienten in den lokalisierten Stadien 1 und 2 werden primär chirurgisch behandelt. Auch im Stadium 3 ist die primäre Intervention chirurgischen Charakters, jedoch gehören Fernmetastasen genauer abgeklärt. Im letzten Stadium sind Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinom anzufinden. Hier ist der angestrebte Therapieansatz eine systemische Therapie, bei der eventuell eine zytoreduktive Nephrektomie erwogen werden kann, die aber aufgrund der Komplexität der Erkrankung und dem Operationsrisiko individuell abzuwägen und zu bedenken ist (8,12). Die Prognose und die Überlebensraten variieren innerhalb der Stadien. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt im 1.Stadium 96%, im 2.Stadium 82%, im 3.Stadium 64% und im 4.Stadium 23% (8).

1.6.2 Histologische Faktoren

Das Fuhrman-Grading ist ein international anerkanntes Grading-System mit prognostischer Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens. Es dient durch die Evaluierung morphologischer Parameter zur objektiven Graduierung des Nierenzellkarzinoms.

Es handelt sich dabei um die Erfassung der Kerngröße, der Kernform und der Präsenz von Nukleolen. Daraus resultiert ein vierstufiges nukleäres Grading, welches sich an der Kerngröße orientierend mit dem kleinsten Durchmesser beginnt (64). Zuletzt erfuhr dieses bewährte prognostische System Kritik bezüglich der Anwendbarkeit auf die nicht-klarzelligen histologischen Subtypen. Vor allem scheint die Klassifizierung der chromophoben Nierenzellkarzinome durch das Fuhrman-Grading inadäquat zu sein, da andere Systeme eine qualitativ höhere Aussage bezüglich der prognostischen Vorhersage liefern (31).

Hinsichtlich dieses Themas schlossen sich Diskussionen bezüglich der Modifizierung der Stufenanzahl im Fuhrman-Grading-System, unter dem Gesichtspunkt der vorherigen Differenzierung der drei häufigsten histologischen Subtypen, an. Zwei- oder dreistufige Modelle sollten, den Studienergebnissen nach, bessere Vorhersagen bezüglich des spezifischen Überlebens treffen können (65).

Ein weiterer histologischer Prognosefaktor ist der histologische Subtyp des Nierenzellkarzinoms. Auch wenn das biologische Verhalten nicht allein durch die Histologie vorhersehbar ist, so zeigten sich in einer großen internationalen retrospektiven Studie teilweise Zusammenhänge zwischen den Überlebenszeiten und den 3 häufigsten histologischen Subtypen (31,66).

Das chromophobe Nierenzellkarzinom präsentierte die beste 5-Jahres-Überlebensrate von 87,9%, im Vergleich zum klarzelligen mit 73,2% und zum papillären Nierenzellkarzinom mit 79,4%. Nur 6 der 4063 Patienten präsentierten sich dabei mit einem fortgeschrittenen chromophoben Nierenzellkarzinom, was zu dem Schluss des geringen Metastasierungspotentials des chromophoben Nierenzellkarzinoms führte (66).

Adjustiert man aber die 3 Subtypen auf andere Prognosesysteme wie das TNM-Staging oder das Fuhrman-Grading und den Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - beide werden noch näher erläutert - so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens. Nur das chromophobe Nierenzellkarzinom scheint

auch beim Fuhrman- Grading in den Klassen 3 und 4 eine bessere Prognose zu besitzen (66).

Weitere, die Prognose verschlechternde Faktoren sind Tumornekrosen, sarkomatoide Veränderungen, größere Lymphozyteninfiltrationen, mikrovaskuläre Invasionen sowie Infiltrationen in das Sammelrohrsystem (9,31).

Ein weiterer Unterschied in der Prognose zeigte sich bei den beiden Subtypen des papillären Nierenzellkarzinoms. Typ 1 präsentiert sich niedrig gestuft (low-grade Stadium) im nukleären Fuhrman-Grading mit einem signifikant besserem Outcome und Typ 2 präsentiert sich als high-grade Tumor mit einer schlechteren Prognose und einer hohen Tendenz zur Metastasierung (67).

Ein weiteres histopathologisches Grading, welches im deutschsprachigen Raum auf literarischer Grundlage der WHO häufigen Usus findet, ist die Schichtung in 3 Graden nach Kerngröße und weiteren morphologischen Parametern (68).

1.6.3 Klinische Faktoren: Karnofsky und Zubrod

Die Beurteilung der körperlichen Konstitution - der Performance-Status - von Krebspatienten hat prognostische Relevanz. Ihre Aktivität und Leistungsfähigkeit wird in der Skala nach Karnofsky sowie in der ECOG-Skala, auch als Skala nach Zubrod oder WHO-Skala bezeichnet, erfasst.

Der Karnofsky-Index wird auf einer Skala von 0% bis 100% angegeben, wobei z.B. 0% den Tod, 10% Präfinalität und rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung und letztendlich 100% Beschwerdefreiheit und keine Krankheitszeichen darstellen.

Auf einer Skala von 0 bis 5 wird der ECOG-Performance-Status angegeben. Z.B. stellt 0 dabei einen Krebspatienten mit normal entfalteter Aktivität ohne Einschränkungen, 4 einen Schwerkranken mit vollständiger Bettlägerigkeit und 5 den Tod des Patienten, dar (69,70).

Weitere klinische Prognosefaktoren, die eine Vorhersage bezüglich des Überlebens, vor allem beim metastasierten Nierenzellkarzinom, zulassen, sind lokale Symptome durch Tumorexpansion, Kachexie, Anämie und die Thrombozytenzahl (9,71,72).

1.6.3.1 Motzer-Kriterien

Der Karnofsky-Index ist eine Komponente der Motzer-Kriterien, auch genannt der Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Score (MSKCC-Score), die zur Abschätzung des Progressionsrisikos und zur Vorhersage des Überlebens bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom dienen (9,71,73).

Die Patienten wurden initial systemisch mit Interferon- α therapiert. In modifizierter Form dient diese Einteilung der Zuordnung der Patienten zu den neueren Substanzen der *Targeted Therapies* im Rahmen von klinischen Studien (74,75).

Die Risikofaktoren mit ihren Kriterien sind:

- Karnofsky-Index < 80%
- Laktatdehydrogenase > 1,5 –fache des oberen Normwertes
- Hämoglobin kleiner als der untere, geschlechtsspezifische Normwert
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,4 mmol/l (>10mg/dl)
- die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Beginn der systemischen Therapie mit Interferon- α < 12 Monate

Nach der Anzahl der Risikofaktoren werden die Patienten in die Risikokategorien eingeteilt. Aus den Einteilungen kann das mediane progressionsfreie Überleben sowie das mediane Gesamtüberleben der jeweiligen Risikogruppen abgeleitet werden (73).

Die Patienten der Risikogruppe 1 mit niedrigem Progressionsrisiko erfüllen keine der oben genannten Kriterien und zeigen ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,3 bzw. ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten.

Die Patienten der Risikogruppe 2 mit mittlerem Progressionsrisiko erfüllen 1 oder 2 der oben aufgelisteten Kriterien und zeigen ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,1 bzw. ein medianes Gesamtüberleben von 14 Monaten.

Die Patienten der Risikogruppe 3 erfüllen mehr als 2 Risikofaktoren, sind einem hohen Progressionsrisiko ausgesetzt und zeigen ein medianes progressionsfreies Überleben von 2,5 bzw. ein medianes Gesamtüberleben von 5 Monaten. Diese Einteilung ist ausschließlich für die Monotherapie mit Interferon- α gültig (6,9,12,71,73).

Die Einteilung der Patienten in Progressionsgruppen bzw. Prognosegruppen dient aktuell der Entscheidung zu einer Therapiesequenz mit mehreren Therapielinien und wird im Kapitel der systemischen Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom genauer erläutert (6).

1.7 Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms

Die therapeutischen Möglichkeiten des Nierenzellkarzinoms sind stark limitiert und stellen mit der En-bloc-Exstirpation des vollständigen Tumors mit Entnahme des regionalen Lymphabstromgebiets als Radikaloperation den einzigen kurativen Therapieansatz dar. Subradikale Verfahren verfolgen bei lokalisierten, geringen Tumorstadien ebenfalls ein kuratives Ziel (30).

Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms richtet sich nach den einzelnen Stadien. In fortgeschrittenen Stadien sind der Kuration Grenzen gesetzt, da metastasierte Nierenzellkarzinome meist der Irresektabilität unterliegen und daher systemische Therapieansätze erfordern. Im Folgenden wird der Therapiealgorithmus mit Schwerpunkt auf die Zytokintherapien und die neueren zielgerichteten Therapieformen erläutert (12,30).

1.7.1 Behandlung lokalisierter Stadien: Chirurgische Intervention

Die unangefochtene Therapie der Wahl beim lokalisierten nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom stellt die vollständige Tumorresektion im Gesunden und somit die einzige kurative Therapiemöglichkeit dar (76).

1.7.1.1 Radikale und partielle Tumornephrektomie

Die radikale Nephrektomie wurde in den letzten Jahren durch die partielle Nephrektomie bei lokalisierten Stadien des Nierenzellkarzinoms abgelöst, da sich in mehreren Studien ein ähnliches onkologisches Outcome in beiden chirurgischen Verfahren zeigte (77). Dies bestätigte unter anderem eine retrospektive Studie von 1681 Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom und normaler Nierenfunktion der kontralateralen Niere, die sich entweder einer radikalen oder einer partiellen Nephrektomie unterzogen (78).

Eine weitere prospektive randomisierte Phase-III-Studie von 1992 bis 2003 ergab beim direkten Vergleich der beiden chirurgischen Verfahren keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens und lediglich eine geringfügig erhöhte Komplikationsrate beim nierenerhaltenden Verfahren (79).

Ein Vorteil der partiellen Nephrektomie ist die Möglichkeit des Erhalts der Nierenfunktion. Damit verbunden besteht ein vermindertes Risiko einer Niereninsuffizienz, die wiederum

mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer oder anderen organspezifischen Komplikationen korreliert. Das nierenerhaltende Verfahren kann weiteren Erkrankungen vorbeugen und verbessert somit das Gesamtüberleben durch Senkung der Morbidität und Mortalität (80).

Ein nierenerhaltendes Verfahren wird bei denjenigen Patienten in Erwägung gezogen, deren Tumor aufgrund der Größe und/oder Lokalisation organerhaltend operabel ist. Aufgrund des höheren Komplikationsrisikos sollte bei Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand nicht organerhaltend operiert werden. Die Empfehlung auf dieser Grundlage lautet radikale Nephrektomie als laparoskopisches oder offenes Verfahren (77). Absolute Indikation einer Nierenteilresektion ist die anatomische oder funktionelle Einzelniere. Relative Indikationen sind Nieren mit Funktionseinschränkung, bilateral befallene Nieren im Rahmen hereditärer Nierenzellkarzinome oder beim Verdacht einer genetischen Prädisposition für hereditäre Nierenzellkarzinome (81). Die laparoskopischen Verfahren haben sich, sowohl bei der radikalen als auch bei der partiellen Tumornephrektomie als standardmäßige Eingriffe, so lange es technisch möglich ist, etabliert (9).

Der derzeitige Standard und die Empfehlungen der European Association of Urology (EAU) sind die nierenerhaltende Chirurgie bei Nierentumoren im T1-Stadium und bei Nierentumoren in funktionellen Einzelnieren bis zu einem Durchmesser von 7cm (9). Sowohl bei der radikalen als auch bei der partiellen Nephrektomie, sind hinsichtlich der Durchführung mittlerweile die laparoskopischen Verfahren fest etabliert und werden hier später ausführlich thematisiert (9,82).

1.7.1.2 Adrenalektomie

Die Empfehlungen zur standardmäßigen Entfernung der Nebennieren erfuhren in den letzten Jahren einen Paradigmenwechsel, da sich zeigte, dass Nebennierenmetastasen nur bei 5,5% der Patienten und zu 82% im Stadium III oder höher anzutreffen sind. Des Weiteren wurde festgestellt, dass eine Entfernung im Vergleich zum Belassen der Nebennieren keinen Überlebensvorteil darbot (12,83,84).

Nach den EAU-Guidelines ist derzeit eine Adrenalektomie nur bei auffälligem Befund nach Bildgebung beim präoperativen Staging und bei intraoperativer nachweislicher Infiltration der Nebenniere durch einen großen, dem Nierenpol nahen Tumor indiziert (9).

1.7.1.3 Lymphknotendisektion und Embolisation

Die Entfernung der regionären Lymphknoten umfasst die Resektion des lymphatischen Gewebes der paraaortalen Region, beginnend im Bereich des Diaphragmas bis zur Aortenbifurkation. Außerdem impliziert das Verfahren die Entfernung der ipsihilären und interaortokavalen Lymphknoten (12).

Eine randomisierte prospektive Phase-III-Studie mit Beginn im Jahre 1988 zeigte, dass eine regionäre Lymphknotendisektion in Kombination mit einer radikalen Nephrektomie keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer radikalen Nephrektomie ohne Lymphknotendisektion bot (85).

Diese Studienergebnisse werden kritisiert und als lediglich übertragbar auf die *low-stage* T1- und T2-Population angesehen, da diese den Großteil der Studienpopulation ausmachten, wohingegen Tumoren mit höherem Risiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen unterrepräsentiert waren. Lediglich 30% der Tumoren waren als pT3-4 und nur 20% als G3-4 klassifiziert. Es besteht daher die Hypothese, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder schlecht differenziertem Nierenzellkarzinom von einer erweiterten Lymphknotendisektion profitieren könnten, wenn sie technisch durchführbar ist (86).

Neben der oben erwähnten Diskussion über die Sinnhaftigkeit kann eine Lymphknotendisektion exakte Informationen beim Staging des Nierenzellkarzinoms liefern (9).

Die Tumorembolisation kann bei Patienten mit irresektablem Nierentumor oder bei Patienten ohne Operationstauglichkeit zur Schmerzreduktion, Blutungskontrolle und Symptomverbesserung in Erwägung gezogen werden. Es handelt sich hierbei allerdings um eine reine Palliativmaßnahme ohne Auswirkung auf den Verlauf der Erkrankung. Der erhoffte Vorteil einer präoperativen Embolisation vor einer geplanten Tumornephrektomie konnte nicht bestätigt werden (9).

1.7.1.4 Laparoskopische Interventionen

Die Durchführung der radikalen als auch der partiellen Nephrektomie auf laparoskopische Art und Weise hat sich in der Chirurgie etabliert (9). Dabei gibt es mit der transperitonealen laparoskopischen und der retroperitonealen laparoskopischen

Nephrektomie unterschiedliche Operationstechniken, die bei der radikalen Nephrektomie ein ähnliches Outcome der Patienten demonstrieren (82).

Die offene radikale Nephrektomie und die laparoskopische radikale Nephrektomie zeigen ein ähnliches onkologisches Outcome, wobei die laparoskopische Variante eine geringere Morbiditätsrate nach sich zu ziehen scheint. Die EAU-Guidelines empfehlen derzeit die Durchführung einer laparoskopischen radikalen Nephrektomie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom bis zum Stadium 2 (9).

Die laparoskopische Nierenteilresektion scheint eine höhere Komplikationsrate im Zusammenhang mit einer verlängerten intraoperativen Ischämiezeit zu haben und findet, genau wie die roboterassistierte Nierenteilresektion, derzeit nur in speziellen Zentren häufigere Anwendung (9).

1.7.1.5 Alternative Therapieoptionen

Die steigende Anzahl inzidentell entdeckter kleiner Nierentumoren und die Tatsache, dass bei vielen Patienten aufgrund von Komorbiditäten größere chirurgische Eingriffe kontraindiziert sind, führten zu alternativen, minimal-invasiven Therapiemöglichkeiten des Nierenzellkarzinoms (9,87).

Mit der perkutanen Radiofrequenzablation (RFA), der Laser-interstitiellen Tumorthérapie, der Kryoablation (KA), der Mikrowellenablation und dem fokussierten Ultraschall stehen 5 verschiedene perkutane Ablationstechniken zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Die RFA und die KA sind die am weitesten verbreiteten Techniken, wobei sich insbesondere die RFA aufgrund einer einfachen und kostengünstigen Durchführung etablierte (87).

Die Ablationsverfahren sind bei älteren Patienten mit kleinen Nierentumoren indiziert, die ein hohes Operationsrisiko mit vielen Komorbiditäten aufweisen, und liefern zusätzlich den Vorteil der möglichen ambulanten Behandlung. Vor allen ablativen Verfahren sollte eine vorherige Nierenbiopsie zur Bestimmung der Dignität erfolgen. Weitere Indikationen sind kleine, bilaterale und multiple Nierentumoren im Rahmen von hereditären Syndromen mit genetischer Prädisposition für Nierenzellkarzinome und anatomische und funktionelle Einzelnieren mit einem hohen postoperativen Risiko der Niereninsuffizienz (9).

Eine relative Kontraindikation besteht bei geringer Lebenserwartung, technischen Komplikationen und Metastasierung sowie absolute Kontraindikation bei nicht-behandelbaren Koagulopathien aufgrund von möglichen Blutungskomplikationen (9).

1.7.2 Chirurgische Intervention beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Die chirurgische Intervention beim metastasierten Nierenzellkarzinom besitzt nur dann einen kurativen Ansatz, wenn die Möglichkeit der vollständigen Entfernung des Primärtumors und der Metastasen besteht. Selbst dann aber ist eine Heilung nur in extrem seltenen Fällen beobachtet worden. Der limitierende Faktor in diesem Therapieansatz ist der Fortschritt der Erkrankung und die Irresektabilität der Tumoren und erfordert immer eine systemische Nachbehandlung (9).

Operationen ohne kurative Möglichkeiten sind sinnvoll zur Verminderung des Tumorleidens. Eine palliative Tumornephrektomie kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch Verminderung von Symptomen führen, die durch den Primärtumor entstehen können (30).

Des Weiteren kann durch die reduzierte Tumormasse die weitere systemische Einschwemmung von Tumorzellen vermindert werden (30). Trotz der Vorteile einer palliativen Nephrektomie ist die Operation aufgrund der Multimorbidität der Patienten oft nicht durchführbar und wird daher nur bei Patienten mit gutem Performance-Status empfohlen (9).

Interessant ist der Effekt einer palliativen, so genannten zytoreduktiven Nephrektomie im Zusammenhang mit einer folgenden systemischen Therapie. Diese multimodale Behandlungsstrategie erfolgte auch bei unserem Patientenkollektiv (76).

In zwei getrennten randomisierten Studien mit dem gleichen Studiendesign von Mickisch et al. und Flanigan et al. wurde die Kombination aus radikaler zytoreduktiver Nephrektomie und nachfolgender Immuntherapie mit Interferon- α -2b versus (vs.) einer alleinigen Interferon- α -2b-Therapie bei insgesamt 331 Patienten erprobt und verglichen. Es zeigten sich zusammengefasst ein verlängertes medianes Gesamtüberleben von 13,6 Monaten bei den Patienten, die sich vor der Immuntherapie einer Tumornephrektomie unterzogen haben vs. 7,8 Monate medianes Gesamtüberleben der Patienten ohne vorherige Nephrektomie (88-90).

Den Interpretationen der Studienergebnisse nach wirkt sich die zytoreduktive Komponente der Nephrektomie im Zusammenhang mit einer Interferontherapie positiv auf das Gesamtüberleben der Patienten aus (88).

Im multimodalen Behandlungskonzept des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist die zytoreduktive Nephrektomie - bei Patienten mit Operationstauglichkeit - ein etablierter

Standard vor dem Beginn einer systemischen Therapie. Die oben beschriebene Studie zeigte nachweislich einen Benefit bei Immuntherapien. Die Frage, ob sich der zytoreduktive Effekt auch in Kombination mit den neuen zielgerichteten Substanzen, den *Targeted Agents*, positiv auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben auswirkt, wird derzeit in klinischen Studien untersucht (91,92).

1.7.2.1 Metastasenresektion und Radiatio

Die Möglichkeit einer vollständigen Metastasenresektion scheint sich positiv auf die Prognose der Patienten auszuwirken und kann bei Patienten mit Operationstauglichkeit und resektablen Metastasen in Erwägung gezogen werden. Ossäre und zerebrale Metastasen sind strahlensensitiv und können mittels einer Radiatio behandelt werden (9).

1.7.3 Neoadjuvante Therapien

Ob eine neoadjuvante Therapie mit *Targeted Agents* eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bewirken kann, wird derzeit in mehreren klinischen Studien untersucht. Eine kürzlich abgeschlossene Pilot-Studie untersuchte die Nebenwirkungen und die Sicherheit einer präoperativen Sunitinib-Therapie bei 20 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (93). Darauf aufbauend wird zurzeit eine Phase-II-Studie bezüglich der neoadjuvanten Wirksamkeit und Sicherheit von Sunitinib durchgeführt. Ergebnisse werden 2014 erwartet (94).

Erhofft werden durch die präoperativen Maßnahmen Remissionen, die durch Reduktion der Tumormasse einen chirurgischen Eingriff erleichtern und somit eine bessere Kontrolle über den Tumor ermöglichen (95).

Neben Sunitinib wird die Wirksamkeit der Substanzen Sorafenib, Bevacizumab, Pazopanib und Everolimus in weiteren Studien bezüglich einer neoadjuvanten Therapie im Zusammenhang mit der Tumornephrektomie erprobt und getestet (96). Ob sich dadurch auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert, wird sich erst in den nächsten Jahren feststellen lassen (92,96).

1.8 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Die systemische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat bezüglich der Substanzen einen Paradigmenwechsel erfahren. Der langjährige Einsatz von Zytokinen verlor aufgrund neuer molekularer Erkenntnisse in der Karzinogenese an Bedeutung. Neue Substanzen, die zielgerichtet in molekularbiologische Prozesse eingreifen, etablierten sich und zeigten eine signifikant verlängerte Progressionsfreiheit und ein verbessertes Gesamtüberleben. Der Fokus soll im Folgenden auf die Immuntherapien und auf die neuen *Targeted Agents* gerichtet sein, ohne dabei die vergangenen therapeutischen Versuche mit Chemotherapeutika oder Hormonen unerwähnt zu lassen.

1.8.1 Chemotherapie

Das Nierenzellkarzinom zeigt Resistenzen gegen viele Zytostatika im Rahmen von Chemotherapien. Verantwortlich dafür sind Überexpressionen des Multidrug-Resistance-Glykoproteins P, welches, lokalisiert in der Zellmembran, zur Ausschleusung des Zytostatikums führt. Weitere Mechanismen, die zur Chemotherapieresistenz führen, laufen über eine Überexpression der Glutathion-S-Transferase ab (97).

Die vielen Studienergebnisse von Therapieansätzen mit Monochemotherapien lieferten in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse, so dass nur wenige Studien mit Multichemotherapien durchgeführt wurden (12).

Eine Studie von Stadler et al. lieferte mit einer Kombination aus Gemcitabine und 5-Fluorouracil (5-FU) im Rahmen der Chemotherapien die ansehnlichsten Ergebnisse, welche aber auch keinen großen Therapieerfolg und keine herausragenden Ansprechraten bestätigen konnten (98). Des Weiteren wurden mehrere Studien zu Kombinationstherapien mit Zytokinen plus Zytostatika vs. hormonelle Substanzen entworfen. Es zeigten sich keine guten Ansprechraten anhand der Analyse der Studienergebnisse (12).

1.8.2 Hormontherapie

Auch Studien mit Hormontherapien lieferten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Antiöstrogene, Gestagene und Testosteron wurden als therapeutische Möglichkeiten in

Erwägung gezogen (12). Eine prospektive randomisierte Studie verglich eine Kombination aus Interferon- α -2a, Interleukin-2 und 5-FU mit einer Hormontherapie mit Tamoxifen, einem Östrogenrezeptorinhibitor. Für die Kombinationstherapie zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 24 Monaten und für die Hormontherapie ein medianes Gesamtüberleben von 13 Monaten. Unter Tamoxifen wurden keine objektivierbaren Remissionen beobachtet, womit die Ineffizienz dieses Therapieansatzes bestätigt werden konnte (99).

1.8.3 Immuntherapien: Immunmodulierende Zytokine

Beobachtete Spontanremissionen des metastasierten Nierenzellkarzinoms, ohne vorherige durchgeführte Therapien, führten zu der Annahme, dass das Immunsystem einen entscheidenden Einfluss auf die Progression der Erkrankung hat. Daraufhin wurden zahlreiche Versuche zur Stimulation des Immunsystems unternommen (12,69).

Zytokine sind Proteine, die von den körpereigenen Zellen produziert werden und ihre Wirkung über membranständige Rezeptoren entfalten. Durch andere Zytokine und durch äußere Einflüsse werden sie synthetisiert und induzieren oder inhibieren immunologische Prozesse. Die im Zusammenhang mit der systemischen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms gebräuchlichen Zytokine, lassen sich auf die Interferone und die Interleukine reduzieren (100).

1.8.3.1 Interleukin-2: Proleukin®

Das rekombinante humane Interleukin-2 (Aldesleukin) ist eine durch Modifikation abgeleitete Form des natürlichen Interleukin-2 mit gleichbleibender Bioaktivität, welches im Körper von den T-Zellen ausgeschüttet wird. Seine immunmodulatorische Wirkung entfaltet es nach Bindung an den Interleukin-2-Rezeptor, wodurch es zur Proliferation und Differenzierung von aktivierten T-Zellen, aktivierten B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen sowie zur Mehrproduktion von Interferon- γ , Interleukin-1 und Tumornekrosefaktoren kommt. Durch das Lymphokin-aktivierte-Killerzellen-Phänomen besitzt das Interleukin-2 auch die Möglichkeit der Bekämpfung von Tumorzellen, die gegen die natürlichen Killerzellen Resistenzen aufweisen (100).

Die Nebenwirkungen sind bei hochdosierten Interleukin-2-Gaben von erheblichem Ausmaß und abhängig von der Konzentration und Applikationsform. Mit Pruritus, exfoliative Dermatitis, Depressionen, Neuropathien, Erbrechen, Durchfall, Blutungen, Obstipation, Dyspnoe, Lungenembolie, Arrhythmien, Herzinfarkt, Anämie, Thrombozytopenie, Fieber, Gelenkschmerzen und Halluzinationen werden eine Vielzahl von möglichen Auswirkungen beschrieben, an denen Patienten durch Komplikationen bereits verstorben sind (100).

Interleukin-2 wurde zu therapeutischen Zwecken des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach anfänglichen Versuchsreihen mit positiven Ansprechraten erstmalig in Deutschland im Jahre 1989 zugelassen (12). Die gebräuchliche Applikationsform wird als 24-Stunden-Dauerinfusion über 5 Tage mit einer folgenden Pausierung von 2-6 Tagen beschrieben. Danach beginnt der Zyklus von neuem (100).

Viele Studien bezüglich der Applikationsarten mit Differenzierung in den Applikationsformen der hochdosierten intravenösen Bolusinjektionen, mittelhochdosierten kontinuierlichen intravenösen Infusionen und der niedrigdosierten subkutanen Gaben wurden durchgeführt.

Es stellte sich heraus, dass hochdosierte intravenöse Bolusinjektionen zunächst bessere Ansprechraten, bessere Responsequalitäten und eine längere Remissionsdauer zeigten, aber bezüglich des Gesamtüberlebens keinen Benefit gegenüber den anderen Applikationsformen zeigten (12,101).

Die vielen Studien mit Kombinationstherapien aus Interferon- α plus Interleukin-2 im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien mit Interleukin-2 oder Interferon- α sowie der vorherigen Einordnung der Studienteilnehmer in die Risikogruppen nach Motzer zur Schaffung von ähnlichen Studienvoraussetzungen, zeigten zwar eine Verbesserung der Progressionsfreiheit und teilweise überdurchschnittliche Ansprechraten, jedoch konnte keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.

Bis dato gibt es keine Vergleichsstudien von Interleukin-2 vs. best supportive care bzw. Placebo (9,12).

Die derzeitigen Empfehlungen der EAU sind, hochdosierte Monotherapien mit Interleukin-2 nur bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und gutem Prognoseprofil durchzuführen. Der Grund für diese Indikationsstellung ist eine geringe dokumentierte Fallzahl von Komplettremissionen mit Heilung, die bei Patienten mit dem oben genannten Profil beobachtet wurden (9).

1.8.3.2 Interferone

Interferone gehören ebenfalls zu den immunmodulierenden Zytokinen. Sie werden unterteilt in das Interferon- α , welches von mehreren Zelltypen des lymphatischen Systems synthetisiert wird, das Interferon- β , dessen Ursprung die Fibroblasten und Epithelzellen sind und das Interferon- γ , dessen Bildung durch die Lymphozyten erfolgt (100).

Die einzelnen Interferonarten unterscheiden sich nicht nur in ihrer Wirkung, sondern auch in ihren Rezeptoren voneinander. Interferon- α und - β besitzen neben denselben Rezeptoren auch die gleichen Eigenschaften der Immunmodulation, der Antiproliferation und insbesondere der Antiviralität. Interferon- γ besitzt überwiegend immunmodulierenden Charakter und hat einen eigenen Rezeptor (100).

Im Vordergrund stehen die α -Interferone, die im Rahmen systemischer Immuntherapien – vor dem Zeitalter der zielgerichteten neuen Therapieformen – die Therapieansätze der Wahl darstellten. Sie wirken direkt antiproliferativ, indem sie die Zellteilung der Nierentumorzellen, aber auch anderer Zellen im Körper, unterdrücken oder verlangsamen. Sie wirken immunmodulierend durch Aktivierung von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen und durch die Expression von MHC-Molekülen, die dadurch dem Immunsystem die Tumorzellen besser präsentieren können. Diese verbesserte Antigenpräsentation erhöht die Effektivität des Immunsystems (100).

Das Nebenwirkungsprofil ist umfangreich. Es zeigen sich überwiegend allgemeine systemische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Des Weiteren kann es zu Blutbildveränderungen, Lethargie, Depressionen und Bewusstseinsstörungen kommen, wobei die genannten Symptome oft zu Therapieabbrüchen führen (100).

Die Interferon- α -Monotherapie zeigt eine mittlere Ansprechrate von 15%, wobei sie stark vom Patientenkollektiv und ihrer physischen Konstitution abhängig ist. Die Remissionsdauer beträgt zwischen 6-10 Monaten und in einer Vergleichsstudie mit Placebo zeigte sich ein Gesamtüberlebensvorteil von 3-5 Monaten (9,12).

Die international anerkannten Motzer-Kriterien, die ausschließlich auf der Interferontherapie basieren, dienen zur Vorhersage der Prognose in Abhängigkeit der Patientenkonstitution sowie zur Auswahl des Patientenkollektivs in klinischen Studien und zur Entscheidungsfindung eines adäquaten Therapiemanagements. Die Einteilung der Patienten in die Prognosegruppen soll der Fehlerquelle der Patientenselektion in Studien vorbeugen (12,73).

Viele Vergleichsstudien mit Interferon- α wurden in den vergangenen Jahrzehnten durchgeführt.

Ritchie et al. zeigten 1998, dass Interferon- α im Vergleich mit Medroxyprogesteronacetat einen Gesamtüberlebensvorteil von 3 Monaten besitzt. Die Hormontherapien sind den Interferontherapien somit nachweislich unterlegen (9,12).

Eine Studie von Fossä et al. im Jahre 1991, die sich dem Vergleich von Interferon- α -2a vs. Interferon- α -2a plus Vinblastin, einem Chemotherapeutikum, widmete, ergab eine doppelt so hohe Ansprechrates unter der Kombinationstherapie, aber keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (102).

1999 erfolgte von Pyrhönen et al. eine weitere Vergleichsstudie mit der Kombinationstherapie aus Interferon- α -2a plus Vinblastin vs. Vinblastin mit dem Ergebnis eines verlängerten Gesamtüberlebens der Patienten unter der Kombinationstherapie mit Interferon- α -2a (103).

Eine prospektive randomisierte Studie von Gore et al. zeigte 2010 eine erhöhte Ansprechrates von Interferon- α -2a plus Interleukin-2 plus 5-FU vs. Interferon- α -2a, aber keinen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens (104).

Ergebnisse einer Phase-III-Studie von Escudier et al. zeigten 2007 und 2010 ein erhöhtes medianes progressionsfreies Überleben und ein erhöhtes medianes Gesamtüberleben der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Interferon- α -2a plus dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon- α -2a und einem Placebo. Bei diesen Studienergebnissen ist zu beachten, dass beide Studienarme nach Studienende eine antineoplastische Therapie erfuhren, die sehr wahrscheinlich das Gesamtüberleben positiv beeinflusste und somit die Endergebnisse verzerrte (105,106).

Die Vielzahl an aktuellen Studien unterstreicht die Rolle des Interferons als Komponente der systemischen Therapien des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Im Vergleich mit den neuen gezielten Substanzen zeigte sich ein Überlebensvorteil für die *Targeted Agents*. Dieser Sachverhalt wird im Folgenden erläutert (9).

Die Interferon- α -Monotherapie als Erstlinientherapie wird derzeit von der EAU nur bei Patienten mit guten Prognosefaktoren und gutem Performance-Status sowie Lungenfiliae als alleinige Fernmetastasierung und klarzelligem Nierenzellkarzinom als histologischer Subtyp empfohlen. Eine Kombinationstherapie aus Interferon- α -2a plus Bevacizumab wird als Erstlinientherapie bei Patienten der Risikogruppe 1 oder 2 nach Motzer empfohlen (9).

1.8.4 Neue Therapieformen: Targeted Agents

Die wichtigsten neuen Substanzen im Zusammenhang mit der Therapie des Nierenzellkarzinoms sind die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus, die Tyrosinkinaseinhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib sowie der monoklonale Antikörper Bevacizumab (12,100).

Die Histologie des Nierenzellkarzinoms spielt eine wichtige Rolle, da die *Targeted Agents* gezielt in molekularbiologische Prozesse, die das Wachstum und die Proliferation von Tumorzellen fördern, eingreifen.

Der Pathomechanismus im klarzelligem Nierenzellkarzinom, dem häufigsten histologischen Subtypen, ist am besten bekannt und ereignet sich über den oben beschriebenen HIF1 α -Signalweg durch Mutationen im VHL-Gen. Die Inaktivierung des VHL-Gens führt über das Fehlen der VHL-Proteine zu einer konstitutiven Aktivierung des HIF, der wiederum für die Expression und Regulation wachstumsfördernder Gene verantwortlich ist (12,107).

Diese Gene bilden Wachstums- und Angiogenesefaktoren wie den VEGF, den PDGF sowie den TGF, die für die autokrine Wachstumsstimulation, Proliferation, die Tumorangiogenese und das Gefäßstroma verantwortlich sind (107).

Die molekularbiologischen Kenntnisse über die Signalwege in der Tumorentstehung sind der Grund für die Entwicklung und den Einsatz der neuen zielgerichteten Therapien. Ein Ziel der *Targeted Agents* sind zum einen die Wachstums- bzw. Angiogenesefaktoren per se. Durch direkte Antagonisierung kommt es zu einer konsekutiven Inaktivierung der Wachstumsfaktoren. Weitere Ziele sind die Tyrosinkinasen an den Rezeptoren der oben genannten Faktoren sowie andere Kinasen, die wichtige Bestandteile der intrazellulären Signalwege sind (12).

Wie bereits erwähnt spielt die Histologie eine entscheidende Rolle, da die Studienergebnisse mit den neuen zielgerichteten Substanzen auf Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom oder klarzelligen Komponenten im Primärtumor basieren. Innerhalb von Studien wurden aber auch Ansprechraten bei nicht-klarzelligen Subtypen beobachtet, was dazu führte, dass auch diese Patienten mit dem Therapieregime des klarzelligen Nierenzellkarzinoms behandelt werden (6).

Die Ansprechraten wurden bisher nach den „response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST) bewertet. Mit Einsatz der *Targeted Agents* geht es mittlerweile weniger um die Komplet- oder Teilremissionen, sondern vielmehr um das progressionsfreie Überleben der Patienten (12).

1.8.4.1 Bevacizumab: Avastin®

Der humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab entfaltet seine antagonisierende Wirkung über die direkte Bindung an VEGF. Dadurch wird die Möglichkeit der Bindung an seinen spezifischen Rezeptor verhindert, was zu einer Inhibition des Tumorgefäßwachstums bzw. der Tumorneoangiogenese führt (100).

Wie oben bereits erwähnt wurden mehrere Phase-III-Studien von Escudier et al. durchgeführt. Die Kombinationstherapie aus Interferon- α -2a und Bevacizumab wurde verglichen mit Interferon- α -2a und einem Placebo. Es zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. 3 Jahre später erfolgte die Auswertung des medianen Gesamtüberlebens. Es zeigte sich auch hier eine Verbesserung unter dem Vorbehalt, dass alle Patienten beider Studienarme nach Studienende eine antineoplastische Therapie erhielten (105,106).

Darüber hinaus ist die Kombination aus Bevacizumab und 5-FU/Folinsäure als therapeutischer Ansatz beim metastasiertem Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom empfohlen. Beim metastasierten Mammakarzinom kann eine Kombination aus Bevacizumab und Paclitaxel, eine Substanz der pazifischen Eibe, in Erwägung gezogen werden (100).

Häufige Nebenwirkungen sind Hypertonie, Blutungen, Fieber, Fatigue, Diarrhoe, Obstipationen und kutane Veränderungen (100).

1.8.4.2 Sorafenib: Nexavar®

Sorafenib gehört zu der Gruppe der Multi-Target-Kinaseinhibitoren. Der Gedanke hinter der Entwicklung dieser Substanzen ist die gezielte Blockade mehrerer, an der Tumorgenese und Tumorprogression beteiligter Kinasen. Ein anspruchsvolles Ziel war es dabei, eine sinnvolle Kombination der biologischen Ziele zu definieren, da rund 500 humane Kinasen existieren, aber nur etwa 100 von ihnen bekannt sind. Der Wirkmechanismus beruht fast ausschließlich auf der Blockierung der ATP-Bindungsstelle, was zu der Annahme führt, dass eine Substanz - neben der definierten Gruppe an Kinasen - weitere unbekannte Ziele inhibiert (49).

Als oraler Multi-Target-Kinaseinhibitor hemmt Sorafenib den VEGF-Rezeptor-2, den VEGF-Rezeptor-3, den PDGF-Rezeptor- β , die Raf-1- und die B-Raf- Serin/Threonin-

Proteinkinasen als Bausteine der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweges, die FMS-like-Tyrosinkinase 3 sowie die Tyrosinkinase KIT (9,12,49).

Das Wirkprinzip der Antiangiogenese äußert sich in der Bildgebung durch zentrale Nekrosen im Primärtumor und in den Metastasen (12).

Häufigste Nebenwirkungen sind kutane Manifestationen wie das Hand-Fuß-Syndrom, Exantheme, Hypertonie, Fatigue, Diarrhö, Alopezie und eventuelle Erhöhungen der Laborparameter Amylase und Lipase (100).

Escudier et al. begannen im November 2003 mit einer klinischen placebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie mit Sorafenib als Zweitlinientherapie, die 903 Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom und Resistenz der vorherigen Therapie umfasste. Nach dem Studienende im März 2005 zeigte sich im Sorafenib-Studienarm ein progressionsfreies Überleben von 5,5 Monaten im Vergleich zu dem Placebo-Studienarm von 2,8 Monaten. Im Mai 2005 wurde das Crossover der Placebo-Patienten in die Therapiegruppe zugelassen. Erste Zwischenergebnisse zeigten einen möglichen Benefit von Sorafenib bezüglich des Gesamtüberlebens (109).

Endergebnisse zeigten 2009 ein verbessertes medianes Gesamtüberleben der mit Sorafenib therapierten Patienten im Vergleich zu denen des Placebo-Studienarms. Die Crossover-Patienten wurden dabei nicht in der Auswertung berücksichtigt und zensiert.

Bei den Crossover-Patienten zeigte sich ebenfalls ein verbessertes medianes Gesamtüberleben (110).

Eine randomisierte Phase-II-Studie mit Sorafenib vs. Interferon- α -2a als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ergab ein ähnliches progressionsfreies Überleben der Patienten in beiden Therapiearmen von 5,7 vs. 5,6 Monaten. Bei Progression wurde in der Sorafenib-Gruppe eine Dosisescalation sowie in der Interferon-Gruppe ein Crossover in die Sorafenib-Gruppe vorgenommen, wodurch die Patienten profitieren konnten. Im Vergleich war Sorafenib verträglicher, führte zu einer deutlicheren Reduktion des Tumors und einer Verbesserung der Lebensqualität (111).

1.8.4.3 Sunitinib: Sutent®

Sunitinib ist ebenfalls ein 2006 erstmalig zugelassener niedermolekularer Multi-Target-Kinaseinhibitor zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Er inhibiert den VEGF-Rezeptor-2, den PDGF-Rezeptor- β , die Tyrosinkinase KIT, die Tyrosinkinase RET

und FMS-like-Tyrosinkinase 3. Das Wirkungsprofil umfasst somit primär die Antiangiogenese (49).

Es stellte sich heraus, dass Sunitinib eine höhere Bindungsaffinität zu seinen Kinasen aufweist als Sorafenib, was zu der Annahme einer besseren Antitumoraktivität führte (107).

Vorwegzunehmen ist, dass Sunitinib sich als Standardtherapeutikum in der Erstlinientherapie bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Progressionsrisiko nach Motzer etablierte und auch bei Patienten mit hohem Risikoprofil Effizienz in der Zweitlinientherapie bewies (6). Außerdem zeigten sich unter Sunitinib die höchsten Remissionsraten im Vergleich zu Bevacizumab plus Interferon- α oder Pazopanib, einem weiteren Multi-Target-Kinaseinhibitoren (112).

Das Nebenwirkungsprofil ist umfangreich. Zu den häufigsten gehören gastrointestinale Beschwerden und Inappetenz sowie Stomatitis, Nausea und Vomitus, Obstipationen und Diarrhö, Neutropenien, abdominale oder kraniale Schmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl mit Fieber, Gliederschmerzen, Fatigue und Kraftlosigkeit, Hypertonie, kutane Veränderungen, Schilddrüsenunterfunktion und Veränderungen der Haarfarbe. In unter 10% treten weitere Nebenwirkungen wie Anämie, Leukopenie, Beschwerden durch Flüssigkeitsmangel, Kachexie, Dyspnoe, Meteorismus, Apathie, Epistaxis, Parästhesien, Alopezie oder periorbitale Ödeme auf (113).

Sunitinib zeigte Effizienz in 2 unkontrollierten Studien zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms, woraufhin Motzer et al. 2004 eine internationale randomisierte Phase-III-Studie mit 750 an metastasiertem Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten, die sich vorher keiner systemischen Therapie unterzogen hatten, entwarfen.

In den Vergleich gebracht wurden Sunitinib und Interferon- α -2a als Erstlinientherapie. Es wurde ein medianes progressionsfreies Überleben unter Sunitinib mit 11 Monaten sowie unter Interferon- α -2a mit 5 Monaten beobachtet. Auch nach Einteilung der Patienten in niedriges, intermediäres und hohes Progressionsrisiko nach den MSKCC-Kriterien zeigte sich ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben für die mit Sunitinib therapierten Patienten unabhängig von der Risikokategorie, was für die Effizienz dieses Multi-Target-Kinaseinhibitoren spricht. Außerdem wurde die Lebensqualität unter der Sunitinibtherapie von den Patienten subjektiv als qualitativ hochwertiger eingestuft.

Die Anzahl der Therapieabbrüchen mit 8% vs. 13% unter Interferon spricht ebenfalls für eine bessere Verträglichkeit von Sunitinib. Die Ansprechraten wurden mit 47% für Sunitinib und 12% für Interferon datiert (114).

Die Auswertung des medianen Gesamtüberlebens erfolgte Jahre später mit dem Vorbehalt, dass die Patienten des Interferon-Studienarms nach Studienende Sunitinib oder einen anderen Multi-Target-Kinaseinhibitoren erhielten. Dennoch zeigte sich ein verbessertes medianes Gesamtüberleben mit Sunitinib von 26,4 Monaten im Vergleich zu dem medianen Gesamtüberleben mit Interferon von 21,8 Monaten (115).

Bei Zensierung der Crossover-Patienten, die noch während der Studie in den Sunitinib-Studienarm wechselten, ergab sich ein medianes Gesamtüberleben zugunsten des Sunitinibs von 26,4 Monaten vs. 20 Monaten. Eine weitere Analyse der Patienten, die nach der Studie keine weiteren Therapien erhielten, zeigte ein medianes Gesamtüberleben im Sunitinib-Studienarm von 28,1 vs. 14,1 im Interferon-Studienarm. Damit verdoppelte sich das mediane Gesamtüberleben der Patienten unter Sunitinib (115).

Eine weitere Unterteilung erfolgte durch die MSKCC-Kriterien in die bekannten Risikogruppen. Es zeigte sich in der Risikogruppe mit guter Prognose kein Unterschied im medianen Gesamtüberleben. Für die intermediäre Risikogruppe ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 20,7 Monaten in der Sunitinib-Gruppe vs. 15,4 Monate in der Interferon-Gruppe sowie in der Risikogruppe mit schlechter Prognose ein medianes Gesamtüberleben von 5,3 Monaten in der Sunitinib-Gruppe vs. 4 Monate in der Interferon-Gruppe (115).

1.8.4.4 Pazopanib: Votrient®

Der dritte im Juni 2010 zugelassene Multi-Target-Kinaseninhibitor Pazopanib blockiert den VEGF-Rezeptor, den PDGF-Rezeptor und die Tyrosinkinase KIT und greift ebenfalls in den Prozess der Tumorangiogenese ein (9).

Eine randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Doppelblindstudie mit 435 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die entweder eine vorherige Interferon-Therapie erfuhren oder sich keiner vorherigen systemischen Therapie unterzogen, wurde entworfen. Die Ansprechrate unter Pazopanib belief sich auf 30% (116).

Es zeigte sich für den Studienarm mit der Pazopanib-Therapie ein signifikant verbessertes medianes progressionsfreies Überleben von 9,2 Monaten vs. 4,2 Monate in der Placebo-Gruppe (116).

Pazopanib konnte sich mit diesen Studienergebnissen in den Therapieempfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms sowohl als Erstlinien- als auch als Zweitlinientherapie etablieren. Weitere Phase-III-Studien mit Sunitinib vs. Pazopanib zeigten die bessere Verträglichkeit und die Überlegenheit von Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib (6,117).

1.8.4.5 Axitinib: Inlyta®

Axitinib ist der neueste orale Tyrosinkinaseinhibitor, der selektiv die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 hemmt. Durch die Blockade des Rezeptors 1 werden die Angiogenese und das Tumorwachstum beeinflusst. Rezeptor 2 fungiert als Vermittler in der endothelialen Zellproliferation und der Zellmigration und beeinflusst ebenfalls das Zellüberleben und die Angiogenese. Der Rezeptor 3 ist hauptsächlich beteiligt an der Lymphangiogenese. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Hypertension, das Hand-Fuß-Syndrom, Stomatitis, Fatigue, Diarrhö, Nausea und Vomitus (118,119).

Die Zulassung von Axitinib erfolgte im September 2012 durch die Europäische Kommission aufgrund mehrerer Studien mit positiven, signifikanten Ergebnissen in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms im Rahmen einer Zweitlinientherapie (120).

In einer Phase-II-Studie, in der man 52 Patienten mit zytokin-refraktärem und metastasiertem Nierenzellkarzinom mit Axitinib behandelte, wurde als primärer Endpunkt die Ansprechrage gewählt. Weitere, für uns interessante Endpunkte sind das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Für diese Studie zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 15,7 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 29,9 Monaten (121).

In eine weitere multizentrische Open-Label-Phase-II-Studie wurden 62 Patienten eingeschlossen, deren metastasiertes Nierenzellkarzinom vorher mit Sorafenib therapiert wurde und im Verlauf Resistenzen entwickelte. Die Studienergebnisse lieferten zusammengefasst eine mediane Ansprechrage von 22,6%, eine mediane Dauer des Ansprechens von 17,5 Monaten, ein medianes progressionsfreies Überleben von 7,4 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 13,6 Monaten (119).

Es folgte eine Phase-III-Studie, die auch letztendlich zur Zulassung von Axitinib führte. Verglichen wurden in dieser internationalen Studie mit 723 Patienten die Effizienz von Sorafenib und Axitinib als Zweitlinientherapeutika. Die Patienten erhielten als

Erstlinientherapie entweder Sunitinib, Bevacizumab plus Interferon- α -2a, Zytokine oder Temsirolimus. Der primäre Endpunkt stellte das progressionsfreie Überleben dar. So zeigte sich für Axitinib ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben mit 6,7 Monaten. Im Vergleich dazu zeigten die Patienten der Sorafenib-Therapiegruppe ein medianes progressionsfreies Überleben von lediglich 4,7 Monaten. Bezogen auf die vorangegangene Erstlinientherapie zeigten sich beträchtliche Unterschiede: Waren Patienten primär mit Zytokinen behandelt worden, so lag das progressionsfreie Überleben mit Axitinib bei 12 Monaten. Hingegen lag das progressionsfreie Überleben nach primärer Sunitinib-Therapie bei knapp unter 5 Monaten (122).

1.8.4.6 Everolimus: Afinitor®

Everolimus fand als mTOR-Inhibitor schon vor der Indikation zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms Verwendung als Immunsuppressivum und greift in den PI3K-AKT-Signalweg ein, der über Wachstumsfaktoren stimuliert wird und aufgrund genetischer Veränderungen im Nierenzellkarzinom durch konsekutive mangelhafte Hemmung überaktiviert ist (123).

Wie oben bereits erwähnt ist der PI3K-AKT-Signalweg für das Wachstum der Zelle, die Proliferation, den Zellzyklus, ihren Metabolismus, ihr Überleben und die Angiogenese verantwortlich und bietet somit einen Angriffspunkt der *Targeted Agents* (124). Gleichzeitig führt eine mTOR-Stimulation zu einer Überexpression an HIF- α , der, über die Expression von weiteren Wachstumsfaktoren, zu einer Aktivierung des PI3K-AKT-Signalweges führt (12).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie von Motzer et al. wurde die Wirksamkeit von Everolimus plus best supportive care im Vergleich zu einem Placebo plus best supportive care bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom als Zweitlinien- oder noch spätere Therapie nachgewiesen.

Die Patienten haben zuvor mindestens eine Erstlinientherapie mit einem VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor erhalten, unter welcher sich eine Progression der Erkrankung gezeigt hat. Die Analyse der Studie ergab ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,9 Monaten unter Everolimus vs. 1,9 Monate unter Placebo. Das mediane Gesamtüberleben unter Everolimus belief sich auf 14,8 Monate. Aufgrund eines Crossover von 80% der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Everolimus-Gruppe nach

Studienende, wurden die Crossover-Patienten zensiert. Für die verbliebenen 20% der Placebo-Patienten beträgt das mediane Gesamtüberleben 10 Monate.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen, Dyspnoe, Fatigue, Stomatitis und Rasch (125).

Everolimus wird aufgrund der nachgewiesenen Effizienz als Zweitlinientherapeutikum beim metastasierten Nierenzellkarzinom, nach einer vorangegangenen Erstlinientherapie mit einem VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor, empfohlen, obwohl letztlich weniger als ein Viertel der Studienpopulation tatsächlich in der 2. Therapielinie waren; die Mehrzahl befand sich bereits in der 3. oder 4. Therapielinie (6).

1.8.4.7 Temsirolimus: Torisel®

Temsirolimus ist, mit dem Wirkmechanismus der mTOR-Hemmung, ebenfalls ein selektiver Serin-Threoninkinaseinhibitor. Er greift - wie Everolimus - in die Proteinsynthese und Proteintranslation ein, die an der Regulation des Zellzyklus und der Angiogenese beteiligt sind (124).

2000 wurde Temsirolimus in einer Phase-II-Studie von Atkin et al. auf Verträglichkeit, Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und zur Eruiierung der geeigneten Therapiedosis - es wurden insgesamt drei Dosen definiert - überprüft. Die 111 Patienten mit metastasiertem, therapierefraktärem Nierenzellkarzinom wurden entweder mit Bevacizumab, einer Immuntherapie mit Interleukin-2 oder Interferon- α oder keiner Therapie vorbehandelt. Retrospektiv wurden sie nach den Motzer-Kriterien, welche minimal modifiziert wurden, in eine niedrige, intermediäre und hohe Risikogruppe bezüglich der Erkrankungsprogression eingeteilt.

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Studie beliefen sich auf Rash, Mukositis, Asthenie und Nausea. Des Weiteren zeigten sich Hyperglykämien, Hypophosphatämien Anämien und Hypertriglyzeridämien.

Das mediane progressionsfreie Überleben belief sich auf 5,8 Monate und das mediane Gesamtüberleben auf 15 Monate. In allen drei Risikogruppen nach Motzer zeigten sich ähnliche Gesamtüberlebensraten (126).

Auf dieser Studie aufbauend wurde eine weitere multizentrische randomisierte Phase-III-Studie entworfen, die insgesamt 626 Patienten mit nicht-therapiertem metastasierten Nierenzellkarzinom umfasste. Die Patienten gehörten der Risikogruppe mit hoher

Progressionswahrscheinlichkeit nach Motzer an und zeigten eine schlechte Prognose. Verglichen wurden Temsirolimus vs. Interferon- α -2a vs. Temsirolimus plus Interferon- α -2a.

Die Studienanalyse zeigte, dass Temsirolimus mit 10,9 Monaten das mediane Gesamtüberleben, im Gegensatz zu Interferon- α -2a mit 7,3 Monaten, signifikant verlängerte. Das mediane Gesamtüberleben der Kombinationstherapie aus Temsirolimus plus Interferon- α -2a zeigte mit 8,4 keine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Monotherapie mit Temsirolimus. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse etablierte sich Temsirolimus als Erstlinientherapeutikum bei den Patienten mit schlechter Prognose nach den Motzer-Kriterien (127).

1.9 Resistenzen der *Targeted Agents*

Durch die Entwicklung der neuen, oben erwähnten zielgerichteten Substanzen erfolgte ein großer Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Die neuen Erkenntnisse auf molekularbiologischer Ebene führten zu einem verbesserten Verständnis der Pathogenese des Nierenzellkarzinoms, insbesondere der des klarzelligen Subtypen. Die *Targeted Agents* zeigten nicht nur mehr Wirksamkeit als die herkömmlichen Therapieformen, sondern verbessern durch eine geringere Toxizität die Lebensqualität der Patienten (128).

Dessen ungeachtet gibt es auch bei diesen zielgerichteten Therapieformen limitierende Faktoren. Zu resümieren ist die Tatsache, dass Nierenzellkarzinome hoch vaskularisierte Tumoren sind und die neuen Substanzen vor allem auf den VEGF-Rezeptor und auf die mTORC1-Komplexe zielen und somit entscheidend in die Angiogenese und die Tumorprogression eingreifen.

Die bekannten Resistenzmechanismen lassen sich zu zwei unterschiedlichen Resistenztypen zusammenfassen.

Es handelt sich bei dem ersten Typ um eine bereits bestehende, sogenannte intrinsische Resistenz. Diese lässt sich dadurch feststellen, dass keine Tumorremissionen in den Verlaufskontrollen, 3 Monate nach Therapiebeginn, verifizierbar sind. Die intrinsische Resistenz wird bei 25% der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom beobachtet.

Bezüglich des Resistenzmechanismus werden alternative, bereits vorher existierende proangiogenetische Signalwege oder eine Überexpression der proangiogenetischen Faktoren vermutet, die trotz Inhibition der VEGF-Rezeptoren oder des VEG-Faktors selbst eine ausreichende Tumorangiogenese gewähren. Bei dieser Art der Resistenz sollte das alternative Behandlungskonzept nicht auf die Prozesse der Angiogenese zielen, sondern andere Angriffspunkte beinhalten (129).

Die erworbene, sogenannte evasive Resistenz äußert sich durch anfängliches Ansprechen auf die Therapie und einer stabilen Erkrankungsphase, die nach ungefähr einem halben Jahr wieder in eine Phase der Erkrankungsprogression überwechselt. Es zeigt sich ein wiederkehrendes Tumorwachstum. Die Hochregulation von proangiogenetischen Faktoren und die Herunterregulation angiostatischer Faktoren werden als Resistenzmechanismen diskutiert (129).

Die Umgehung der Resistenzen beinhaltet den Wechsel auf eine andere Substanz, die auf andere Angriffspunkte in den Signalwegen zielt, eine Änderung der Dosis oder eine Umstellung auf eine Therapieform mit kombinierten Substanzen.

Bezüglich der Änderung der Dosis konnte mit einer Dosisescalation unter Sunitinib ein verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gezeigt werden. Sie stellt damit ein adäquates Verfahren zur Umgehung des evasiven Resistenzmechanismus dar.

Kombinationstherapien sind, aufgrund ihrer Toxizität, häufig nur begrenzt durchführbar. Im Gegensatz dazu ist der Wechsel auf eine andere Substanz mit einem anderen Angriffspunkt eine gute Möglichkeit der Resistenzumgehung. Everolimus und Axitinib etablierten sich in den Studien als Zweitlinientherapeutika nach Resistenzentwicklungen unter den VEGF-Rezeptor-Inhibitoren.

Der im Folgenden erläuterte sequentielle Therapiealgorithmus beinhaltet unter anderem den Gedanken der Resistenzumgehung bei Erkrankungsprogression (129).

1.10 Therapieempfehlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms

In der Ära der *Targeted Agents* sind sequentielle Therapiealgorithmen von besonderer Bedeutung. Die Therapieempfehlungen und Sequenzen der Therapeutika unterliegen einem dynamischen Prozess aufgrund der vielen durchgeführten Studien. Interdisziplinäre Konferenzen und angelaufene Studien mit neuen Substanzen tragen zum ständigen Wechsel der Behandlungsstrategien beim metastasierten Nierenzellkarzinom bei (6,112).

Der Beginn der systemischen Therapie erfolgt bei nachgewiesener Progression der Erkrankung. Ob sich ein frühzeitiger Beginn der systemischen Therapie vor dem Progressionsnachweis positiv auf das onkologische Outcome auswirkt, ist nicht eindeutig geklärt (6).

Die Empfehlungen zur Erstlinientherapie oder Zweitlinientherapie sind in den einzelnen Risikogruppen nach Motzer bzw. den MSKCC-Kriterien unterschiedlich.

Zur Erstlinientherapie in der Patientengruppe mit niedrigem und mittlerem Progressionsrisiko stehen mit Sunitinib, Pazopanib oder Interferon- α plus Bevacizumab effektive Substanzen als Therapeutika der Wahl zu Verfügung. Zur Zweitlinientherapie können Axitinib, Sorafenib oder Everolimus nach einer vorherigen Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren in Erwägung gezogen werden. Bei einer vorherigen Zytokintherapie werden Sorafenib, Axitinib oder Pazopanib und als Drittlinientherapeutikum Everolimus empfohlen. Für Patienten mit sehr guter Prognose sollten Interferon- α oder eine hochdosierte Interleukin-2-Therapie in Betracht gezogen werden.

Eine systemische Therapie mit Temsirolimus hat sich in der Patientengruppe mit hohem Progressionsrisiko als Erstlinientherapie durchgesetzt (6,112).

Abschließend ist zu erwähnen, dass bezüglich der Sequenztherapien keine kontrollierten Studien vorliegen, aber viele Studien im Sinne von Folgetherapien nach Versagen des ersten Medikamentes angelaufen sind. Bei Auswahl der Therapeutika spielt die Verträglichkeit und das subjektive Wohlbefinden der Patienten ebenfalls eine wichtige Rolle.

Unter den Multi-Target-Kinaseinhibitoren wird z.B. Pazopanib aufgrund seiner besseren Verträglichkeit im Vergleich zu Sunitinib von den Patienten favorisiert. Kombinationen zweier Multi-Target-Kinaseinhibitoren zeigten höhere Toxizität im Gegensatz zu Kombinationen aus einem Multi-Target-Kinaseinhibitor und Bevacizumab. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurden in letzter Zeit viele prospektive Studien zu möglichen

Kombinationstherapien mit dem primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens entworfen. Baldige Studienergebnisse werden erwartet (6,112).

Die EAU-Guidelines, aktualisiert 2013, empfehlen folgenden Therapiealgorithmus:

Nierenzellkarzinom (Subtyp)	Risikogruppe (MSKCC-Kriterien)	Erstlinie	Zweitlinie	Drittlinie
klarzelliges Nierenzellkarzinom	niedriges oder intermediäres Progressionsrisiko	Sunitinib Interferon α + Bevacizumab Pazopanib	<i>nach</i> Tyrosinkinaseinhibitoren: Axitinib Sorafenib Everolimus <i>nach</i> Zytokintherapie: Sorafenib Axitinib Pazopanib	<i>nach</i> Tyrosinkinaseinhibitoren: Everolimus
	<i>für bestimmte Patienten mit sehr guter Prognose:</i>	Interferon- α hochdosiertes Interleukin-2		
	hohes Progressionsrisiko	Temsirolimus		

Anzumerken ist, dass für die anderen Subtypen des Nierenzellkarzinoms bisher kein Therapiealgorithmus besteht. Es wird empfohlen die Behandlung der betroffenen Patienten in entsprechenden klinischen Studien durchführen zu lassen.

Tabelle 2: Möglicher Therapiealgorithmus beim metastasierten Nierenzellkarzinom nach den EAU Guidelines (Update 2013)(6)

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Unsere Studie mit dem Studientitel „Vergleich der Überlebenszeiten beim metastasierten Nierenzellkarzinom anhand zweier historischer Vergleichskohorten– Zytokintherapie vs. *Targeted Agents*“ entstand aus der Fragestellung heraus, ob sich ein Unterschied in den beiden Therapieformen bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten feststellen lässt.

Der Grund für diese retrospektive Beobachtungsstudie ist, dass in mehreren Phase-III-Studien ein neues *Targeted Agent* - genauer genommen Bevacizumab+Interferon, Sunitinib und Temsirolimus - mit Interferon verglichen wurde, und als primärer Studienendpunkt das progressionsfreie Überleben festgelegt wurde. Hinzuzufügen ist, dass die Phase-III-Studien zur Prüfung von Everolimus und Pazopanib jeweils placebokontrolliert waren, während Axitinib gegen Sorafenib verglichen wurde. Nach Progression erhielten die Patienten die andere Vergleichssubstanz, sodass ein Vergleich der eigentlichen Überlebenszeiten eigentlich nicht möglich ist. So kann das spezifische Gesamtüberleben für die jeweilige Therapielinie nicht mehr nachvollzogen werden, da durch weitere Medikamentengaben das Gesamtüberleben beeinflusst und verzerrt wird. Das Gesamtüberleben ist also das additive Resultat aller verabreichten Therapielinien und kann nicht einer bestimmten Therapielinie zugeschrieben werden.

Wir haben daher zwei historische Kohorten zusammengestellt – zum einen eine Gruppe aus der Zytokin-Ära, das bedeutet, Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, welche ausschließlich mit Interferon behandelt wurden – und zum anderen Patienten, welche mit den neuen *Targeted Agents* behandelt wurden. Der Vorteil unseres Studiendesigns besteht darin, die Patienten mit den fokussierten Therapielinien herausfiltern zu können und nur diejenigen in die Analyse des Langzeitüberlebens zu integrieren, die auch nur eine Therapiemodalität – entweder Interferon oder die *Targeted Agents* oder keine Therapie – erhielten.

2.1.1 Patientenkollektiv

Die von uns durchgeführte retrospektive Studie umfasste 594 Patienten, die sich aufgrund eines diagnostisch gesicherten metastasierten Nierenzellkarzinoms in Behandlung am Universitätsklinikum in Graz befanden.

Das Patientenkollektiv wird gebildet aus den Patienten, die sich ab Anfang Februar 1984 bis Ende November 2010 einer zytoreduktiven radikalen Nephrektomie an der Universitätsklinik Graz für Urologie unterzogen. Der betrachtete Zeitraum beträgt dabei rund 26 Jahre.

Es handelte sich dabei um entweder zum Operationszeitpunkt bereits primär metastasierte Nierenzellkarzinome oder um in der Beobachtungsphase, nach erfolgreicher Nephrektomie, im Verlauf entwickelte, sekundär metastasierte Nierenzellkarzinome.

Die Patienten mit primär metastasiertem Nierenzellkarzinom erhielten postoperativ entweder eine Immuntherapie mit Interferon oder Interleukin-2, eine zielgerichtete Therapie mit den neuen *Targeted Agents*, Kombinationstherapien, Hormontherapien, Chemotherapien, monoklonale Antikörper, keine tumorspezifische Therapie oder andere Therapieformen.

Die systemischen Therapien der Patienten mit sekundär metastasiertem Nierenzellkarzinom begannen zum Zeitpunkt des Nachweises über eine Erkrankungsprogression im Rahmen von Fernmetastasen, die sich im postoperativen Verlauf entwickelten.

Ein weiteres Einschlusskriterium war die objektiv gestellte und intraoperativ gesicherte Diagnose eines Nierenzellkarzinoms mit unterschiedlichen histologischen Subtypen.

Ein Ausschlusskriterium stellte die Präsenz eines weiteren Primärtumors als das des Nierenzellkarzinoms dar.

Die postoperative onkologische Betreuung und Behandlung erfolgte durch die Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz, die klinische Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz, die klinische Abteilung für Pulmologie der Medizinischen Universität Graz, das Institut für Pathophysiologie und Immunologie der Medizinischen Universität Graz sowie durch weitere klinische Abteilungen für Onkologie der umliegenden Krankenhäuser in der Steiermark.

Wir erhielten ein positives Votum der Ethikkommission zur Durchführung einer retrospektiven Studie mit der EK-Nummer 24-331 ex 11/12.

2.1.2 Studienziel

Die definierte Nullhypothese unserer Studie war, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten, die ausschließlich mit Interferon behandelt wurden und den Patienten, die mit den neuen *Targeted Agents* behandelt wurden, besteht.

Die entsprechende Alternativhypothese war, einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des krebspezifischen Langzeitüberlebens zwischen den mit Interferon behandelten Patienten und denjenigen, die mit den *Targeted Agents* behandelt wurden, festzustellen. Dabei wurden nur die Patienten in der finalen statistischen Analyse berücksichtigt, die entweder ausschließlich Interferon oder ausschließlich die *Targeted Agents* erhalten haben.

2.1.3 Durchführung der Studie

Eine vorherig durchgeführte Diplomarbeit lieferte die Grundlage unserer retrospektiven Studie. In einer Microsoft®Excel® – Tabelle wurden alle Patienten mit Operationszeitpunkt und Geburtstag erfasst, die sich zwischen dem 01.02.1984 und dem 30.11.2010 einer zytoreduktiven radikalen Nephrektomie an der Universitätsklinik Graz für Urologie unterzogen. Differenziert wurden die Patienten mit einem primär metastasierten Nierenzellkarzinom von den Patienten mit einem sekundär, im postoperativen Verlauf metastasierten Nierenzellkarzinom.

Mithilfe der Patientendaten griffen wir im Rahmen einer retrospektiven Recherche auf die Patientendokumente und Patientenbefunde zu, die mittels der Software von Medocs im Krankenhausinformationssystem gespeichert sind. Die Daten aus den vorherigen Informationssystemen wurden in das Medocs-Programm übertragen und als archivierte Dokumente angelegt. Es handelt sich dabei um eine Software, in der pflegerische und medizinische Maßnahmen, aber auch Dokumente, Befunde, Diagnose und Therapieanordnungen erfasst werden können und die von mittlerweile allen größeren Krankenhäusern in der Steiermark benutzt wird. Daher bestand die Möglichkeit, auch die Patienteninformationen über diejenigen Patienten zu erhalten, die sich für die weitere onkologische Betreuung an periphere Krankenhäuser in der Steiermark wendeten.

Die erhobenen Daten umfassten die einzelnen durchgeführten Therapielinien. Dabei wurden die Therapieart, die Therapielinien sowie ihr Beginn und ihr Ende mit Datum erfasst und in der vorbereiteten Microsoft®Excel® – Tabelle festgehalten. Es wurden dabei alle Informationen, die sich bezüglich Anzahl und Art der Therapielinien eruieren ließen, erfasst.

Da es sich bei unserer Studie um das krebsspezifische Überleben der am metastasierten Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten unter den erwähnten Therapieformen handelt, ist ein weiterer zu erhebender Parameter der krebsspezifische Tod des Patienten, um einen Vergleich der Therapieformen in ihrer Effizienz zu ermöglichen.

Das Zentralregister der Statistik Austria lieferte die datierten Todeszeitpunkte derjenigen Patienten, die bis zum 31.12.2011 verstorben sind. Alle späteren Todeszeitpunkte konnten aus dem SAP®-Krankenhausinformationssystem ermittelt werden.

2.1.4 Klinische Parameter

Zur Beschreibung der Gesamt-Kohorte wurden klinisch relevante Parameter definiert und erhoben. Es handelt sich dabei um folgende Charakteristika:

- Geschlecht
- Histologischer Subtyp des Nierenzellkarzinoms
- T-Stadium (nach der TNM-Klassifikation 2002)
- N-Stadium
- M-Stadium
- Nukleäres Grading nach Fuhrmann
- Tumornekrose

Der Lymphknoten-Status war als einziger klinischer Parameter nicht bei allen Patienten eruierbar oder dokumentiert. Die übrigen Charakteristika konnten erhoben und als gültig befunden werden.

Das in der Hypothese formulierte krebsspezifische Gesamtüberleben ist als ein Zeitraum definiert, der mit dem Diagnosezeitpunkt des metastasierten Nierenzellkarzinoms beginnt und mit dem Eintritt des Todes endet.

2.2 Statistische Auswertung

2.2.1 Häufigkeitsbeschreibungen

Die statistischen Analysen erfolgten mittels des *Statistical Package for Social Sciences Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)*.

Zur Beschreibung unseres Patientenkollektivs wurden für alle erhobenen klinischen Parameter die Häufigkeitsverteilungen in Form von Tabellen erstellt, welche die Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten beinhalteten.

Das gleiche Prinzip erfolgte bei der Darstellung der Therapielinien bis zur Viertlinientherapie und der jeweiligen Therapiearten in Form von Häufigkeitstabellen. Auch diese Häufigkeitsverteilungen sind sowohl in absoluten als auch in relativen Häufigkeiten angegeben.

2.2.2 Kaplan-Meier-Kurven

Unsere Studie zielt auf die Untersuchung von Überlebenszeiten mit der Fragestellung, ob sich unter den 2 unterschiedlichen Therapieformen Unterschiede im Gesamtüberleben zeigen. Bei derartigen Überlebenszeituntersuchungen eignet sich die Kaplan-Meier-Kurven-Analyse. Dabei muss ein eindeutiger Startzeitpunkt – auf unsere Studie bezogen handelt es sich dabei um den Beginn der systemischen Therapie – festgelegt werden. Ein weiterer zu definierender Zeitpunkt ist der Eintritt eines bestimmten Ereignisses, welches in unserem Fall den krebsspezifischen Tod darstellt.

Das beobachtete Zeitintervall zwischen dem Therapiebeginn und dem Eintritt des krebsspezifischen Todes stellt die Überlebenszeit dar.

Tritt jedoch bei einigen Patienten das Ereignis „Tod“ nicht ein, so kann für diejenigen keine Überlebenszeit berechnet werden. Der Eintritt unseres definierten Ereignisses ist somit unbekannt. Diese Patienten werden zensiert und besitzen lediglich eine sogenannte untere Grenze, nämlich den Therapiebeginn. Die Zensierungen sind dazu da, um keine inadäquat hohen Überlebenskurven zu erhalten und um einer Verfälschung von Studienergebnissen vorzubeugen.

Mittels der Kaplan-Meier-Methode können die Überlebenszeiten graphisch dargestellt und ausgewertet werden. Die vertikalen Sprünge oder Stufen in den Überlebenskurven

entstehen, wenn das definierte Ereignis – der krebsspezifische Tod – eintritt. Die horizontalen Komponenten der Überlebenskurven stellen dabei einen konstanten Zustand, ohne den Eintritt des uns interessierenden Endereignisses, dar. Kleine vertikale Striche innerhalb der horizontalen Komponenten veranschaulichen die zensierten Überlebenszeiten.

Der Vergleich der Überlebenskurven, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der Interferontherapie, der Therapie mit den *Targeted Agents* und keiner tumorspezifischen Therapie besteht, wird mittels des Log-Rank-Tests erhoben. Dadurch können unterschiedliche Therapieformen hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf einen signifikanten Unterschied geprüft werden.

Das gewählte Konfidenzintervall beträgt dabei 95%, was bedeutet, dass ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert kleiner als 0,05 angenommen werden kann.

Zur Berechnung des signifikanten Unterschiedes werden die Häufigkeiten und die prozentuellen Werte beschrieben und diese danach mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson verglichen. Signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten werden bei einem p-Wert kleiner als 0,05 angenommen.

3 Studienergebnisse: Teil 1

3.1 Allgemeine Patientendaten

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste insgesamt 594 Patienten, die sich in 346 Männer (61,3%) und 230 Frauen (38,7%) unterteilen ließen.

Bezüglich der histologischen Subtypen wurden insgesamt 513 klarzellige Nierenzellkarzinome (86,4%), 43 papilläre Nierenzellkarzinome (7,2%), 10 chromophobe Nierenzellkarzinome (1,7%), 8 Ductus-Bellini-Karzinome der Niere (1,3%) und 20 unklassifizierbare Nierenzellkarzinome (3,4%) detektiert. Alle Subtypen wurden in der folgenden analytischen Auswertung dieses Teils erfasst. Im zweiten Teil der Studienergebnisse werden ausschließlich Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen berücksichtigt.

Das für uns interessante und hypothesenrelevante Stadium der Fernmetastasen konnte bei allen Patienten erhoben werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose und der Operation zeigten sich 132 Patienten (22,2%) mit primär metastasiertem Nierenzellkarzinom. 462 Patienten (77,8%) waren bei Diagnosestellung frei von Fernmetastasen und entwickelten erst postoperativ im Verlauf, während der Nachbeobachtungsphase, eine sekundäre Metastasierung.

Das nukleäre Fuhrman-Grading ist ebenfalls, wie oben erwähnt, ein wichtiger Prognosefaktor, der bei allen Patienten erhoben werden konnte. Es zeigten sich 66 Patienten (11,1%) mit Grad 1, 322 Patienten (54,2%) mit Grad 2, 180 Patienten (30,3%) mit Grad 3 sowie 26 Patienten (4,4%) mit Grad 4.

Tumornekrosen, die auch einen wichtigen prognostischen Faktor darstellen, präsentierten sich bei 356 Nierenzellkarzinomen (59,9%). Die übrigen 238 Nierenzellkarzinome (40,1%) zeigten keine nekrotischen Areale.

Im Folgenden werden nun die Therapielinien und die verabreichten Therapeutika zur Beschreibung des Patientenkollektivs näher erläutert.

3.2 Therapielinien

Die folgende Charakterisierung des Patientenkollektivs erfolgt durch die Anzahl der Therapielinien sowie durch die Art der Therapie. Das Spektrum der Therapeutika in unserer retrospektiven Studie war umfangreich. Neben den Immuntherapien und Therapieformen mit den *Targeted Agents* erfolgten Therapieansätze mit Hormonen, Antikörpern zur aktiven Immunisierung und Zytostatika im Rahmen von Chemotherapien.

<i>Therapieformen</i>	<i>First-line</i>	<i>Second-line</i>	<i>Third-line</i>	<i>Fourth-line</i>
<i>Interferone</i>	134	16	7	2
<i>Sorafenib</i>	9	29	9	4
<i>Sunitinib</i>	33	9	13	8
<i>Pazopanib</i>	3	2	3	3
<i>Temsirolimus</i>	1	8	4	3
<i>Everolimus</i>	0	9	5	1
Interleukin-2	3	7	1	0
Hormontherapie	2	5	1	3
Chemotherapie	3	3	6	5
Bevacizumab	0	1	1	1
Bevacizumab + Erlotinib	0	3	2	0
Bevacizumab + Gemcitabin	0	1	0	0
Andere	1	1	0	1
No treatment/ Keine Dokumentation	405 (68,2%)	500 (84,2%)	542 (91,2%)	563 (94,8%)
Gesamt-Kohorte	594	594	594	594

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Therapieformen bezogen auf die Therapielinien

Hinzuzufügen ist, dass die Immuntherapien mit Interferonen sowohl durch die Universitätsklinik für Urologie als auch durch das Institut für Pathophysiologie und Immunologie durchgeführt worden sind. Von urologischer Seite wurden ausschließlich Interferon- α -2a- bzw. Interferon- α -2b-Präparate verwendet. In einer umfangreichen Studie unter der Leitung von Herrn Professor Tilz des Instituts für Pathophysiologie und Immunologie wurden darüber hinaus Präparate mit Interferon- β und Interferon- γ verabreicht. Unterlagen und weitere Daten bezüglich des Studienziels oder der Studienergebnisse lagen uns nicht vor und konnten daher nicht mit berücksichtigt werden. Aus diesem Grund werden die Interferone in der folgenden Tabelle nicht weiter in ihre Untergruppen spezifiziert, sondern als eine einzige Substanz, dem Interferon allein, angesehen und zusammengefasst.

In der Therapieform „Andere“ sind Therapieversuche mit aktiver Immunisierung, Imatinib und Denosumab zusammengefasst.

Des Weiteren sind in den beiden letzten Zeilen „No treatment“ und „Keine Dokumentation“ der obigen Tabelle diejenigen Patienten zusammengefasst, bei denen entweder mit Sicherheit recherchiert werden konnte, dass sie keine systemische Behandlung erhielten oder bei denen keine Dokumente vorlagen und keine sicheren Aussagen bezüglich einer nachfolgenden Behandlung gemacht werden konnten.

Wie diese Tabelle zeigt, erhielten nur 38,7% der Patienten mit primär oder sekundär metastasiertem Nierenzellkarzinom eine Erstlinientherapie, 15,8% eine Zweitlinientherapie, 8,8% eine Drittlinientherapie und 5,2% eine Viertlinientherapie. Von Interesse sind hierbei vor allem die durchgeführten Behandlungen mit den Interferonen sowie die mit den neuen, für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassenen *Targeted Agents* Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Everolimus, Temsirolimus und Bevacizumab. Im Verlauf werden diese zwei Behandlungsstrategien fokussiert und verglichen.

3.2.1 Erstlinientherapie

Im Folgenden werden nun die Erstlinientherapien der Patienten beschrieben. Da die obige Tabelle anhand der Vielzahl an Medikamenten die therapeutischen Möglichkeiten und verschiedenen Kombinationen hinsichtlich des metastasierten Nierenzellkarzinoms gut beschreibt, werden nun der Übersicht halber die einzelnen Therapielinien in insgesamt vier Gruppen zusammengefasst.

Die erste Gruppe umfasst die Patienten, die als Erstlinientherapeutikum das Interferon erhielten. Die zweite Gruppe beinhaltet Patienten, die eine Erstlinientherapie mit den *Targeted Agents* erhielten. Die dritte Patientengruppe erfuhr keine systemische Therapie und die vierte Gruppe erhielt alle anderen Erstlinientherapien, die in der vorherigen Tabelle beschrieben worden sind.

<i>First-line-Therapie</i>	<i>Absolute Häufigkeit</i>	<i>Relative Häufigkeit</i>
Interferontherapie	134	22,6%
<i>Targeted Agents</i> -Therapie	46	7,7%
Alle weiteren Therapien	9	1,5%
No treatment/ Keine Dokumentation	405	68,2%
Gesamt-Kohorte	594	100%

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen

Die Tabelle demonstriert anschaulich den Anteil der systemisch behandelten Patienten. 134 Patienten (22,6%) erhielten eine Erstlinientherapie mit Interferon, 46 Patienten (7,7%) erhielten eine Erstlinientherapie mit den *Targeted Agents*, 9 Patienten (1,5%) erhielten andere Therapieformen, wie Zytostatika, Hormone oder andere immunisierende Behandlungsformen, und 405 Patienten (68,2%) erfuhren keine systemische Behandlungsstrategie.

Die hohe Anzahl der nicht behandelten Patienten lässt sich zum einen auf die mangelhafte Dokumentation in den 80er und 90er Jahren zurückführen. Zum anderen galt mit hoher Wahrscheinlichkeit der schlechte Allgemeinzustand vieler Patienten aufgrund der fortgeschritten Tumorerkrankung als Kontraindikation für eine systemische antitumorale Behandlung. Auch erwägare Gründe sind von ärztlicher Seite fehlendes Vertrauen zu Effizienz bzw. Nutzen-Risiko-Verhältnis der Interferontherapie, eine unzureichende Patienten-Compliance oder der einfache Patientenwunsch nach keinen weiteren therapeutischen Maßnahmen aufgrund eines hohen Nebenwirkungsprofils. Hinzu kommen auch Patienten, die nach einer kompletten Metastasenresektion bei längerer Tumorfreiheit keine medikamentöse Therapie erhielten.

Nachdem in den beiden oberen Tabellen die Therapielinien fokussiert wurden, werden nun im Folgenden die Patienten mit den jeweiligen Therapielinien in Verbindung gebracht.

3.3 Interferon vs. *Targeted Agents*

Ziel dieser retrospektiven Studie war, das Gesamtüberleben der Patienten im Zusammenhang mit den bestimmten Therapielinien zu ermitteln. Dazu wurden Patienten herausgefiltert, die keine Behandlung erhielten, diejenigen, die ausschließlich Interferon als einzige Therapieform erhielten und diejenigen, die eine Therapie mit den *Targeted Agents* als Erstlinie oder als Zweitlinie erfuhren.

In den folgenden statistischen Auswertungen dieses Kapitels wurden nur die Patienten erfasst, bei denen das Therapieprozedere sicher nachvollzogen werden konnte. Das bedeutet, dass sich die Gesamtzahl von 594 Patienten auf 547 Patienten reduzierte, da bei insgesamt 47 Patienten von diesen 594 Patienten keine Dokumentation vorlag. Andere Therapieformen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

<i>Therapielinien</i>	<i>Absolute Häufigkeit</i>	<i>Relative Häufigkeit</i>
Alleinige Interferontherapie	90	16,5%
<i>Targeted Agents</i> als Erst- oder Zweitlinientherapie	93	17,0%
No treatment	364	66,5%
Gesamt-Kohorte	547	100%

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen

Die Daten ergeben, dass aus dem gesamten Patientenkollektiv 90 Patienten (16,5%) postoperativ ausschließlich mit Interferon behandelt wurden. Weitere 93 Patienten (17,0%) erhielten eine *Targeted Therapy* als Erstlinien- oder Zweitlinientherapie und die restlichen 364 Patienten (66,5%) erfuhren kein systemisches Therapiemanagement. Aus der Wertung genommen wurden die Patienten, die andere Therapieformen erhielten oder bei denen keine Dokumentationen über weitere Therapiemaßnahmen vorlagen.

3.4 Überlebenszeitanalyse und Überlebenskurven

Bei unserer retrospektiven Studie handelt es sich um eine Überlebenszeitanalyse, die als solche bestimmte Therapieformen in ihrer Wirksamkeit veranschaulicht darstellen kann. Im Rahmen dieser Studie wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis - der krebsspezifische Tod - eintritt, in Abhängigkeit bestimmter Therapielinien berechnet. Die graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Abhängigkeit von der Überlebenszeit erfolgt mittels der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Die Besonderheit dieser Methode ist, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem eingetretenen Ereignis, dem krebsspezifischen Tod des Patienten, jeweils neu berechnet wird. Die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet sich aus den Zeitintervallen, die durch das eingetretene Ereignis verändert werden (129).

3.4.1 Therapielinien

Die folgende Graphik zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Anzahl der verabreichten Therapielinien. Dargestellt sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Monaten. Verglichen wurde die Anzahl der Therapielinien. Die y-Achse stellt die nach der Kaplan-Meier-Methode berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit (kumulatives Überleben) und die x-Achse die Überlebenszeit der Patienten (das krebsspezifische Überleben der Patienten) dar.

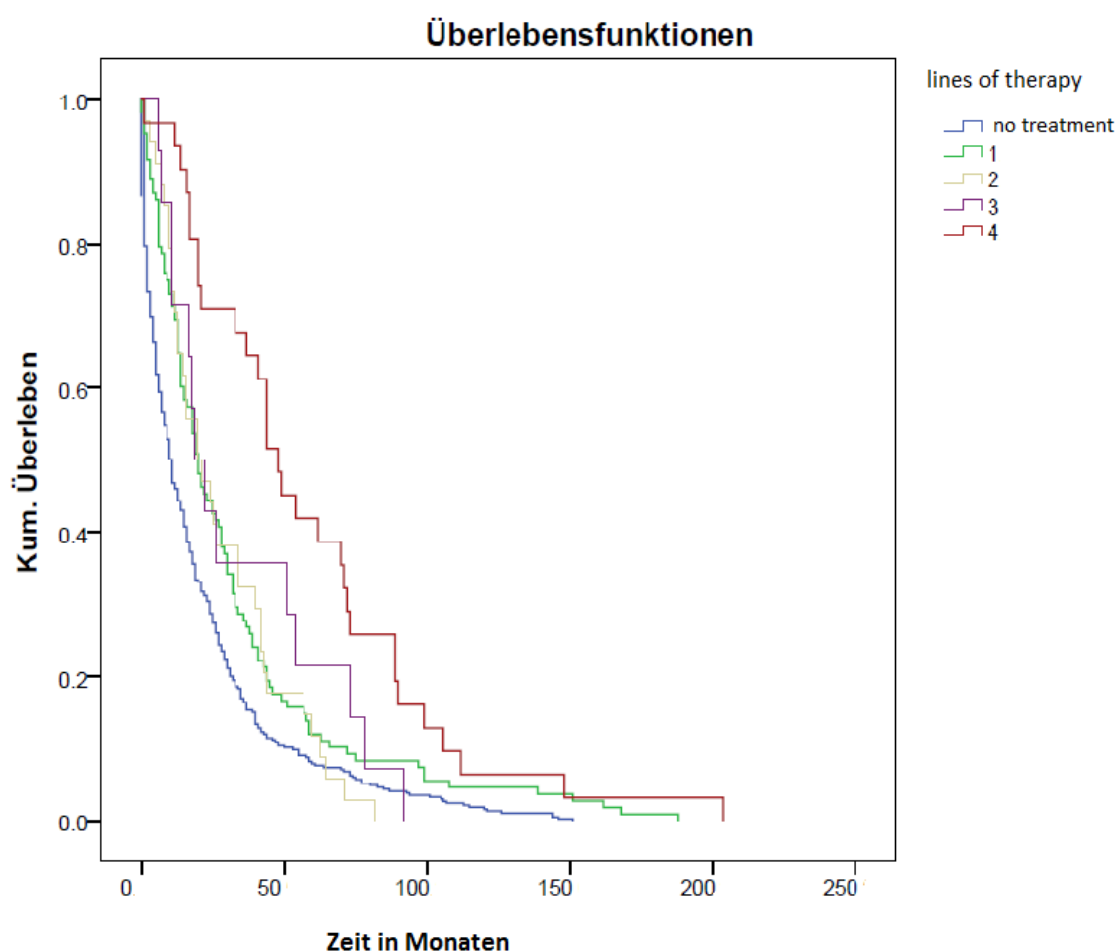


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die Anzahl der Therapielinien

Hier zeigt sich anschaulich, dass die längsten Überlebenszeiten bei denjenigen Patienten besteht, welche die meisten Therapielinien erhielten. Die rote Linie zeigt die

Überlebenskurve der Patienten an, die 4 oder mehr Therapielinien erfuhren. Bei dieser Auswertung wurde die Art der Therapielinien nicht berücksichtigt. Es handelt sich dabei alleine um die Betrachtung der Anzahl der Therapielinien.

3.4.2 Interferon vs. *Targeted Agents*

Die folgende Überlebensfunktion knüpft an das Kapitel 3.3 an, in dem die Patienten in die 3 Gruppen „Alleinige Interferontherapie“, „*Targeted Agents* als Erst- oder Zweitlinientherapie“ und „No treatment“ eingeteilt wurden. Die Anzahl der mit Interferon behandelten Patienten belief sich auf 90, die mit den *Targeted Agents* behandelten Patienten auf 93 und die nicht behandelten Patienten auf 364.

Diese Überlebensfunktion stellt einen sehr wichtigen Teil der Diplomarbeit dar. Hier werden direkt die einzelnen Therapieformen und das Langzeitüberleben in Zusammenhang gebracht.

Die statistische Auswertung ergibt ein medianes Gesamtüberleben von 25 Monate für die Patienten, welche die *Targeted Agents* als Erst- oder Zweitlinientherapie erhielten. Für die Patienten mit alleiniger Interferontherapie ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 20 Monaten. Die Patienten, die keine systemische Therapie erfuhren, zeigten lediglich eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten.

Die paarweisen Vergleiche unter den 3 Gruppen auf Gleichheit der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgt mittels des Log-rank Tests. Dabei zeigte sich bei Betrachtung der Signifikanzen ein signifikanter Unterschied beim Vergleich von „No treatment“ vs. „Interferon“ und „No treatment“ vs. „*Targeted Agents*“ mit jeweils einem p-Wert von $<0,001$. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich bei einem p-Wert kleiner als 0,05.

Dieses Ergebnis zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Interferon oder den *Targeted Agents* im Vergleich zu keiner durchgeführten systemischen Behandlung.

Interessant ist der paarweise Vergleich mittels des Log-rank Tests von „Interferon“ und den „*Targeted Agents*“. Hier scheint bei Betrachtung der Überlebenskurven ein Unterschied zwischen der grünen und gelben Überlebenskurve zu existieren. Der Test

berechnet jedoch keinen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,300, der somit über dem festgelegten Wert von 0,05 liegt.

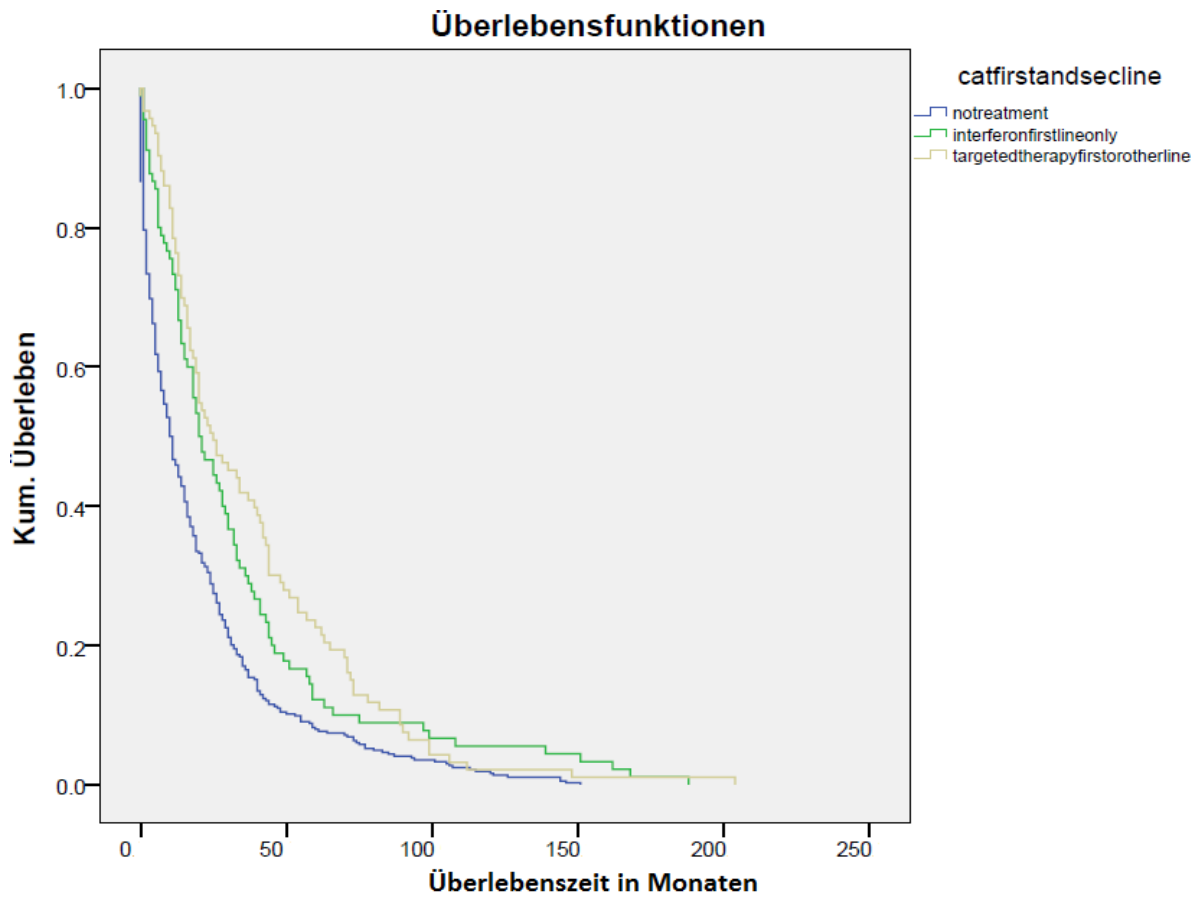


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die einzelnen Therapieformen

Abschließend zu erwähnen ist das Überkreuzen der beiden Überlebenskurven bei Interferon und den *Targeted Agents*.

4 Studienergebnisse: Teil 2

4.1 Allgemeine Patientendaten

Der entscheidende Unterschied zu den Studienergebnissen in Teil 1 besteht in der Auswahl des Patientenkollektivs, welches in diesem Teil 2 ausschließlich von Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom gebildet wird. Da die pathophysiologischen Vorgänge bei dem klarzelligem Nierenzellkarzinom bisher am besten verstanden wurden und die *Targeted Agents* besonders bei diesem histologischen Subtyp Wirkung zeigten und teilweise auch nur an diesem Subtyp in großen Phase-III-Studien ausgetestet wurden, wurde eine separate statistische Auswertung der Überlebenszeiten – äquivalent zum ersten Teil der Studienergebnisse – für das Patientenkollektiv mit klarzelligem Nierenzellkarzinom durchgeführt.

Das zu betrachtende Patientenkollektiv umfasst nun insgesamt 513 Patienten (100%), die sich in 305 Männer (59,5%) und 208 Frauen (40,5%) unterteilen lassen.

Das Stadium der Fernmetastasen konnte bei allen Patienten erhoben werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose und der Operation zeigten sich 114 Patienten (22,2%) mit primär metastasiertem Nierenzellkarzinom. 399 Patienten (77,8%) waren bei Diagnosestellung frei von Fernmetastasen und entwickelten erst postoperativ im Verlauf, während der Nachbeobachtungsphase, eine sekundäre Metastasierung.

Das nukleäre Fuhrman-Grading ist ebenfalls, wie oben erwähnt, ein wichtiger Prognosefaktor, der bei allen Patienten erhoben werden konnte. Es zeigten sich 62 Patienten (12,1%) mit Grad 1, 289 Patienten (56,3%) mit Grad 2, 138 Patienten (27,0%) mit Grad 3 sowie 24 Patienten (4,7%) mit Grad 4.

Tumornekrosen präsentierten sich bei 294 Nierenzellkarzinomen (57,3%). Die übrigen 219 Nierenzellkarzinome (42,7%) zeigten keine nekrotischen Areale.

Bezüglich der Größe des klarzelligem Nierenzellkarzinoms und des Alters der Patienten, zeigt sich in diesem Kollektiv ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 62 Jahren und eine durchschnittliche Tumorgöße von 7,4 cm. Das durchschnittliche Erkrankungsalter präsentiert sich mit einer Standardabweichung von $\pm 10,7$ Jahren und die durchschnittliche Tumorgöße mit einer Standardabweichung von $\pm 3,2$ cm.

4.2 Therapielinien

Die Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Therapieformen als Erstlinientherapie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die erste Gruppe umfasst die Patienten, die als Erstlinientherapeutikum Interferon erhielten. Die zweite Gruppe beinhaltet Patienten, die eine Erstlinientherapie mit den *Targeted Agents* erhielten. Die dritte Patientengruppe erfuhr keine systemische Therapie und die vierte Gruppe erhielt alle anderen Erstlinientherapien, die in der vorherigen Tabelle beschrieben wurden.

So wurden insgesamt 116 Patienten (22,6%) mit einem klarzelligen, metastasierten Nierenzellkarzinom mit Interferon als Erstlinientherapeutikum behandelt. Des Weiteren wurden bei 43 Patienten (8,4%) die *Targeted Agents* als Erstlinientherapeutika gewählt und bei 4 Patienten (0,8%) Chemotherapeutika, Hormone oder andere Immuntherapeutika. Nicht behandelt wurden insgesamt 312 Patienten (60,8%) und zu weiteren 38 Patienten (7,3%) konnten keine Daten bezüglich der Erstlinientherapien erhoben werden.

<i>First-line</i> -Therapie	<i>Absolute Häufigkeit</i>	<i>Relative Häufigkeit</i>
Interferontherapie	116	22,6%
<i>Targeted Agents</i> -Therapie	43	8,4%
Alle weiteren Therapien	4	0,8%
No treatment	312	60,8
Keine Dokumentation	38	7,4%
Gesamt-Kohorte	513	100%

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen als Erstlinientherapien

4.3 Interferon vs. *Targeted Agents*

Um das Gesamtüberleben der Patienten im Zusammenhang mit den bestimmten Therapielinien zu ermitteln, wurden diejenigen Patienten herausgefiltert, die ausschließlich Interferon als einzige Therapieform erhielten sowie diejenigen, die eine Therapie mit den *Targeted Agents* als Erstlinie oder als Zweitlinie erfuhren und diejenigen, die keine tumorspezifische Behandlung erhielten.

In den folgenden statistischen Auswertungen dieses Kapitels wurden nur die Patienten erfasst, bei denen das Therapieprozedere sicher nachvollzogen werden konnte. Das bedeutet, dass sich die Gesamtzahl von 513 Patienten auf 471 Patienten reduzierte, da bei insgesamt 42 Patienten von den anfänglich 513 Patienten keine Informationen, bezüglich der therapeutischen Maßnahmen, eruiert werden konnten. Andere Therapieformen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

<i>Therapielinien</i>	<i>Absolute Häufigkeit</i>	<i>Relative Häufigkeit</i>
Alleinige Interferontherapie	75	16,0%
<i>Targeted Agents</i> als Erst- oder Zweitlinientherapie	84	17,8%
No treatment	312	66,2%
Gesamt-Kohorte	471	100%

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf hervorgehobene Therapieformen

Die Daten zeigen, dass aus diesem Patientenkollektiv 75 Patienten (16,0%) postoperativ ausschließlich mit Interferon behandelt wurden. Weitere 84 Patienten (17,8%) erhielten eine *Targeted Therapy* als Erstlinien- oder Zweitlinientherapie und die restlichen 312 Patienten (66,2%) erfuhren kein systemisches Therapiemanagement. Aus der Wertung genommen wurden die Patienten, die andere Therapieformen erhielten oder bei denen keine Dokumentationen über weitere Therapiemaßnahmen vorlagen.

4.4 Überlebenszeitanalyse und Überlebenskurven

4.4.1 Therapielinien

Die folgende Graphik zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Dargestellt sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Monaten. Verglichen wurden die Anzahl der Therapielinien bei der Behandlung des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms. Die y-Achse stellt die nach der Kaplan-Meier-Methode berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit (kumulatives Überleben) und die x-Achse die Überlebenszeit der Patienten in Monaten (das krebsspezifische Überlebender Patienten), dar.

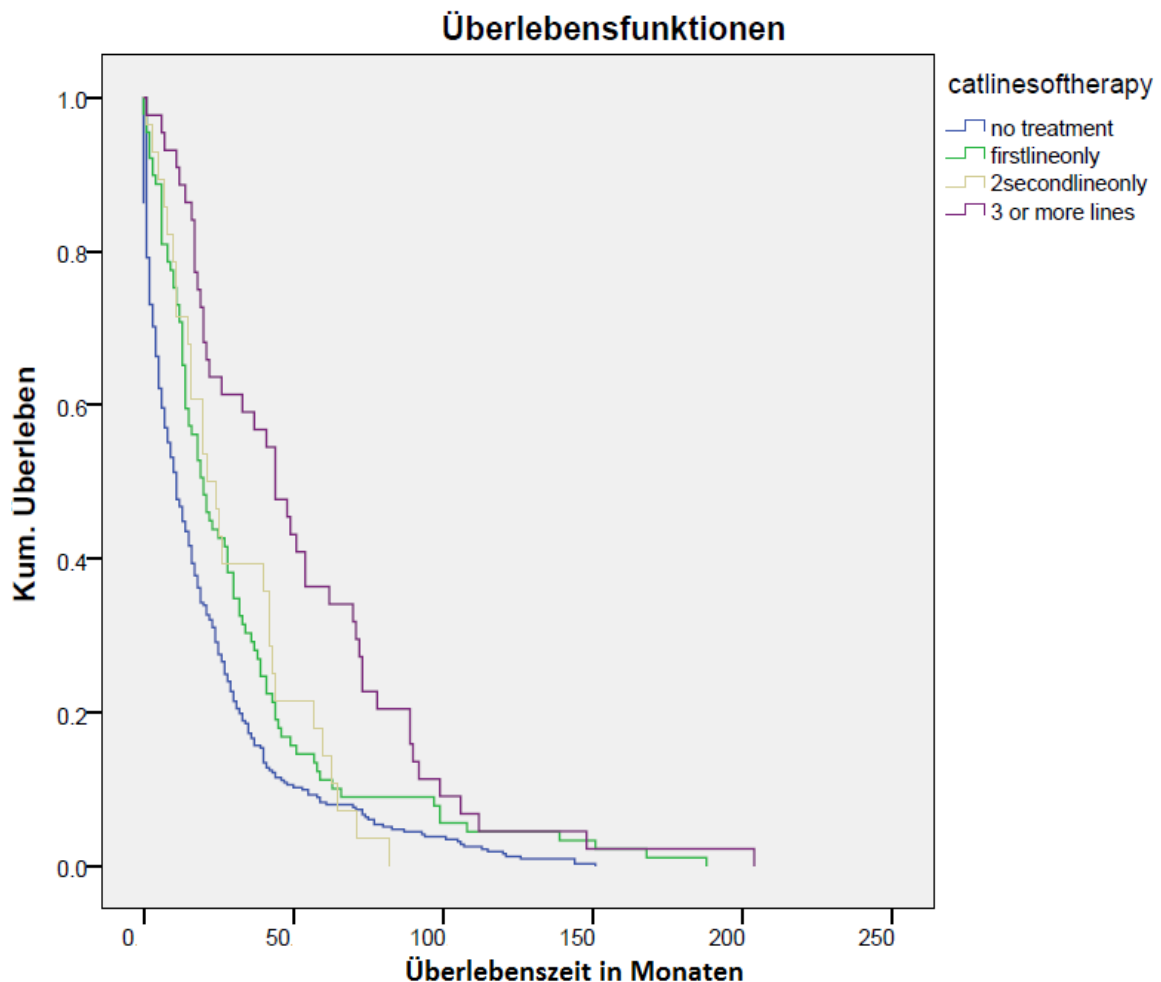


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die Anzahl der Therapielinien

Hier zeigt sich anschaulich, dass die größte Überlebenswahrscheinlichkeit bei denjenigen Patienten besteht, welche die meisten Therapielinien erhielten. Die violette Überlebenskurve zeigt die Patienten, die 3 oder mehr Therapielinien erfuhren. Bei dieser Auswertung wurde die Art der Therapielinien nicht berücksichtigt. Es handelt sich alleine um die Betrachtung der erhaltenen Therapielinien.

4.4.2 Interferon vs. *Targeted Agents*

Die folgende Überlebensfunktion knüpft an das Kapitel 4.3 an, in dem die Patienten in die 3 Gruppen „Alleinige Interferontherapie“, „*Targeted Agents* als Erst- oder Zweitlinientherapie“ und „No treatment“ eingeteilt wurden. Die Anzahl der mit Interferon behandelten Patienten belief sich auf 75, die mit den *Targeted Agents* behandelten Patienten auf 84 und die nicht behandelten Patienten auf 312.

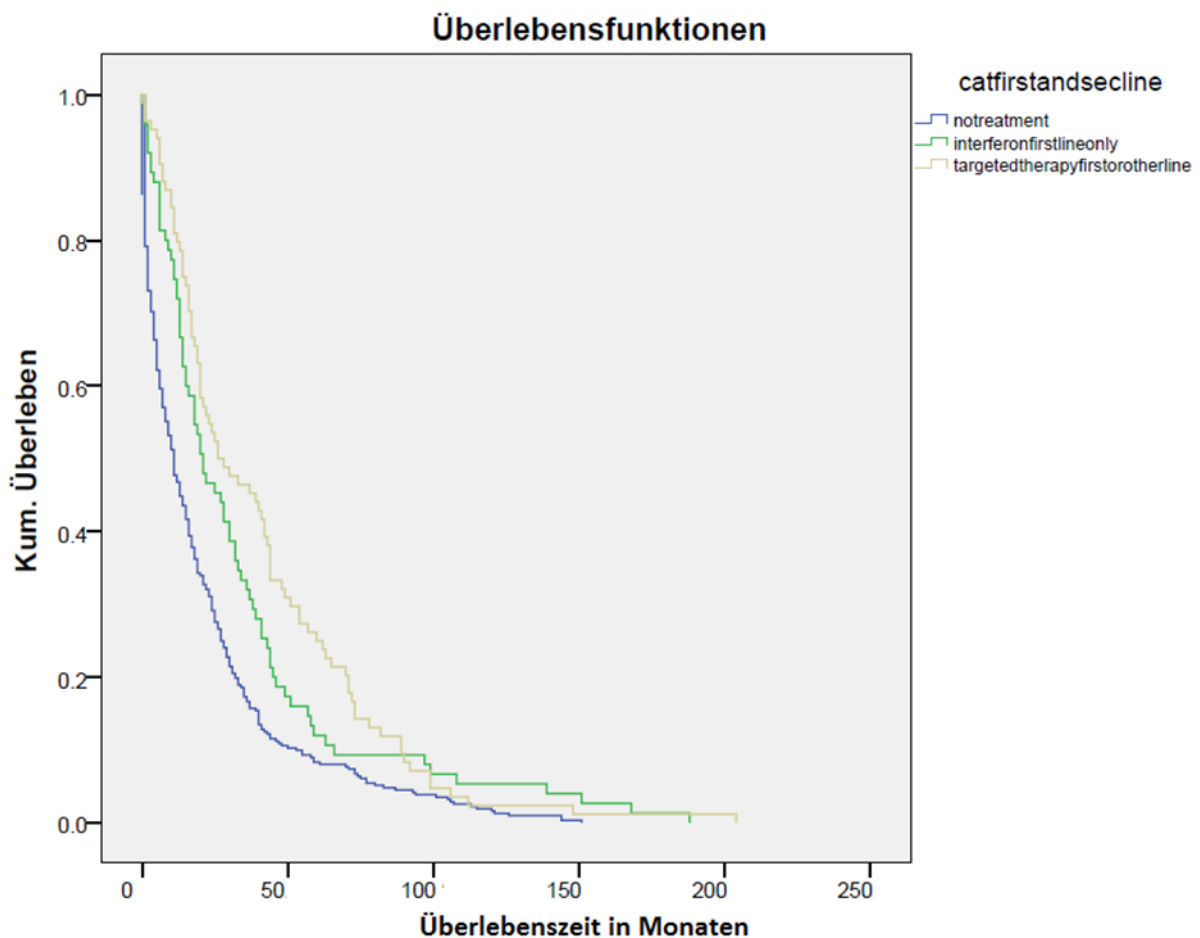


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben in Bezug auf die einzelnen Therapieformen

Hier werden direkt die einzelnen Therapieformen und das mediane Gesamtüberleben in Zusammenhang gebracht. Die statistische Auswertung ergibt ein medianes Gesamtüberleben von 26 Monate für die Patienten, die *Targeted Agents* als Erst- oder

Zweitlinientherapie erhielten. Für die Patienten mit alleiniger Interferontherapie ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 21 Monaten. Die Patienten, die keine systemische Therapie erfuhren, zeigten lediglich eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten.

Die paarweisen Vergleiche unter den 3 Gruppen auf Gleichheit der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgten mittels des paarweisen Log-rank Tests. Dabei zeigte sich bei Betrachtung der Signifikanzen ein signifikanter Unterschied beim Vergleich von „No treatment“ vs. „Interferon“ und „No treatment“ vs. „*Targeted Agents*“ mit jeweils einem p-Wert von 0,001. Dieses Ergebnis zeigt nachweislich einen Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Interferon oder den *Targeted Agents* im Vergleich zu keiner durchgeführten systemischen Behandlung. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich bei einem p-Wert kleiner als 0,05.

Interessant ist der paarweise Vergleich mittels Log Rank- Test von „Interferon“ und den „*Targeted Agents*“. Hier scheint bei Betrachtung der Überlebensfunktionen eine signifikanter Unterscheid zwischen der grünen und gelben Überlebenskurve, welche die Patienten mit Interferontherapie (grün) und mit *Targeted Therapy* (gelb) darstellen, zu existieren. Der Test ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,176.

Abschließend zu erwähnen ist hier wieder das Überkreuzen der Interferonkurve über die Überlebenskurve der *Targeted Agents*.

4.4.2.1 5-Jahres-Überleben

Wie bereits erwähnt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Interferontherapie und einer Therapie mit den *Targeted Agents* hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Wählt man jedoch bei diesen Überlebenskurven und der Überlebensfunktion den Endpunkt des 5-Jahres-Überleben bei 60 Monate, so zeigen sich interessante Ergebnisse.

Der paarweise Vergleich mittels Log Rank- Test von „Interferon“ und den „*Targeted Agents*“ liefert nun mit dem Endpunkt des 5-Jahres-Überlebens bei 60 Monaten folgendes Ergebnis: Der Unterschied zwischen der grünen und gelben Überlebenskurve, welche die Patienten mit Interferontherapie (grün) und mit *Targeted Therapy* (gelb) darstellen, zeigt nun auch bei der statistischen Auswertung einen signifikanten Unterschied. Mit einem p-

Wert von 0,028 bei Interferontherapie vs. *Targeted Therapy* kann ein signifikanter Überlebensvorteil bei der Behandlung des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit den *Targeted Agents* bei Betrachtung eines Zeitraumes von 5 Jahren – ab dem Therapiebeginn – gezeigt werden.

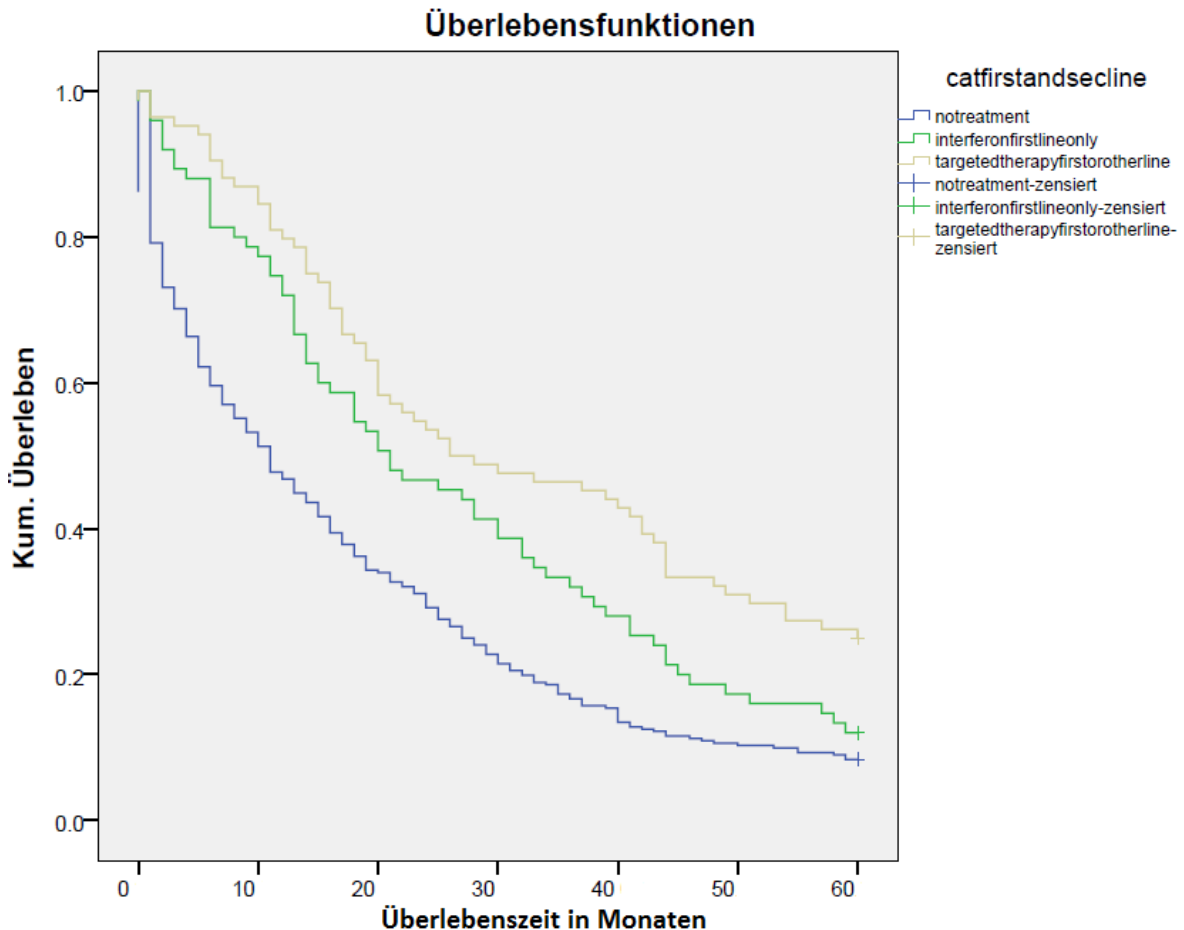


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom mit dem Endpunkt 5-Jahres-Überleben

Es zeigt sich somit ein signifikanter Vorteil der *Targeted Therapy* gegenüber der Interferontherapie in Bezug auf das 5-Jahres Gesamtüberleben. Hinzuzufügen ist, dass es sich durch das Festlegen eines Start- und Endpunktes um rechtszensierte Daten handelt. Die Patienten, bei denen das Ereignis, der krebspezifische Tod, noch nicht eingetreten ist, wurden somit zensiert.

5 Diskussion

Das metastasierte Nierenzellkarzinom hat bezüglich seiner Therapieansätze einen Paradigmenwechsel erfahren. Der langjährige Einsatz von Zytokinen verlor aufgrund neuer molekularer Erkenntnisse in der Tumorgenese an Bedeutung. Neue Substanzen, die *Targeted Agents*, die zielgerichtet in molekularbiologische Prozesse und intrazelluläre Signalwege eingreifen, setzten sich durch und zeigten eine signifikant verlängerte Progressionsfreiheit mit einer Tendenz zu verbessertem Langzeitüberleben.

Die Immuntherapien mit Interferonen und Interleukinen stellten in der Vergangenheit die einzigen Möglichkeiten dar, die in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung standen. Die beobachteten Ansprechraten variierten stark und zeigten von keinen Remissionen über Teilremissionen bis hin zu vollständigen, wenn auch sehr seltenen, Heilungen. Ein großer Nachteil dieser Immuntherapien, die auf dem Grundgedanken entwickelt wurden, dass das Immunsystem eine entscheidende Rolle in der Progression des metastasierten Nierenzellkarzinoms spielt, sind die starken systemischen Nebenwirkungen, die zu vielen Therapieabbrüchen führten.

Dessen ungeachtet stellen die Interferone und Interleukine in der heutigen Zeit immer noch eine Therapiemöglichkeit bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand dar, da Komplettremissionen ohne Rezidive beobachtet und erfolgreiche Heilungen erzielt werden konnten. Diese Chance auf Kuration möchte man jüngeren Patienten mit höheren Lebenserwartungen nicht verwehren, weshalb die Immuntherapien als Therapieoptionen in den EAU-Guidelines für das obig genannte hochselektionierte Patientenkollektiv verankert sind.

Die neuen zielgerichteten Substanzen, die *Targeted Agents*, die auf spezifischer pharmakologischer Ebene intervenieren und in bestimmte intrazelluläre Signalwege eingreifen, haben den entscheidenden Vorteil eines wesentlich geringeren Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu den Interferonen und Interleukinen der Immuntherapien. Da sie außerdem gezielt in die Prozesse der Tumorangiogenese, Zellproliferation und des Zellwachstums eingreifen, zeigten sie in der Vergangenheit höhere Effizienz und eine gesteigerte Lebensqualität. Dabei zu erwähnen ist die nachgewiesene Wirksamkeit dieser Substanzen beim klarzelligen Nierenzellkarzinom aufgrund des am besten bekanntesten Pathomechanismus, dem bereits erwähnten

VHL/HIF-Signalweg. Dessen ungeachtet wurden auch Patienten in Studien eingeschlossen, die an anderen histologischen Subtypen erkrankten, da sich trotz unbekannter Tumorgenese Therapieerfolge erzielen ließen. Durch die Forschung und die wachsenden Kenntnisse über die Entstehung das Wachstum der anderen, den nicht klarzelligen Subtypen, werden mittlerweile weitere Substanzen auf Verträglichkeit und Wirksamkeit getestet. Als Beispiel ist das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom mit der c-MET-Protoonkogen-Mutation zu nennen. Substanzen, die gezielt in diesen intrazellulären Signalweg eingreifen, werden derzeit in klinischen Studien getestet.

Um auf unsere anfängliche Fragestellung zurückzukommen, die sich mit den signifikanten Unterschieden bezüglich des Gesamtüberlebens beschäftigt, bedarf es einer vorherigen Erklärung zur Entstehung der Hypothese.

Zur Zeit der Entwicklung der *Targeted Agents* waren die Immuntherapien schon länger ein wichtiger Bestandteil im klinischen Alltag der Onkologie. Die damals durchgeführten Studien mit Interferonen wurden im Sinne von placebokontrollierten Studien durchgeführt, was bedeutet, dass ein Studienarm die Immuntherapeutika erhielt und der andere das Placebo. Dieses Studiendesign war deshalb durchführbar, weil es zu der Zeit keine Alternativen gab und die Effizienz der Immuntherapien im Vergleich zum Placebo direkt erhoben werden konnte. Es zeigte sich, wie in Kapitel 1.8.3. beschrieben, einen signifikanten Überlebensvorteil bei der Behandlung mit Interferonen im Vergleich zu keiner tumorspezifischen Therapie.

Bei Zulassung der *Targeted Agents* in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms entstand die Fragestellung, inwiefern sie sich im Vergleich zu den vorherigen Immuntherapien auf die Progressionsfreiheit und das Gesamtüberleben auswirken. Insgesamt 3 prospektive Phase-III-Studien, nach dem Studiendesign *Targeted Agents* vs. Interferon, wurden zugelassen und durchgeführt. Dieses galt aber nur unter einer bestimmten ethischen Voraussetzung: Die Patienten konnten bei Erkrankungsprogression oder nach Abschluss der Studie in einen anderen Therapiearm wechseln. Da sich zumeist unter der Behandlung mit den *Targeted Agents* eine signifikant verbesserte Progressionsfreiheit präsentierte, erfolgte das häufige Crossover der Patienten aus dem Interferon-Studienarm in den Studienarm mit den neuen zielgerichteten Substanzen. Auch nach Studienende entschieden sich viele Patienten zur Weiterbehandlung mit den *Targeted Agents*.

Das hatte zur Folge, dass sich im Nachhinein keine differenzierte Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens in den beiden Studienarmen treffen ließ, da die Nachbehandlung mit den *Targeted Agents* die Ergebnisse der Interferontherapie verfälschte. Hinzuzufügen ist, dass zwar durch die verbesserte Progressionsfreiheit eine Tendenz bezüglich des Gesamtüberlebens anzunehmen ist, aber keine wirklichen Beweise für eine Verlängerung des Langzeitüberlebens vorhanden sind.

Um dennoch eine Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens treffen zu können, wurden diese Patienten mit Crossover oder Weiterbehandlung aus der Gesamtwertung genommen und allein die Patienten betrachtet, die ausschließlich den einen oder den anderen Therapiearm erhielten. Die Jahre des Gesamtüberlebens wurden folglich von einem nun mehr kleinen Patientenkollektiv repräsentiert.

Auf diesem Hintergrundwissen aufbauend entstand der Grundgedanke, eine Studie zu entwickeln, die sich mit der Erfassung des Gesamtüberlebens nach einer Behandlung mit Interferon oder den *Targeted Agents* beschäftigt. Dazu eignete sich der Entwurf einer retrospektiven Studie, die ein großes Patientenkollektiv einschließen konnte, welches zu der damaligen Zeit ausschließlich Interferon, aufgrund fehlender alternativer Therapieoptionen, erhielt. Ein weiterer Vorteil dieses Studiendesigns ist, dass durch den langen posttherapeutischen Zeitraum die Daten bezüglich des Gesamtüberlebens leicht erhoben werden konnten. Hinzuzufügen ist, dass wir uns in unserer Studie ausschließlich auf das Gesamtüberleben fokussieren. Die Progressionsfreiheit wird üblicherweise in den prospektiven Studien als primärer Endpunkt gewählt.

Der Vergleich der Überlebenszeiten bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, Zytokintherapie vs. Interferon, bildet die Kernarbeit unserer retrospektiven Studie. Die aufgestellte Nullhypothese lautet, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten, die mit Interferon behandelt wurden und den Patienten, die mit den neuen *Targeted Agents* behandelt wurden, besteht.

Die Studienergebnisse präsentieren sich in einem ersten und einem zweiten Teil. In dem ersten Teil wird das gesamte Patientenkollektiv betrachtet, ohne die Histologie des Nierenzellkarzinoms zu berücksichtigen.

Wie bereits oben erwähnt, ist der Pathomechanismus beim klarzelligen Nierenzellkarzinom bisher am besten verstanden, was zur Folge hatte, dass sich spezifisch für diese intrazellulären Signalwege zielgerichtete Substanzen entwickeln ließen. Daher werden im

zweiten Teil der Studienergebnisse ausschließlich die Patienten in die statistische Auswertung einbezogen, die an einem klarzelligem Nierenzellkarzinom erkrankten.

Im ersten Teil der Studienergebnisse wurde das gesamte Patientenkollektiv ohne Differenzierung in die histologischen Subtypen betrachtet. Zunächst erstellten wir die Überlebensfunktionen der Patienten im Zusammenhang mit der Anzahl der Therapielinien. Bei dieser Auswertung wurde die Art der Therapielinien nicht berücksichtigt, da es sich dabei alleine um die Betrachtung der Anzahl der Therapielinien handelte. Hier zeigt sich anschaulich, dass die größte Überlebenswahrscheinlichkeit bei denjenigen Patienten bestand, welche die meisten Therapielinien erhielten. Die Interpretation der Überlebensfunktionen mit der Schlussfolgerung, dass viele Therapielinien sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirken, ist mit Zurückhaltung zu äußern, da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt. Die Konditionen, Umstände und der Allgemeinzustand der Patienten bei Therapiebeginn können rückblickend nicht nachvollzogen werden, was das Patientenkollektiv zu einer heterogenen Gruppe mit unterschiedlichen Voraussetzungen macht. Diese Unterschiede hätten die Prognose, und somit das Gesamtüberleben, positiv oder negativ beeinflussen können. Da eine Klassifikation der Patienten in Prognosegruppen bei derartigen retrospektiven Studien nicht durchführbar ist, sind auch die nachfolgenden Studienergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Die Tatsache, dass Patienten aufgrund eines besseren Prognoseprofils länger lebten und dadurch mehrere Therapielinien erfahren konnten, kann, neben der Interpretation, dass viele Therapielinien ein verbessertes Gesamtüberleben bedeuten, eine Erklärung für das verbesserte Gesamtüberleben der Patienten mit mehr als 4 Therapielinien sein.

Die nun nachfolgende Überlebensfunktion stellt ein zentrales Ergebnis dieser Diplomarbeit dar. Betrachtet wurde hierbei das Gesamtüberleben der Patienten, die entweder Interferon, die *Targeted Agents* oder keine Therapieform erhielten. Die Patienten, die dabei zusätzliche Therapielinien einer anderen Therapieform erhielten, wurden vorher aus der Wertung genommen. Nach erfolgter statistischer Auswertung zeigt sich zunächst ein signifikanter Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Interferon oder den *Targeted Agents* im Vergleich zu keiner durchgeführten systemischen Behandlung mit jeweils p-Werten von $<0,001$.

Vergleicht man aber paarweise die Überlebenszeiten der Patienten unter Interferon und den *Targeted Agents*, so scheint bei Betrachtung der Überlebenskurven ein Unterschied

zwischen den Überlebenskurven zugunsten der mit den *Targeted Agents* behandelten Patienten zu existieren. Die statistische Auswertung zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,300. Diese zwar numerisch-graphisch sichtbaren Unterschiede, die jedoch keine statistische Signifikanz erlangen, könnten auch in der zu geringen Größe der Vergleichskohorten liegen. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung standen aber keine weiteren Patienten zur Verfügung. Bei einer prospektiv angelegten Studie, hätte eine a priori angelegte Power-Analyse und Fallzahlberechnung hier Abhilfe schaffen können.

Der zweite Teil der Studienergebnisse betrachtet ausschließlich die Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom auf dem Hintergrund, dass die *Targeted Agents* bei diesem histologischen Subtypen bessere Wirksamkeit zeigten.

Wieder erstellten wir zunächst die Überlebensfunktionen der Patienten im Zusammenhang mit der Anzahl der Therapielinien. Bei dieser Auswertung wurde ebenfalls die Art der Therapielinien nicht berücksichtigt, da es sich dabei alleine um die Betrachtung der Anzahl der Therapielinien handelte. Die größte Überlebenswahrscheinlichkeit bestand bei denjenigen Patienten, welche die meisten Therapielinien erhielten. Auch diese Interpretation der Ergebnisse mit der Schlussfolgerung, dass viele Therapielinien sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirken, ist aus dem bereits oben genannten Grund mit Zurückhaltung zu äußern.

Die nachfolgende Überlebensfunktion befasst sich wieder mit der zentralen Fragestellung dieser Diplomarbeit. Betrachtet wurde wieder das Gesamtüberleben der Patienten, die entweder Interferon, die *Targeted Agents* oder keine Therapieform erhalten hatten. Patienten, die dabei zusätzliche Therapielinien einer anderen Therapieform erhielten, wurden vorher zensiert.

Die paarweisen Vergleiche unter den 3 Gruppen auf Gleichheit der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgt mittels des Log-rank Tests. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich von „No treatment“ vs. „Interferon“ und „No treatment“ vs. „*Targeted Agents*“ mit jeweils einem p-Wert von 0,001. Dieses Ergebnis zeigt nachweislich einen Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Interferon oder den *Targeted Agents* im Vergleich zu keiner durchgeführten systemischen Behandlung.

Vergleicht man nun im Folgenden paarweise die Überlebenszeiten der Patienten unter der Interferontherapie mit denen unter einer *Targeted Therapy*, so ergibt sich wiederum trotz

graphischer numerischen Unterschiede kein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,176.

Wählt man jedoch bei diesen Überlebenskurven der Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom den Endpunkt des 5-Jahres-Überlebens bei 60 Monate, so zeigen sich interessante Ergebnisse. Der paarweise Vergleich der Interferontherapie vs. *Targeted Therapy* zeigt nun bei der statistischen Auswertung einen signifikanten Unterschied. Mit einem p-Wert von 0,028 kann ein signifikanter Überlebensvorteil bei der Behandlung des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit den *Targeted Agents*, bei Betrachtung eines Zeitraumes von 5 Jahren, gezeigt werden. Die Ursache hinter dieser Beobachtung – ein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-Überleben aber nicht im Gesamtüberleben – könnte in der durch die Immuntherapie bekannte, aber prozentuell äußerst geringe Rate an Langzeit-Remissionen erklärbar sein.

Unsere Nullhypothese kann somit nur in dem Fall, dass der zu betrachtende Zeitraum nach dem Therapiebeginn auf 60 Monate, bzw. 5 Jahre, begrenzt wird, abgelehnt werden. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit einem verbesserten 5-Jahres-Gesamtüberleben unter einer Therapie mit den *Targeted Agents* im Vergleich zu einer Interferontherapie in dem genannten Zeitintervall. Die Frage, warum sich erst bei der Begrenzung des Zeitraumes ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen nachweisen lässt, könnte mit der Annahme beantwortet werden, dass einige sehr wenige Patienten aus der Interferongruppe durch hohes, sehr langes Gesamtüberleben die Statistiken verzerrten. Das bereits oben erwähnte Überkreuzen der Überlebenskurven ist sowohl in der Überlebensfunktion der Patienten mit allen histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms als auch bei den Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom ersichtlich. Eine weitere mögliche Erklärung liegt in dem Studienendpunkt selbst begründet, nämlich dem Gesamtüberleben: Bei diesem Endpunkt müssen sich alle Kaplan-Meier-Kurven mit zunehmender Beobachtungsdauer gegen null bewegen und somit zwangsläufig kreuzen, weil jeder Mensch unvermeidlich irgendwann an irgendeiner Ursache sterben muss. Die Konvergenz bzw. das Überkreuzen der Kurven wirken sich aber verwässernd auf den p-Wert aus.

Das überdurchschnittlich lange Überleben einiger Patienten ist auf die, in der Einleitung bereits erwähnte, Beobachtung zurückzuführen, dass sich unter Immuntherapien in seltenen Fällen Komplettremissionen mit Ausheilung präsentierten. Sinnvoll erschien es daher, den Zeitraum zu definieren. Da die 5-Jahres-Überlebensrate als feststehender

Begriff in der Onkologie einen prognostischen Wert besitzt, führt dieses signifikante Ergebnis zur Annahme der Gegenhypothese, die einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des krebsspezifischen Langzeitüberlebens zwischen den mit Interferon behandelten Patienten und denjenigen, die mit den *Targeted Agents* behandelt wurden, beinhaltet. Die 26 Monate medianes Gesamtüberleben in der mit den *Targeted Agents* behandelten Kohorte reflektiert relativ gut die publizierte Datenlage sowohl aus kontrollierten Phase-III-Studien als auch aus retrospektiven Analysen. Das überraschendste Ergebnis in unserem Kollektiv ist jedoch das Gesamtüberleben der Interferongruppe, das mit 21 Monaten um ein halbes Jahr länger ausfiel als in den früheren Studien beschrieben wurde.

Trotz dieses zentralen signifikanten Ergebnisses unserer Studie sollten die Limitierungen, welche die gewählte Methodik eines retrospektiven Studiendesigns beinhalten, nicht unerwähnt bleiben. Ein klarer Vorteil retrospektiver Studien ist die ethische Unbedenklichkeit. Klinische prospektive Studien hingegen unterliegen strengeren Zulassungskriterien und besitzen einen deutlich höheren Kostenfaktor. Der entscheidende Nachteil des retrospektiven Studiendesigns ist die statistische Verzerrung, die Bias, durch qualitativ mangelhaftes Dokumentenmaterial. Dadurch, dass wir bei der Datenerhebung auf ältere archivierte Dokumente angewiesen waren, kann im Nachhinein die Richtigkeit der Angaben bezüglich der Anzahl der Therapielinien, Therapiedauer, Therapieformen und auch die Compliance der Patienten nicht nachvollzogen werden. Daher sind unsere Ergebnisse keine stichfesten Beweise, aber sie können zu der Bestärkung der Gegenhypothese führen. Zusätzlich kann der kausale Zusammenhang zwischen Therapie und krebsspezifischem Tod durch einen Störfaktor, den Confounder, beeinflusst und verzerrt werden.

Trotz dieser Limitierungen bewerten wir unsere Ergebnisse bezüglich des signifikant verlängerten 5-Jahres-Überlebens durch die *Targeted Agents* als aussagekräftig. Der Vergleich eines zeitgenössischen mit einem historischen Kollektiv ist insofern gerechtfertigt und als weitgehend frei von Selektionsbias zu betrachten, weil konsekutive Patienten unselektioniert nach dem jeweils geltenden „standard of care“ behandelt wurden. Es gibt keinen Grund zur Annahme, dass sich innerhalb weniger Jahre die Patientencharakteristik oder die Tumorbiologie verändert haben soll, so dass von einer relativ homogenen Population ausgegangen werden kann.

Weiteres besteht zwischen kontrollierten klinischen Studien, mit ihren notwendigen strikten Ein- und Ausschlusskriterien einerseits und der Realität im klinischen Alltag andererseits, oftmals eine methodisch bedingte Diskrepanz der Behandlungserfolge. Allzu oft können aufgrund der Selektionsmechanismen Studienergebnisse in der Routineanwendung nicht vollständig und befriedigend reproduziert werden. Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass auch in einer unselektionierten Routinepopulation die Überlebensraten denen der zugrundeliegenden Studien durchaus vergleichbar sind. Man kann daraus indirekt schließen, dass die in prospektiven Studien gezeigte Verbesserung des progressionsfreien Überlebens offensichtlich mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens auch außerhalb kontrollierter Studien einhergeht.

5.1 Konklusion

Das Ergebnis zeigt ein gegenüber der historischen Interferontherapie signifikant verbessertes 5-Jahres-Überleben bei einer Behandlung mit den *Targeted Agents* beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Wie bereits oben erwähnt sind diese Ergebnisse unter dem Vorbehalt, dass es sich um ein retrospektives Studiendesign mit Fehlerquellen handelt, zu bewerten und anzunehmen.

Dessen ungeachtet wurde aber in den vielen anderen Studien eine signifikant verbesserte Progressionsfreiheit unter den *Targeted Agents* nachgewiesen, die sich tendenziell positiv auf das Gesamtüberleben auswirken wird. Erwähnt werden sollte außerdem die höhere Lebensqualität, die, aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils, von den Patienten selbst als hochwertiger eingestuft wird.

Die Möglichkeiten in der Therapie des Nierenzellkarzinoms sind durch die häufige Koexistenz von Metastasen limitiert. Die systemische Therapie stellt somit oft die einzige Möglichkeit zur Verlängerung des Gesamtüberlebens dar. Daher wird im klinischen Alltag der Onkologie eine Maximalversorgung mit Ausschöpfung der Ressourcen angestrebt, um dem Patienten die besten therapeutischen Möglichkeiten zu bieten. Unser Studienergebnis besitzt, neben dem wissenschaftlichen Aspekt, einen prognostischen Wert im Zusammenhang mit der Betreuung und Aufklärung von onkologischen Patienten.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011 10;60(4):615-621.
- (2) Herold G. *Innere Medizin*. 2013th ed. Köln: Herold, Gerd; 2013.
- (3) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol* 2012 5;61(5):972-993.
- (4) Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010 3;46(4):765-781.
- (5) Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 2010;127(12):2893-2917.
- (6) Miller K, Bergmann L, Geschwend J, Keilholz U, Kuczyk MA, Wirth M. Interdisciplinary Recommendations for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Aktuelle Urologie* 2012;26.09.2012.
- (7) Robert Koch-Institut. http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile 2012.
- (8) Bracarda S. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Pathogenesis and the Current Medical Landscape. *European Urology Supplements* 2009 11;8(10):787-792.
- (9) Ljungberg B. Renal Cell Carcinoma.
- (10) Protzel C, Maruschke M, Hakenberg OW. Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements* 2012 8;11(3):52-59.
- (11) Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2006 12;176(6):2353-2358.
- (12) Hiddemann W, Bartram C. Nierenzellkarzinom. In: Hiddemann W, Bartram C, editors. *Die Onkologie Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien*. 2. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 1088-1103.
- (13) Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2012 Mar-Apr;30(2):220-224.
- (14) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005 Mar 10;114(1):101-108.

- (15) Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Annals of oncology* 2012;23(9):2235-2244.
- (16) Patard J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between Symptom Graduation, Tumor Characteristics and Survival in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2003 8;44(2):226-232.
- (17) Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008 May;34(3):193-205.
- (18) Houwert GJ. Paraneoplastic syndromes in three patients with renal cell carcinoma. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004 May 22;148(21):1063.
- (19) Bedke J, Buse S, Kurosch M, Haferkamp A, Jager D, Hohenfellner M. Paraneoplastic syndrome in renal cell carcinoma. *Urologe A* 2007 Jan;46(1):45-48.
- (20) Duncan LE, Hemming JD. Renal cell carcinoma of the kidney and hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Br J Urol* 1994 Nov;74(5):678-679.
- (21) Klein T, Rotterdam S, Noldus J, Hinkel A. Bullous pemphigoid is a rare paraneoplastic syndrome in patients with renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(4):334-336.
- (22) Gjone E, Nordoy A. Dermatitis herpetiformis, steatorrhea, and malignancy. *Br Med J* 1970 Mar 7;1(5696):610.
- (23) Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Vitetta A, Ortonne JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and renal cancer: two cases. *Am J Med* 1993 Jan;94(1):104-108.
- (24) Palgon N, Greenstein F, Novetsky AD, Lichter SM, Rosen Y. Hyperglycemia associated with renal cell carcinoma. *Urology* 1986 Dec;28(6):516-517.
- (25) Okubo Y, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Komai Y, Takeshita H, et al. Obstinate cough as a sole presenting symptom of non-metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2007 Sep;14(9):854-855.
- (26) Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006 Sep 20;98(18):1331-1334.
- (27) Israel G, Bosniak A. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;August 2005 *Radiology*, 236, 441-450.
- (28) Nguyen CT, Campbell SC. Staging of Renal Cell Carcinoma: Past, Present, and Future. *Clinical Genitourinary Cancer* 2006 12;5(3):190-197.
- (29) Bosniak MA. The Use of the Bosniak Classification System for Renal Cysts and Cystic Tumors. *J Urol* 1997 5;157(5):1852-1853.

- (30) Schumpelick V, Bleese NM, Mommsen U editors. Kurzlehrbuch Chirurgie. 8. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
- (31) Moch H. An overview of renal cell cancer: Pathology and genetics. *Semin Cancer Biol* (0).
- (32) Klatte T. The Contemporary Role of Renal Tumor Biopsy. *Eur Urol* 2012 9;62(3):505-506.
- (33) Klatte T, Patard J, de Martino M, Bensalah K, Verhoest G, de la Taille A, et al. Tumor Size Does Not Predict Risk of Metastatic Disease or Prognosis of Small Renal Cell Carcinomas. *J Urol* 2008 5;179(5):1719-1726.
- (34) Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):359-367.
- (35) Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23.
- (36) de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 Mar;25(3):275-284.
- (37) Eble JN, Sauter G, Epstein JI. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (WHO Classification of Tumours). 7th ed. Lyon: World Health Organisation; 2004.
- (38) Baldewijns MML, van Vloderop IJH, Schouten LJ, Soetekouw PMMB, de Bruïne AP, van Engeland M. Genetics and epigenetics of renal cell cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2008 4;1785(2):133-155.
- (39) Miller K, Bergmann L, Jager E, Jakse G, Wirth M, Keilholz U, et al. Interdisciplinary recommendations for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Aktuelle Urol* 2009 Jan;40(1):27-30.
- (40) Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, et al. Reassessing the Current UICC/AJCC TNM Staging for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2009 10;56(4):636-643.
- (41) Dickerhoff R, Rücker Av, Kohne E. Heterozygote Hämoglobin-S-Anlage: Klinische und genetische Bedeutung der Trägerschaft. *Dtsch Arztebl International* 2000 October 13:A-2717.
- (42) Kuroda N, Ohe C, Mikami S, Inoue K, Nagashima Y, Cohen RJ, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2012 Aug;27(8):969-974.
- (43) Armah HB, Parwani AV. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2010 Jan;134(1):124-129.

- (44) Argani P, Lae M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 2006 Apr 1;24(10):1529-1534.
- (45) Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma. *Pathology* 2010 Jun;42(4):369-373.
- (46) Truong LD, Krishnan B, Cao JTH, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 1995 7;26(1):1-12.
- (47) Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003 Jul;18(3):935-942.
- (48) Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, et al. Hereditary Renal Cancer Syndromes: An Update of a Systematic Review. *Eur Urol* 2010 11;58(5):701-710.
- (49) Hiddemann W, Bartram C. Die Onkologie Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. 2. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
- (50) Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics* 2011;19(6):617-623.
- (51) Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science (New York, NY)* 1993;260(5112):1317.
- (52) Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113(12):1674.
- (53) Roth JS, Rabinowitz AD, Benson M, Grossman ME. Bilateral renal cell carcinoma in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993 Dec;29(6):1055-1056.
- (54) LINEHAN WM, WALTHER MM, ZBAR B. The Genetic Basis of Cancer of the Kidney. *J Urol* 2003 12;170(6, Part 1):2163-2172.
- (55) López V, Jordá E, Monteagudo C. Birt–Hogg–Dubé Syndrome: An Update. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2012 4;103(3):198-206.
- (56) Jiang W, Fujii H, Matsumoto T, Ohtsuji N, Tsurumaru M, Hino O. Birt-Hogg-Dubé (BHD) gene mutations in human gastric cancer with high frequency microsatellite instability. *Cancer Lett* 2007 4/8;248(1):103-111.
- (57) Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009 Dec;10(12):1199-1206.

- (58) Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell* 2005 Aug;8(2):143-153.
- (59) Kapitel 2 - Nierenzellkarzinom. In: Ulrike Zwergel, editor. *Facharztprüfung Urologie* Munich: Urban & Fischer; 2008. p. 35-59.
- (60) Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan K. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002;4(9):648-657.
- (61) Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010;28(3):319-327.
- (62) Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004;100(1):1-5.
- (63) Bedke J, Stenzl A. Nierenzellkarzinom - Neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. *Urologe* 2010;49(1):178-184.
- (64) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655.
- (65) Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh Q, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007;109(5):868-874.
- (66) Patard J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(12):2763-2771.
- (67) Delahunt B, Eble JN, McCredie M, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32(6):590.
- (68) Unbekannt. Nierenzellkarzinom- Einteilung und Zielstellung. Available at: <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/04/04H137/t2.pdf>. Accessed 30.01.2013.
- (69) Greten H, Rinninger F, Greten T. *Innere Medizin*. 13. Auflage ed. Stuttgart- New York: Georg-Thieme-Verlag; 2010.
- (70) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982;5(6):649-656.
- (71) Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update*. 2010; Available at: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Accessed 3, 58.

- (72) Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006;107(8):1793-1800.
- (73) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(8):2530-2530.
- (74) 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. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(1):289-296.
- (75) Motzer RJ. Prognostic factors and clinical trials of new agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol* 2003 6/27;46, Supplement(0):33-39.
- (76) Scheepe J, Mickisch G. Stellenwert der Tumornephrektomie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Der Urologe A* 2002;41(3):221-224.
- (77) Ljungberg B. Nephron-Sparing Surgery Strategy: The Current Standard for the Treatment of Localised Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements* 2011 5;10(3):e49-e51.
- (78) Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*; 2000.
- (79) Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A Prospective Randomized EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Complications of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2007 6;51(6):1606-1615.
- (80) Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1317-1323.
- (81) Schmelz H, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* : Springer; 2010.
- (82) Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173(1):38-41.
- (83) Zigeuner R, Pummer K. [Current surgical aspects of renal cell carcinoma]. *Wien Med Wochenschr* 2009;159(21-22):535.
- (84) Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, et al. Adrenal metastases in 1,635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol* 2004;171(6):2155-2159.

- (85) Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder 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.
- (86) Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(6):1212-1220.
- (87) Boss A, Pereira PL. Minimal-invasive Therapie des Nierenkrebs: die perkutane Radiofrequenzablation. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2010;42(3):106.
- (88) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071-1076.
- (89) Mickisch G, Garin A, Van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966.
- (90) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-1659.
- (91) Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery. *World J Urol* 2010 Jun;28(3):295-301.
- (92) Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, Mejean A, Mulders P, Oudard S, et al. Integrating Surgery with Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Current Evidence and Ongoing Trials. *Eur Urol* 2010 12;58(6):819-828.
- (93) Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective Clinical Trial of Preoperative Sunitinib in Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2010 9;184(3):859-864.
- (94) Jonasch E. Phase II Non-Randomized Pre-Surgical Study Evaluating Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Are Eligible for Cytoreductive Nephrectomy. 2013; Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00715442?term=Metastatic+renal+cell+carcinoma+nephrectomy&rank=10>. Accessed 19.03.2013, 2013.
- (95) Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181(2):518-523.
- (96) U.S. National Institutes of Health. 30 studies for Metastatic renal cell carcinoma. 2013; Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Metastatic+renal+cell+carcinoma+nephrectomy>. Accessed 19.03.2013, 2013.

- (97) Mickisch G, Roehrich K, Koessig J, Forster S, Tschada R, Alken P. Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 1990;144(3):755.
- (98) Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-1145.
- (99) Atzpodien J, Kirchner H, Illiger H, Metzner B, Ukena D, Schott H, et al. IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001;85(8):1130.
- (100) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Ruth P, Schafer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen-Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage ed. Würzburg: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008.
- (101) McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. 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* 2005 Jan 1;23(1):133-141.
- (102) Fossä S, Martinelli G, Otto U, Schneider G, Wander H, Oberling F, et al. Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multi-center phase III study. *Annals of oncology* 1992;3(4):301-305.
- (103) Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *Journal of clinical oncology* 1999;17(9):2859-2859.
- (104) Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375(9715):641.
- (105) Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(13):2144-2150.
- (106) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet* 2007;370(9605):2103-2111.
- (107) Brugarolas J. Renal-Cell Carcinoma — Molecular Pathways and Therapies. *N Engl J Med* 2007 01/11; 2013/03;356(2):185-187.
- (108) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-134.

- (109) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(20):3312-3318.
- (110) Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology* 2009;27(8):1280-1289.
- (111) Kramer M, Steffens S, von Klot C, Merseburger A, Kuczyk M. Systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urol* 2012;43(04):265-268.
- (112) Nierenzellkarzinom F. Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®). *Medikamentöse Tumortherapie in der Uroonkologie* 2010:202.
- (113) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124.
- (114) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology* 2009;27(22):3584-3590.
- (115) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(6):1061-1068.
- (116) Sunitinib vs. Pazopanib. 2013; Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941>. Accessed 22.03.2013, 2013.
- (117) Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D* 2011;11(2):113-126.
- (118) Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(27):4462-4468.
- (119) Pfizer- Oncology. Pressemitteilung-Nierenkrebsmedikament Inlyta® (Axitinib) erhält EU-Zulassung. Available at: http://www.krebsgesellschaft.de/download/120905_pfizer_pressemitteilung_eu-zulassung_inlyta.pdf. Accessed 15.03.2013.
- (120) Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *The lancet oncology* 2007;8(11):975-984.

- (121) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2011 12/3–9;378(9807):1931-1939.
- (122) Serova M, de Gramont A, Tijeras-Raballand A, Dos Santos C, Riveiro ME, Slimane K, et al. Benchmarking effects of mTOR, PI3K, and dual PI3K/mTOR inhibitors in hepatocellular and renal cell carcinoma models developing resistance to sunitinib and sorafenib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 Mar 12.
- (123) Sheppard K, Kinross KM, Solomon B, Pearson RB, Phillips WA. Targeting PI3 kinase/AKT/mTOR signaling in cancer. *Crit Rev Oncog* 2012;17(1):69-95.
- (124) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116(18):4256-4265.
- (125) Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(5):909-918.
- (126) 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):2271-2281.
- (127) Figlin RA, Kaufmann I, Brechbiel J. Targeting PI3K and mTORC2 in metastatic renal cell carcinoma: New strategies for overcoming resistance to VEGFR and mTORC1 inhibitors. *International Journal of Cancer* 2013.
- (128) Ravaud A, Gross-Goupil M. Overcoming resistance to tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2012 12;38(8):996-1003.
- (129) Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132(Suppl 1):e36-8.