

Diplomarbeit

**Retrospektive Evaluation der Lymphozytopenie und
anderer Inflammationsparameter als prognostisch
und prädiktive Faktoren bei PatientInnen mit
metastasiertem Nierenzellkarzinom unter der
Therapie mit Sunitinib oder Pazopanib**

eingereicht von
Florian Fillafer

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

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von
**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Thomas Bauernhofer
Dr. med. univ. Jasmin Alija Terzic
Dr. med. univ. Florian Posch, MSc**

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 13.04.2018

Florian Fillafer eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Diplomarbeitbetreuern für die großartige Unterstützung und Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Jeder von ihnen hat einen wertvollen Teil dazu beigetragen, dass die vorliegende Diplomarbeit in dieser Form ermöglicht wurde.

Im Besonderen danke ich Prof. Dr. Thomas Bauernhofer für seine fachliche Expertise in jeglichen Fragestellungen, für seinen Rat und sein begleitendes Mentoring.

Dr. Jasmin Alija Terzic bin ich für die gesamte Unterstützung während des Arbeitsprozesses verbunden, sowie ihrem Engagement und ihrer Hilfestellung bei Unklarheiten.

Bei Dr. Florian Posch bedanke ich mich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung und den fachlichen Beiträgen zum Thema.

Ein großes Dankeschön auch an meine Familie und meine Freundin Johanna, die mir in der Zeit der Erarbeitung Rückhalt und Motivation gegeben haben.

Zusammenfassung

Einleitung:

Im Allgemeinen wird die Lymphozytopenie mit einer schlechten adaptiven Immunabwehr assoziiert. Eine Kondition, die gegebenenfalls die Initiation und Progression von Neoplasien begünstigt. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die Lymphozytopenie einen negativ prognostischen Einfluss bei PatientInnen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) haben könnte. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer Lymphozytopenie und anderer Inflammationsparameter auf die objektive Ansprechrate (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit klarzelligem mNZK unter Tyrosinkinaseinhibitor- (TKI) Therapie zu untersuchen.

Material & Methoden:

In diese Kohortenstudie wurden retrospektiv 70 PatientInnen mit klarzelligem mNZK eingeschlossen, die eine Erstlinientherapie mit Sunitinib (n=35) oder Pazopanib (n=35) erhielten (Medianes Alter: 68 Jahre, ECOG \geq 1: n=33 (47%), IMDC günstiges/intermediäres Risiko: n=52 (77%)). Die Behandlung der PatientInnen erfolgte zwischen dem 1. Jänner 2007 und dem 31. Dezember 2017 an der Klinischen Abteilung für Onkologie oder an der Universitätsklinik für Urologie des Universitätsklinikums Graz. Statistische Methoden inkludierten die Analyse von Häufigkeitsverteilungen, Kaplan-Maier-Schätzer, log-rank Tests sowie uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen. Für die Beurteilung der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) und Inflammationsparameter als Prognosefaktoren wurden diese als untransformierte kontinuierliche, log₂-transformierte und binär dichotomisierte Variablen betrachtet.

Ergebnisse:

Die prätherapeutische mediane ALC konnte mit 1.6 G/L [25.-75. Perzentile: 1.2-2.0] berechnet werden. Die ORR in der Gesamtkohorte lag bei 46% (95%CI: 35-59; 9% komplette und 37 % partielle Remissionen). Eine ALC \leq des ersten Quartils (i.e. Q1, Cut-off: \leq 1.2 G/L, definiert als „Lymphozytopenie“) prädisponierte für eine schlechtere ORR. Im Detail wiesen initial lymphozytopenie PatientInnen (n=19) mit 26% (95%CI: 9-51) eine um die Hälfte schlechtere ORR auf, als nicht-lymphozytopenie PatientInnen (n=51, ORR= 53%, 95%CI: 38-67, p=0.047). Des Weiteren zeigte sich, dass eine CRP-Konzentration $>$ dem dritten Quartil (i.e. Q3, Cut-off: 48.7 mg/dL) ebenso mit einer niedrigeren ORR korrelierte (CRP $>$ Q3: n=17, ORR=12%, 95%CI: 1-36 vs. CRP \leq Q3: n=52, ORR=56%, 95%CI: 41-70, p=0.002).

Schlussfolgerung:

Es besteht ein Konnex zwischen primärer Lymphozytopenie bzw. erhöhten CRP-Werten und einer signifikant schlechteren objektiven Ansprechraten bei mNZK-PatientInnen unter Erstlinien-TKI-Therapie. Vorliegende Ergebnisse weisen auf eine unvorteilhafte Beziehung zwischen einem dysfunktionalen, pro-inflammatorischen Immunstatus und beeinträchtigter Effektivität von Targeted Therapien hin.

Abstract

Introduction:

Lymphocytopenia is generally associated with poor adaptive host immunity. A condition potentially facilitating tumour initiation and progression. Several lines of evidence suggest that lymphocytopenia may contribute to an unfavorable prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The aim of this study was to investigate the effects of lymphocytopenia and other inflammatory parameters on the objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with clear-cell mRCC under tyrosinekinase inhibitor- (TKI) therapy.

Material & methods:

In this cohort study, we retrospectively included 70 patients with clear-cell mRCC who received 1st-line therapy with sunitinib (n=35) or pazopanib (n=35) between January 1st, 2007 and December 31st, 2017 at the Division of Oncology or the Department of Urology, University Hospital Graz (median age: 68 years, ECOG \geq 1: n=33 (47%), IMDC favorable/intermediate risk: n=52 (77%)). Statistical methods included contingency tables, Kaplan-Maier estimators, log-rank tests, and univariate and multivariate Cox regression analyses. To assess the role of the absolute lymphocyte count (ALC) and inflammatory markers as prognostic factors, parameters were considered as untransformed-continuous, log₂-transformed or binary dichotomized variables.

Results:

Pretherapeutic median ALC was 1.6 G/L [25th-75th percentile: 1.2-2.0]. The ORR in the entire cohort was 46% (95% CI: 35-59, 9% complete and 37% partial responses). An ALC \leq the 1st quartile (i.e. Q1, cut-off: \leq 1.2 G/L, defined as “lymphocytopenia”) predisposed to a worse ORR. In detail, the ORR of primarily lymphocytopenic patients (n = 19, ORR=26%, 95% CI: 9-51) was only half the ORR of non-lymphocytopenic patients (n = 51, ORR=53%, 95% CI: 38-67, p = 0.047). Furthermore, a CRP concentration $>$ the 3rd quartile (i.e. Q3, cut-off: 48.7 mg/dL) also correlated with a lower ORR (CRP $>$ Q3: n = 17, ORR=12%, 95% CI: 1-36 vs. CRP \leq Q3: n = 52, ORR=56%, 95% CI: 41-70, p = 0.002).

Conclusion:

There is a correlation between primary lymphocytopenia or increased CRP levels and significantly lower objective response rates in mRCC patients under 1st-line TKI therapy. The results of this preliminary study indicate a disadvantageous relationship between dysfunctional, pro-inflammatory immune status, and impaired efficacy of targeted therapies.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Glossar und Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
2 Nierenzellkarzinom	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Ätiologie & Risikofaktoren	4
2.3 Klinik & Symptome	6
2.4 Diagnostik	8
2.4.1 Klinische Diagnostik	8
2.4.2 Bildgebende Diagnostik	8
2.4.3 Tumorbiopsie	10
2.5 Klassifikation	11
2.5.1 Pathologie & Histologie	11
2.5.2 Staging	12
2.5.3 Grading	14
2.6 Prognose	16
2.6.1 Unabhängige Prädiktionsfaktoren	16
2.6.2 Prognostische Modelle beim nicht-metastasierten NZK	19
2.6.3 Prognostische Modelle beim metastasierten NZK	20
2.6.3.1 MSKCC-Score	21
2.6.3.2 IMDC-Score	22
2.7 Therapie	23
2.7.1 Therapie im lokoregionären Stadium	23
2.7.2 Therapie im fortgeschrittenen Stadium	24
2.7.2.1 Operative Maßnahmen	24
2.7.2.2 Systemische Therapie	25
2.7.2.2.1 Sunitinib	28

2.7.2.2.2 Pazopanib	29
2.8 Therapiemodifikationen und Verlaufskontrolle beim metastasierten NZK	30
3 Material und Methoden	32
3.1 Studienkohorte und Variablen	32
3.2 Endpunkte	33
3.3 Statistische Auswertung	35
4 Ergebnisse	36
5 Diskussion	50
6 Ausblick	56
7 Schlussfolgerung	60
8 Literaturverzeichnis	61
Anhang – Veröffentlichungen	70

Glossar und Abkürzungen

95% CI	95% Confidence intervall (95% Konfidenzintervall)
ALC	Absolute lymphocyte count (Absolute Lymphozytenzahl)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute neutrophil count (Absolute Neutrophilenzahl)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
B7H1	Human B7 homolog 1
B7H4	Human B7 homolog 4
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C-Index	Concordance Index
CA	Kryoablation
CaIX	Carboanhydrase 9
CD4+	Cluster of differentiation 4
CD8+	Cluster of differentiation 8
CR	Complete response (Komplette Remission)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIF-α	Hypoxie-induzierter Faktor- α
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfield Unit
i.e.	id est (das heißt)
IC50	Half maximal inhibitory concentration (Mittlere inhibitorische Konzentration)
ICD-10	International Classification of Diseases-10
IFN-α	Interferon- α
IFN-γ	Interferon- γ

IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IL-1	Interleukin 1
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin 6
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ISUP	International Society of Urological Pathology
KPI	Karnofsky Performance Index
LDH	Laktatdehydrogenase
LMR	Lymphozyten / Monozyten Ratio
mNZK	Metastasiertes Nierenzellkarzinom
MR	Minor response (Minimale Remission)
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NC	No change (Unveränderter Verlauf)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NLR	Neutrophilen / Lymphozyten Ratio
NZK	Nierenzellkarzinom
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
ORR	Objective response rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (Tumorprogression)
PD-1	Programmed death-1
PDGF	Platelet derived growth factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PLR	Thrombozyten / Lymphozyten Ratio
PR	Partial response (Partielle Remission)
PTHrP	Parathormon-ähnliches Peptid
Q1	1. Quartil (25. Perzentile)

Q3	3. Quartil (75. Perzentile)
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Stable disease (Stabile Erkrankung)
SSIGN	Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Modell
TCE	Trichlorethen
Th1-Zellen	T-Helferzellen Typ 1
Th2-Zellen	T-Helferzellen Typ 2
TILs	Tumour-infiltrating lymphocytes (Tumor-infiltrierende Lymphozyten)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen Klassifikation
Treg	Regulatory T-cells (Regulatorische T-Zellen)
UICC	Union for International Cancer Control
UISS	University of California Los Angeles Integrated Staging System
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VHL	Von Hippel-Lindau
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Histogramm der absoluten Lymphozytenzahl	37
Abbildung 2 Progressionsfreies Überleben der Studienpopulation mit Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband	42
Abbildung 3 Gesamtüberleben der Studienpopulation mit Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband	42
Abbildung 4 Objektive Ansprechrate anhand der absoluten Lymphozytenzahl bei Therapieeinleitung	44
Abbildung 5 Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen lymphozytopenen und nicht-lymphozytopenen PatientInnen mit Kaplan-Meier-Schätzer	45
Abbildung 6 Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen lymphozytopenen und nicht-lymphozytopenen PatientInnen mit Kaplan-Meier-Schätzer	46
Abbildung 7 Objektive Ansprechrate anhand der CRP Konzentration bei Therapieeinleitung	49
Abbildung 8 Objektive Ansprechraten anhand der absoluten Lymphozytenzahl im Vergleich zwischen PatientInnen mit Sunitinib bzw. Pazopanib in der Erstlinientherapie	57
Abbildung 9 Log ₂ -skalierte Darstellung der halbmaximalen Inhibitorwirkung unter Sunitinib bzw. Pazopanib	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TNM-Klassifikation maligner Nierenzellkarzinome (Version 2017)	12
Tabelle 2 Stadieneinteilung nach UICC (Version 2017)	14
Tabelle 3 Grading nach Fuhrman	15
Tabelle 4 WHO-ISUP-Graduierungssystem (Version 2016)	15
Tabelle 5 Langzeitüberleben nach partieller bzw. radikaler Nephrektomie	17
Tabelle 6 Gegenüberstellung von Karnofsky- und ECOG Performance Status	18
Tabelle 7 Biomarker beim NZK	19
Tabelle 8 Vergleich postoperativer Prognosemodelle	20
Tabelle 9 Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) Version 1.1	30
Tabelle 10 Baseline Charakteristika	38
Tabelle 11 Responsebeurteilung, medianes PFS und medianes OS der gesamten Studienpopulation	41
Tabelle 12 Vergleich der ORR, medianem PFS und medianem OS zwischen lymphozytopenen und nicht-lymphozytopenen PatientInnen	43
Tabelle 13 Univariable Prädiktoren der objektiven Ansprechrate – Logistische Regressionsmodelle	47
Tabelle 14 Multivariable Prädiktoren der objektiven Ansprechrate	48
Tabelle 15 Häufigkeiten einer Myelosuppression Grad 3/4 im Vergleich zwischen Sunitinib bzw. Pazopanib	57
Tabelle 16 Zelluläre IC50 für eine Inhibition	58

1 Einleitung

Nierenzellkarzinome (NZK) stellen die dritthäufigste Tumorerkrankung des Urogenitalsystems dar und sind in Summe für 2,6% der krebspezifischen Todesfälle beim Mann und 2,1% bei der Frau verantwortlich [1].

Die Überlebenschancen betroffener PatientInnen konnten innerhalb des letzten Jahrzehnts deutlich angehoben werden. Grund dafür ist eine verbesserte Früherkennung durch höhere Raten an inzidentell gefundenen Neoplasien in Screening-Sonographie Untersuchungen. Ebenso ausschlaggebend ist die Etablierung von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und kürzlich von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Behandlung des fortgeschrittenen NZKs gewesen.

Um den Krankheitsverlauf möglichst genau vorherzusagen, wurden multifaktorielle Prognosesysteme und Nomogramme entwickelt. Dabei zeigte die Kombination von mehreren klinisch-pathologischen Faktoren und Laborparametern die höchste Vorhersagegenauigkeit. Diese ist in der weiteren Folge für die Wahl der Erstlinientherapie entscheidend, da Therapiestrategien von einer Risikostratifizierung abhängen.

In der klinischen Praxis hat sich die Erstellung einer exakten Prognose beim metastasierten NZK jedoch als schwierig erwiesen. Neue Medikamentenentwicklungen bedingen eine permanente Veränderung gängiger Behandlungsalgorithmen. Folglich unterliegen auch Prognosemodelle einer ständigen Optimierung und Anpassung an verbesserte Therapiemodalitäten und Überlebensraten.

Während für die Prognose des lokoregionären NZKs vorwiegend klinisch-pathologische Parameter, wie die Tumor Nodus Metastasen (TNM)-Klassifizierung, Fuhrman Grad und die Tumorgröße verwendet werden, liegt beim metastasierten NZK ein wichtiger Fokus auf der Beurteilung von Laborparametern.

Bisher konnte nachgewiesen werden, dass erniedrigte Hämoglobinwerte sowie erhöhte Neutrophilen-, Thrombozyten-, Serumkalzium-, Laktatdehydrogenase- (LDH) und C-reaktives Protein- (CRP) Werte mit einer schlechteren Prognose korrelieren. Einige dieser Parameter stehen mit einer Immundysfunktion und inflammatorischen Prozessen in Verbindung. Konditionen, die wiederum mit der Karzinogenese und Tumorprogression assoziiert sind.

Die absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC), die bei Verminderung einen weiteren Indikator für eine Alteration des Immunsystems darstellt, fand bislang bei der Prognoseerstellung des metastasierten NZKs wenig Beachtung. Kobayashi et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass bei der Primärtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit TKIs Veränderungen der Immunzellen im Blut als prognostische Parameter für den weiteren Krankheitsverlauf dienen können [2]. Diese Hypothese griffen wir in der gegenwärtigen Studie auf und untersuchten den Einfluss der Lymphozytenzahl und anderer inflammatorischer Parameter auf die objektive Ansprechrage (objektive response rate, ORR), das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) bei PatientInnen mit metastasiertem NZK unter der Therapie mit Sunitinib oder Pazopanib.

2 Nierenzellkarzinom

2.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom, früher auch Grawitz-Tumor oder Hypernephrom bezeichnet, hat seinen Ursprung in den Epithelzellen des proximalen Tubulus oder des Sammelrohrs [3]. Es fällt unter die ICD-10-Codierung C64 „*Bösartige Neubildung der Niere mit Ausnahme des Nierenbeckens*“, wobei es mit 90% die häufigste renale Neoplasie im Erwachsenenalter darstellt [4]. Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich, dass Männer doppelt so häufig erkranken wie Frauen. Der Häufigkeitsgipfel liegt über dem 60. Lebensjahr, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren bei Männern und 71 Jahren bei Frauen [5].

In Summe machen NZKs 1-3% aller Krebserkrankungen aus, wobei sich eine erhöhte Inzidenz in westlichen Industriestaaten zeigt [3, 6]. Die globale Inzidenzrate liegt im Schnitt bei 4,4/100.000 Personen. Die höchsten Raten finden sich dabei in Nordamerika, Australien und Europa, die niedrigsten in Afrika und Südostasien. Im Jahr 2012 konnten weltweit 338.000 Neuerkrankungen diagnostiziert werden [7]. Damit sind Nierenkarzinome die 9.-häufigste Tumorentität beim Mann und die 14.-häufigste bei der Frau [8].

Die jährliche Rate der Neuerkrankungen in Europa liegt in etwa bei 12/100.000 Einwohner. Bis in die Mitte der 90er Jahre konnte ein europaweiter Anstieg der Inzidenz verzeichnet werden, seitdem ist die Rate in den einzelnen Ländern konstant oder rückläufig. Im Jahr 2012 wurden in der Europäischen Union 84.400 neue Fälle gemeldet und 34.700 Personen starben an den Folgen der Erkrankung [9, 10].

In Österreich hat es im Jahr 2015 in Summe 1258 Neuerkrankungen gegeben, mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 15/100.000 Einwohner und einer Mortalitätsrate von 5/100.000 Einwohner. Dem gesamteuropäischen Trend folgend, ist die Rate der altersstandardisierten Neuerkrankungen bzw. der Sterblichkeit in der letzten Dekade um 11% bzw. 12% gesunken [11].

In einer Studie der Statistik Austria über zukünftige Entwicklungen von Krebserkrankungen in Österreich bis zum Jahr 2030 sollen die alterststandardisierten Inzidenzraten weiter sinken. In absoluten Zahlen hingegen wird von einer Zunahme der Neuerkrankungen um 7% in Folge der Alterung der Bevölkerung ausgegangen. Dabei gibt es einen deutlichen

geschlechtsspezifischen Unterschied. So soll bis zum Jahr 2030 die Inzidenz der Männer um 25% ansteigen, die der Frauen jedoch um 18% sinken [12].

2.2 Ätiologie & Risikofaktoren

Die Karzinogenese und genaue Ursache für das Entstehen von NZKs ist noch nicht ausreichend geklärt, bislang konnten jedoch mehrere Risikofaktoren identifiziert werden. Neben genetischen Faktoren, fallen darunter vorwiegend lebensstilbedingte Faktoren, wie Nikotinabusus, Adipositas und die arterielle Hypertonie, die im Allgemeinen als Hauptrisikofaktoren für das NZK gelten [13–15].

Tabakkonsum und das Rauchen von Zigaretten erhöhen das Risiko für das Auftreten eines NZK signifikant. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 zum Thema Rauchen und der Entstehung von NZKs kommt zu dem Ergebnis, dass das relative Risiko an einem NZK zu erkranken, bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern um 36% und bei Ex-Rauchern um 16% erhöht ist [16]. Dabei konnte eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet werden – somit hängt das Risiko von der Expositionsdauer und der Intensität des Rauchens ab [17, 18]. Das Einstellen des Rauchens kann zu einer Reduzierung des Erkrankungsrisikos führen. Dieser Effekt zeigt sich allerdings erst nach mindestens 10 Jahren der Abstinenz [19].

Tabakrauch enthält eine Ansammlung an karzinogenen Stoffen, die mit der Entwicklung eines NZKs in Verbindung gebracht werden. Darunter fallen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine und N-Nitroso Verbindungen, die zu DNA-Schäden, wie Mutationen im p53 Gen und in weiterer Folge zu einem beschleunigten Tumorwachstum führen können [20, 21]. Es konnte nachgewiesen werden, dass Inhaltsstoffe im Rauch einen pro-inflammatorischen Effekt haben. Demzufolge kommt es zu einer Aktivitätsverminderung von peripheren Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) [22, 23]. Studien haben auch gezeigt, dass das im Rauch enthaltene Nikotin in den Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Signaltransduktionsweg eingreift [24]. Entzündliche Prozesse, Immunsuppression und die Neo-Angiogenese spielen bei der Tumorentstehung eine zentrale Rolle.

Übergewicht und Adipositas, definiert mit einem Body Mass Index (BMI) über 25 bzw. 30 kg/m² stellen bei beiden Geschlechtern einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung

eines NZKs dar. In einer prospektiven Studie mit knapp 350.000 ProbandInnen fiel ein klarer Trend auf, wonach das Risiko an einem NZK zu erkranken mit ansteigenden BMI zunimmt [13]. In einer weiterführenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich das Erkrankungsrisiko pro 5 kg/m² Anstieg des BMI, bei Männer um 24% und bei Frauen um 34% erhöht [25].

Als Gründe für die Steigerung des Erkrankungsrisiko werden unter anderem DNA-schädigende Abfallprodukte aus der Lipidperoxidation und oxidativer Stress vermutet [26]. Daneben wurde bei Übergewichtigen erhöhte Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und VEGF-Levels gemessen, die wiederum einen Einfluss auf die Zellproliferation haben [27].

Die arterielle Hypertonie sowie eine antihypertensive Therapie repräsentieren ebenso prädisponierende Faktoren für die Entstehung des NZKs, wobei in den meisten Studien von einem länger bestehenden Bluthochdruck ausgegangen wird [28, 29]. Im Rahmen einer Meta-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass die Zunahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks um je 10 mmHg eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos um 10-22% bewirkt [30].

Die genauen biologischen Mechanismen, die der Korrelation zu Grunde liegen, sind noch nicht zur Gänze geklärt. Es wird aber angenommen, dass eine chronisch renale Hypoxie und reaktive Sauerstoffspezies kanzerogen wirken [31, 32]. Zusätzlich soll Bluthochdruck zu einer Schädigung der Nierentubuli führen und damit zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber zirkulierenden Schadstoffen [16, 33].

Die meisten NZKs treten sporadisch auf, in 2-3% der Fälle kann jedoch eine familiäre Häufung beobachtet werden. Für Familienmitglieder ersten Grades betroffener PatientInnen ist das Risiko an einem NZK zu erkranken doppelt so hoch [4, 34].

Das autosomal dominant vererbte von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), stellt dabei eine gesonderte Prädisposition für das klarzellige NZK dar. Für das Syndrom sind Keimbahnmutationen im VHL-Tumorsuppressorgen verantwortlich, welche sich in der Chromosomenregion 3p25-26 befinden. Aufgabe des VHL-Proteins ist die von der intrazellulären Sauerstoffkonzentration abhängige Regulation des Hypoxie-induzierten Faktor-1 α (HIF-1 α). Ein Transkriptionsfaktor, der die Expression einer Reihe von Angiogenese-bezogener Faktoren, wie zum Beispiel VEGF und Erythropoetin, induziert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines NZKs bei PatientInnen mit VHL-Syndrom beträgt 25-70%. Weitere klinische Charakteristika sind das zusätzliche Auftreten von

cerebellären bzw. spinalen Hämangioblastomen, Phäochromozytomen und einer Angiomatosis retinae.

Bei 50-70% der sporadischen klarzelligen NZKs können ebenso Mutationen im VHL-Gen bzw. Allelverluste auf Chromosom 3p beobachtet werden [3, 35].

Einen weiteren Risikofaktor stellt die berufliche Exposition gegenüber toxischen Substanzen dar. Zu den potentiell kanzerogenen Chemikalien zählen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Asbest und die Lösungsmittel Trichlorethen (TCE) und Perchlorethen, wobei lediglich für TCE eine signifikante Krankheitsassoziation festgestellt werden konnte [4, 36]. In einer groß angelegten Studie über die Auswirkungen krebserregender Metalle konnte Blei als weiterer Risikofaktor identifiziert werden. Auch die berufliche Exposition gegenüber Glasfasern, Mineralwollfasern und Ziegelstaub kann zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen [37].

2.3 Klinik & Symptome

Typische Frühsymptome treten beim NZK für gewöhnlich nicht auf. Daher bleiben PatientInnen meist lange Zeit asymptomatisch, bis die Erkrankung Symptome eines fortgeschrittenen Stadiums zeigt. Inzwischen werden bis zu 70% der NZKs durch Zufall im Rahmen einer abdominellen Bildgebung aus anderer Indikation entdeckt [38]. In der Regel befinden sich die Mehrheit dieser Zufallsbefunde in einem früheren Tumorstadium [39].

Die klassische Trias, bestehend aus Flankenschmerz, schmerzloser Makrohämaturie und tastbarer abdomineller Raumforderung, findet sich nur noch in 6-10% der Erstpräsentationen. In solchen Fällen korreliert die gestellte Diagnose meist mit einem aggressiven histologischen Subtyp und einem fortgeschrittenen Tumorstadium [40, 41]. Die Symptome des NZKs sind fakultativ und können durch Infiltration in angrenzende Strukturen oder die Metastasierung verursacht werden:

- Eine Makrohämaturie kann bei Einbruch in das Nierenbecken beobachtet werden und zeigt sich bei etwa 60% der PatientInnen. Bei schweren Blutungen kann es zur Bildung von Blutgerinnsel kommen, die im Falle einer Verlegung des Ureters Koliken verursachen können [38].

- Palpable Tumore sind meistens Tumore des unteren Nierenpols. Sie präsentieren sich als feste, homogene und indolente Masse, die sich mit der Atmung bewegt [42]. Tastbare Raumforderungen sind in der Regel ein Indiz für Inoperabilität [38].
- Bei Einbruch in die Vena renalis kann es zur Bildung einer Varikozele des ipsilateralen Hodens kommen, die im Liegen persistiert. Dies lässt sich vorwiegend auf der linken Seite und bei ca. 11% der Männer mit einem NZK beobachten [43].
- Eine Beteiligung der Vena cava inferior kann zu einer Leberfunktionsstörung, Aszites oder Ödemen der unteren Extremität führen [42].
- Rund ein Drittel der PatientInnen mit einem symptomatischen NZK zeigen ein paraneoplastisches Syndrom. Dieses kann sich durch eine Hormonproduktion des Tumors folgendermaßen äußern [38, 44]:
 - Polyglobulie/Polyzythämie bei Erythropoetin-Produktion
 - Hypertonie bei Renin-Produktion
 - Hyperkalzämie bei Produktion von Parathormon-ähnlichem Peptid (PTHrP)
 - Leberwerterhöhung vor allem der alkalischen Phosphatase (AP) und Gerinnungsstörungen infolge eines Stauffer-Syndroms
- Allgemeine Krankheitssymptome umfassen eine Kachexie, Müdigkeit, Anämie und Fieber unklarer Genese [45].

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, haben bereits 20-30% der PatientInnen eine Fernmetastase. Im Verlauf kann bei weiteren 20% der PatientInnen nach erfolgter Nephrektomie eine Metastasierung festgestellt werden [46, 47]. Die Filialisierung manifestiert sich vorwiegend in Lunge (60-70%), regionäre Lymphknoten (60-65%), Knochen (39-40%), Leber (19-40%) oder Hirn (5-7%) und äußert sich mit entsprechenden Symptomen – pulmonal: Dyspnoe und Husten, ossär: pathologische Frakturen und/oder Knochenschmerzen, zerebral/spinal: neurologische Ausfälle [45, 48].

2.4 Diagnostik

2.4.1 Klinische Diagnostik

Die frühzeitige Erkennung eines NZKs ist in der Regel schwierig, da sie lange klinisch okkult bleiben. Daher spielt die körperliche Untersuchung bei der Identifikation eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. Das Auftreten einer palpablen, abdominellen Masse bzw. zervikalen Lymphadenopathie sollten sofort eine radiologische Abklärung nach sich ziehen. Bilaterale Ödeme der unteren Extremitäten und eine im Liegen persistierende Varikozele können hinweisgebend auf eine Venenbeteiligung sein [49].

Zu den typischerweise erhobenen Laborparametern zählen [49]:

- Blutbild inkl. Differentialblutbild
- Gerinnungsstatus
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, korrigiertes Kalzium)
- Serumkreatinin
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- Leberwerte inkl. Albumin
- Alkalische Phosphatase
- Laktatdehydrogenase
- C-Reaktives Protein
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Eine Urinanalyse und Urinzytologie sollten ebenfalls erfolgen.

2.4.2 Bildgebende Diagnostik

Bei PatientInnen mit einer ungeklärten Hämaturie oder Anzeichen eines NZKs (**Kapitel 2.3**) sollte ein bildgebendes Verfahren zur Evaluation einer renalen Raumforderung veranlasst werden.

- Primäre Bildgebung:

Im Rahmen der radiologischen Primärdiagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen kann eine Sonographie der Nieren und des Abdomens durchgeführt werden [50]. Ultraschall besitzt im Vergleich zur Computertomographie (CT) eine geringere Sensitivität renale Raumforderungen zu erfassen, eignet sich aber, um zystische von soliden Strukturen zu

unterscheiden. Sollten während der Sonographie die Kriterien für eine benigne Zyste nicht erfüllt werden, ist eine CT-Untersuchung indiziert [42].

Das Mehrphasen-CT des Abdomens vor und nach Kontrastmittelapplikation hat sich als Standardmethode bei der Identifikation von Nierentumoren etabliert [50]. Es eignet sich um selbst sehr kleine Tumore zu diagnostizieren und weist in Bezug auf die Beurteilung perirenal Fettgewebsinfiltrationen eine sehr hohe Genauigkeit auf [51, 52]. Das Kontrastmittel-Enhancement ist dabei von besonderer Bedeutung, um maligne Läsionen besser differenzieren zu können. Hounsfield Units (HU) werden vor und nach der Kontrastmittelinjektion verglichen, wobei eine Veränderung um mehr als 15 HU hinweisgebend für eine Neoplasie ist [53, 54].

Als Alternative kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens mit Kontrastmittel angefertigt werden. Diese kommt vorwiegend bei Niereninsuffizienz, Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel und bestehender Schwangerschaft zum Einsatz [55, 56].

- Ausbreitungsdiagnostik:

Bestätigt sich die Verdachtsdiagnose einer Tumorerkrankung, muss das Ausmaß der Metastasierung abgeklärt werden. Durchzuführende Untersuchungen beinhalten das Anfertigen eines Thorax-CTs zur Beurteilung möglicher pulmonaler Absiedelungen oder einer mediastinalen Lymphknotenbeteiligung. Bei bestehendem Verdacht auf einen Veneneinbruch oder Cavazapfen sollte eine MRT-Untersuchung der Computertomographie vorgezogen werden, da dadurch eine präzisere Beurteilung der Tumorausdehnung ermöglicht wird [48, 49].

Die Durchführung eines Schädel-CTs oder MRTs ist nur bei klinischem Anhalt einer kranialen Beteiligung indiziert. Ebenso sollte eine Skelettszintigraphie nur bei PatientInnen mit erhöhter AP oder Verdacht einer ossären Metastasierung durchgeführt werden. Als alternative Verfahren bieten sich dafür ein low-dose Ganzkörper-CT bzw. -MRT an.

Auf Grund der limitierten Spezifität und Sensitivität finden das Positronen-Emissionstomographie (PET)-CT bzw. -MRT in der Routinediagnostik des NZKs keine Verwendung [48].

2.4.3 Tumorbiopsie

Mithilfe einer Tumorbiopsie kann die Malignität einer renalen Raumforderung mit hoher Sicherheit bestimmt werden. Eine invasive Diagnostik wird jedoch nur dann durchgeführt, wenn dadurch das weitere Therapievorgehen beeinflusst wird [48, 57]. Untenstehende Indikationen haben sich im Allgemeinen für eine Biopsieentnahme etabliert [48, 58, 59]:

- Zur histologischen Absicherung der Diagnose bei radiologisch unklaren renalen Raumforderungen.
- Zur Histologiegewinnung vor lokal ablativen Verfahren (Radiofrequenz- oder Kryoablation).
- Zur Selektion von PatientInnen mit kleinen NZKs ≤ 4 cm, bei denen eine Active Surveillance durchgeführt wird.
- Zur Auswahl der optimalen Therapiestrategie bei bereits metastasierten Tumoren. Ziel dabei ist die genaue Differenzierung von Subtypen und die daraus resultierende Indikation zur Behandlung mit einer Targeted Therapie.

Bewährt haben sich die Stanzzylinderbiopsie mit einer Nadelgröße von 18 Gauge und die Aspirationsbiopsie, wobei der Stanzbiopsie eine höhere diagnostische Sicherheit zugeschrieben wird. Die Biopsien sollten in koaxialer Technik entweder ultraschall- oder CT-gezielt entnommen werden [59–61]. Weiters wird die Entnahme von mindestens zwei Proben empfohlen. Im Vergleich zur Entnahme einer singulären Probe kann dabei ein signifikanter Informationsgewinn lukriert werden [62]. Ab einer Tumorgröße von > 4 cm werden periphere Gewebsentnahmen bevorzugt, um zentral nekrotische Anteile zu umgehen [63]. Die Biopsie von zystischen Raumforderungen sollte ebenfalls vermieden werden, da ihre diagnostische Genauigkeit als gering eingestuft wird und die Gefahr der Verschleppung von Tumorzellen durch Austreten von Zystenflüssigkeit besteht [48, 59, 61].

In 2,5-22% der Fälle ist die Erstbiopsie nicht diagnostisch beweisend. Sollte dies bei radiologisch suspekter Dignität zutreffen, ist eine Zweitbiopsie indiziert [57].

2.5 Klassifikation

2.5.1 Pathologie & Histologie

Im Jahr 2016 publizierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO), basierend auf der WHO-Klassifikation von 2004 und Modifikationen durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) im Jahr 2013, eine überarbeitete histologische Klassifikation für das NZK [64].

Aus klinischen Gesichtspunkten gibt es drei wichtige Hauptformen: das klarzellige, papilläre und chromophobe Nierenzellkarzinom. Generell unterscheiden sich die Tumorentitäten in Hinblick auf ihre Morphologie, molekulargenetische Veränderungen und ihre Prognose [3, 48, 65]:

- Klarzelliges Nierenzellkarzinom:
 - Häufigkeit: ca. 80%
 - Architektur: solide, zystisch
 - Ursprung: proximaler Tubulus
 - Zytogenetik: 3p-
 - Molekulargenetik: Mutationen im VHL-Gen (von Hippel-Lindau-Syndrom)

- Papilläres Nierenzellkarzinom:
 - Typ I: Niedriger Differenzierungsgrad mit meist basophilem Zytoplasma
 - Typ II: Hoher Differenzierungsgrad mit eosinophilem Zytoplasma
 - Häufigkeit: ca. 10%
 - Architektur: papillär, tubulär
 - Ursprung: proximaler Tubulus
 - Zytogenetik: +7, +17, -Y
 - Molekulargenetik:
 - Typ I: Mutationen im MET-Protoonkogen (Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom)
 - Typ II: Mutationen im Fumarat-Hydratase-Gen (Hereditäre Leiomyomatose)

- Chromophobes Nierenzellkarzinom:
 - Häufigkeit: ca. 5%
 - Architektur: solide, tubulär, sarkomatoid
 - Ursprung: kortikales Sammelrohr
 - Zytogenetik: Monosomien
 - Molekulargenetik: Mutationen im Folliculin-Gen (Birt-Hogg-Dubé-Syndrom)

Seltenere Nierenzellkarzinomentitäten haben eine Häufigkeit unter 1%, weshalb sie hier nicht näher erläutert werden.

Eine sarkomatoide bzw. rhabdoide Differenzierung kann bei allen NZK-Subtypen auftreten und korreliert mit einem aggressiveren Tumorverhalten und schlechterer Prognose. Das Ausmaß der Nekrosen sollte ebenso im histopathologischen Befund vermerkt werden, da es mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist [48].

2.5.2 Staging

Mithilfe der Staginguntersuchungen können NZKs anhand ihrer anatomischen Ausbreitung klassifiziert werden. Dabei werden die Ausdehnung des Primärtumors (T), Infiltrationen regionärer Lymphknotenstationen (N) und Fernmetastasierungen (M) berücksichtigt. Die aktuellste Version der TNM-Klassifikation wurde 2017 von der Union for International Cancer Control (UICC) veröffentlicht [66]. Für die Vorgängerversionen konnte in mehreren Studien eine Bestätigung für den signifikanten, prognostischen Wert ermittelt werden [67, 68].

Tabelle 1 TNM-Klassifikation maligner Nierenzellkarzinome (Version 2017) [3, 66]

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor auf die Niere begrenzt Tumorgröße < 7 cm in der größten Ausdehnung
T1a	Tumorgröße < 4 cm in der größten Ausdehnung
T1b	Tumorgröße > 4 cm und < 7 cm in der größten Ausdehnung

T2	Tumor auf die Niere begrenzt Tumorgröße > 7 cm in der größten Ausdehnung
T2a	Tumorgröße > 7 cm und < 10 cm in der größten Ausdehnung
T2b	Tumorgröße > 10 cm in der größten Ausdehnung
T3	Infiltration von perirenalem Fettgewebe oder Gefäßen, jedoch innerhalb der Gerota-Faszie und ohne Befall der ipsilateralen Nebenniere
T3a	Perirenale Infiltration oder Ausbreitung in die Nierenvene (inkl. segmentale Äste)
T3b	Infiltration der Vena cava unterhalb des Diaphragmas
T3c	Infiltration der Vena cava oberhalb des Diaphragmas oder Venenwandbefall
T4	Tumorausbreitung außerhalb der Gerota-Faszie (inkl. Befall der ipsilateralen Nebenniere)

N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionärer Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden
N0	Kein Nachweis eines regionären Lymphknotenbefalls
N1	Regionärer Lymphknotenbefall eines Lymphknotens
N2	Regionärer Lymphknotenbefall mehrerer Lymphknoten

M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0	Kein Nachweis einer Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Zusatzbezeichnungen	
R0	Kein Residualtumor vorhanden
R1	Mikroskopischer Residualtumor vorhanden
V0	Keine Veneninvasion
V1	Veneninvasion vorhanden
cTNM	Befundung anhand klinischer Kriterien
pTNM	Histopathologische Befundung
rTNM	Befundung bei Rezidiv

Tabelle 2 Stadieneinteilung nach UICC (Version 2017) [66]

UICC-Stadium	TNM-Klassifikation		
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

2.5.3 Grading

Beim Grading werden Gewebeproben anhand ihres histologischen Differenzierungsgrades eingeteilt. Ein niedriger Grad bedeutet dabei eine gute Differenzierung und Prognose durch hohe Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Gewebe. Ein hoher Grad hingegen verweist auf eine schlechte Differenzierung und Prognose. Die Zuordnung zum Ausgangsgewebe ist dabei nur eingeschränkt oder nahezu unmöglich [3].

Beim NZK wurde bis vor kurzem das Gradingssystem nach Fuhrman angewendet. Dieses ist mittlerweile obsolet und seit der WHO-Konsensuskonferenz 2015 wird das WHO-ISUP-Gradingssystem als Standard empfohlen [64]. Da diese Studie auch PatientInnen einschließt, die vor 2015 und somit anhand der herkömmlichen Fuhrman-Methode graduiert wurden, soll es an dieser Stelle Erwähnung finden.

- Grading nach Fuhrman:

Das Grading nach Fuhrman wurde 1982 publiziert und basiert auf der Beurteilung von Zellkern- bzw. Nukleolengröße und Kernpolymorphismen. Eine detaillierte Aufstellung der Parameter kann **Tabelle 3** entnommen werden.

Tabelle 3 Grading nach Fuhrman [69]

Grad	Kerngröße	Kernform	Nukleolen
Grad 1	10 µm	rund, regelmäßig	Unauffällig oder nicht vorhanden
Grad 2	15 µm	gering irregulär	Sichtbar bei 400-facher Vergrößerung
Grad 3	20 µm	stark irregulär	Prominent bei 100-facher Vergrößerung
Grad 4	> 20 µm	Multilobulär, pleomorph	Makronukleolen

- Grading nach WHO-ISUP:

In den letzten Jahrzehnten wurden in medizinischen Fachkreisen einige Schwachstellen der Fuhrman-Methode beanstandet. So ist unter anderem die niedrige Fallzahl in der ursprünglichen Publikation, wie auch die Tatsache, dass es für die verschiedenen histologischen Subtypen nicht ausreichend validiert werden konnte, kritisiert worden. Ferner zeigte sich ein nahezu identer Prognoseverlauf für Grad 2 und Grad 3 und damit eine unzureichende Differenzierung zwischen den Patientenkohorten [70].

Die aktuelle Empfehlung der WHO bezieht sich daher auf die Verwendung des WHO-ISUP-Graduierungssystems. Dieses besitzt im Vergleich zum Vorgängermodell deutliche Vorteile und beruht vor allem auf der Bewertung der Nukleolen. Eine Validierung konnte bislang für das klarzellige und papilläre NZK erreicht werden, es kann jedoch in beschreibender Form auch für andere histologische Subtypen verwendet werden [70].

Laut WHO Empfehlung sollten chromophobe NZKs weiterhin nicht graduiert werden [48].

Tabelle 4 WHO-ISUP-Graduierungssystem (Version 2016) [64]

Grad	Beschreibung
Grad 1	Bei 400-facher Vergrößerung: Nukleolen fehlen oder sind unauffällig und basophil
Grad 2	Bei 400-facher Vergrößerung: Nukleolen sind erkennbar und eosinophil Bei 100-facher Vergrößerung: Nukleolen sind sichtbar, aber nicht prominent
Grad 3	Bei 100-facher Vergrößerung: Nukleolen sind erkennbar und eosinophil
Grad 4	Starke, nukleäre Pleomorphie; mehrkernige Riesenzellen; sarkomatoide oder rhabdoide Differenzierung

2.6 Prognose

Die Erstellung eines Prognoseprofils dient zum einen der Abschätzung der durchschnittlichen Überlebenszeit betroffener PatientInnen. Zum anderen wird dadurch die weitere therapeutische Vorgehensweise maßgeblich beeinflusst.

Im Allgemeinen gilt das NZK als schwierig zu prognostizieren [48]. Hervorzuheben ist aber, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für alle NZK-Subtypen seit einigen Jahren im Ansteigen und mit ca. 77% im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen verhältnismäßig günstig ist [5]. Die Zunahme der Überlebensraten ist vor allem dem häufigeren Einsatz bildgebender Verfahren, insbesondere der Sonographie, der Einführung von TKIs und kürzlich auch neuer Immuntherapeutika zu verdanken [71, 72].

Im klinischen Alltag werden vorwiegend multifaktorielle Prognosesysteme verwendet, da diese in Bezug auf ihre Vorhersagegenauigkeit präziser sind, als einzelne Prädiktionsfaktoren. Entsprechende Modelle gibt es für die Zeitpunkte prä- bzw. postoperativ und vor Start einer systemischen Therapie [48]. Prognostische Modelle für das metastasierte und nicht-metastasierte NZK werden in den Abschnitten 2.6.2 und 2.6.3 genauer erläutert.

2.6.1 Unabhängige Prädiktionsfaktoren

- Anatomische Tumorausdehnung:

Die Klassifizierung von NZKs anhand des TNM Systems zählt zu einem der wichtigsten Faktoren bei der Erstellung von Prognoseprofilen. Bei Erstdiagnose haben PatientInnen mit Stadium I nach UICC eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 90%, mit Stadium II liegt diese immer noch bei ca. 85% [73].

Im Stadium III reduziert sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf ca. 60% ohne Lymphknotenbefall und 30% mit Lymphknotenbefall [38]. Weitere prognostische Faktoren in diesem Stadium beinhalten die Infiltration in perirenales Fettgewebe, das Ausmaß der Veneninvasion bzw. ob ein Befall der ableitenden Harnwege stattgefunden hat [73, 74].

Im Stadium IV beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 5-30%, abhängig davon, ob eine Exzision solitärer Metastasen möglich ist [38]. Lag in der Zytokin-Ära das mediane Gesamtüberleben im Schnitt noch bei 13,3 Monaten, konnte dies seit der Einführung von

Targeted Therapien deutlich verlängert werden [75]. So konnte im Rahmen der COMPARZ-Studie bei PatientInnen mit metastasiertem NZK ein medianes Gesamtüberleben von 28-29 Monaten ermittelt werden [76]. Das International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) kam bei einer Studie mit 2200 PatientInnen zu vergleichbaren Ergebnissen [77].

- Histopathologische Faktoren:

Das Tumorgrading stellt einen weiteren, validierten Prognosefaktor dar. In einer Studie mit 643 PatientInnen konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89% bei Grad 1, 65% bei Grad 2 und 46% bei Grad 3 bzw. 4 festgestellt werden [78]. Weitere histopathologische Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen, beinhalten das Auftreten einer sarkomatoiden Differenzierung oder mikrovaskulären Invasion und den Anteil der Nekrosen [79].

Ob beim NZK die histologische Einteilung in verschiedene Subtypen eine prognostische Signifikanz aufweist, wird zwar angenommen, unterliegt bis dato aber keinem eindeutigen Konsens [48]. Leibovich et al. konnten in einer Studie dem papillären und chromophoben NZK nach chirurgischer Intervention eine signifikant günstigere Langzeitüberlebensrate als dem klarzelligen NZK nachweisen (**Tabelle 5**).

Tabelle 5 Langzeitüberleben nach partieller bzw. radikaler Nephrektomie [80]

Überlebensraten:	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre	20 Jahre
Klarzellige NZK	71%	62%	56%	52%
Papilläre NZK	91%	86%	85%	83%
Chromophobe NZK	88%	86%	84%	81%

- Klinische Faktoren:

Zu den klinischen Prognosefaktoren zählt unter anderem der physische Allgemeinzustand von PatientInnen. Dieser kann über bestimmte Performance Indizes angegeben werden. Im klinischen Alltag finden vor allem der Karnofsky- und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Index Verwendung (**Tabelle 6**).

Tabelle 6 Gegenüberstellung von Karnofsky- und ECOG Performance Status [38, 81]

Karnofsky Performance Index		ECOG Performance Status	
100	Normale Aktivität, keine Beschwerden	Uneingeschränkte Aktivität	0
90	Minimal verminderte Aktivität, erste Krankheitssymptome		
80	Verminderte Aktivität, deutliche Krankheitssymptome	Eingeschränkt bei körperlicher Belastung, eingeschränkt arbeitsfähig	1
70	Normale Aktivität nicht möglich, PatientInnen versorgen sich selbst		
60	Leistungsfähigkeit eingeschränkt, gelegentliche Pflegebedürftigkeit	Nicht arbeitsfähig, Selbstversorgung mit Hilfe möglich	2
50	Leistungsfähigkeit eingeschränkt, ständige Betreuung notwendig		
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Betreuung notwendig	Begrenzte Selbstversorgung, mehr als 50% der Zeit pflegebedürftig	3
30	Dauerhaft bettlägerig, Hospitalisation erforderlich		
20	Schwer krank, Hospitalisation mit supportiver Therapie erforderlich	100% pflegebedürftig, bettlägerig, keine Selbstversorgung möglich	4
10	Moribund		
0	Exitus	Exitus	5

Zusätzlich sind die Anzahl, Lokalisation und Auswirkungen der Metastasen und allgemeine Tumorsymptome, wie z.B. eine Kachexie oder Entwicklung einer Anämie, prognostisch signifikant. Weitere etablierte, hämatologische Laborveränderungen, die für ein schlechteres Outcome determinieren, sind die Thrombozytose, Neutrophilie, Hyperkalzämie, sowie erhöhte LDH-Werte [49, 79].

- Biomarker:

In den letzten Jahren wurden beim klarzelligen NZK einige Biomarker identifiziert, die mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind und damit in Zukunft als Prognosefaktoren Verwendung finden könnten.

Tabelle 7 Biomarker beim NZK [79]

Gewebsbasierte Marker:	Blutbasierte Marker:
<ul style="list-style-type: none"> - Von Hippel-Lindau Gen (VHL) - Hypoxie-induzierter Faktor (HIF)-α - Vascular endothelial growth factor - Carboanhydrase 9 (CaIX) 	<ul style="list-style-type: none"> - Serum Amyloid A - Insulin-like growth factor (IGF)-1 - VEGF - CaIX
Immunologische Marker:	Andere Marker:
<ul style="list-style-type: none"> - Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) - Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) - Regulatorische T-Zellen (Treg) - Human B7 homolog 1 / 4 (B7H1)/(B7H4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ki-67 - p53 - IMP3 - C-reaktives Protein

Bis dato besitzt aber keiner der genannten Faktoren einen Stellenwert in der klinischen Routine, da es zum einen an externer Validierung fehlt und zum anderen keine signifikanten Verbesserungen bestehender Prognosemodelle erzielt werden konnten [49, 79].

2.6.2 Prognostische Modelle beim nicht-metastasierten NZK

Arbeitsgruppen an diversen Krebszentren haben postoperative Prognosemodelle für das nicht-metastasierte NZK entwickelt. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Kombination von klinisch-pathologischen Prädiktionsfaktoren. Zu den wichtigsten Vertretern dieser Systeme zählen das University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS), das Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN)-Modell und das postoperative

Nomogramm nach Karakiewicz. Die jeweils integrierten anatomischen, histologischen und klinischen Variablen können **Tabelle 8** entnommen werden.

Tabelle 8 Vergleich postoperativer Prognosemodelle [82–84].

Variablen:	UISS	SSIGN	Karakiewicz
TNM Staging	X	X	X
Fuhrman Grad	X	X	X
TumorgroÙe		X	X
Tumornekrose		X	
ECOG-PS	X		
Symptome			X

Bei den drei Modellen wurden externe Validierungsstudien durchgeföhrt und sogenannte Concordance Indizes (C-Index) ermittelt. Dabei handelt es sich um eine Möglichkeit, die Vorhersagegenauigkeit von prognostischen Modellen zu quantifizieren. Der C-Index eines Modells kann Werte zwischen 1 und 100% annehmen, wobei letzteres eine ideale Vorhersagegenauigkeit angibt. Ein Wert von 50% bedeutet, dass die Genauigkeit eines Modells lediglich dem Zufallsprinzip folgt. Werte über 70% weisen auf eine gute Vorhersagegenauigkeit hin, Werte über 80% auf eine sehr gute [85]. Der beste C-Index konnte mit 84,2% beim postoperativen Nomogramm nach Karakiewicz erreicht werden [86]. Knapp dahinter liegen das SSIGN-Modell mit 82,3% und das UISS-Modell mit 80,9% [87, 88].

2.6.3 Prognostische Modelle beim metastasierten NZK

Die beiden am weitest verbreiteten Prognosemodelle beim metastasierten NZK sind der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score und der International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database (IMDC)-Score. Die Risikostratifizierung von PatientInnen sollte bei beiden Modellen vor Beginn einer systemischen Therapie durchgeföhrt werden [48].

2.6.3.1 MSKCC-Score

Der Motzer- oder auch MSKCC-Score wurde im Jahr 1999 von der Arbeitsgruppe um R. Motzer am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center entwickelt [89]. Das ursprüngliche Scoring-System wurde im Jahr 2002 innerhalb einer Patientenkohorte mit Interferon- α (IFN- α) in der Erstlinientherapie überarbeitet und um die „Motzer-Kriterien“ ergänzt [90]. In seiner korrigierten Version schließt der Motzer-Score folgende Risikofaktoren mit ein:

- Karnofsky Performance Index < 80%
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des geschlechtsspezifischen Laborreferenzbereichs
(Männer: < 13,5 g/dL, Frauen: < 12 g/dL)
- Korrigiertes Kalzium über 2,5 mmol/L bzw. 10 mg/dL
- Lactatdehydrogenase über dem 1,5-fachen des oberen Laborreferenzbereichs
(LDH > 360 U/L)

Anmerkung: Die kursiv gesetzten Werte wurden in der vorliegenden Studie als Laborreferenzwerte verwendet.

Bei der Auswertung wird pro zutreffenden Risikofaktor ein Punkt verteilt und die Anzahl der Punkte anschließend addiert. Ein Ergebnis von 0 Punkten ergibt dabei ein niedriges Risiko und eine mediane Überlebensrate von 20 Monaten. Bei 1-2 Punkten haben Betroffene ein intermediäres Risiko, bei einer medianen Überlebensrate von 10 Monaten. Treffen mehr als zwei Risikofaktoren zu, werden PatientInnen mit einem hohen Risiko eingeschätzt. In dieser Kohorte geht man von einer medianen Überlebenszeit von 4 Monaten aus [90].

Im Jahr 2005 validierten Mekhail et al. den erweiterten Motzer-Score und schlugen eine Ergänzung um die Faktoren „vorhergehende Radiotherapie“ bzw. „Vorkommen von mehr als einer Metastasenlokalisierung“ vor [91].

Obwohl der Score in der Zytokin-Ära entwickelt wurde, behält er auch zu Zeiten der zielgerichteten molekularen Therapeutika seine Gültigkeit. Patil et al. konnten in einem Patientenkollektiv mit Sunitinib in der Erstlinientherapie beweisen, dass alle fünf Risikofaktoren auch unter VEGFR-Inhibition unabhängige Prädiktionsfaktoren sind [92]. Karakiewicz et al. haben ergänzend festgestellt, dass die medianen Überlebensraten in

aktuellen Kohorten deutlich länger sind, als in der Originalpublikation von Motzer beschrieben. Sie errechneten zudem einen C-Index von 52-65% [89, 93].

2.6.3.2 IMDC-Score

Der Heng- oder auch IMDC-Score wurde von D. Heng et al. speziell für den Einsatzbereich von VEGFR-targeted Therapien entwickelt und wird vor allem in neueren Studien verwendet [94]. Bislang wurden zwei Validierungen für das Prognosemodell veröffentlicht. Der ermittelte Harrell-C-Index beträgt 58-73% [95, 96]. Der IMDC-Score beinhaltet vier der fünf Risikofaktoren des MSKCC-Scores, erweitert diesen aber noch um die absoluten Thrombozyten- bzw. Neutrophilenzahlen:

- Karnofsky Performance Index < 80%
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des geschlechtsspezifischen Laborreferenzbereichs
(Männer: < 13,5 g/dL, Frauen: < 12 g/dL)
- Korrigiertes Kalzium über 2,5 mmol/L bzw. 10 mg/dL
- Anzahl der Thrombozyten über Laborreferenzbereich
(Thrombozytenzahl > 440 G/L)
- Anzahl der neutrophilen Granulozyten über Laborreferenzbereich
(absolute Neutrophilenzahl > 7,7 G/L)

Anmerkung: Die kursiv gesetzten Werte wurden in der vorliegenden Studie als Laborreferenzwerte verwendet.

Die Beurteilung erfolgt analog zum Motzer-Score: 0 Risikofaktoren ergeben eine gute Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 43,2 Monaten. 1-2 Risikofaktoren bedingen die Einteilung in eine intermediäre Prognosegruppe mit 22,5 Monaten medianer Überlebenszeit. Bei mehr als zwei Risikofaktoren wird von einer schlechten Prognose und medianem Gesamtüberleben von 7,8 Monaten ausgegangen [94, 95].

2.7 Therapie

2.7.1 Therapie im lokoregionären Stadium

Im nicht-metastasierten Zustand ist der Therapiestandard die chirurgische Resektion. Dies stellt auch die derzeit einzige kurative Option beim NZK dar. Die Wahl der Operationsmethode richtet sich dabei nach einer Risikoevaluation und Grad der Tumorausdehnung [48].

In den nicht organüberschreitenden Stadien I (Tumorgröße <7 cm) und II (Tumorgröße >7 cm) wird eine partielle Nephrektomie empfohlen. Ist eine nierenerhaltende Operation nicht möglich, sollte eine minimal-invasive radikale Nephrektomie erfolgen. Im Stadium III stellt die offene radikale Nephrektomie die Standardmethode dar. Ein laparoskopischer Ansatz kann aber bei ausreichender chirurgischer Expertise in Erwägung gezogen werden [45, 97, 98].

Generell gilt, dass die partielle wie auch radikale Nephrektomie sowohl offen als auch minimal-invasiv durchgeführt werden kann. Nach Möglichkeit sollte die Nierenteilresektion einer Totalresektion vorgezogen werden. Der Vorteil ergibt sich dabei aus dem Erhalt von funktionsfähigem Nierengewebe. Studien belegen, dass eine verbesserte postoperative Nierenfunktion zu einer geringeren krebsspezifischen- bzw. geringeren Gesamtmortalität führt [99, 100].

Darüber hinaus sollten, sofern möglich, endoskopische Verfahren bevorzugt werden. Diese sind weniger invasiv und gehen mit einem geringeren intraoperativen Blutverlust und einem kürzeren stationären Aufenthalt einher. Ein Unterschied im Gesamt- bzw. tumorspezifischen Überleben konnte zwischen den zwei Operationsmethoden jedoch nicht nachgewiesen werden [101, 102].

Unabhängig von der Operationsmethode ist es essentiell, Tumore im Gesunden (R0-Resektion) zu entfernen, da bei mikroskopischem Verbleib von Tumorzellen mit einem höheren Risiko für Lokalrezidive zu rechnen ist [103, 104].

Eine ergänzende Adrenalektomie sowie Resektion der lokalen Lymphknoten ist nur bei Verdacht auf Infiltration indiziert [105]. Die Durchführung adjuvanter bzw. neo-adjuvanter Therapien wird nicht empfohlen und sollte in Ausnahmefällen nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden [48].

Bei PatientInnen, bei denen sich eine Operation als zu riskant erweist, kann eine Radiofrequenzablation (RFA) oder eine Kryoablation (CA) durchgeführt werden. Eine weitere Therapieoption stellt die Active surveillance dar, die auch häufig bei Hochbetagten bzw. bei PatientInnen mit kurzer Lebenserwartung und kleinen Tumoren (T1a) angewendet wird. Aktuellen Leitlinien zufolge sollte vor RFA, CA und aktiver Überwachung eine biopsische Sicherung des Tumorgrads erfolgen [50, 106, 107].

Methode der Wahl bei PatientInnen mit Einzelniere, bilateralem Tumorbefall, hereditärem NZK und eingeschränkter Nierenfunktion ist eine organerhaltende partielle Nephrektomie. Alternativ können besagte PatientInnen auch mittels RFA oder CA behandelt werden [50].

2.7.2 Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Im Stadium IV kann eine radikale Nephrektomie mit begleitender Metastasektomie angestrebt werden. Bei PatientInnen mit singulären Filiae stellt die chirurgische Resektion der Metastase in Kombination mit der Totalresektion der Niere noch eine kurative Option dar. Im Falle einer Inoperabilität ist eine systemische Tumortherapie und gegebenenfalls lokale Therapie der Metastasen indiziert. Dieses Vorgehen ist derzeit für die meisten PatientInnen als palliativ zu betrachten [45, 49].

2.7.2.1 Operative Maßnahmen

Die Entscheidung für eine Operation hängt von mehreren Faktoren ab und sollte Komorbiditäten, den Ausprägungsgrad der Symptome, wie z.B. Schmerzen oder einer Makrohämaturie und den allgemeinen Gesundheitszustand der PatientInnen berücksichtigen. Richtlinien zufolge kann bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und großen oder symptomatischen Primärtumoren eine zytoreduktive Nephrektomie empfohlen werden. Bei PatientInnen mit schlechtem Gesundheitszustand (ECOG > 1), ungünstiger IMDC-Prognose und sarkomatoider Differenzierung sollte eine chirurgische Intervention hingegen unterlassen werden [48, 49].

Studien haben gezeigt, dass beim NZK in 0,3-4% der Fälle eine Exzision des Primums zu einer Regression von vorhandenen Metastasen führen kann [108, 109].

Bei vorliegender Metastasierung gilt es, adäquat zu zytoreduktiven Verfahren, PatientInnen individuell zu evaluieren und im Rahmen eines multidisziplinären Tumorboards das weitere Vorgehen zu bestimmen. Die Resektion von Metastasen, vor allem solitären Lungen- und intraabdominellen Absiedelungen, sollte in der Regel nur dann erfolgen, wenn eine R0-Resektion möglich ist. Ziel ist somit die komplette Resektion von Sekundären oder eine reine Palliation im Rahmen eines „Debulkings“ zur Symptomkontrolle [45, 48].

Bei chirurgisch nicht resezierbaren Metastasen und insbesondere bei Knochen- und Hirnmetastasen stellen radiotherapeutische Modalitäten eine Behandlungsoption dar. Darunter fallen die Körperstereotaxie, stereotaktische Radiochirurgie und Ganzhirn-Radiotherapie [50].

2.7.2.2 Systemische Therapie

Mittlerweile sind eine Vielzahl von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen für die Behandlung des NZKs zugelassen. Infolgedessen können Therapien individuell an die Risikostratifizierung und Verträglichkeit der jeweiligen Substanz für PatientInnen angepasst werden. Im Vergleich zum ehemaligen Therapiestandard mittels IFN- α , weisen aktuelle Therapieverfahren eine deutliche Verbesserung in Hinblick auf das progressionsfreie- bzw. Gesamtüberleben auf [75, 110].

Zum einen bietet sich die Behandlungsmöglichkeit mittels einer Targeted Therapie, mit dem Ziel die Tumorversorgung und das Tumorwachstum durch Hemmung der Angiogenese zu unterbinden. Darunter fallen Multityrosinkinase-Inhibitoren, die diesen Effekt unter anderem durch Blockade von VEGF- und Platelet derived growth factor (PDGF)-Rezeptoren erzielen. Das Wirkungsprinzip von mTOR-Inhibitoren hingegen beruht auf der Hemmung der Proteinkinase Mechanistic target of rapamycin (mTOR) [111, 112].

Zum anderen stehen hochmoderne Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung, die durch Bindung an den Programmed death (PD) 1-Rezeptor auf T-Zellen das Immunsystem stimulieren [113].

Die Auswahl der systemischen Therapie erfolgt nach einer Risiko- bzw. Prognoseabschätzung anhand MSKCC- oder IMDC-Kriterien.

Bei PatientInnen mit ungünstiger Prognose sollte eine Anti-Tumorthherapie möglichst zeitnah begonnen werden, da mit einer raschen Verschlechterung des Zustandsbildes zu rechnen ist [48].

Bei asymptomatischen PatientInnen im Stadium IV mit günstiger Prognose und geringem Tumorleiden kann mit der Gabe einer Systemtherapie hingegen zugewartet werden. Der Grundgedanke dahinter ist die Strategie der Active Surveillance anzuwenden, um die mit Systemtherapie einhergehenden Nebenwirkungen möglichst lange hinauszuzögern. In diesem Fall würde ein Therapiebeginn erst bei Progression der Erkrankung bzw. auf Wunsch der PatientInnen erfolgen [114].

Nachfolgende Therapieempfehlungen berufen sich auf Guidelines der European Association of Urology (EAU), sowie dem Leitlinienprogramm Onkologie, beide Stand 2017 [48, 49]:

Erstlinientherapie:

Die Primärtherapie bei unbehandelten PatientInnen mit günstiger oder intermediärer Prognose nach MSKCC oder IMDC sollte eine der folgenden Therapeutika beinhalten:

- Sunitinib *Sutent*® (Tyrosinkinaseinhibitor)
- Pazopanib *Votrient*® (Tyrosinkinaseinhibitor)
- Bevacizumab *Avastin*® (VEGFR-Inhibitor) + Interferon- α

Die Empfehlung diese Wirkstoffe in der Erstlinie einzusetzen, stammen aus den jeweiligen Phase-III-Zulassungsstudien und wurden entweder im Vergleich zu IFN- α oder Placebo getestet. Alternativ können PatientInnen mit sehr gutem Allgemeinzustand mittels hochdosierter Gabe von Interleukin 2 (IL-2) behandelt werden.

PatientInnen mit ungünstigem Prognoseprofil sollten primär mit Temsirolimus *Torisel*® (mTOR-Inhibitor) therapiert werden. Optional kann eine Therapie mit Sunitinib oder Pazopanib angestrebt werden.

Zweitlinientherapie:

Nach gescheiterter VEGF-Behandlung, kann ein Therapieversuch mit einem der Wirkstoffe in absteigender Reihenfolge nach Evidenzlage unternommen werden:

- Nivolumab *Opdivo*® (PD-1 Inhibitor)
- Cabozantinib *Cabometyx*® (Tyrosinkinaseinhibitor)
- Lenvatinib *Lenvima*® (Tyrosinkinaseinhibitor) + Everolimus *Afinitor*® (mTOR-Inhibitor)

Ist in der Erstlinientherapie mit Sunitinib oder Zytokinen behandelt worden, kann in der Zweitlinie optional Axitinib *Inlyta*® (Tyrosinkinaseinhibitor der 2. Generation) eingesetzt werden. Weitere Möglichkeiten nach Zytokintherapie beinhalten die Gabe von Sorafenib *Nexavar*® (Tyrosinkinaseinhibitor) oder Pazopanib.

Drittlinientherapie:

Im Rahmen der Drittlinientherapie hängt die Wahl des Medikaments maßgeblich von den ersten beiden Behandlungsmodalitäten ab. Folgender Therapiealgorithmus ist dabei möglich:

- Nach VEGF-Therapie & Nivolumab: Cabozantinib oder Axitinib oder Everolimus
- Nach VEGF-Therapie: Nivolumab oder Cabozantinib oder Everolimus
- Nach VEGF-Therapie & mTOR-Therapie: Sorafenib

Folgesequenzen:

In weiteren Sequenzen kann jeder zugelassene und noch nicht verwendete Wirkstoff eingesetzt und PatientInnen gegebenenfalls in Studien eingeschlossen werden.

Update 2018:

Im Frühjahr 2018 wurde eine Aktualisierung der Leitlinien seitens der EAU durchgeführt. Neuere Guidelines beinhalten dementsprechend die Empfehlung der Kombinationsgabe von Ipilimumab *Yervoy*® (monoklonaler Antikörper) + Nivolumab in der Erstlinientherapie bei intermediärem und ungünstigem IMDC-Risikoscore [115].

Die meisten der Tumorthapeutika wurden im Rahmen der Phase-III-Studien bei PatientInnen mit klarzelligem NZK überprüft. Für die Therapie von nicht-klarzelligen NZKs ist das Evidenzlevel daher niedriger. Die Behandlungsempfehlung für besagte Kohorte beinhaltet lediglich die Verwendung von Sunitinib in der Erstlinientherapie [49].

Bei ossärer Metastasierung wird die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten, wie Zoledronsäure oder die Kombination von Denosumab, Kalzium und Vitamin D3 empfohlen, um tumorbedingten Osteolysen vorzubeugen [116].

Bezugnehmend auf die Tatsache, dass PatientInnen in den Studiengruppen dieser Arbeit mit den Wirkstoffen Sunitinib bzw. Pazopanib behandelt wurden, werden diese im Folgenden genauer erläutert.

2.7.2.2.1 Sunitinib

Sunitinib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor, der die VEGF-Rezeptoren 2 und 3, den PDGF-Rezeptor, sowie die Tyrosinkinasen c-KIT, FLT-3, CSF und RET blockiert [48].

In der Phase-III-Studie wurden 750 PatientInnen entweder mit Sunitinib oder IFN- α im Rahmen der Erstlinientherapie behandelt. Dabei zeigte sich ein signifikant höheres PFS unter der Therapie mit Sunitinib (11 Monate vs. 5 Monate) [117]. In der finalen Auswertung lag die ORR in selbiger Kohorte bei 47% und das OS bei 26,4 Monaten. Im Vergleichsarm mit IFN- α wurde die ORR lediglich mit 12% und das OS mit 21,8 Monaten beziffert. Weiters berichteten PatientInnen in der Sunitinib-Kohorte von einer signifikant besseren Lebensqualität im Vergleich zu IFN- α .

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten die Diarrhoe (61%), Fatigue-Syndrom (54%), Nausea (52%) und Dysgeusie (46%). Schwere Nebenwirkungen mit Grad 3 bzw. 4

umfassten die Hypertonie (12%), Fatigue-Syndrom (11%), Diarrhoe (9%) und das Hand-Fuß-Syndrom (9%). Eine Lymphozytopenie konnte allgemein in 68% der Fälle beobachtet werden, wobei 18% davon schwer ausfielen [118].

Um die Intensität der Nebenwirkungen infolge der Toxizität des Wirkstoffs zu verringern, kann zwischen den Therapieschemata: 4 Wochen on und 2 Wochen off (4:2) bzw. 2 Wochen on und 1 Woche off (2:1) gewählt werden. Für letztgenannte Dosierungsvariante liegen allerdings keine prospektiven Studien vor, weshalb diese im Zulassungstext für Sunitinib derzeit nicht enthalten ist [119].

2.7.2.2.2 Pazopanib

Pazopanib, ein weiterer TKI, hemmt die Isoformen 1, 2 und 3 des VEGF-Rezeptors, PDGF α - und β -Rezeptoren sowie c-KIT [48].

Die Zulassungsstudie wurde bei 435 PatientInnen, die mit und ohne Zytokinen vorbehandelt wurden, durchgeführt. Innerhalb der Studie lag die ORR bei 30% vs. 3% und das PFS bei 9,2 vs. 4,2 Monate unter Pazopanib vs. dem placebo-kontrollierten Vergleichsarm [120]. Kein signifikanter Unterschied konnte im Gesamtüberleben der beiden Kohorten festgestellt werden (22,9 vs. 20,5 Monate).

Eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (53%) und Aspartat-Aminotransferase (AST) (53%), Diarrhoe (52%), Hypertonie (40%) und Veränderungen der Haarfarbe (38%) waren die häufigsten genannten Nebenwirkungen. In jeweils 4% der Fälle wurden die Diarrhoe bzw. die Hypertonie mit Grad 3 oder 4 als schwere Nebenwirkungen klassifiziert. Schwerwiegende ALT-Erhöhungen wurden in 12% der Fälle registriert. Lymphozytopenien traten bei 31% der ProbandInnen auf, in 5% fielen sie dabei erheblich aus [121].

Motzer et al. bewiesen in der COMPARZ-Studie, dass die Wirkung von Pazopanib der von Sunitinib nicht unterlegen und somit als gleichwertig einzustufen ist. Das PFS im Pazopanib-Arm betrug 8,4 und im Sunitinib-Arm 9,5 Monate. Die ORR ergab 31% vs. 25% und das mediane OS konnte mit 28,4 vs. 29,3 Monaten berechnet werden. Darüber hinaus gaben PatientInnen in der Kohorte mit Pazopanib-Therapie ein milderes Nebenwirkungsprofil und eine bessere Lebensqualität an. Schwere Lymphozytopenien traten in 5% der Fälle unter Applikation von Pazopanib und in 15% der Fälle unter Sunitinib auf [76].

Im Rahmen der PISCES-Studie untersuchten Escudier et al. die Präferenz von PatientInnen für eine der beiden Therapiemodalitäten. Dabei zeigte sich, dass 70% der PatientInnen

Pazopanib bevorzugen würden. Als Hauptgründe nannten ProbandInnen wiederum eine bessere Lebensqualität und eine Verringerung der Fatigue-Symptomatik [122].

Während der Therapie mit Pazopanib gilt es zu beachten, dass es zu einer toxischen Schädigung der Leber kommen kann und deshalb regelmäßige Kontrollen der ALT- und Bilirubinspiegel indiziert sind [121].

2.8 Therapiemodifikationen und Verlaufskontrolle beim metastasierten NZK

Nach Beginn einer Systemtherapie wird diese in der Regel bis zu einer dokumentierten Tumorprogression oder nicht mehr tolerierbaren Nebenwirkungen durchgeführt. Um das Ansprechen des Tumors zu dokumentieren, ist eine Verlaufskontrolle mit bildgebender Diagnostik alle 6 bis 12 Wochen indiziert.

Während der Behandlung mit Immunocheckpoint-Inhibitoren kann es in der Anfangsphase der Therapie zu einer vorübergehenden Pseudoprogression der Läsionen kommen. Daher wird die Bildgebung in diesem Fall erst 12 Wochen nach Therapieeinleitung empfohlen [48].

Beim sogenannten „Re-Staging“ werden die Primär- und Sekundärläsionen anhand der RECIST-Kriterien kategorisiert.

Tabelle 9 *Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) Version 1.1 [123]*

Target-Läsionen	
CR	Verschwinden aller Zielläsionen Verkleinerung von pathologischen Lymphknoten < 10 mm
PR	Verringerung der Σ LD um mehr als 30 % im Vergleich zum Basiswert
PD	Vergrößerung der kleinsten, je gemessenen Σ LD um mehr als 20% oder Auftreten von neuen Läsionen
SD / NC	Weder PR noch PD
Non-Target-Läsionen	
CR	Verschwinden aller Non-Target-Läsionen Normalisierung der Tumormarker-Konzentrationen

SD / NC	Persistenz einer oder mehrerer Non-Target-Läsionen und/oder Verbleib der Tumormarker-Konzentrationen über Normlevel
PD	Eindeutige Größenzunahme bestehender Non-Target-Läsionen und/oder Auftreten von neuen Läsionen

ΣLD: Summe der Längsdurchmesser der Zielläsion

CR: Complete response (Komplette Remission)

PR: Partial response (Partielle Remission)

PD: Progressive disease (Progression)

SD / NC: Stable disease / no change (Stabile Erkrankung / unveränderter Verlauf)

3 Material und Methoden

3.1 Studienkohorte und Variablen

Die Kohorte dieser retrospektiven Analyse umfasst 70 PatientInnen mit metastasiertem, klarzelligem NZK, die im Rahmen der Erstlinientherapie Sunitinib oder Pazopanib erhielten. Die in diese Studie eingeschlossenen PatientInnen wurden vom 1. Jänner 2007 bis zum 31. Dezember 2017 an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Onkologie oder an der Universitätsklinik für Urologie der Universitätsklinik Graz behandelt.

Prädeterminierte Einschlusskriterien für ProbandInnen waren: ein Mindestalter von 18 Jahren, die Erkrankung mit einem metastasierten NZK klarzelligem Subtyps und eine Erstlinientherapie mit Sunitinib oder Pazopanib für mindestens vier Wochen. Von den ursprünglich erfassten 119 PatientInnen mussten 49 anhand der vorab definierten Kriterien ausgeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren demnach:

- Eine nicht klarzellige Differenzierung (n=12)
- Eine sarkomatoide Gewebekomponente (n=5)
- Die Behandlung mit einer anderen Erstlinientherapie als Sunitinib oder Pazopanib (z.B. mit IFN- α , m-TOR Inhibitoren, alternativen Tyrosinkinaseinhibitoren oder der Kombinationstherapie von TKI & Gemcitabin; n=20)
- Therapiedauer mit Pazopanib oder Sunitinib kürzer als vier Wochen (n=9)
- Fehlende Labordaten hinsichtlich des gesamten Blutbilds (n=3)

Eine Anpassung der Dosis während der Therapie war erlaubt. Die Erstlinientherapie wurde bis zu einer radiographisch nachgewiesenen Progression oder intolerablem Nebenwirkungsprofil durchgeführt.

Die Patientendaten stammen aus dem elektronischen Krankenaktensystem (MEDOCS) und Ambulanzakten der Klinischen Abteilung für Onkologie. Fehlende oder unvollständige Laborwerte wurden von behandelnden Hausärzten oder Internisten nachgefordert. Ebenso wurden krankenhausintern nicht registrierte Todesdaten bzw. letzte, dokumentierte Patientenkontakte von diesen erfragt.

Die Laborwerte wurden zu den Zeitpunkten 1.) Therapiebeginn inklusive 4 Wochen vor Therapiebeginn; 2.) Vier Wochen (+/- 2 Wochen) nach Therapiebeginn und 3.) im Rahmen der ersten Re-Staginguntersuchung erhoben. Diese fand in der Regel ca. 12 Wochen nach TKI-Einleitung statt.

Die an der Klinischen Abteilung für Onkologie bzw. Universitätsklinik für Urologie erhobenen Blutproben wurden im Routinelabor des Klinischen Instituts für Medizinische und Chemische Labordiagnostik analysiert. Die Auswertung des Blutbilds inkl. Differentialblutbilds erfolgte aus EDTA-Blut mit einem Sysmex Analyzer. Das CRP wurde aus mit Lithium-Heparin versetztem Blutplasma mittels einer automatischen Analysemaschine (Roche diagnostics Cobas 8000®) anhand der Immunturbidimetrie bestimmt.

Das Tumorstaging wurde nach partieller bzw. radikaler Nephrektomie und zusätzlicher histopathologischer Diagnostik nach der TNM-Klassifikation der UICC in der 7. Auflage (Version 2009) vorgenommen. Bei nicht durchgeführter zytoreduktiver Nephrektomie, wurden dafür die CT-Aufnahmen des Initialbefunds ausgewertet. Für die Beurteilung des Differenzierungsgrads wurde das Gradingssystem nach Fuhrman bzw. WHO-ISUP herangezogen. Die Definition der Metastasenlokaliatiion bezieht sich auf Organsysteme wie Lunge, Knochen, Leber oder Hirn. ECOG und Karnofsky Performance Indizes wurden anhand der beschriebenen Klassifikationsmethoden beurteilt (**Tabelle 6**) bzw. aus den Ambulanzakten der Klinischen Abteilung für Onkologie übernommen. Die Erstellung von MSKCC und IMDC-Risikoscores erfolgte nach vorgegebenen Kriterien (**Kapitel 2.6.3.1 und 2.6.3.2**; kursiv gesetzte Werte entsprechen den verwendeten Laborreferenzbereichen).

Vor Erhebung der Daten wurde eine Zustimmung der lokalen Ethikkommission eingeholt (EK-Nummer: 30-118 ex 17/18).

3.2 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Auswertung war die objektive Ansprechrate (ORR) während der Erstlinientherapie, definiert als die Summe aus kompletten Remissionen (CR) oder partiellen Remissionen (PR) anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 (**Tabelle 9**). Für die Beurteilung wurde der beste radiographische Response während der gesamten

Erstlinientherapie herangezogen. Die Responsebeurteilung wurde anhand folgender Kriterien durchgeführt:

- Ist die Response-Kategorie in der internen Dokumentation oder Arztbriefen eindeutig vermerkt worden, wurde diese übernommen.
- Ist die Response-Kategorie in diesen Dokumenten nicht vermerkt worden, wurde auf radiologische Primärbefunde zurückgegriffen: 1.) Ist im radiologischen Befund eine eindeutige Response-Kategorisierung vorhanden gewesen, wurde diese übernommen; 2.) Ist diese im radiologischen Befund nicht eindeutig protokolliert worden, wurde das Tumoransprechen anhand der Größenangaben zur Tumoraläsion rekonstruiert; 3.) In danach noch unklaren Fällen wurden die radiologischen Befunde mit der Diplomarbeit-Kobetreuerin Frau Dr. Jasmin Alija Terzic besprochen.

Als Sekundärendpunkte wurden folgende Variablen festgelegt:

- Das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit vom Tag des Erstlinien-Therapiebeginns bis zum Zeitpunkt des Todes oder dem letzten, dokumentierten Eintrag, an dem der/die Patient/in lebend gesichtet wurde („Zensierung“).
- Das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als die Zeit vom Tag des Erstlinien-Therapiebeginns bis zum Auftreten von einem der folgenden Ereignissen: Tumorprogression oder Zeitpunkt des Todes bzw. Zeitpunkt des letzten, dokumentierten Eintrags, an dem der/die Patient/in lebend gesichtet wurde.

Primärziel der Analyse war die Quantifizierung der Assoziation zwischen einer Lymphozytopenie bei Therapieeinleitung und den primären als auch sekundären Endpunkten.

Sekundärziel der Analyse war die Quantifizierung der Assoziation zwischen primärem Endpunkt und blut-basierten Inflammationsparametern:

- Neutrophilen / Lymphozyten Ratio (Neutrophil / lymphocyte ratio, NLR)
- Thrombozyten / Lymphozyten Ratio (Platelets / lymphocyte ratio, PLR)
- Lymphozyten / Monozyten Ratio (Lymphocyte / monocyte ratio, LMR)
- CRP
- CRP / Albumin-Ratio

3.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Dr. Florian Posch, Msc mit dem Statistikprogramm Stata (Windows Version 15.0, Stata Corp., Houston, TX, USA) durchgeführt.

Überblicksdaten über die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation wurden in Tabellen zusammengefasst. Hierbei wurden kontinuierliche Variablen, wie z.B. das Patientenalter, als Mediane [25. bis 75. Perzentile] dargestellt und kategoriale Variablen, wie z.B. die Anzahl und Verteilung der IMDC Risikoklassifikation, als absolute Frequenzen (%) zusammengefasst. Die Verteilung kontinuierlicher Variablen zwischen zwei Gruppen wurde mittels Wilcoxon's Rank-Sum Tests evaluiert. Die Assoziation zwischen zwei kategorialen Variablen wurden mit χ^2 und Fisher's Exact Tests untersucht. Für den primären Endpunkt (ORR) wurde ein 95% binomial exaktes Konfidenzintervall konstruiert. Das mediane Follow-up wurde mit der Reversen Kaplan-Meier Methode nach Schemper & Smith ermittelt. Für die Analyse der Lymphozytenzahl und Inflammationsmarker als prognostische Variablen wurden diese wie folgt betrachtet:

- Als untransformierte kontinuierliche Variablen
- Als log₂-transformierte Variablen
- Als binär dichotomisierte Variablen, mit der Dichotomisierung anhand eines empirischen Cut-offs jeweils an der 25. oder 75. Perzentile.

Die prognostische Assoziation zwischen der Lymphozytenzahl, den Inflammationsmarkern und dem primären Endpunkt wurde mit einem univariablen logistischen Regressionsmodell evaluiert. Als Ergebnis dessen ergab sich ein Verhältnis der Ansprechquoten (Odds Ratio) anhand der jeweiligen prädiktiven Variable mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert. Diese Analyse wurde auch mit multivariabler Adjustierung für wichtige Prognosefaktoren, wie z.B. der IMDC-Risikoklassifikation, durchgeführt.

Die prognostische Assoziation zwischen der Lymphozytenzahl, den Inflammationsmarkern und den sekundären Endpunkten wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzern, log-rank Tests, und uni- bzw. multivariablen Cox-Modellen visualisiert und quantifiziert.

4 Ergebnisse

- Charakteristika der Studienpopulation:

Insgesamt wurden in diese Kohortenstudie 70 PatientInnen mit metastasiertem NZK eingeschlossen (**Tabelle 10**). Je die Hälfte davon erhielt Sunitinib (n=35, 50%) bzw. Pazopanib (n=35, 50%) in der Erstlinientherapie. Innerhalb des Patientenkollektivs waren 45 (64%) Männer und 25 (36%) Frauen. Das mediane Alter zu Beginn der systemischen Therapie betrug 68 Jahre [25.-75. Perzentile: 59-74 Jahre].

Bei Erstellung der Primärdiagnose hatte der Tumor in mehr als zwei Drittel der Fälle (n=50, 71%) bereits perirenale Strukturen erfasst. Die Tumorgrade konnten zum selben Zeitpunkt mit 10 Personen (15%) für Grad 1, 29 (45%) für Grad 2, 21 (32%) für Grad 3 und 5 (8%) für Grad 4 ermittelt werden. Bei 5 ProbandInnen (7.1%) wurde keine Graduierung erfasst. In 90% der Fälle (n=63) wurde nach Diagnosestellung eine partielle oder radikale Nephrektomie durchgeführt.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns wiesen die Hälfte der PatientInnen 2-3 Metastasenlokalisationen auf. Dreizehn (19%) berichteten vor TKI-Einleitung von einem normalen Aktivitätslevel und keinen Tumorbeschwerden, 24 (34%) hatten leichte Krankheitssymptome und eine minimal verminderte Aktivität. Dreiunddreißig (47%) der Befragten schilderten eine Einschränkung bei körperlicher Aktivität und wurden mit einem ECOG PS ≥ 1 klassifiziert.

In 8.6% (MSKCC) bzw. 4.3% (IMDC) der Fälle konnte keine Risikostratifizierung aufgrund fehlender Kalzium oder LDH-Werte durchgeführt werden.

Die mediane absolute Lymphozytenzahl der Gesamtkohorte lag vor Therapieinitiierung bei 1.6 G/L mit einem unteren Quartil von 1.2 G/L und einem oberen Quartil von 2.0 G/L. Das Histogramm der ALC zeigt eine positiv rechtsschiefe Verteilung (**Abbildung 1**). Korrespondierende Ergebnisse für die NLR, PLR, LMR sowie CRP und CRP/Albumin Ratio sind in **Tabelle 10** dargestellt.

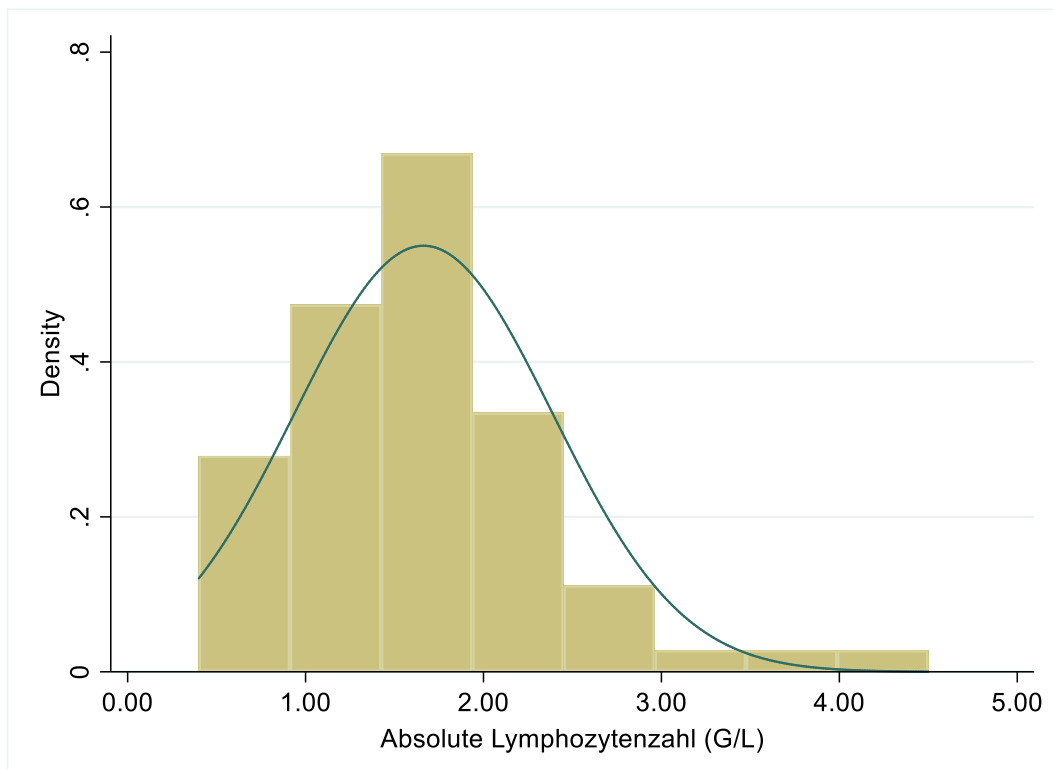


Abbildung 1 Histogramm der absoluten Lymphozytenzahl (G/L)

- Vergleich der Charakteristika zwischen PatientInnen mit und ohne Lymphozytopenie:

Neunzehn PatientInnen hatten eine ALC \leq des ersten Quartils (Q1, definiert als „Lymphozytopenie“) und 51 PatientInnen eine ALC $>$ Q1. Die Parameter Alter, Performance Indizes, Therapiemodalität, Tumorstadien und –grade waren zwischen beiden Studiengruppen ähnlich verteilt (**Tabelle 10**). PatientInnen mit Lymphozytopenie hatten höhere mediane CRP-Werte als nicht-lymphozytopenie PatientInnen (32 vs. 13 mg/dL), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0.14$). Wie zu erwarten, hatten lymphozytopenie PatientInnen signifikant höhere NLR und PLR Werte bzw. signifikant niedrigere LMR Werte (**Tabelle 10**).

Tabelle 10 *Baseline Charakteristika*

Variablen	n (% fehlend)	Gesamt (n = 70)	Lymphozyten ≤ Q1 (n=19)	Lymphozyten > Q1 (n=51)	p
Demographische Charakteristika					
Alter	70 (0.0%)	68 [59–74]	69 [65-75]	67 [58-71]	0.12
Männliches Geschlecht	70 (0.0%)	45 (64%)	14 (74%)	5 (26%)	0.32
BMI	70 (0.0%)	25.4 [23.3-29.7]	24.9 [23.1-30.1]	25.6 [23.3-29.7]	0.67
ECOG PS ≥ 1	70 (0.0%)	33 (47%)	10 (53%)	9 (47%)	0.57
KPI	70 (0.0%)	/	/	/	0.68
100%	/	13 (19%)	2 (11%)	11 (22%)	/
90%	/	24 (34%)	7 (37%)	17 (33%)	/
80%	/	25 (36%)	7 (37%)	18 (35%)	/
< 80%	/	8 (11%)	3 (16%)	5 (10%)	/
Therapiemodalität	70 (0.0%)	/	/	/	0.79
Sunitinib	/	35 (50%)	9 (47%)	26 (51%)	/
Pazopanib	/	35 (50%)	10 (53%)	25 (49%)	/

Klinisch-pathologische Variablen					
TNM T	70 (0.0%)	/	/	/	0.80
T1-T2	/	20 (29%)	5 (26%)	15 (29%)	/
T3-T4	/	50 (71%)	14 (74%)	36 (71%)	/
Fuhrman Tumorgrad	65 (7.1%)	/	/	/	0.85
G1	/	10 (15%)	2 (12%)	8 (17%)	/
G2	/	29 (45%)	7 (41%)	22 (46%)	/
G3	/	21 (32%)	6 (35%)	15 (31%)	/
G4	/	5 (8%)	2 (12%)	3 (6%)	/
Metastasenlokalisation	70 (0.0%)	3 [2-3]	3 [2-3]	2 [2-3]	0.55
Nephrektomie	70 (0.0%)	63 (90%)	16 (84%)	47 (92%)	0.38
MSKCC Risikoscore	64 (8.6%)	/	/	/	0.55
Favourable	/	17 (27%)	5 (28%)	12 (26%)	/
Intermediate	/	40 (63%)	10 (56%)	30 (65%)	/
High	/	7 (11%)	3 (17%)	4 (9%)	/
IMDC Risikoscore	67 (4.3%)	/	/	/	0.63
Favourable	/	17 (25%)	4 (21%)	13 (27%)	/
Intermediate	/	35 (52%)	12 (63%)	23 (48%)	/
Poor	/	15 (22%)	3 (16%)	12 (25%)	/

Labormarker						
Lymphozytenzahl (G/L)	70 (0.0%)	1.6 [1.2-2.0]	0.9 [0.7-1.2]	1.7 [1.5-2.3]	<0.0001	
NLR	70 (0.0%)	3.4 [2.3-4.9]	6.1 [4.0-10.0]	2.9 [2.1-4.0]	<0.0001	
PLR	70 (0.0%)	182 [125-260]	260 [215-448]	149 [116-237]	0.0002	
LMR	69 (1.4%)	2.6 [1.6-3.8]	1.4 [1.0-4.0]	3.0 [2.1-3.8]	0.01	
CRP (mg/dL)	69 (1.4%)	18.2 [4.9-48.7]	31.7 [8.5-64.6]	12.7 [3.5-42.7]	0.14	
CRP/Albumin Ratio	44 (37%)	5.6 [0.9-15.7]	8.5 [1.9-15.8]	4.1 [0.8-9.9]	0.28	

- Prospektive Analyse – Klinische Endpunkte:

Hinsichtlich des primären Endpunktes lag die ORR in der Gesamtkohorte bei 46% (95%CI: 35-59). Diese setzte sich aus 6 Komplettremissionen (9%) und 26 partiellen Remissionen (37%) zusammen (**Tabelle 11**). Innerhalb der 22 PatientInnen mit stabiler Erkrankung (SD) konnte eine weitere Differenzierung in 7 minimale Remissionen (Minor responses, MR; 10%) und 15 mit unverändertem Verlauf (NC, 21%) getroffen werden. Vierzehn PatientInnen (20%) waren unter TKI-Therapie primär progredient. In zwei Fällen (3%) wurde keine Re-Staginguntersuchung durchgeführt.

Mediane PFS- (**Abbildung 2**) und OS- (**Abbildung 3**) Intervalle wurden auf 9.1 und 28.4 Monate geschätzt (**Tabelle 11**).

Tabelle 11 Responsebeurteilung, medianes PFS und medianes OS der gesamten Studienpopulation

Behandlungsdaten	Ergebnis
Best response	/
CR	6 (9%)
PR	26 (37%)
MR	7 (10%)
NC	15 (21%)
PD	14 (20%)
Not assessed	2 (3%)
Objektive Ansprechrate (ORR)	46% (95%CI: 35-59)
Medianes PFS in Monaten	9.1 (95%CI: 7.2-13.2)
Medianes OS in Monaten	28.4 (95%CI: 21.0-43.7)

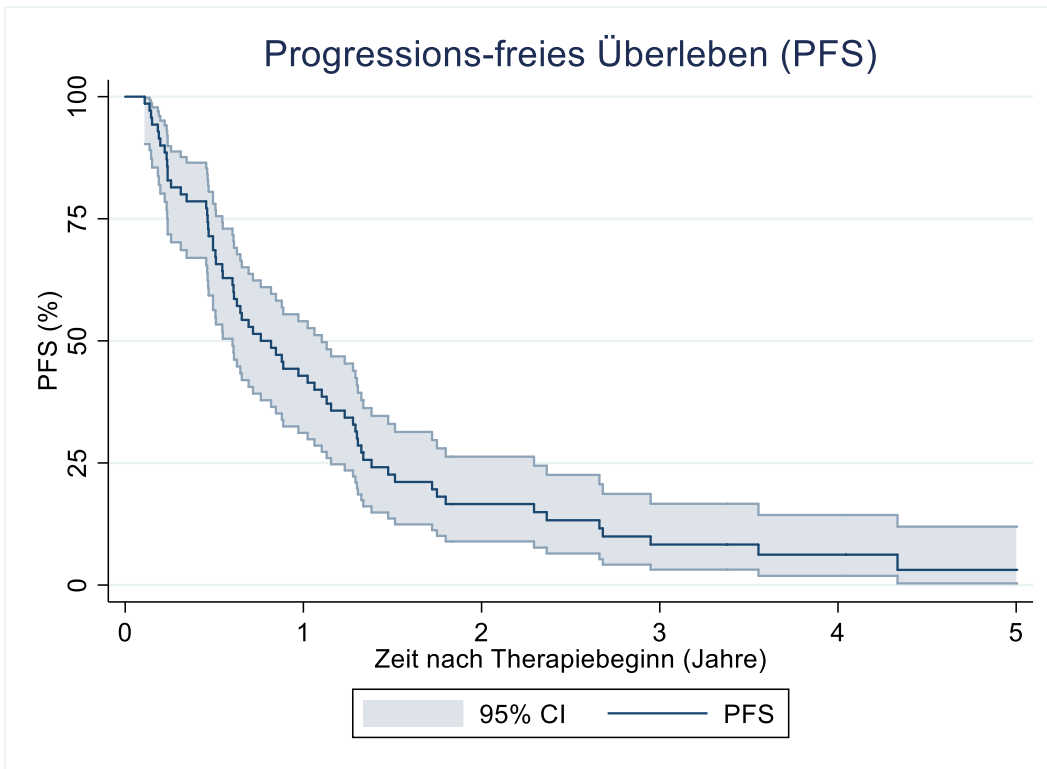


Abbildung 2 Progressionsfreies Überleben der Studienpopulation mit Kaplan-Meier-Schätzer (blaue Linie) und 95% Konfidenzband (graues Band).

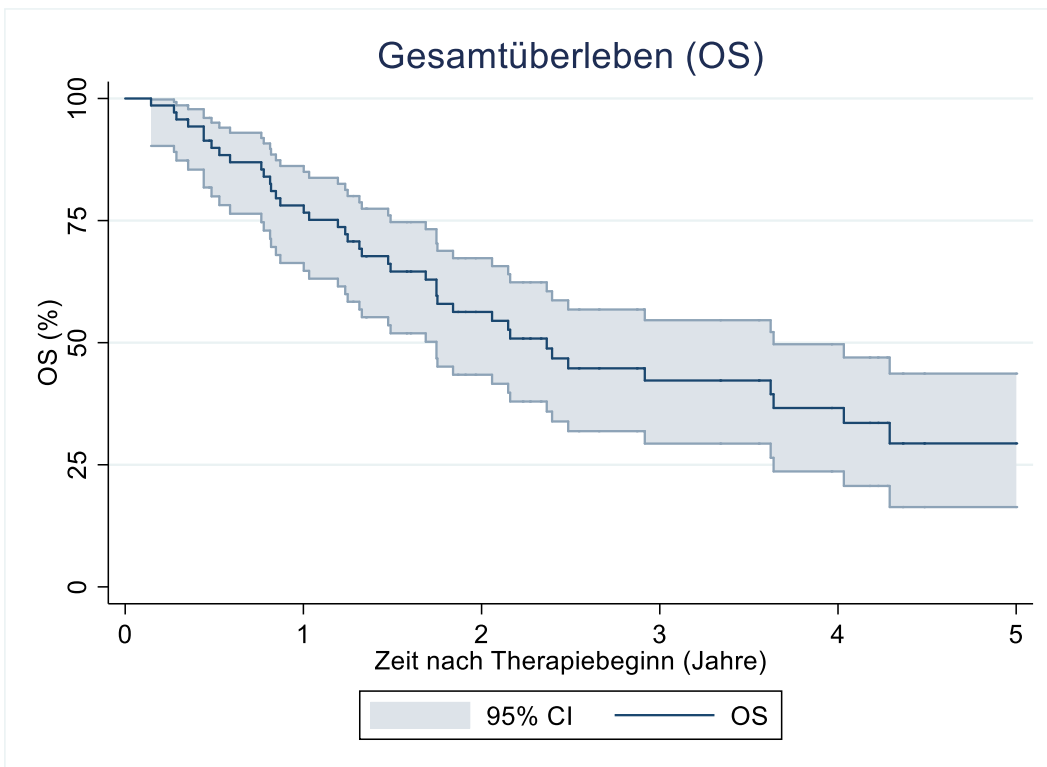


Abbildung 3 Gesamtüberleben der Studienpopulation mit Kaplan-Meier-Schätzer (blaue Linie) und 95% Konfidenzband (graues Band).

- Prospektive Analyse – Primärer Endpunkt:

Bei nicht-lymphozytopenen PatientInnen (i.e. mit einer Lymphozytenzahl > Q1) zeigte sich eine ORR von 53% (95%CI: 38-67). Im Vergleich dazu wurde bei lymphozytopenen PatientInnen (i.e. mit einer Lymphozytenzahl ≤ Q1, Cut-off: ≤ 1.2 G/L) eine signifikant niedrigere ORR von 26% ermittelt (95%CI: 9-51) (**Tabelle 12**). Für den Vergleich der objektiven Ansprechraten zwischen lymphozytopenen und nicht-lymphozytopenen PatientInnen wurde ein p-Wert von 0.047 berechnet. **Abbildung 4** stellt das Verhältnis der ORR zwischen den beiden Kohorten graphisch dar.

In einer univariablen logistischen Regression war die Lymphozytopenie mit einer 68% niedrigeren Quote für Ansprechen assoziiert (Odds Ratio (OR)=0.32, 95%CI: 0.10-1.01, p=0.052). Andere in der univariablen Analyse inkludierten prädiktiven Variablen für den primären Endpunkt sind in **Tabelle 13** beschrieben.

Die Assoziation zwischen Lymphozytopenie und niedrigerer Ansprechraten blieb auch nach multivariabler Adjustierung für andere prognostische Faktoren wie z.B. dem ECOG Performance Status und dem IMDC-Risikoscore bestehen (Adjustierte Odds Ratio=0.29, 95%CI: 0.09-1.00, p=0.049, **Tabelle 14**).

In der direkten Modellierung der Ansprechraten war die Lymphozytopenie mit einer 27% niedrigeren Ansprechraten (95%CI: 3-51%, p=0.03) assoziiert.

Tabelle 12 Vergleich der ORR, medianem PFS und medianem OS zwischen lymphozytopenen und nicht-lymphozytopenen PatientInnen

Behandlungsdaten	Lymphozyten ≤ Q1 (n=19)	Lymphozyten > Q1 (n=51)	p
Objektive Ansprechraten (ORR)	26% (95%CI: 9-51)	53% (95%CI: 38-67)	0.047
Medianes PFS in Monaten	11.7 (95%CI: 6.5-15.6)	9.1 (95%CI: 5.9-13.9)	0.29
Medianes OS in Monaten	25.9 (95%CI: 12.0-43.7)	28.4 (95%CI: 21.0-51.9)	0.45

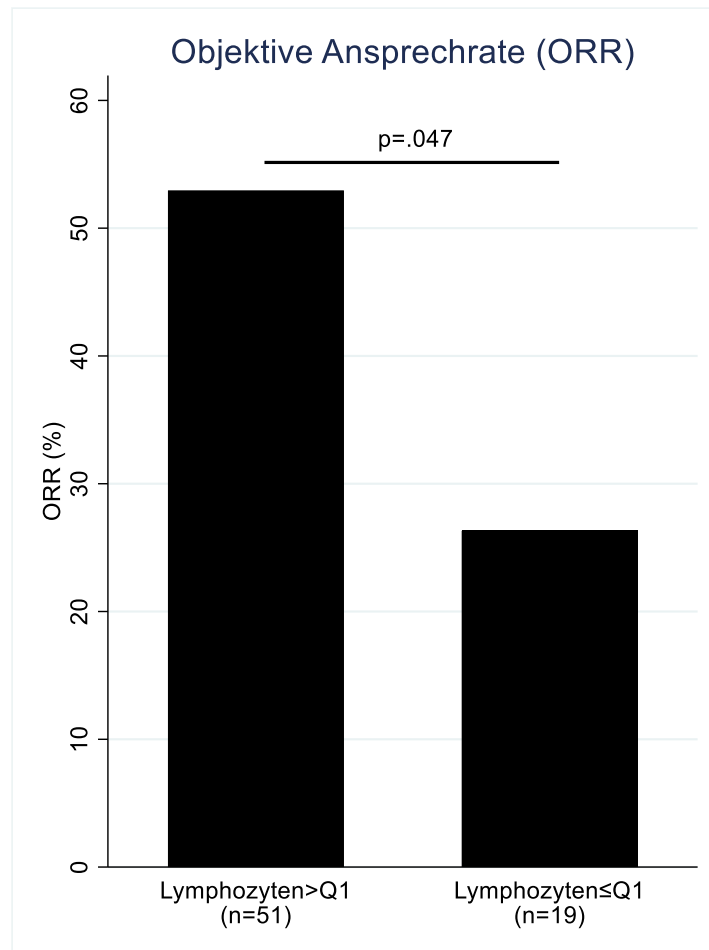


Abbildung 4 Objektive Ansprechrate anhand der absoluten Lymphozytenzahl bei Therapieeinleitung. Abkürzungen: ORR – Objektive Ansprechrate, Q1 – 25. Perzentile der Lymphozytenverteilung (i.e. Q1, Cut-off: 1.2 G/L)

- Prospektive Analyse – Sekundäre Endpunkte:

Bezüglich medianem PFS und OS in Monaten konnte zwischen lymphozytopenen und nicht-lymphozytopenen PatientInnen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (**Tabelle 12**).

Mit 11.7 Monaten (95%CI: 6.5-15.6) zu 9.1 Monaten (95%CI: 5.9-13.9) zeigte sich sogar ein numerisch längeres medianes PFS in der lymphozytopenen Kohorte im Vergleich zur nicht-lymphozytopenen Kohorte (p=0.29). Bei Betrachtung der PFS-Verläufe über den gesamten Beobachtungszeitraum, relativierte sich dieser Aspekt und es ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Subkohorten (**Abbildung 5**). In der Gruppe der 19

lymphozytopenen PatientInnen waren alle binnen zwei Jahren progredient oder verstarben, während bei nicht-lymphozytopenen Patienten (n=51) durchaus längere Intervalle ohne Progression oder Tod zu beobachten waren.

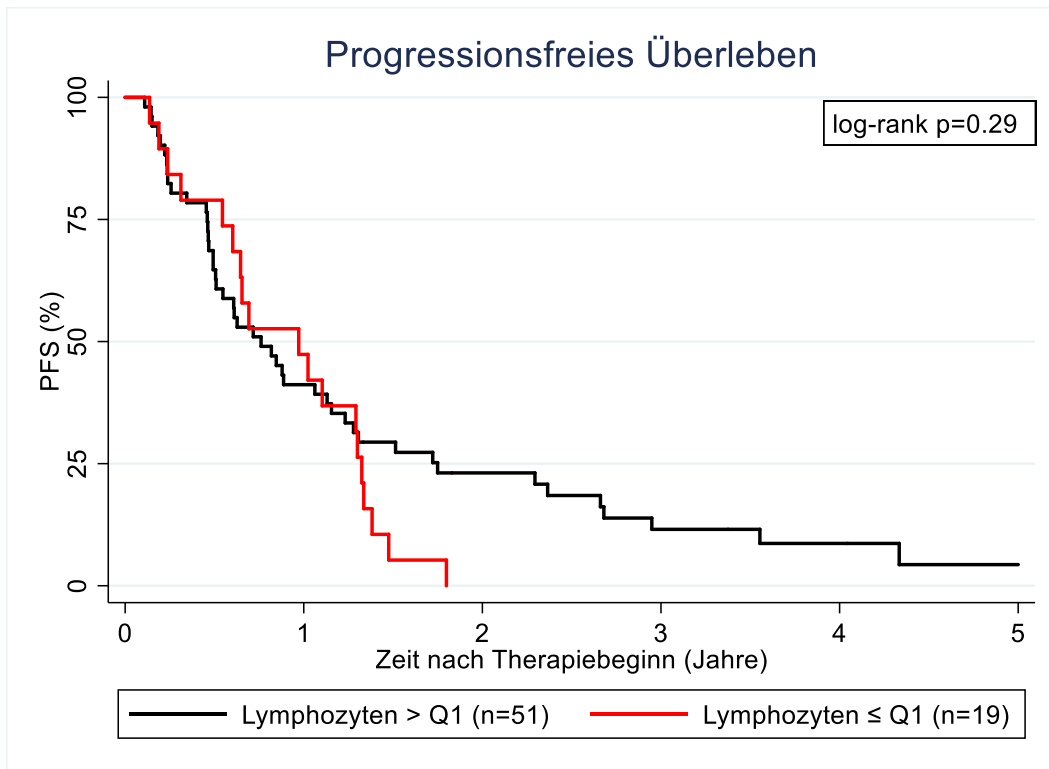


Abbildung 5 Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen lymphozytopenen (rote Linie) und nicht-lymphozytopenen (schwarze Linie) PatientInnen mit Kaplan-Meier-Schätzer.

Das mediane OS lymphozytopenen ProbandInnen lag mit 25.9 Monaten (95%CI: 12.0-43.7) vs. 28.4 Monaten (95%CI: 21.0-51.9) unter dem von nicht-lymphozytopenen ProbandInnen. Dieser Unterschied wies keine statistische Signifikanz auf ($p=0.45$). Im Langzeitverlauf konnte jedoch eine diskrete Tendenz für ein schlechteres OS bei primär lymphozytopenen PatientInnen beobachtet werden (**Abbildung 6**).

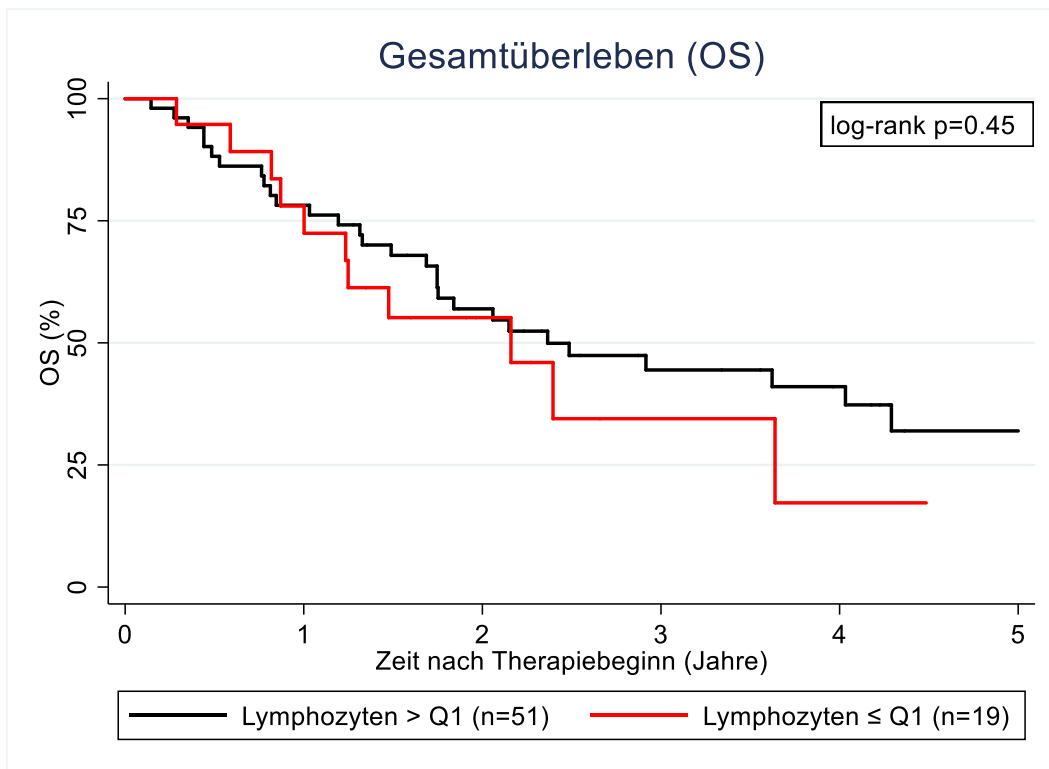


Abbildung 6 Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen lymphozytopenen (rote Linie) und nicht-lymphozytopenen (schwarze Linie) PatientInnen mit Kaplan-Meier-Schätzer.

- Prospektive Analyse – Nebenzielparame-ter:

Innerhalb der univariablen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine CRP-Konzentration über der 75. Perzentile (i.e. CRP > dem 3. Quartil, Q3) mit einer schlechteren objektiven Ansprechrate korreliert (**Tabelle 13**). Der Cut-off-Wert konnte dabei mit 48.7 mg/dL berechnet werden (p=0.005). In der Kohorte mit CRP-Konzentration ≤ Q3 (n=52) konnte eine ORR von 56% (95%CI: 41-70) ermittelt werden. Demgegenüber lag die ORR in der Kohorte mit CRP-Konzentration > Q3 (n=17) bei 12% (95%CI: 1-36). **Abbildung 7** veranschaulicht den Unterschied der objektiven Ansprechraten innerhalb der beiden Subgruppen.

Zwischen der absoluten Neutrophilenzahl (ANC), der Thrombozytenzahl und der Monozytenzahl konnte in Bezug auf die ORR kein signifikanter Konnex ermittelt werden (**Tabelle 13**). Die NLR, PLR, LMR sowie CRP/Albumin Ratio korrelierten ebenso nicht mit der Ansprechrate in univariablen Analysen.

Tabelle 13 *Univariable Prädiktoren der objektiven Ansprechrate – Logistische Regressionsmodelle*

Variable	Univariable Odds Ratio (OR)	95%CI	p
Demographische Charakteristika			
Alter (per 5 Jahre Steigerung)	0.90	0.72-1.12	0.338
Männliches Geschlecht	1.17	0.44-3.11	0.758
BMI (per 5 kg/m ² Steigerung)	1.18	0.73-1.92	0.504
ECOG PS \geq 1	0.74	0.29-1.88	0.524
Karnofsky Index < 80%	0.66	0.15-3.00	0.591
Therapiemodalität			
Pazopanib	0.94	0.37-2.39	0.899
Klinisch-pathologische Variablen			
T3-T4 bei Primärdiagnose	0.94	0.34-2.60	0.901
G3-G4 bei Primärdiagnose	0.46	0.17-1.27	0.133
Metastasenbefall (per 1 Organbefall Steigerung)	0.79	0.48-1.29	0.340
Nephrektomie	6.00	0.68-52.71	0.106
MSKCC Risikoscore	/	/	/
Favourable	Ref.	Ref.	Ref.
Intermediate	1.43	0.45-4.50	0.542
High	0.57	0.09-3.83	0.564
IMDC Risikoscore	/	/	/
Favourable	Ref.	Ref.	Ref.
Intermediate	1.51	0.47-4.88	0.489
Poor	0.52	0.12-2.32	0.391
Laborparameter			
ALC (per 1G/L Steigerung)	1.53	0.77-3.02	0.224
ALC (per Verdopplung)	1.77	0.81-3.86	0.152

Lymphozytopenie (i.e. ALC \leq 1.2 G/L)	0.32	0.10-1.01	0.052
Neutrophilenzahl (per 1G/L Steigerung)	0.90	0.73-1.11	0.343
NLR (per 1 Einheit Steigerung)	0.82	0.67-1.01	0.059
Thrombozytenzahl (per 100G/L Steigerung)	1.01	0.72-1.42	0.953
PLR (per 100 Einheiten Steigerung)	0.81	0.56-1.18	0.274
Monozytenzahl (per 1G/L Steigerung)	0.47	0.08-2.91	0.417
LMR (per 1 Einheit Steigerung)	0.83	0.64-1.07	0.148
CRP (per Verdopplung)	0.82	0.66-1.02	0.069
CRP erhöht (i.e. $>$ Q3, Cut-off: 48.7 mg/dL)	0.11	0.02-0.51	0.005
Albumin (per 1g/dL Steigerung)	1.66	0.53-5.22	0.386
CRP/Albumin Ratio (per Verdoppelung)	0.86	0.68-1.10	0.239

Tabelle 14 Multivariable Prädiktoren der objektiven Ansprechrates

Variable	Multivariable Odds Ratio (OR)	95%CI	p
Lymphozytopenie (i.e. ALC \leq 1.2 G/L)	0.29	0.09-1.00	0.049
ECOG \geq 1	1.07	0.35-3.29	0.909
Metastasenbefall (per 1 Organbefall Steigerung)	0.94	0.55-1.62	0.823
IMDC Risikoscore	/	/	/
Favourable	Ref.	Ref.	Ref.
Intermediate	1.72	0.46-6.42	0.419
Poor	0.48	0.09-2.48	0.381
Therapiemodalität	/	/	/
Sunitinib	Ref.	Ref.	Ref.
Pazopanib	1.03	0.36-2.96	0.952

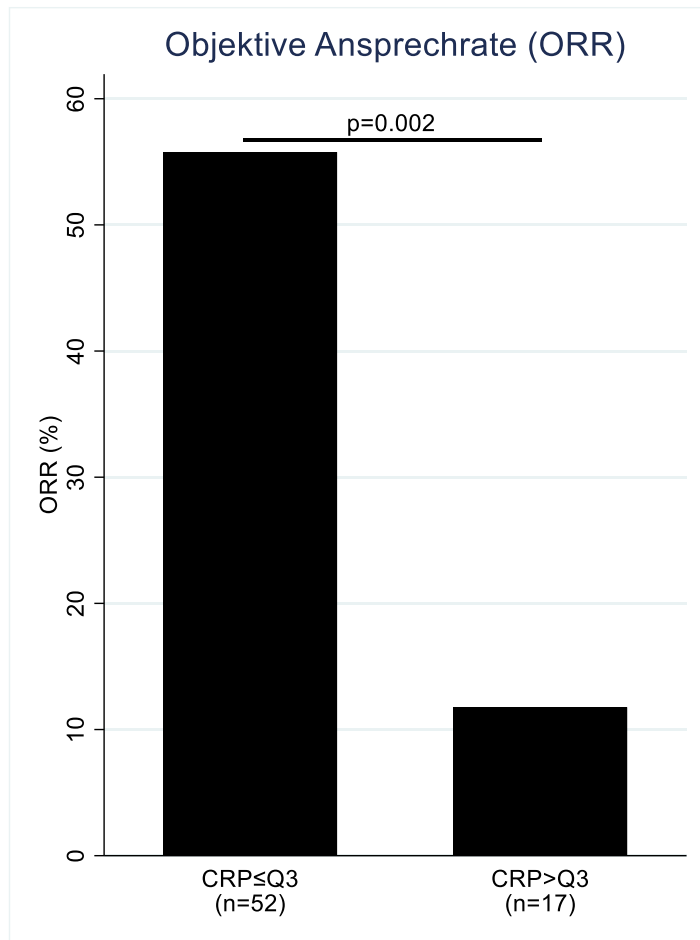


Abbildung 7 Objektive Ansprechrate anhand der CRP Konzentration bei Therapieeinleitung.
Abkürzungen: CRP – C-reaktives Protein, ORR – Objektive Ansprechrate, Q3 - 75. Perzentile der CRP-Verteilung (i.e. Q3, Cut-off: 48.7 mg/dL)

5 Diskussion

- Zusammenfassung der Ergebnisse:

Ziel unserer Studie war in erster Linie die Evaluation der Lymphozytopenie als prognostischer Marker für die objektive Ansprechrate (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) bei PatientInnen mit metastasiertem NZK, die mit den Anti-VEGF-Inhibitoren Sunitinib oder Pazopanib behandelt wurden. Sekundärziele beinhalteten die Quantifizierung der Assoziation zwischen weiteren inflammatorischen Labormarkern und der ORR.

Im Wesentlichen zeigte sich bei der Datenanalyse, dass eine $ALC \leq 1.2$ G/L für eine schlechtere objektive Ansprechrate prädisponiert. Lymphozytopenie PatientInnen mit einer $ALC \leq 1.2$ G/L hatten mit 26% eine um die Hälfte schlechtere ORR, wie nicht-lymphozytopenie PatientInnen, deren ORR bei 53% lag ($p=0.047$) (**Abbildung 4**).

Für das mediane PFS und OS konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Im Langzeitverlauf zeigte sich aber, dass primär nicht-lymphozytopenie PatientInnen längere Intervalle progressionsfrei lebten, wohingegen alle lymphozytopenen PatientInnen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapieeinleitung eine Tumorprogression aufwiesen oder verstarben (**Abbildung 5**). Des Weiteren konnte eine schwache Tendenz in Richtung schlechterem OS in der primär lymphozytopenen Gruppe abgeleitet werden (**Abbildung 6**).

Im Rahmen der Analyse der Nebenzielparameter wurde ein Konnex zwischen initial erhöhten CRP-Werten > 48.7 mg/dL und einem schlechteren Therapieansprechen festgestellt ($p=0.002$) (**Abbildung 7**). Dieser Zusammenhang wurde in unserer retrospektiven Datenanalyse nach Studium der bisher publizierten Daten zum ersten Mal beschrieben. Für die NLR, PLR, LMR und CRP / Albumin Ratio ergaben sich in Bezug auf die ORR keine relevanten Einflüsse.

- Lymphozytopenie – Konsequenz & Vergleich:

Schwelende Entzündungsprozesse und ein supprimiertes Immunsystem spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und Progression von Neoplasien. Peritumoral vorkommende Immunzellen und Entzündungsmediatoren, wie Zytokine und Chemokine, bilden in der Mikroumgebung des Tumors ein permanentes inflammatorisches Milieu. Dieses unterstützt die Proliferation und das Überleben maligner Zellen, fördert die Angiogenese und Metastasierung und verhindert eine adäquate Immunantwort [124]. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass veränderte immunologische Prozesse auch innerhalb der Pathogenese des NZKs beteiligt sind. Dies spiegelt sich zum einen in der vormaligen Erstlinientherapie des metastasierten NZKs mittels unspezifischer Immuntherapie durch IFN- α bzw. IL-2 wieder [75]. Zum anderen konnten bislang zahlreiche, prognostisch relevante Biomarker ermittelt werden, die auf einen pro-inflammatorischen, dysfunktionalen Immunstatus zurückführen lassen [79].

Die Lymphozytopenie gilt im Allgemeinen als Indikator für eine eingeschränkte adaptive Immunität. So konnte eine Lymphozyten-Defizienz bereits bei anderen Tumorarten, wie Non-Hodgkin Lymphomen, metastasierten Weichteilsarkomen oder dem metastasierten Mammakarzinom, als prognostischer Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben identifiziert werden [125, 126].

Saroha et al. untersuchten diese Fragestellung in einer 430 PatientInnen umfassenden Studie und konnten zeigen, dass beim nicht-metastasierten klarzelligen NZK eine Lymphozytopenie, definiert als ALC < 1.3 G/L, ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres OS darstellt. In univariabler Analyse mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Lymphozytopenie vs. keine Lymphozytopenie konnte eine Hazard Ratio (HR) von 2.27 ermittelt werden (95% CI: 1.52-3.38, $p < 0.0001$). Zusätzlich zeigte eine erniedrigte ALC eine starke Korrelation mit anderen pathologischen Faktoren, wie z.B. höherem TNM-Staging ($p < 0.0001$) oder höherem Tumorgrad ($p = 0.009$) [127].

Den Ergebnissen folgend, führte die Arbeitsgruppe eine weitere Studie in einer Kohorte mit 192 PatientInnen mit papillärem NZK durch und kam zu äquivalenten Resultaten. Die Lymphozytopenie, abermals definiert als ALC < 1.3 G/L, konnte dabei als statistisch signifikanter, unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Gesamtüberleben identifiziert werden (HR= 2.28, 95% CI: 1.21–4.28, $p = 0.011$) [128].

- Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs):

In der gegenwärtigen Studie wurde die ALC im peripheren Blut gemessen. Insofern bleibt es im Unklaren, ob die Anzahl an peripheren Lymphozyten mit der Anzahl an Tumor-infiltrierenden Lymphozyten korreliert. Ein mögliches Folgeprojekt könnte dementsprechend eine Untersuchung der Lymphozyteninfiltration in Formalin-fixierten Paraffin-eingebetteten (FFPE) Tumorpräparaten beinhalten. Dabei könnte die Frage geklärt werden, ob es eine Korrelation zwischen peripherer ALC und der Anzahl an TILs im Tumorgewebe gibt.

Tumor-infiltrierende Lymphozyten gelten gemeinhin als Manifestation einer immunologischen Anti-Tumor-Reaktion [79, 129]. Bei anderen soliden Tumorarten konnte die Anwesenheit von TILs im Tumorgewebe mit einer besseren Prognose assoziiert werden [130]. Beim NZK scheint dieser Zusammenhang allerdings nicht gegeben zu sein, weshalb ihre Rolle Gegenstand aktueller Untersuchungen ist. Studien zeigen, dass eine hohe Dichte an TILs mit einem schlechteren klinischen Outcome einhergeht [129, 131, 132]. Weiters konnte beim NZK ein positiver Konnex zwischen erhöhter Zahl von TILs und höheren Tumorstadien bzw. -graden festgehalten werden [133, 134].

- Lymphozyten-Subgruppen:

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Lymphozytopenie mit einem signifikant schlechteren Therapieansprechen korreliert. Nicht durchgeführt wurde eine flowzytometrische Analyse zur Bestimmung der unterschiedlichen Lymphozyten-Subsets. Dies wäre insofern interessant, da die Subgruppenpopulationen möglicherweise eine unterschiedliche prognostische Bedeutung haben könnten.

T-Lymphozyten werden im Knochenmark gebildet und reifen im Thymus zu naiven T-Zellen heran. Sie können anhand der Expression ihrer Rezeptorproteine in CD4⁺- und CD8⁺-T-Effektorzellen unterteilt werden. Basierend auf der jeweiligen Zytokinproduktion können CD4⁺-T-Zellen wiederum in T-Helferzellen Typ 1 (Th1) und T-Helferzellen Typ 2 (Th2) klassifiziert werden. Th1-Zellen produzieren nach Antigenpräsentation die Zytokine Interferon- γ (IFN- γ) und Interleukin 2 (IL-2) und fördern die Entstehung von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen. Die Ausbildung dieser Th1-medierten Immunantwort ist wichtig für eine effektive Anti-Tumor-Immunität. Im Gegensatz dazu produzieren Th2-Zellen die Zytokine Interleukin 4 (IL-4) und Interleukin 10 (IL-10) und aktivieren durch Stimulation

von B-Lymphozyten die spezifische, humorale Immunabwehr. Ein hoher Anteil an Th2-assoziierten Zytokinen wirkt sich durch inhibitorische Effekte nachteilig auf das Immunsystem aus [2, 135]. Th1- und Th2-Zellen unterliegen einer gegenseitigen Regulation. Das von den Th1-Zellen gebildete IFN- γ hemmt die Proliferation von Th2-Zellen. Th2-Zellen hemmen über IL-4 und IL-10 die Sekretion von Interleukin 12 (IL-12), das wiederum essentiell für die Differenzierung von Th1-Zellen ist [2, 135]. Eine Th1/Th2 Ratio zugunsten der Typ 1 CD4⁺-Zellen ist deshalb wichtig für den immunologischen Status von NZK-PatientInnen [136, 137].

Onishi et al. haben herausgefunden, dass bei PatientInnen mit metastasiertem NZK die Th1/Th2 Ratio im Vergleich zu gesunden ProbandInnen signifikant erniedrigt ist. Den Ergebnissen zufolge blieb der prozentuale Anteil an IFN- γ produzierenden Th1-Zellen konstant, wohingegen der Anteil an IL-4 produzierenden Th2-Zellen signifikant zunahm. Insofern kann durch die Verschiebung der Th1 Zytokin-Immunantwort hin zu einer dominierenden Th2-Zytokin-Immunantwort auf einen dysfunktionellen Immunstatus geschlossen werden [137]. Finke et al. untersuchten die Auswirkung von Sunitinib auf die Th1- und Th2-bedingte Zytokinausschüttung. Dabei beobachteten sie, dass PatientInnen unter Sunitinib eine verbesserte Typ-1 Zytokin Immunantwort und eine verminderte Typ-2 Expression aufwiesen [136]. Kobayashi et al. versuchten das Ergebnis in ihrer Studie zu reproduzieren, konnten unter Sunitinib-Therapie aber keine Veränderung des Anteils an Th2-Zellen feststellen [2].

- Regulatorische T-Zellen (Treg):

Regulatorische T-Zellen sind eine weitere, hochspezialisierte Untergruppe von CD4⁺ T-Effektorzellen. Ihre Hauptfunktion besteht darin, die restlichen T-Zell-Subtypen zu regulieren und überschießende Immunreaktionen zu unterdrücken [138]. Zunehmende Belege deuten darauf hin, dass regulatorische T-Zellen die körpereigene Immunosurveillance gegen Tumorzellen, sowie die Bildung einer effektiven Anti-Tumor-Immunität beeinträchtigen [138, 139]. So konnte bei mehreren fortgeschrittenen Tumorerkrankungen eine Zunahme von Treg-Zellen im peripheren Blut und in der Mikroumgebung des Tumors festgestellt werden [140–142]. Siddiqui et al. kamen bei der Untersuchung von NZK-PatientInnen zu vergleichbaren Ergebnissen. Wurden in Gewebeproben $\geq 10\%$ infiltrierende Treg-Zellen gefunden, konnten dies mit einem höheren TNM-Stadium, zunehmender Tumorgröße und dem Auftreten einer koagulativen

Tumornekrose assoziiert werden. Darüber hinaus konnte das Vorkommen von Treg-Zellen mit einem signifikant schlechteren krebsspezifischen Überleben in Verbindung gebracht werden [79, 143]. Eine weiterführende Studie kam zu dem Ergebnis, dass hohe peritumorale Treg-Vorkommen mit einer schlechteren Gesamtüberlebensrate korrelieren [144].

- Vergleich der Studienkohorte:

Die primären und sekundären Endpunkte unserer Studie decken sich vielfach mit in anderen Studien errechneten Daten. Konnten wir in der gesamten Kohorte ein medianes OS von 28.4 Monaten (95% CI: 21.0-43.7) und ein medianes PFS von 9.1 Monaten (95% CI: 7.2-13.2) ermitteln, ist dies direkt vergleichbar mit den in der COMPARZ-Studie identifizierten Werten. Diese ist mit 1110 eingeschlossenen ProbandInnen eine der größten Studien, mit den Vergleichskohorten Sunitinib und Pazopanib [76]. Motzer et al. beschrieben ein medianes OS von 29.3 Monaten in der Sunitinib-Kohorte (95% CI: 25.3-32.5) und ein medianes OS von 28.4 Monaten in der Pazopanib-Kohorte (95% CI: 26.2-35.6). Uniform verhält es sich mit dem medianen PFS. Im Sunitinib-Arm konnte das mediane PFS mit 9.5 Monaten (95% CI: 8.3-11.1) und im Pazopanib-Arm mit 8.4 Monaten (95% CI: 8.3-10.9) bestimmt werden. Bezüglich der ORR war unser Ergebnis mit 46% höher, als in erwähnter Vergleichsstudie (95% CI: 35-59). Dort lag die ORR für Sunitinib bei 31% und für Pazopanib bei 25% (p=0.03) [76].

Des Weiteren spiegelt die in unserer Kohorte vorliegende Geschlechterverteilung von 64% Männer und 36% Frauen relativ genau die epidemiologischen Verhältnisse wider.

- Limitationen:

Zu den Limitationen der vorliegenden Studie zählen unter anderem die relativ kleine Studienpopulation, sowie eine fehlende externe Validierung. In einem Folgeprojekt mit den Universitätskliniken Innsbruck und Linz, soll das Patientenkollektiv multizentrisch erweitert und die statistische Power erhöht werden. Weitere Limitationen ergeben sich aus der Beschaffenheit der retrospektiven Datenerhebung. Demgemäß lagen bestimmte Variablen nur fragmentarisch vor. Seitens der Universitätsklinik für Urologie mussten zahlreiche PatientInnen von der Studie ausgeschlossen werden, da Laborbefunde bei Therapiebeginn von auswärtigen Einrichtungen verlangt und nicht zur Gänze dokumentiert wurden. Nachgeforderte Labore von Hausärzten wurden anhand unterschiedlicher Zählautomaten

ausgewertet und wiesen zum Teil abweichende Laborreferenzbereiche auf. Ferner wurden Tumorbehandlungen und die Auswertung klinisch-pathologischer Parameter an mehreren Krankenhauseinrichtungen in der Steiermark und Wien durchgeführt. Daraus ergibt sich unmittelbar die Involvierung unterschiedlicher, behandelnder Ärzte. Ein gewisser Unschärfegrad der Daten ist im Rahmen eines individuellen Interpretationsspielraumes deshalb zu erwarten.

6 Ausblick

Bei einer erweiterten Datenanalyse und Vergrößerung der vorliegenden Kohorte um 28 PatientInnen, die an der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Innsbruck behandelt wurden, konnten bemerkenswerte zusätzliche Forschungsergebnisse generiert werden.

Es zeigte sich, dass eine prätherapeutische Lymphozytopenie (i.e. ALC < 1.2 G/L) innerhalb der Therapielinien mit Sunitinib (n=51) bzw. Pazopanib (n=47) unterschiedliche Auswirkungen auf die ORR hatte (**Abbildung 8**).

Primär lymphozytopen PatientInnen, die mit Sunitinib behandelt wurden, hatten mit 18% eine signifikant schlechtere ORR als nicht-lymphozytopen PatientInnen, die eine ORR von 53% aufwiesen (p=0.04). Im Gegensatz dazu konnte in der Studiengruppe, die Pazopanib in der Erstlinie erhielt, keine signifikante Korrelation zwischen lymphozytopenen (ORR=27%) und nicht-lymphozytopenen (ORR= 50%) PatientInnen festgestellt werden (p=0.19). In einer statistischen Interaktion zwischen den Kohorten Sunitinib bzw. Pazopanib, lymphozytopen bzw. nicht-lymphozytopen und den jeweiligen objektiven Ansprechraten konnte ein signifikanter Zusammenhang mit p=0.05 aufgezeigt werden.

Darüber hinaus beobachteten wir noch zwei weitere interessante Aspekte. Zum einen war die mediane ALC vor TKI-Einleitung in den Kohorten beider Therapielinien ident. Unter Pazopanib blieb sie im Verlauf nach vier Wochen gleich, unter Sunitinib aber konnte im gleichen Zeitraum eine Verminderung der ALC observiert werden.

Zum anderen wurden primäre Lymphozytopenien durch die Gabe von Sunitinib aggraviert, wodurch möglicherweise ein negativer prognostischer Effekt entstand.

In Zusammenschau der vorliegenden Beobachtungen kann die These abgeleitet werden, dass eine Lymphozytopenie nur unter der Therapie mit Sunitinib einen signifikant negativen Einfluss auf das Therapieansprechen hat, nicht aber unter der Therapie mit Pazopanib.

Als mögliche Ursache dafür sehen wir eine unter Sunitinib häufiger vorkommende Nebenwirkung, wobei es zu einer unerwünschten Myelosuppression kommt. Die Auftretswahrscheinlichkeit für eine schwere Myelosuppression mit Grad 3 oder 4 ist unter Sunitinib-Therapie mindestens dreimal so hoch als unter Pazopanib-Therapie (**Tabelle 15**).

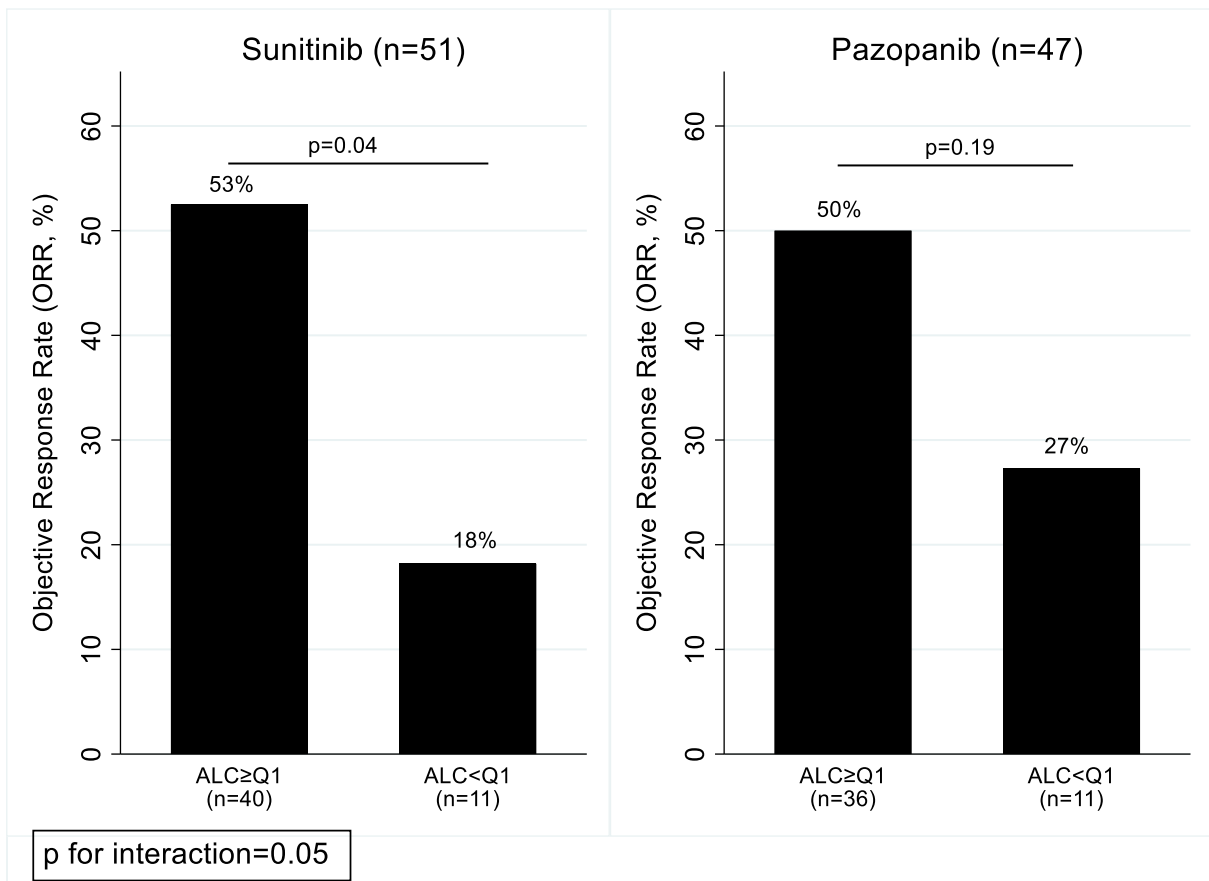


Abbildung 8 Objektive Ansprechraten anhand der absoluten Lymphozytenzahl im Vergleich zwischen PatientInnen mit Sunitinib bzw. Pazopanib in der Erstlinientherapie. Abkürzungen: ORR – Objektive Ansprechraten, Q1 – 25. Perzentile der Lymphozytenverteilung (i.e. Q1, Cut-off: ALC < 1,2 G/L)

Tabelle 15 Häufigkeiten einer Myelosuppression Grad 3/4 im Vergleich zwischen Sunitinib vs. Pazopanib

TKI:	Sunitinib		Pazopanib	
	Phase-III-Studie (n=375) [118]	COMPARZ (n=548) [76]	Phase-III-Studie (n=290) [121]	COMPARZ (n=554) [76]
Neutropenie	18%	20%	1%	5%
Lymphopenie	18%	14%	5%	5%
Thrombopenie	9%	22%	1%	4%

Ferner besitzt Sunitinib eine weitaus höhere Affinität zu den Tyrosinkinase Flt-3 und C-Kit, die vielfach auf hämatopoetischen Stammzellen exprimiert werden (**Tabelle 16**) [145]. Kommt es im Rahmen einer TKI-Therapie zu einer unbeabsichtigten Blockade dieser Rezeptortyrosinkinasen, kann dies in der weiteren Folge zu einer gestörten Proliferation bzw. Differenzierung der hämatopoetischen Progenitorzellen führen [146].

Unter Sunitinib-Therapie wird eine halbmaximale Inhibition der Rezeptorkinase C-Kit bei 0.45 nmol/L erreicht. Bei Flt-3 beläuft sich dieser Schwellenwert auf 0.6 nmol/L. Im Vergleich dazu ist die Affinität von Pazopanib zu besagten Rezeptoren um ein vielfaches geringer. 2.4 nmol/L sind nötig, um eine halbmaximale Inhibition von C-Kit zu bewirken und 230 nmol/L von Flt-3 [145]. **Abbildung 9** verdeutlicht die Relation der mittleren inhibitorischen Konzentrationen (Half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) der beiden Tyrosinkinaseinhibitoren.

Tabelle 16 Zelluläre IC₅₀ (nM) für eine Inhibition [145]

Rezeptorkinase	Sunitinib	Pazopanib
C-Kit	0.45	2.4
Flt-3	0.6	230

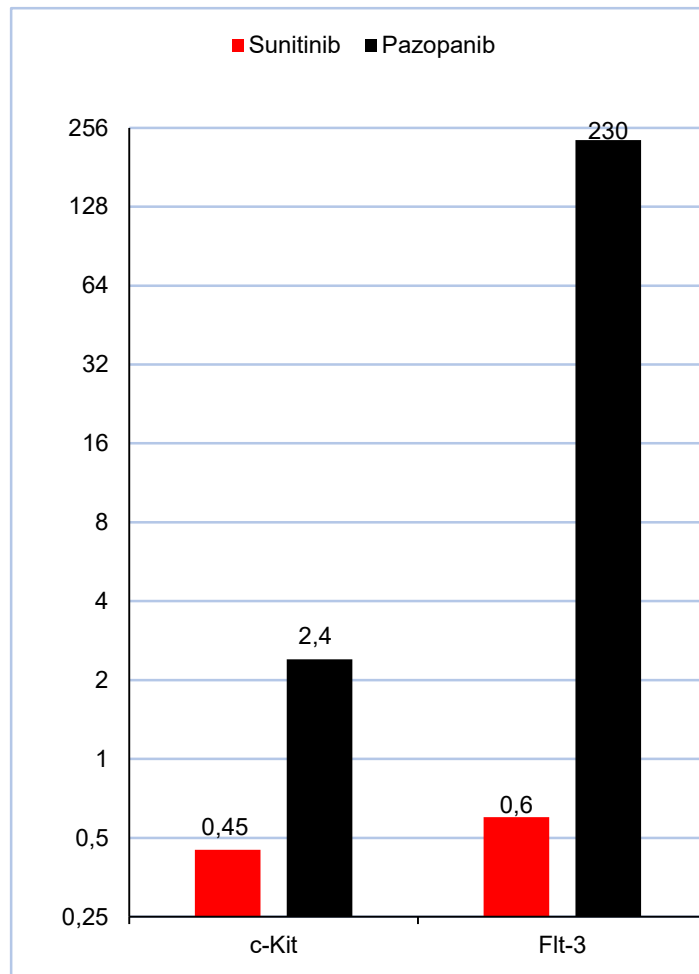


Abbildung 9 Log2-skalierte Darstellung der halbmaximalen Inhibitorwirkung (IC50 in nmol/l) unter Sunitinib vs. Pazopanib

7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Lymphozytopenie (i.e. $ALC \leq 1.2 \text{ G/L}$) unter der Erstlinientherapie mit Sunitinib und Pazopanib für eine schlechtere objektive Ansprechrate bei PatientInnen mit metastasiertem, klarzelligem NZK prädisponiert. In einer weiterführenden Subgruppenanalyse konnte ferner festgestellt werden, dass sich dieser negativ prognostische Effekt lediglich im Sunitinib-Arm als signifikant erweist, nicht aber im Pazopanib-Arm. Daraus kann abgeleitet werden, dass PatientInnen mit einer primären Lymphozytopenie bei gleichartiger Risikostratifizierung und Qualifikation eher von einer Pazopanib-Therapie profitieren würden.

Sunitinib und Pazopanib nahmen jahrelang eine äquivalente Position in der Erstlinientherapie des metastasierten NZKs ein. Insofern könnten die Ergebnisse unserer Studie die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Erstlinientherapie beim metastasierten NZK optimieren. Weiters kann aus den Daten gefolgert werden, dass vor einer Metastasektomie PatientInnen mit normwertiger ALC von einer TKI-Therapie stärker profitieren könnten, als initial lymphozytopen PatientInnen.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Doehn C, Grünwald V, Steiner T, et al. The Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Renal Cell Carcinoma. *Dtsch Arzteblatt Int*; 113.
- [2] Kobayashi M, Kubo T, Komatsu K, et al. Changes in peripheral blood immune cells: their prognostic significance in metastatic renal cell carcinoma patients treated with molecular targeted therapy. *Med Oncol*; 30.
- [3] Böcker W, Denk H, Heitz PU, et al. *Pathologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage*. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012.
- [4] Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60: 615–621.
- [5] Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11. Auflage. Berlin, 2017.
- [6] Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration: Cancer Incidence in Five Continents Volume X. *Int J Cancer* 2015; 137: 2060–2071.
- [7] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-386.
- [8] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. *Eur Urol* 2015; 67: 519–530.
- [9] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
- [10] Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101: 949–958.
- [11] Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister. *Statistik - Krebserkrankungen - Niere*. Stand: 06.12.2017
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html (accessed 7 February 2018).
- [12] Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Statistik Austria. *Trends der Entwicklung von Krebserkrankungen in Österreich - Eine Prognose bis 2030*. Wien, 2015.
- [13] Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118: 728–738.
- [14] Weikert S, Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World J Urol* 2010; 28: 247–252.
- [15] Häggström C, Rapp K, Stocks T, et al. Metabolic Factors Associated with Risk of Renal Cell Carcinoma. *PLoS ONE* 2013; 8: e57475.
- [16] Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, et al. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016; 70: 458–466.
- [17] Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, et al. Cigarette Smoking Is Associated With

Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2027–2031.

- [18] Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 245–257.
- [19] Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114: 101–108.
- [20] Kroeger N, Klatte T, Birkhäuser FD, et al. Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival. *Cancer* 2012; 118: 1795–1802.
- [21] Stern MC, Lin J, Figueroa JD, et al. Polymorphisms in DNA Repair Genes, Smoking, and Bladder Cancer Risk: Findings from the International Consortium of Bladder Cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 6857–6864.
- [22] Mehta H, Nazzari K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 2008; 57: 497–503.
- [23] Clague J, Shao L, Lin J, et al. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; 30: 706–710.
- [24] Mousa S, Mousa SA. Cellular and molecular mechanisms of nicotine's pro-angiogenesis activity and its potential impact on cancer. *J Cell Biochem* 2006; 97: 1370–1378.
- [25] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl* 2008; 371: 569–578.
- [26] Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, et al. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 975–987.
- [27] Purdue MP, Moore LE, Merino MJ, et al. An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies. *Int J Cancer* 2013; 132: 2640–2647.
- [28] Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 438–446.
- [29] Chow W-H, Gridley G, Fraumeni Jr JF, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305–1311.
- [30] Hidayat K, Du X, Zou S-Y, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2017; 35: 1333–1344.
- [31] Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Med Hypotheses* 2006; 66: 732–735.
- [32] Gago-Dominguez M, Castella JE, Yuan J-M, et al. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control CCC* 2002; 13: 287–293.
- [33] McLaughlin J, Lipworth L, Tarone R. Epidemiologic Aspects of Renal Cell Carcinoma. *Semin Oncol* 2006; 33: 527–533.
- [34] Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176: 2353–2358.
- [35] Decker HJ. Von Hippel Lindau Syndrom. *medgen* 2006; 18: 355.
- [36] Karami S, Lan Q, Rothman N, et al. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2012; 69: 858–867.

- [37] Boffetta P, Fontana L, Stewart P, et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2011; 68: 723–728.
- [38] Herold G, und Mitarbeiter. *Innere Medizin 2018*. Köln: Gerd Herold, 2018.
- [39] Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008; 113: 78–83.
- [40] Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between Symptom Graduation, Tumor Characteristics and Survival in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2003; 44: 226–232.
- [41] Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7: 135–140.
- [42] Atkins MB, Richie JP. *UpToDate: Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma*. Stand: Jänner 2018 https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma?search=renal%20cell%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed 7 February 2018).
- [43] Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962; 38: 507–519.
- [44] Kim HL, Belldegrün AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis. *J Urol* 2003; 170: 1742–1746.
- [45] Bergmann L, Bauernhofer T, Bokemeyer C, et al. *Onkopedia Leitlinien Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)*. Stand: Jänner 2018 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html#litID0EUPAG> (accessed 7 February 2018).
- [46] Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 193–205.
- [47] Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008; 15: 3954–3966.
- [48] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html> (accessed 7 February 2018).
- [49] Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. European Association of Urology, 2017.
- [50] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v58–v68.
- [51] Kim C, Choi HJ, Cho K-S. Diagnostic value of multidetector computed tomography for renal sinus fat invasion in renal cell carcinoma patients. *Eur J Radiol* 2014; 83: 914–918.
- [52] Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2001; 21 Spec No: S237-254.
- [53] Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005; 236: 441–450.
- [54] Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them.

Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc 2008; 28: 1325–1338.

- [55] Putra LGJ, Minor TX, Bolton DM, et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009; 74: 535–539.
- [56] Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. *Radiol* 1992; 32: 121–126.
- [57] Volpe A, Finelli A, Gill IS, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol* 2012; 62: 491–504.
- [58] Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008; 53: 1003–1011.
- [59] Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011; 60: 578–584.
- [60] Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol* 2007; 178: 379–386.
- [61] Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008; 180: 2333–2337.
- [62] Hobbs DJ, Zhou M, Campbell SC, et al. The impact of location and number of cores on the diagnostic accuracy of renal mass biopsy: an ex vivo study. *World J Urol* 2013; 31: 1159–1164.
- [63] Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol* 2005; 174: 44–46.
- [64] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70: 93–105.
- [65] Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763–2771.
- [66] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017.
- [67] Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* 2011; 185: 2035–2039.
- [68] Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010; 58: 588–595.
- [69] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655–663.
- [70] Moch H. WHO-ISUP-Graduierungssystem für Nierenkarzinome. *Pathol* 2016; 37: 355–360.
- [71] Li P, Wong Y-N, Armstrong K, et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. *Cancer Med* 2016; 5: 169–

181.

- [72] Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer* 2013; 108: 1541–1549.
- [73] Choueiri TK, Richie JP, Atkins MB. *UpToDate: Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma*. Stand: 2018 https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?search=renal%20cell%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5 (accessed 7 February 2018).
- [74] Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. *Urology* 2011; 78: 99–104.
- [75] Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001425.
- [76] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722–731.
- [77] Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 149–154.
- [78] Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090–1095; quiz 1295.
- [79] Sun M, Shariat SF, Cheng C, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 2011; 60: 644–661.
- [80] Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183: 1309–1315.
- [81] Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer* 1992; 28: 1328–1330.
- [82] Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; 19: 1649–1657.
- [83] Frank I, Blute ML, Chevillat JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168: 2395–2400.
- [84] Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK-H, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 1316–1322.
- [85] Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, et al. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 1982; 247: 2543–2546.
- [86] Cindolo L, Chiodini P, Brookman-May S, et al. Assessing the accuracy and generalizability of the preoperative and postoperative Karakiewicz nomograms for renal cell carcinoma: results from a multicentre European and US study. *BJU Int* 2013; 112: 578–584.
- [87] Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, et al. External validation of the Mayo Clinic

stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol* 2010; 57: 102–109.

[88] Patard J-J, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 3316–3322.

[89] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530–2530.

[90] Motzer RJ. Interferon-Alpha as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–296.

[91] Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 832–841.

[92] Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22: 295–300.

[93] Karakiewicz PI, Sun M, Bellmunt J, et al. Prediction of Progression-Free Survival Rates After Bevacizumab Plus Interferon Versus Interferon Alone in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Comparison of a Nomogram to the Motzer Criteria. *Eur Urol* 2011; 60: 48–56.

[94] Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794–5799.

[95] Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 141–148.

[96] Bamias A, Tzannis K, Beuselinck B, et al. Development and validation of a prognostic model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a European collaboration. *Br J Cancer* 2013; 109: 332–341.

[97] MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 972–993.

[98] MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 62: 1097–1117.

[99] Kim SP, Thompson RH. Kidney function after partial nephrectomy: current thinking. *Curr Opin Urol* 2013; 23: 105–111.

[100] Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, 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; 183: 1317–1323.

[101] Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007; 177: 862–866.

[102] Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, et al. Quality of life and perioperative outcomes after

- retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 104: 470–475.
- [103] Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, et al. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int* 2007; 99: 286–289.
- [104] Bernhard J-C, Pantuck AJ, Wallerand H, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010; 57: 1080–1086.
- [105] Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013; 64: 799–810.
- [106] Klaver S, Joniau S, Van Poppel H. Surveillance as an option for the treatment of small renal masses. *Adv Urol* 2008; 705958.
- [107] El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int* 2012; 110: 510–516.
- [108] Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 416–418.
- [109] Kavoussi LR, Levine SR, Kadmon D, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma: a case report and literature review. *J Urol* 1986; 135: 1005–1007.
- [110] Bamias A, Escudier B, Sternberg CN, et al. Current Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Critical Evaluation. *The Oncologist* 2017; 22: 667–679.
- [111] Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011; 108: 1556–1563.
- [112] Patard J-J, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the Importance of Smart Drugs in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49: 633–643.
- [113] Mennitto A, Grassi P, Ratta R, et al. Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Urol* 2016; 8: 319–326.
- [114] Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1317–1324.
- [115] Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol* 2018; 73: 311–315.
- [116] Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962–969.
- [117] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
- [118] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584–3590.
- [119] Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015;

26: 2107–2113.

- [120] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068.
- [121] Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1287–1296.
- [122] Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1412–1418.
- [123] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
- [124] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436–444.
- [125] Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Res* 2009; 69: 5383–5391.
- [126] Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic Factors in Advanced Cancer Patients: Evidence-Based Clinical Recommendations—A Study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6240–6248.
- [127] Saroha S, Uzzo RG, Plimack ER, et al. Lymphopenia is an Independent Predictor of Inferior Outcome in Clear Cell Renal Carcinoma. *J Urol* 2013; 189: 454–461.
- [128] Mehrazin R, Uzzo RG, Kutikov A, et al. Lymphopenia is an independent predictor of inferior outcome in papillary renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015; 33: 388.e19-388.e25.
- [129] Badalamenti G, Fanale D, Incorvaia L, et al. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: Can a drop dig a stone? *Cell Immunol*. Epub ahead of print February 2018. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.01.013.
- [130] Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 93–103.
- [131] Giraldo NA, Becht E, Pagès F, et al. Orchestration and Prognostic Significance of Immune Checkpoints in the Microenvironment of Primary and Metastatic Renal Cell Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015; 21: 3031–3040.
- [132] Nakano O, Sato M, Naito Y, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001; 61: 5132–5136.
- [133] Igarashi T, Murakami S, Takahashi H, et al. Changes on distribution of CD4+/CD45RA- and CD8+/CD11- cells in tumor-infiltrating lymphocytes of renal cell carcinoma associated with tumor progression. *Eur Urol* 1992; 22: 323–328.
- [134] Kolbeck PC, Kaveggia FF, Johansson SL, et al. The relationships among tumor-infiltrating lymphocytes, histopathologic findings, and long-term clinical follow-up in renal cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 1992; 5: 420–425.
- [135] Silbernagl S, Lang F, Gay R, et al. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2013.

- [136] Finke JH, Rini B, Ireland J, et al. Sunitinib Reverses Type-1 Immune Suppression and Decreases T-Regulatory Cells in Renal Cell Carcinoma Patients. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6674–6682.
- [137] Onishi T, Ohishi Y, Goto H, et al. An assessment of the immunological status of patients with renal cell carcinoma based on the relative abundance of T-helper 1-and-2 cytokine-producing CD4+ cells in peripheral blood. *BJU Int* 2001; 87: 755–759.
- [138] Curiel TJ. Tregs and rethinking cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2007; 117: 1167–1174.
- [139] Beyer M. Regulatory T cells in cancer. *Blood* 2006; 108: 804–811.
- [140] Wolf AM, Wolf D, Steurer M, et al. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2003; 9: 606–612.
- [141] Ormandy LA, Hillemann T, Wedemeyer H, et al. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 2457–2464.
- [142] Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT, et al. Outcome in Hodgkin's lymphoma can be predicted from the presence of accompanying cytotoxic and regulatory T cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2005; 11: 1467–1473.
- [143] Siddiqui SA, Frigola X, Bonne-Annee S, et al. Tumor-Infiltrating Foxp3-CD4+CD25+ T Cells Predict Poor Survival in Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2075–2081.
- [144] Li JF, Chu YW, Wang GM, et al. The prognostic value of peritumoral regulatory T cells and its correlation with intratumoral cyclooxygenase-2 expression in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 103: 399–405.
- [145] Kumar R, Crouthamel M-C, Rominger DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer* 2009; 101: 1717–1723.
- [146] Lyman SD, Jacobsen SE. c-kit ligand and Flt3 ligand: stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities. *Blood* 1998; 91: 1101–1134.

Anhang – Veröffentlichungen

- Posterpräsentation im Rahmen der Frühjahrstagung 2018 der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (ÖGHO) unter dem Titel: *„Lymphopenia predicts response to anti-VEGFR-targeted 1st-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma”*
- Geteilte Erstautorenschaft des Vortrags *„Lymphopenie als Vorhersageparameter bei targeted Erstlinientherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms“* durch Dr. Maximilian Seles auf der 44. Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie in Rosenheim.