

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zielgerichtete Fünftlinientherapie bei Patienten und Patientinnen mit  
metastasiertem Nierenzellkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Amelie Paulien Klooker

aus Heidelberg

Datum der Promotion: 14.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Das Nierenzellkarzinom .....</b>	<b>5</b>
1.1.1 Epidemiologie.....	5
1.1.2 Ätiologie .....	5
1.1.3 Klinik.....	6
1.1.4 Diagnostik.....	7
1.1.5 Biopsie.....	7
1.1.6 Histologie .....	8
1.1.7 Klassifikation.....	9
1.1.8 Therapie des Nierenzellkarzinoms .....	10
<b>1.2 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Hormon- und zytotoxische Chemotherapie .....	12
1.2.2 Immuntherapie.....	12
1.2.3 Zielgerichtete Therapie.....	13
1.2.3.1 Erstlinientherapie.....	15
1.2.3.1.1 Sunitinib.....	16
1.2.3.1.2 Pazopanib.....	16
1.2.3.1.3 Bevacizumab in Kombination mit Interferon.....	17
1.2.3.1.4 Temsirolimus .....	17
1.2.3.2 Zweitlinientherapie .....	18
1.2.3.2.1 Axitinib .....	18
1.2.3.2.2 Sorafenib.....	18
1.2.3.2.3 Everolimus .....	19
1.2.3.2.4 Pazopanib.....	19
1.2.3.2.5 Sunitinib.....	20
1.2.3.2.6 Neuste Erkenntnisse.....	20
1.2.3.3 Drittlinientherapie.....	21
1.2.4 Sequenztherapie.....	22
1.2.5 Operative Therapie und Metastasenresektion.....	23
1.2.6 Prognose .....	23
1.2.6.1 MSKCC-Score: Motzer-Kriterien.....	25
1.2.6.2 Heng-Kriterien.....	26

1.3	<b>Ziele und Fragestellung der Arbeit .....</b>	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>28</b>
2.1	<b>Patienten .....</b>	<b>28</b>
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
2.1.2	Patientencharakteristika.....	29
2.1.3	Verwendete Wirkstoffe und Dosierungen .....	31
2.2	<b>Methoden .....</b>	<b>32</b>
2.2.1	Datenakquise .....	32
2.2.2	Klinische Datenbank.....	33
2.2.3	Statistische Auswertung .....	33
2.3	<b>Ethische Grundlagen .....</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
3.1	<b>Deskriptive Analyse .....</b>	<b>35</b>
3.1.1	Patientencharakteristika.....	35
3.1.2	Behandlungscharakteristika.....	36
3.1.3	Therapiesequenzen .....	37
3.2	<b>Wirksamkeit der Therapie.....</b>	<b>39</b>
3.2.1	Therapieansprechen.....	39
3.2.2	Progressionsfreies Überleben .....	40
3.2.3	Gesamtüberleben .....	41
3.2.4	Einflussfaktoren auf das Überleben und das Risiko einer Progression in der Fünftlinientherapie.....	42
3.2.5	Einflussfaktoren auf das Überleben und das Risiko einer Progression in der Erstlinientherapie.....	45
3.3	<b>Toxizität .....</b>	<b>46</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>47</b>
4.1	<b>Wirksamkeit einer Fünftlinientherapie .....</b>	<b>47</b>
4.2	<b>Mögliche Sequenzen.....</b>	<b>50</b>
4.3	<b>Toxizität .....</b>	<b>52</b>
4.4	<b>Limitationen der Arbeit .....</b>	<b>54</b>
4.5	<b>Neue Empfehlungen und Ausblick auf weitere Arbeiten .....</b>	<b>54</b>
4.6	<b>Fazit.....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Anmerkungen .....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>59</b>

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>75</b>
<b>Anlage 1 Ethikvotum .....</b>	<b>77</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>78</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>79</b>

## Zusammenfassung

*Einleitung:* Jährlich erkranken weltweit etwa 300 000 Menschen an einem Nierenzellkarzinom, etwa ein Drittel zeigt eine primäre Metastasierung. Zytokine waren lange der palliative Goldstandard der Therapie, wurden jedoch durch den Einsatz von zielgerichteten Target-Therapeutika abgelöst. Es konnten bereits mehrere Wirkstoffe etabliert werden, die das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben verlängern. Darunter fallen vascular-endothelial-growth-factor-Inhibitoren (VEGFi), mammalian-target-of-Rapamycin-Inhibitoren (mTORi) und seit neuestem ein Immun-Checkpoint-Inhibitor. Basierend auf Phase-III-Studien gibt es derzeit Empfehlungen bis zur Drittlinientherapie, in höheren Therapielinien existieren nur wenige retrospektive Auswertungen. Eine Therapieentscheidung basiert daher weitestgehend auf individueller Erfahrung und Präferenz. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Fünftlinientherapie bei Patienten<sup>1</sup> mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zu evaluieren.

*Material und Methoden:* Insgesamt entsprachen 25 Patienten, die sich aufgrund eines metastasierten Nierenzellkarzinoms an der urologischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin behandeln ließen, den Einschlusskriterien. Das Therapieansprechen wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien und die Verträglichkeit anhand der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien) bewertet. Die Datenauswertung erfolgte mit dem statistischen Bearbeitungssystem Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 23. Das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS) wurden durch die Kaplan-Meier-Methode geschätzt und dadurch die Wirksamkeit analysiert. Außerdem wurde das proportionale Hazard Modell (Cox-Regression) in einer univariaten und multivariaten Analyse angewendet um Prädiktoren für PFS und OS zu ermitteln. P-Werte <0,05 wurden als signifikant bewertet.

*Ergebnisse:* Das mediane OS seit Beginn der Erstlinientherapie lag bei 50,2 Monaten (IQR: 38,9-76,7). Das mediane OS ab Beginn der Fünftlinientherapie ergab einen Wert von 6,2 Monaten (IQR: 3,1-23,8). Das mediane PFS in der Fünftlinientherapie lag bei 4,1 Monaten (IQR: 1,81-9,07) und korrelierte nicht mit dem Therapieansprechen in der Erstlinientherapie. Die

---

<sup>1</sup> Zur besseren Lesbarkeit werden im Folgenden die Begriffe „Patient“ und „Patienten“ gender-neutral verwendet und beziehen sich auf Patienten und Patientinnen.

Krankheitskontrollrate (komplette Remission + partielle Remission + stabile Krankheitssituation) betrug 20%. Der häufigste Grund eines Therapieabbruchs war ein diagnostizierter Progress der Erkrankung. Keiner der Patienten musste die Therapie toxizitätsbedingt abbrechen. Das retrospektive und unizentrische Design und die geringe Anzahl an Patienten limitieren die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse.

*Schlussfolgerungen:* Die hier dargestellten Ergebnisse weisen auf eine Wirksamkeit einer Fünftlinientherapie hin. Eine optimale Sequenz der Wirkstoffe konnte nicht identifiziert und eine sichere Empfehlung zur Durchführung der Fünftlinientherapie auf Grund der Limitationen dieser Arbeit nicht getroffen werden. Um eine Grundlage für eine Entscheidungsfindung bei der Therapiewahl in der klinischen Praxis zu schaffen, werden groß angelegte, multizentrische, prospektive Studien zur Wirksamkeit und Sequenzabfolge benötigt.

## **Abstract**

*Introduction:* Every year there are approximately 300 000 new cases of renal cell carcinoma worldwide. Around one third is already metastasized at diagnosis which includes a poor prognosis. The introduction of targeted therapies for metastatic renal carcinoma (mRCC) led to significant prolonged overall survival (OS) and progression free survival (PFS). Five vascular endothelial growth factor inhibitors (VEGF<sub>i</sub>), one monoclonal antibody, two mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR<sub>i</sub>) and one immune checkpoint inhibitor are approved for the treatment of mRCC. Current guidelines are based on phase III trials and provide guidance in the choice of medication up to the third line of therapy. Beyond third- or fourth-line therapy treatment decisions are based on individual experience because evidence based data is sparse. In this study we tried to evaluate the efficacy and toxicity of fifth-line targeted therapy in patients with mRCC retrospectively.

*Methods:* At Charité Universitaetsmedizin Berlin Department of Urology 25 out of 406 patients with mRCC and more than four lines of targeted therapy were identified. The response to the treatment was assessed by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and toxicity was evaluated by the Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE). Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 23. To evaluate treatment efficacy OS and PFS were estimated by the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazard models were applied to identify predictors of PFS and OS in univariate analysis. Significant predictors were further analyzed in multivariate analysis. P-values < 0,05 were considered significant.

*Results:* Median OS since initiation of first-line therapy was 50,2 months (IQR:38,9-76,7). Median OS from beginning of fifth-line therapy was 6,2 months (IQR:3,1-23,8). Disease control rate (complete response + partial response + stable disease) was 20%. Median PFS for fifth-line therapy was 4,1 months (IQR:1,81-9,07) and did not correlate with response to treatment in first-line therapy. None of the patients discontinued treatment because of toxicity and the main reason for treatment termination was progressive disease. The retrospective and unicentric study design and the small number of patients limit the validity of the results.

*Conclusion:* The data of this study indicate that patients with mRCC might benefit from fifth-line targeted therapy independently from treatment response in first-line therapy but no optimal sequence of target agents was found. Larger prospective multicentric randomized trials evaluating

the treatment efficacy and toxicity in fifth-line targeted therapy are needed for evidence-based decision-making in higher lines of therapy.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Nierenzellkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK) ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Nieren. Während es im Jahr 1990 noch mit etwa 140 000 Neuerkrankungen weltweit auf Platz 17 der häufigsten malignen Erkrankungen lag, liegt es heute mit 295 000 Neuerkrankungen auf Platz 15 [1, 2]. Laut einer Studie des Robert-Koch-Instituts sind im Jahr 2012 etwa 15000 Menschen in Deutschland an einem Nierenzellkarzinom erkrankt. Es liegt damit auf Platz 6 der häufigsten bösartigen Erkrankungen beim Mann und auf Platz 10 der häufigsten bösartigen Erkrankungen der Frau. Die Neuerkrankungen in Deutschland werden im Jahr 2016 auf etwa 16500 geschätzt [2]. Sowohl in Deutschland als auch weltweit ist eine steigende Inzidenz zu erkennen, während die Mortalität leicht zurückgegangen ist [2]. Diese Ergebnisse sind teilweise durch den vermehrten Einsatz bildgebender Verfahren und die damit einhergehende höhere Rate an Zufallsbefunden zu erklären. Männer erkranken durchschnittlich mit 68 Jahren, Frauen mit 72 Jahren, wobei Männer ein zweifach erhöhtes Risiko zeigen, überhaupt an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken [3, 4]. Etwa 75% der Nierenzellkarzinome werden in einem frühen Stadium entdeckt, was zu einer relativ guten durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate führt [2]. Demnach leben von allen mit einem Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten nach 5 Jahren noch 76% aller Männer und 78% aller Frauen [2]. Diese Angaben variieren stark im jeweiligen Stadium und damit Fortschritt der Erkrankung und sind in 1.2.6 näher erläutert.

### 1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Nierenzellkarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Es sind neben einigen Risikofaktoren genetische Veranlagungen bekannt, die die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms begünstigen können [5]. Die aktuelle S3-Leitlinie<sup>2</sup> des Leitlinienprogramms Onkologie teilt Risikofaktoren und erbliche Anlagen in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren ein. Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen dabei eine terminale Niereninsuffizienz

---

<sup>2</sup> Falls nicht anders beschrieben wird im weiteren Verlauf bei dem Verweis auf eine aktuelle Leitlinie auf die S3-Leitlinie von 2017 Bezug genommen.

oder eine der hereditären Formen des Nierenzellkarzinoms, welche mit einem Anteil von etwa 4% einen sehr kleinen Anteil der Nierenzellkarzinome ausmachen [4]. Die häufigste erbliche Form des Nierenzellkarzinoms ist das Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Es beschreibt eine hereditäre Systemerkrankung, die mit verschiedenen Mutationen des Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgens (VHL-Gen) assoziiert ist und häufig mit multiplen uni- oder bilateralen Tumoren der Niere einhergeht [5]. Das VHL-Gen spielt auch in der Entwicklung eines nicht erblichen klarzelliges Nierenzellkarzinoms eine Rolle und ist an der Regulation von Wachstums- und Angiogenesefaktoren beteiligt. Mutiert dieses Gen, kommt es zu einer Akkumulation mit anderen Proteinen des daran geknüpften Signalwegs unter anderem auch mit dem „Hypoxie-induzierten Faktor“ (HIF). Daraus resultiert eine verstärkte Bildung von Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel dem vascular endothelial growth factor (VEGF), welcher einen Ansatzpunkt der heutigen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms darstellt [6].

Zu den modifizierbaren Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms zählen Rauchen, Übergewicht und arterielle Hypertonie [3, 4, 7-9]. Laut einer Studie von Hunt et al. ist das Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken bei männlichen Rauchern um 54%, bei Raucherinnen um 22% erhöht [10]. Auch Übergewicht und Adipositas sollen das Erkrankungsrisiko bei Männern um 24% pro 5kg/m<sup>2</sup> und bei Frauen um 34% pro 5kg/m<sup>2</sup> erhöhen [10]. Weiterhin konnten eine erfolgte Nierentransplantation, eine langjährige Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), berufliche Exposition von Schadstoffen wie beispielsweise Trichlorethylen oder Cadmium und eine Hypertensive Therapie als Risikofaktoren identifiziert werden [11, 12].

### 1.1.3 **Klinik**

Vor der Etablierung von bildgebenden Untersuchungsverfahren wurde das Nierenzellkarzinom in ca. 80% der Fälle anhand der klassischen Symptomtrias aus Flankenschmerz, Makrohämaturie und einem palpablen Tumor diagnostiziert. Etwa 20 bis 40% der symptomatischen Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung oder zeigen bereits eine Metastasierung [13]. Heutzutage sind jedoch mehr als 50% der Nierenzellkarzinome symptomfreie Zufallsbefunde, die im Rahmen einer abdominalen Sonographie oder Schnittbildgebung, wie die Computertomographie (CT) bzw. die Magnetresonanztomographie (MRT) auf Grund einer anderen Indikation entdeckt werden. Es können allgemeine Krankheitssymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust oder ein paraneoplastisches Syndrom auftreten, welches sich unter anderem in einer Hyperkalzämie oder Hypertonie äußert. Eine Metastasierung zeigt sich je nach Lokalisation in ihrer typischen Symptomatik, wie

beispielsweise mit Knochenschmerzen bei Befall des Skeletts, neurologischen Ausfällen bei einer zerebralen Lokalisation oder Husten und Luftnot bei pulmonalen Metastasen [5, 12].

#### 1.1.4 Diagnostik

Bei einem klinischen oder bildmorphologischen Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom sollte eine Laboruntersuchung erfolgen, um die Nierenfunktion einschätzen zu können. Wichtige Werte sind dabei das Serumkreatinin, Hämoglobin, die Leukozyten- und Thrombozyten-Anzahl, das Verhältnis von Lymphozyten zu Neutrophilen, die Laktatdehydrogenase, C-reaktives Protein (CRP) und das korrigierte Calcium im Serum. Einige dieser Laborparameter sind Teil der Risikoabschätzung des Patienten und dienen somit als Prognosefaktoren [14].

Die bildgebenden Verfahren der Wahl zur Erkennung eines Nierenzellkarzinoms sind der Ultraschall der Nieren und des Abdomens, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie [3, 4]. Liegt der Verdacht eines Nierenzellkarzinoms auf Grund klinischer Symptomatik nahe, kann zunächst ein abdomineller Ultraschall durchgeführt werden. Laut einer Studie liegt die Erkennungsrate bei diesem Verfahren ab einem Tumordurchmesser von 20-25 mm bereits bei 79% [15]. Auch die Abgrenzung eines Nierenzellkarzinoms zu einer zystischen Läsion ist dabei möglich. Als Anschlussdiagnostik folgt eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Damit können, gegebenenfalls auch mit Kontrastmittel, Aussagen über die Tumorgöße, die exakte Lage an der Niere, einen möglichen Übertritt zu angrenzenden Organen, eine Veneninfiltration, den Lymphknotenstatus und eine mögliche Metastasierung getroffen werden. Im Falle einer Infiltration der Vena cava oder Vena renalis ist die Magnetresonanztomographie zu wählen [3, 4, 14, 16]. Zur weiteren Ausbreitungsdiagnostik, dem Staging, werden zusätzlich weitere Teile des Körpers durch bildgebende Verfahren untersucht. Thorax und Becken werden dabei mit Hilfe der CT auf Metastasen untersucht. Eine Aufnahme des Kopfes ohne klinischen Hinweis auf zerebrale Metastasen wird nicht empfohlen. Gibt es Hinweise auf eine ossäre Metastasierung, wird eine Ganzkörper-CT oder MRT empfohlen [4, 14].

#### 1.1.5 Biopsie

Da in besonderen Fällen durch bildgebende Verfahren nicht sicher zwischen benignen Raumforderungen wie dem Onkozytom und malignen Karzinomen unterschieden werden kann, stellt die Biopsie eine weitere Diagnostikmöglichkeit dar. Die Verschleppung von Tumorgewebe oder das Auslösen einer Blutung durch den Eingriff sind mittlerweile seltene Komplikationen [17].

Laut der aktuellen S3-Leitlinie ist eine Biopsie des Tumors nur in bestimmten Fällen indiziert, beispielsweise wenn das histologische Ergebnis die weitere Therapiewahl beeinflussen könnte oder eine ablativ Therapie erfolgen soll. Auch im Falle eines metastasierten Nierenzellkarzinoms ist eine Biopsie zur histopathologischen Sicherung aus dem Primärtumor oder einer Metastase vor der systemischen Therapie empfohlen [4].

### 1.1.6 Histologie

Laut der vierten Edition der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO)-Klassifikation urogenitaler Tumore von 2016 gibt es 16 verschiedene histologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms [18]. Sie alle haben gemeinsam, dass sie dem Tubulusepithel der Nieren entspringen. Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist mit etwa 80% der häufigste Subtyp des Nierenzellkarzinoms [19]. In etwa 60 Prozent der Fälle liegt die Ursache des klarzelligen Nierenzellkarzinoms in der Mutation des Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgens [20]. Das papilläre Nierenzellkarzinom ist mit 10 bis 15% die zweithäufigste Form des Nierenzellkarzinoms [19, 21]. Man unterscheidet dabei zwei Typen des papillären Nierenzellkarzinoms. Typ I besteht aus kleinen Zellen mit blassem Zytoplasma und gilt als weniger maligne, während Typ II aus großen Zellen mit eosinophilem Zytoplasma besteht und als höher maligne eingeschätzt wird [22]. Mit 5 bis 10 Prozent ist das chromophobe Nierenzellkarzinom der dritthäufigste Subtyp [21]. Der histologische Subtyp scheint einen Einfluss auf die Prognose zu haben, so steigt die 5-Jahres-Überlebensrate laut einer Studie von 73,2% beim klarzelligen NZK über 79,4% beim papillären Typ bis zu 87,9% beim chromophoben Subtyp des NZK [23]. Das chromophobe NZK hat damit die beste Prognose und zeigt eine geringere Mortalität [24]. Hereditäre Formen machen etwa 2-4 Prozent aller Nierenzellkarzinome aus [11]. Alle weiteren Subtypen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Die Zelldifferenzierung eines Nierenzellkarzinoms wird nach dem Fuhrmann-Grading eingeteilt. Es orientiert sich an der Zell- und Kerngröße und hat einen hohen prognostischen Wert. G1 steht dabei für „gut differenziert“ und G3 für „schlecht differenziert“ [25].

*Tabelle 1: Subtypen des Nierenzellkarzinoms nach der WHO-Klassifikation von 2016 [18]*

Klarzelliges Nierenzellkarzinom
Papilläres Nierenzellkarzinom (Typ I, Typ II)
Chromophobes Nierenzellkarzinom
Multilokuläre zystische renale Neoplasie mit geringem malignem Potential
Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer hereditären Leiomyomatose
Translokations-assoziierte Nierenzellkarzinome
Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung
Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom
Medulläres Nierenzellkarzinom
Sammelrohrkarzinom (Ductus-Bellini-Karzinom)
Tubulozystisches Nierenzellkarzinom
Muzinöses tubuläres- und Spindelkarzinom
Succinat-Dehydrogenase-Mangel Nierenzellkarzinom
Nierenzellkarzinom unklassifiziert
Papilläres Adenom
Onkozytom

*Abkürzungen: WHO: World Health Organization (Welt-Gesundheits-Organisation)*

### 1.1.7 Klassifikation

Die Stadieneinteilung des NZK erfolgt anhand der TNM-Klassifikation und entspringt der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) [26]. Sie besteht aus drei Komponenten, welche den Primärtumor und seine Ausbreitung beschreiben. „T“ steht dabei für Größe und Ausbreitung des Primärtumors selbst, „N“ für den Befall von regionären Lymphknoten und „M“ für Fernmetastasen. Die TNM-Klassifikation wird regelmäßig kontrolliert und dem neuesten Stand der Erkenntnisse über das Nierenzellkarzinom angepasst [27]. Sie ermöglicht es eine Therapie optimal an den Fortschritt der Erkrankung anzupassen und Aussagen über die Prognose zu treffen. Die TNM-Klassifikation ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC 2010 [5, 27]

<b>T Primärtumorausbreitung</b>	
<i>T0</i>	Kein Primärtumor nachweisbar
<i>T1a</i>	Tumor auf die Niere begrenzt, <4cm
<i>T1b</i>	Tumor auf die Niere begrenzt 4-7 cm
<i>T2a</i>	Tumor 7-10 cm
<i>T2b</i>	Tumor >10 cm
<i>T3a</i>	Invasion in Nierenvene oder perirenale Infiltration
<i>T3b</i>	Invasion in Vena cava unterhalb des Zwerchfells
<i>T3c</i>	Invasion in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
<i>T4</i>	Durchbruch der Gerota-Faszie
<b>N Lymphknoten</b>	
<i>N0</i>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<i>N1</i>	Metastasen in einem regionären Lymphknoten
<i>N2</i>	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
<b>M Metastasen</b>	
<i>M0</i>	Keine Fernmetastasen
<i>M1</i>	Nachweis von Fernmetastasen

Abkürzungen: cm: Centimeter

Durch die TNM-Klassifikation lässt sich das Nierenzellkarzinom in vier Stadien (UICC-Stadien) einteilen. Je nach Stadium ist eine unterschiedliche Therapie indiziert und die Prognose verschlechtert sich absteigend. Die Stadien stellen sich wie folgt dar [27]:

Stadium I: T1N0M0

Stadium II: T2N0M0

Stadium III: T3N0 oder T1-3N1M0

Stadium IV: T4N0, N1M0 oder jedes T N2M0 oder jedes T jedes NM1

### 1.1.8 Therapie des Nierenzellkarzinoms

Die Therapie des NZK richtet sich nach dem zuvor durchgeführten Staging und dem damit festgelegten Stadium der Erkrankung. Die einzige kurative Therapie ist die chirurgische Resektion [3]. In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass eine partielle Nephrektomie, vor allem bei Tumoren im Stadium T1, keinen Nachteil gegenüber der kompletten Nephrektomie mit

sich bringt und somit ist sie in den Mittelpunkt der operativen Therapie des NZK gerückt [28]. Laut der aktuellen S3-Leitlinie und der Leitlinie der European Association of Urology (EAU-Leitlinie) ist eine partielle Nephrektomie im Stadium T1a, also bis zu einer Tumorgröße von 4 cm indiziert. Ist der Tumor größer, überschreitet aber nicht 7 cm, sollte ebenfalls eine partielle Nephrektomie durchgeführt werden, wenn diese technisch möglich ist [3, 4]. Außerdem ist sie die empfohlene Therapieoption bei einer anatomischen oder funktionellen Einzelniere, bei bestehenden Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz und bei hereditären Subtypen des NZK [3, 4]. Ob eine Operation offen oder laparoskopisch durchgeführt wird, scheint keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben zu haben [29, 30]. Bei Tumoren im T2-Stadium führt ein laparoskopischer Eingriff im Vergleich zu einer offenen Nephrektomie zu weniger Blutverlust, weniger Analgesieverbrauch, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt und zu einer schnelleren Erholung [30]. Ein minimal invasives Verfahren wird laut den aktuellen Empfehlungen bei einer partiellen Nephrektomie nur empfohlen, wenn der Eingriff mit ausreichend Erfahrung durchgeführt werden kann. Bei einer kompletten Nephrektomie ist die Laparoskopie Teil der Empfehlungen [3, 4]. Gibt es durch die bildgebende Untersuchung und den intraoperativen Befund keinen Hinweis auf eine Infiltration der Nebenniere, soll nach heutiger Empfehlung keine Adrenalectomie mehr durchgeführt werden [3, 4, 31]. Eine Lymphadenektomie ist bei einem vollständig durchgeführten Staging und unauffälliger Bildgebung ebenfalls nicht mehr indiziert, kann aber im Rahmen eines lokalen Stagings und zur Kontrolle erfolgen [4]. Die Entnahme der Lymphknoten scheint bei kleineren Tumoren im Stadium T1 und T2 keinen Vorteil zu zeigen, kann aber in den fortgeschrittenen Stadien T3 und T4 nützlich sein [32, 33].

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung oder hoher Komorbidität den Tumor zu überwachen. Dieses Verfahren wird „active surveillance“ genannt und beinhaltet die Kontrolle des Tumors mittels bildgebender Verfahren und nur im Falle eines Progresses ein therapeutisches Eingreifen. Vor der Entscheidung zur Überwachung des Tumors muss jedoch eine Biopsie des Tumors erfolgen [3, 4].

Eine weitere therapeutische Option des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms stellt die ablativ Therapie dar. Darunter fallen beispielsweise die Kryoablation und Radiofrequenzablation. Diese Verfahren können bei älteren und komorbiden Patienten in Erwägung gezogen werden, welche nicht für einen chirurgischen Einsatz geeignet sind, einen bilateralen Tumor aufweisen oder ein erhöhtes Risiko zeigen, nach einem operativen Verfahren ein komplettes Nierenversagen zu entwickeln. Bei größeren Tumoren und Tumoren, die sich in der Nähe des Hilus befinden, ist dieses Verfahren nicht empfohlen. Vor der ablativen Therapie muss eine Biopsie erfolgen [3, 4].

## **1.2 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms**

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich im letzten Jahrzehnt grundlegend verändert. Während bis 2005 die Immuntherapie mit Interferon alpha (IFN alpha) und Interleukin-2 (IL-2) den Standard darstellten, stehen heutzutage zielgerichtete Therapien mit so genannten „targeted agents“ im Vordergrund. Seit der Etablierung dieser Medikamentengruppe konnte eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und beinahe Verdopplung des progressionsfreien Überlebens beobachtet werden [34]. Im Folgenden sind die verschiedenen Therapieformen dargestellt.

### **1.2.1 Hormon- und zytotoxische Chemotherapie**

Die Hormon- und zytotoxische Chemotherapie konnte sich in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nicht etablieren. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten zeigt das Nierenzellkarzinom eine hohe Resistenz gegenüber Chemotherapeutika und damit eine sehr geringe Ansprechrate. Die Mehrheit aller Nierenzellkarzinome exprimiert Multi-Drug-Resistance-Genprodukte, was zu einer verminderten Wirkung von Chemotherapeutika führt [35]. Auch die Verwendung von Chemotherapeutika in Kombination mit Verapamil oder Cyclosporin-Derivaten, welche als Inhibitoren der Mechanismen der Multi-Drug-Resistance-Genprodukte gelten, zeigte keine Verbesserung der Ansprechraten [36]. Die Chemotherapie ist damit nicht Teil der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [3, 4]. Allerdings könnte die Verwendung von Chemotherapeutika bei Patienten ohne eine effektive therapeutische Option, beispielsweise bei einer Resistenzentwicklung gegen zielgerichtete Medikamente, eine Rolle spielen [37].

### **1.2.2 Immuntherapie**

Die Immuntherapie mit Interferon alpha und Interleukin-2 war lange Zeit der Goldstandard der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Sowohl im Vergleich mit Hormonen wie beispielsweise Medroxyprogesteron als auch mit verschiedenen Zytostatika überzeugte die Immuntherapie durch ein verlängertes Gesamtüberleben [38, 39]. Die Ansprechrate bei der Therapie mit Zytokinen war jedoch sehr gering. Coppin et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass die Ansprechrate in der jeweiligen Monotherapie etwa 15-20% beträgt, im Falle einer Therapie mit Interferon konnte dabei ein Überlebensvorteil von 3,8 Monaten erzielt werden [40]. Eine weitere Studie zeigte eine Ansprechrate von 7,5% bei der Therapie mit IFN alpha und 6,5 % mit IL-2. In einer kombinierten Therapie von IL-2 und IFN alpha ist sogar eine Ansprechrate von

18,6% erreicht worden, jedoch konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen in der Gesamtüberlebenszeit beobachtet werden. Aufgrund schwerer Nebenwirkungen ist der Einsatz von Immunmodulatoren stark limitiert. Eine Therapie mit Interferon alpha geht häufig mit unerwünschten Wirkungen wie grippeähnlichen Symptomen, Fatigue, Übelkeit oder Erbrechen einher [41]. Die Toxizität von IL-2 zeigt sich häufig in Fieber oder Hypotension [42]. Für eine gewisse Gruppe an Patienten scheint eine Hochdosis-Therapie mit IL-2 eine Möglichkeit darzustellen eine komplette Remission der Erkrankung zu erreichen. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass 9% der Patienten eine komplette und 12% eine teilweise Remission unter der Hochdosis-Therapie erreichen konnten [42]. Man geht davon aus, dass Patienten ohne vorherige Immuntherapie und einem guten Risikoprofil von dieser Therapie-Form profitieren könnten [43]. Laut den aktuellen Leitlinien wird eine Monotherapie mit IFN alpha oder IL-2 nicht mehr empfohlen [4].

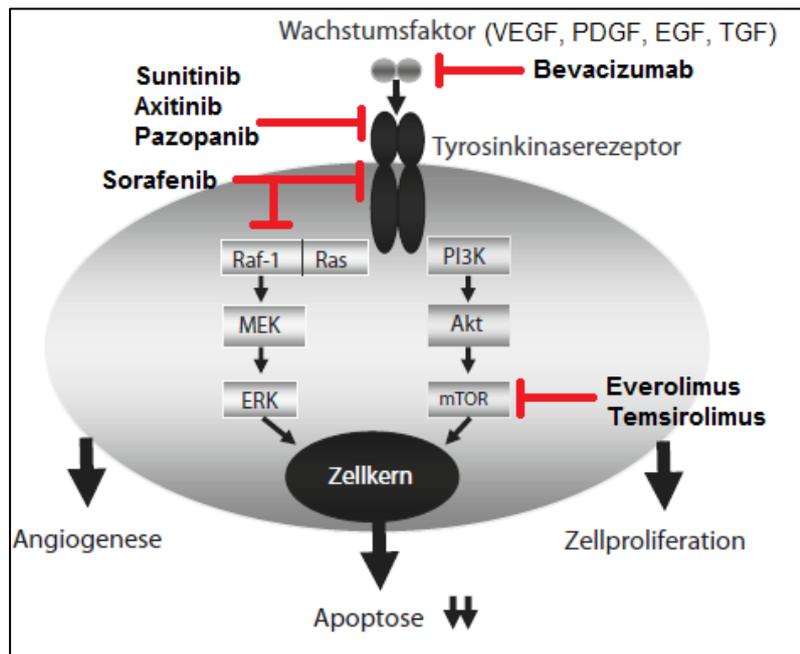
Ein weiterer Ansatzpunkt der Immuntherapie ist die Checkpoint-Inhibition. Der in die neueste EAU- und S3-Leitlinie aufgenommene monoklonale Antikörper Nivolumab ist ein Wirkstoff dieser Gruppe, nämlich ein „programmed death 1“ (PD-1) Immun-Checkpoint-Inhibitor [4, 44]. PD-1 wird auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen in einer Immunreaktion exprimiert. Die sogenannten PD-1 Liganden 1 und 2 werden sowohl auf Immunzellen als auch auf Tumorzellen exprimiert. Kommt es zu der Interaktion von Ligand und Rezeptor, wird eine zelluläre Immunantwort unterdrückt. Durch die Blockierung dieser Interaktion kann das Immunsystem auf Tumorzellen reagieren [45]. Dieser Wirkmechanismus wird nun ebenfalls in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt. Nivolumab konnte in einer Phase-III-Studie in seiner Wirksamkeit überzeugen und wird in den Kapiteln 1.2.3.2.6 und 4.5 näher erläutert.

### **1.2.3 Zielgerichtete Therapie**

Die bisher erforschten Signalwege im Tumorwachstum bilden die Grundlage für die Entwicklung der zielgerichteten Therapie mit so genannten „targeted agents“. Vor allem der VEGF- und mTOR-Signalweg sind bei der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms von Bedeutung. Bei etwa 70% der Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom liegt die Ursache in dem Verlust des VHL-Tumorsuppressorgens [46]. Diese Erkenntnis bildet die Grundlage für die Anwendung von „targeted agents“ in der Therapie des metastasierten NZK. Fehlt dieses Gen, kommt es zu einer erhöhten Konzentration des Hypoxie-induzierten-Faktors (HIF) was wiederum eine Erhöhung an Wachstumsfaktoren nach sich zieht, wie beispielsweise des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), des „platelet-derived growth factor“ (PDGF), des „epidermal

growth factor“ (EGF) und des „transforming growth factor“ (TGF) [46]. Dieser Signalweg ist in Tumorzellen stark aktiviert [47]. Die vermehrte Synthese der Wachstumsfaktoren führt zur verstärkten Proliferation von Zellen, zur Progression und zur Gefäßneubildung und damit insgesamt zum Tumorwachstum. Jeder Wachstumsfaktor hat seine zugehörige Rezeptortyrosinkinase. Bindet ein Wachstumsfaktor an seinen Rezeptor, wird einer der Signalwege ausgelöst. Medikamente, die in diesen Signalweg eingreifen, werden häufig unter dem Oberbegriff Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zusammengefasst. In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms kommen zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Axitinib und Pazopanib zum Einsatz. Sie binden jeweils an mehrere Rezeptoren und werden daher auch Multikinase-Inhibitoren genannt [12]. Mittlerweile sind außerdem die Tyrosinkinase-Inhibitoren Cabozantinib und Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen [4]. Die verschiedenen Angriffspunkte der TKIs sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Eine andere Möglichkeit zur Unterbrechung der Signalkaskade stellt die direkte Bindung des Wachstumsfaktor VEGF durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab dar auf welchen unter 1.2.3.1.3 weiter eingegangen wird [5]. Ein weiterer Ansatzpunkt der zielgerichteten Therapie ist das „mammalian target of rapamycin“ (mTOR)-Protein. Es handelt sich dabei um eine Serin/Threonin-Kinase, die für die Regulation zellulärer Prozesse zuständig ist. Es hat einen in der Signalkaskade übergeordneten aktivierenden Einfluss auf HIF und die Wachstumsfaktoren VEGF und PDGF, was ebenfalls zu einer vermehrten Angiogenese und Zellwachstum führt [48]. Die Ansatzpunkte der zielgerichteten Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die jeweiligen Wirkstoffe werden im folgenden Abschnitt näher erläutert.

Abbildung 1: Angriffspunkte der zielgerichteten Therapie im Raf-MEK-ERK-Signalweg und PI3K-Akt-mTor-Signalweg adaptiert nach Retz und Gschwend [49]



Abkürzungen: VEGF: vascular endothelial growth factor; PDGF: plateled-derived growth factor; EGF: epidermal growth factor; TGF: transforming growth factor; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen; mTOR: mammalian target of rapamycin; Raf: rapidly accelerated fibrosarcoma (-Protein); ERK: Extracellular-signal Regulated Kinases

Tabelle 3: Angriffspunkte der Medikamente des metastasierten Nierenzellkarzinoms [12]

Wirkstoff	Angriffspunkte
Sunitinib	VEGFR-1-3, PDGFR $\alpha$ und $\beta$ , c-KIT, FLT3
Pazopanib	VEGFR-1-3, PDGFR $\alpha$ und $\beta$ , c-KIT
Sorafenib	VEGFR-2-3, PDGFR $\beta$ , c-KIT, FLT3, RAF
Cabozantinib	MET, VEGFR, AXL
Levantinib	VEGFR, FGFR, PDGFR $\alpha$ , KIT, RET
Bevacizumab	Wachstumsfaktor VEGF
Temsirolimus	Signalweg mTOR
Everolimus	Signalweg mTOR
Nivolumab	PD-1-Rezeptor

Abkürzungen: VEGFR: vascular endothelial growth factor Rezeptor; PDGFR: plateled-derived growth factor Rezeptor; Raf: rapidly accelerated fibrosarcoma (-Protein); mTOR: mammalian target of rapamycin; PD-1: Programmed Death Receptor 1

### 1.2.3.1 Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie werden vier Medikamente laut der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen [4]. Sie überzeugten in Phase-III-Studien in ihrer Wirksamkeit im Vergleich mit Zytokinen und haben diese in der Standardtherapie abgelöst. Die Wahl des Medikamentes richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung und dem durch die Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-Kriterien (MSKCC-

Kriterien, siehe Tabelle 8) ermittelten Risikoprofil des Patienten. Ein möglicher Algorithmus für die Wahl eines Medikamentes ist in Tabelle 4 dargestellt.

#### 1.2.3.1.1 Sunitinib

In einer Phase-III-Studie von Motzer et al. wurde die Wirksamkeit von Sunitinib im Vergleich mit Interferon untersucht. Die ermittelte Ansprechrate lag bei 31%, während sie bei der Behandlung mit Interferon nur bei 6% lag ( $p < 0,001$ ). Bei einer Therapie mit Sunitinib zeigten sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 11 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 26 Monaten, während bei einer Therapie mit Interferon alpha ein medianes progressionsfreies Überleben von 5 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 21 Monaten ermittelt worden sind (Hazard Ratio (HR):0,42; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,32-0,54;  $p < 0,001$ ) [34, 41]. Zwischen beiden Patientengruppen konnte ein signifikanter Unterschied in der Stärke unerwünschter Arzneimittelwirkungen festgestellt werden. Während in der Interferon-Gruppe häufiger Fatigue beobachtet wurde, zeigte die Sunitinib-Gruppe häufiger Diarrhoen ( $p < 0,05$ ). Insgesamt berichtete die Patientengruppe mit Sunitinib allerdings von einer besseren Lebensqualität ( $p < 0,001$ ). Sunitinib wird nach den aktuellen Leitlinien für Patienten mit einem prognostisch guten oder intermediären Risikoprofil in der Erstlinie empfohlen [3, 4].

#### 1.2.3.1.2 Pazopanib

In einer Studie von Sternberg et al. wurde die Wirkung von Pazopanib im Vergleich mit einem Placebo untersucht. Dabei wurden sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung eingeschlossen. In beiden Gruppen zeigte sich ein verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (mit Vorbehandlung: 11,1 vs. 2,8 Monate; ohne Vorbehandlung: 7,4 vs. 4,2 Monate;  $p < 0,0001$ ) [50]. Drei Jahre später wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben veröffentlicht. Dabei konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Pazopanib-Gruppe festgestellt werden. Der Autor begründet dieses Ergebnis mit dem Wechsel mehrerer Patienten von der Placebo-Gruppe in die Pazopanib-Gruppe [51]. Die Arbeitsgruppe von Motzer et al. verglich in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pazopanib mit Sunitinib in der Erstlinientherapie. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Dauer des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens festgestellt werden [52, 53]. Patienten, die mit Sunitinib behandelt wurden, zeigten häufiger Fatigue, eine Thrombozytopenie oder das Hand-Fuß-Syndrom. Patienten, die Pazopanib erhielten, gaben eine bessere Lebensqualität an und berichteten insgesamt seltener von unerwünschten Arzneimittelwirkungen [52]. Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Studie von Escudier et

al. bestätigt werden. Dabei ist die Behandlung mit Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib präferiert worden (70% Pazopanib, 22% Sunitinib;  $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis ist ebenfalls durch weniger unerwünschte Wirkungen bei der Einnahme von Pazopanib und eine bessere subjektive Lebensqualität zu erklären [54].

#### 1.2.3.1.3 Bevacizumab in Kombination mit Interferon

Die Phase-III-Studie von Escudier et al. zeigte einen klaren Vorteil von Bevacizumab in Kombination mit Interferon im Vergleich mit einem Placebo in Kombination mit Interferon. Bei der Behandlung mit Bevacizumab konnte ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben erreicht werden (10,2 vs. 5,4 Monate HR:0,63; 95% KI: 0,52-0,7;  $p=0,0001$ ). Als häufigste unerwünschte Wirkungen mit einem Toxizitätsgrad von 3 nach den Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, siehe Tabelle 10) wurden Fatigue, Asthenie und Proteinurie genannt [55]. In einer weiteren Studie von Rini et al. wurde die Kombinationstherapie von Bevacizumab mit Interferon alpha mit einer Monotherapie mit Interferon alpha verglichen. Es zeigte sich ein längeres medianes Gesamtüberleben auf Seiten der Kombinationstherapie (18,3 vs. 17,4 Monate). Dieses Ergebnis konnte das Signifikanzniveau allerdings nicht erreichen ( $p=0,097$ ) [56]. Bevacizumab in Kombination mit Interferon wird laut Leitlinien für Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil in der Erstlinientherapie empfohlen [4].

#### 1.2.3.1.4 Temsirolimus

Die Wirksamkeit von Temsirolimus wurde ebenfalls in einer Phase-III-Studie nachgewiesen. Dabei sind Temsirolimus und Interferon alpha jeweils als Monotherapie mit der Kombinationstherapie von Temsirolimus und Interferon alpha verglichen worden. Alle Patienten zeigten mindestens 3 von 6 Risikofaktoren nach den MSKCC-Kriterien und waren damit Teil der Hochrisiko-Gruppe. Temsirolimus als Monotherapie erzielte ein längeres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu Interferon alpha als Monotherapie (10,9 vs. 7,3 Monate;  $p=0,001$ ) und ein längeres progressionsfreies Überleben (5,5 vs. 3,1 Monate;  $p=0,001$ ). Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben oder progressionsfreien Überleben zwischen der Kombinationstherapie und den Einzeltherapien festgestellt werden. Außerdem zeigten fast 90% der Patienten unter der Kombinationstherapie starke unerwünschte Nebenwirkungen mit Toxizitätsgraden 3-4 nach den CTCAE-Kriterien. Unter der Monotherapie mit Temsirolimus wurden als häufigste unerwünschte Wirkungen Ausschlag, periphere Ödeme, Hyperglykämie und Hyperlipidämie genannt [57]. Temsirolimus wird laut der aktuellen S3-

Leitlinie für Patienten mit einem prognostisch ungünstigen Risikoprofil nach den MSKCC-Kriterien in der Erstlinientherapie empfohlen.

*Tabelle 4: Therapieoptionen in der Erstlinientherapie*

<i>Risikoprofil</i>	<i>Wirkstoff</i>	<i>Alternative</i>
<i>Gut/Intermediär</i>	Sunitinib Bevacizumab + IFN alpha Pazopanib	Sorafenib
<i>Schlecht</i>	Temsirolimus	Sorafenib
<i>Nicht-klarzelliges NZK</i>	Sunitinib, Everolimus, Temsirolimus	

*Abkürzungen: IFN:Interferon*

### 1.2.3.2 Zweitlinientherapie

Wird in der Erstlinientherapie ein Progress der Erkrankung festgestellt oder sind die unerwünschten Wirkungen eines Medikamentes nicht mehr tolerabel, wird die Zweitlinientherapie mit einem anderen Medikament eingeleitet. Die Wahl des Medikamentes in der Zweitlinie ist abhängig von der verwendeten Medikation in der Erstlinie. Der Algorithmus für die Wahl des Medikamentes ist in Tabelle 5 dargestellt. Folgende Medikamente konnten ihre Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms beweisen:

#### 1.2.3.2.1 Axitinib

In einer Phase-III-Studie von Rini et al. wurde die Wirksamkeit von Axitinib im Vergleich mit Sorafenib in der Zweitlinientherapie untersucht. Alle Patienten hatten zuvor Sunitinib, Pazopanib, Temsirolimus oder Zytokine in der Erstlinientherapie eingenommen. Axitinib zeigte ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Sorafenib (6,7 vs. 4,7 Monate;  $p < 0,0001$ ). Die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit Grad 3 und 4 waren bei der Einnahme von Axitinib Diarrhoe, Hypertension und Fatigue [58]. Zwei Jahre später folgte die Auswertung des Gesamtüberlebens durch Motzer et al. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Die Auswertung der Ergebnisse lässt eine Empfehlung für die Zweitlinientherapie mit Axitinib nach der Einnahme von Sunitinib oder Zytokinen in der Erstlinie zu. Für die anderen Wirkstoffe sind nicht genügend Daten vorhanden [4, 59].

#### 1.2.3.2.2 Sorafenib

Sorafenib ist eines der ersten zugelassenen Medikamente in der zielgerichteten Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Escudier et al. erforschten die Wirksamkeit von Sorafenib in

der Zweitlinientherapie nach zuvor durchgeführter Therapie mit Zytokinen. Die Wirksamkeit von Sorafenib wurde Placebo-kontrolliert untersucht. Dabei konnte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben zu Gunsten der Sorafenib-Therapie festgestellt werden (5,5 vs. 2,8 Monate;  $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben konnte nicht festgestellt werden. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass schon früh ein Trend für einen Therapievorteil auf Seiten der Sorafenib-Gruppe deutlich wurde und dadurch einem großen Anteil der Patienten aus der Placebo-Gruppe der Wechsel in die Sorafenib-Gruppe angeboten wurde. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen sind Hypertension, das Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Übelkeit, Ausschlag und Alopezie [60]. Laut den aktuellen Leitlinien kann Sorafenib in der Zweitlinientherapie nach Zytokinen angewendet werden [4].

#### 1.2.3.2.3 Everolimus

In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Everolimus als Zweitlinientherapie nach der Einnahme von Sorafenib, Sunitinib oder beidem Placebo-kontrolliert untersucht. Everolimus war dem Placebo hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen (4,9 vs. 1,9 Monate; HR: 0,33; 95% KI: 0,25-0,43;  $p < 0,001$ ). Im Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, allerdings ist die Analyse durch den Wechsel von 80% der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Everolimus-Gruppe erschwert worden. Everolimus zeigte als häufigste unerwünschte Wirkungen Infektionen jeder Art, Dyspnoe und Fatigue [61]. Die Einnahme von Everolimus in der Zweitlinientherapie soll laut der aktuellen S3- Leitlinie also nur nach einer erfolglosen Therapie mit mindestens einem VEGF-Inhibitor<sup>3</sup> erfolgen [4].

#### 1.2.3.2.4 Pazopanib

Die Wirksamkeit von Pazopanib in der Zweitlinientherapie wurde ebenfalls in der Phase-III-Studie von Sternberg et al. deutlich. Nach vorangegangener Therapie mit Zytokinen zeigte sich ein signifikant höheres medianes progressionsfreies Überleben von 7,4 Monaten, die Placebo-Gruppe zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,2 Monaten (HR:0,54; 95% KI: 0,35-0,84,  $p < 0,001$ ) [50]. Somit ist die Therapie mit Pazopanib in der Zweitlinientherapie nach vorangegangener Therapie mit Zytokinen ein Teil der aktuellen Leitlinien [4].

---

<sup>3</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden der Begriff VEGF-Inhibitor (VEGFi) als Sammelbegriff für alle Wirkstoffe verwendet, die in den VEGF-Signalweg eingreifen, also sowohl VEGF direkt als auch den VEGF-Rezeptor als Ziel haben. Darunter fallen: Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Sorafenib und Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha.

#### 1.2.3.2.5 Sunitinib

Wurde in der Erstlinientherapie Temsirolimus und damit ein mTOR-Inhibitor eingenommen, empfehlen die Leitlinien in der Zweitlinientherapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor. Neben Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, steht auch Sunitinib zur Verfügung [4].

#### 1.2.3.2.6 Neuste Erkenntnisse

Die neueste EAU-Leitlinie beinhaltet zwei weitere Medikamente in ihren Empfehlungen zur Zweit- und Drittlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. In Phase-III-Studien konnte die Wirksamkeit von dem VEGF-Inhibitor Cabozantinib und dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab bewiesen werden. Die Behandlung mit Cabozantinib führte zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben im Vergleich zu der Therapie mit Everolimus, so dass es das Mittel der Wahl für die Therapie nach einem oder mehreren VEGFi darstellt [44, 62]. Die dabei am häufigsten berichteten unerwünschten Nebenwirkungen von Cabozantinib waren Hypertension, Diarrhö und Fatigue [63].

Ähnlich überzeugende Ergebnisse zeigte der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab. Der dabei ausgenutzte Effekt der Modulation einer Immunantwort auf das Nierenzellkarzinom stellt eine neue Therapiemöglichkeit dar. Nivolumab zeigte einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber Everolimus und ist daher ebenfalls Mittel der Wahl nach einem oder mehreren Versuchen einer Therapie mit einem VEGF-Inhibitor [44, 64]. Aufgrund der durch das Medikament ausgelösten Immunreaktion kann es in der ersten Behandlungsphase zunächst zu einer Vergrößerung des Tumors oder der Läsion kommen. Daher empfehlen die Leitlinien besonders im ersten Jahr der Behandlung auf unerwünschte Nebenwirkungen des Medikamentes zu achten [4]. Die am häufigsten genannte unerwünschte Wirkung war Fatigue [64].

Während Cabozantinib einen Vorteil im progressionsfreien Überleben zeigte, überzeugte Nivolumab mit einem längeren Gesamtüberleben, nicht jedoch mit einem verlängerten PFS. Ein direkter Vergleich der beiden Substanzen ist auf Grund des unterschiedlichen Wirkmechanismus nicht möglich. Wiecek et al. versuchten über einen indirekten Vergleich der Medikamente in einer Metaanalyse eine favorisierte Medikation auszumachen. Sie konnten zwar keine endgültige Aussage treffen, beschrieben jedoch einen ähnlichen Überlebensvorteil beider Substanzen. Außerdem weisen sie auf eine mögliche bessere Wirksamkeit von Cabozantinib bei Patienten mit ungünstiger Prognose und eine bessere Wirksamkeit von Nivolumab bei Patienten mit guter Prognose hin [65].

Die in diesem Jahr veröffentlichte neue S3-Leitlinie zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms empfiehlt außerdem die Verwendung eines weiteren Wirkstoffes. Zum ersten Mal ist eine Kombinationstherapie Teil der Empfehlungen. Die Gabe des mTOR-Inhibitors Everolimus zeigte in Kombination mit dem TKI Lenvatinib in einer Phase-II-Studie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als die alleinige Gabe von Everolimus und ist nach der Einnahme eines VEGF-Inhibitors eine mögliche Option in der Zweilinietherapie. Allerdings zeigte die Kombinationstherapie auch ein verstärktes Auftreten an unerwünschten Wirkungen weswegen andere Therapieoptionen vorgezogen werden sollten [4, 66].

Da während der Erstellung dieser Arbeit die genannten Wirkstoffe noch in Zulassungsstudien erprobt wurden, sind sie nicht den hier untersuchten Patienten verabreicht worden. In 4.5 wird näher auf genaue Angaben zum progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben eingegangen und der Vorteil gegenüber den bereits zuvor zugelassenen Medikamenten diskutiert.

*Tabelle 5: Therapieempfehlungen in der Zweit- und Drittlinietherapie*

<i>Zweitlinie:</i>	
<i>Nach Zytokinen</i>	Axitinib, Sorafenib, Pazopanib
<i>Nach VEGFi</i>	Nivolumab, Cabozantinib, Lenvatinib + Everolimus, Everolimus, Axitinib
<i>Nach Temsirolimus</i>	Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib
<i>Drittlinie:</i>	
<i>Nach VEGFi</i>	Everolimus, Cabozantinib, Nivolumab
<i>Nach VEGFi und mTORi</i>	Sorafenib
<i>Nach VEGFi und Nivolumab</i>	Cabozantinib, Axitinib, Everolimus

*Abkürzungen: VEGFi: vascular endothelial growth factor Inhibitor; mTORi: mammalian target of rapamycin Inhibitor*

### 1.2.3.3 Drittlinietherapie

Insgesamt erreichen nur etwa 13-20% der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom die Drittlinietherapie, was die Datenerhebung durch die kleiner werdende Population erschwert [67-69]. Laut den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) von 2014 können in der Drittlinie zwei Medikamente verabreicht werden. Die Wahl des Medikamentes richtet sich nach den verabreichten Medikamenten in der Erst- und Zweilinietherapie (siehe Tabelle 5). Die Wirksamkeit von Sorafenib in der Drittlinie ist von Motzer et al. untersucht worden und bildet die Grundlage für diese Empfehlung. In dieser Phase-III-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die in der Erstlinientherapie mit einem VEGF-Inhibitor und in der Zweitlinie mit einem mTOR-Inhibitor behandelt wurden. In der Drittlinie wurde daraufhin randomisiert entweder

Sorafenib oder Dovitinib, ein experimenteller Tyrosinkinase-Inhibitor, verabreicht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben dargestellt werden. Allerdings scheint Sorafenib einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach bereits durchgeführter Therapie mit sowohl einem mTOR-Inhibitor, als auch einem Tyrosinkinase-Inhibitor zu zeigen und ist somit Teil der Empfehlungen [4, 70]. Im Falle einer Gabe von jeweils einem VEGF-Inhibitor in der Erst- und Zweitlinientherapie, konnten Motzer et al. eine Wirksamkeit von Everolimus in der Drittlinientherapie nachweisen. Verglichen mit einem Placebo konnte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei der Einnahme von Everolimus erreicht werden (4 vs. 1,8 Monate; HR:0,32;  $p < 0,01$ ) [61, 71].

Laut der neuesten EAU-Leitlinie von 2016 konnten auch die Wirkstoffe Nivolumab und Cabozantinib in ihrer Wirksamkeit in der Drittlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms überzeugen. Sie sind sowohl in der Zweit- als auch Drittlinientherapie nach der Einnahme eines oder mehrerer VEGF-Inhibitoren Mittel der Wahl. Ist in der Zweitlinie eines der Medikamente angewendet worden, soll in der Drittlinie das andere verwendet werden. Die bessere Wirksamkeit kann möglicherweise auf die unterschiedlichen Angriffspunkte des VEGF-Inhibitors einerseits und die Wirkungsweise des Checkpoint-Inhibitors andererseits zurückgeführt werden [4, 44, 62, 64]. Die Wirkstoffe sind in 4.5 näher erläutert.

#### 1.2.4 Sequenztherapie

Nachdem in den letzten Jahren die Suche nach neuen Wirkstoffen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms im Vordergrund der Forschung stand, zeigt sich heute eher der Versuch einer Optimierung der Abfolge und Kombination der bereits etablierten Wirkstoffe. Die meisten Patienten entwickeln im Laufe ihrer Behandlung eine Resistenz gegenüber dem verabreichten Wirkstoff, was eine Folgetherapie mit einem anderen Wirkstoff nach sich zieht. Somit entsteht eine Sequenz aus den verwendeten Wirkstoffen. Die Kombinationstherapie bereits eingesetzter Substanzen konnte sich bis jetzt nicht durchsetzen, da die nicht tolerierbaren Nebenwirkungen den Einsatz der Medikamente limitierten [72]. Die neueste S3-Leitlinie weist jedoch erstmalig auf eine Wirksamkeit der Kombination aus dem TKI Lenvatinib mit dem mTORi Everolimus in der Zweitlinientherapie hin [4]. Empfehlungen zu einer optimalen Abfolge der Wirkstoffe sind in der aktuellen S3-Leitlinie nur bis zur Zweitlinientherapie, in der EAU-Leitlinie bis zur Drittlinientherapie beschrieben [4, 44]. In einigen Studien ist der Versuch unternommen worden, eine Sequenz ausfindig zu machen, die das beste Therapieansprechen und Gesamtüberleben nach

sich ziehen. Allerdings stehen bis auf eine Studie nur retrospektive Untersuchungen zu Verfügung und die Anzahl an Patienten ist sehr gering was eine gültige Empfehlung bis jetzt nicht möglich machte. So zeigte Everolimus als mTOR-Inhibitor eine Wirksamkeit in der Drittlinientherapie nach zwei verabreichten VEGF-Inhibitoren in einer Studie von Motzer et al. [61]. Auch die Wirkung von Sorafenib als VEGF-Inhibitor in Folge von einem anderen VEGF-Inhibitor und einem mTOR-Inhibitor konnte durch Motzer et al. in einer weiteren Studie bewiesen werden [70]. Die neuen Wirkstoffe Cabozantinib und Nivolumab überzeugten mit ihrer Wirksamkeit ebenfalls nach der Gabe eines oder mehrerer VEGFi und sind dementsprechend in einer bestimmten Sequenz analysiert worden [62, 64]. In der Arbeitsgruppe von Busch et al. wurden die Sequenzen VEGFi-VEGFi-mTORi und VEGFi-mTORi-VEGFi miteinander verglichen. Beide Sequenzen zeigten dabei eine ähnliche Wirksamkeit [73]. In mehreren weiteren Studien ist eine mögliche Abfolge untersucht worden, jedoch ist eine endgültige Aussage nicht möglich [67, 69, 74]. Bereits in der Drittlinientherapie können nur vage Empfehlungen ausgesprochen werden, die auf wenigen Daten basieren. Auch jenseits der Drittlinientherapie werden Patienten allerdings weiterhin behandelt. Die Entscheidung zu einem Medikament basiert dabei auf klinischer Erfahrung, nicht aber auf Evidenz basierten Empfehlungen. In zwei weiteren Studien wurde die Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie in der Viert- bzw. Fünftlinientherapie untersucht. Die Ergebnisse beider Studien lassen auf einen positiven Effekt der Therapie schließen, können jedoch beide keine optimale Sequenz der Wirkstoffe angeben [75, 76]. Auf die einzelnen Ergebnisse der Studien wird im Diskussionsteil dieser Arbeit weiter eingegangen.

### **1.2.5 Operative Therapie und Metastasenresektion**

Im Falle einer Metastasierung bei Diagnosestellung und einem guten Risikoprofil ist eine zytoreduktive Nephrektomie indiziert. In Kombination mit einer zielgerichteten Therapie zeigt diese Therapieform ein verlängertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben [77]. Eine Metastasenresektion, vor allem bei der Aussicht auf eine komplette Resektion (R0), kann zu einem längeren Intervall ohne Rezidiv führen [78, 79].

### **1.2.6 Prognose**

Etwa 75 % der Nierenzellkarzinome werden in einem frühen Stadium entdeckt, was zu einer relativ guten 5-Jahres-Überlebensrate führt. Nach 5 Jahren leben durchschnittlich noch 76% aller Männer und 78% aller Frauen [2]. Diese Werte sind stark vom jeweiligen Stadium und damit Fortschritt der Erkrankung abhängig. Während im Stadium I und II die relative 5-Jahres-Überlebensrate noch

bei bis zu 90% liegt, sinkt sie in Stadium III ohne Lymphknotenbefall auf etwa 60% und mit Lymphknotenbefall sogar auf 30%. In Stadium IV beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei der Entfernung solitärer Metastasen bis zu 40%, ansonsten fällt sie unter 5% [80]. Vor allem in einem metastasierten und damit späten Stadium ist es also von Bedeutung Kriterien festzulegen, die Aussagen über eine Überlebensdauer möglich machen und durch ihren prognostischen Wert eine Hilfestellung für die Wahl der besten Therapie ermöglichen. Außerdem können sie als Verlaufsparemeter dienen, um den Fortschritt der Erkrankung zu überwachen. In den letzten Jahren sind verschiedene Scores zur Risikoabschätzung und Verlaufskontrolle vor allem beim metastasierten Nierenzellkarzinom entwickelt und eingesetzt worden. Neben den in 1.2.6.1 beschriebenen Motzer-Kriterien sind außerdem die Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und der Karnofsky-Index von großer Bedeutung [81]. Die ECOG-Skala beschreibt die Fähigkeit zur Selbstversorgung und körperliche Fähigkeiten auf einer Skala von 0 bis 5. Die Zahl 0 beschreibt dabei einen gesunden Normalzustand, in dem tägliche Aufgaben keine zusätzliche Belastung darstellen. Aufsteigend stehen die Zahlen für eine immer größere Belastung und Unselbstständigkeit im alltäglichen Leben bis hin zur Zahl 5, die für den Tod steht (siehe Tabelle 6). Der Karnofsky-Index beschreibt die Leistungsfähigkeit, die Angewiesenheit auf Hilfe und die Beschwerden des Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 Prozent. 100 Prozent stehen dabei für einen Zustand, in dem man in etwa gleichem Maße leistungsfähig ist wie vor der Erkrankung und keine körperlichen Beschwerden hat, während 0 Prozent dem Tod entsprechen. Die Angewiesenheit auf Hilfe und sinkende Leistungsfähigkeit ist hier, gegensätzlich zur ECOG-Skala, absteigend beschrieben (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 6: Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)[81]*

0	Normaler Zustand, die Aktivität ist uneingeschränkt durch die Erkrankung
1	Leichte Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, leichte körperliche Aktivitäten wie beispielsweise leichte Hausarbeit oder Büroarbeit sind möglich. Patienten sind gehfähig
2	Patienten sind gehfähig und eine Selbstversorgung ist möglich, sie sind nicht arbeitsfähig und können mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Es ist nur eine begrenzte Selbstversorgung möglich. Die Hälfte der Wachzeit oder mehr wird im Bett oder Stuhl verbracht
4	Es ist keine Selbstversorgung mehr möglich, Patienten sind völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Tabelle 7: Performance-Statuts Karnofsky-Index [81]

100%	Normalzustand, keine Beschwerden
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80%	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, Krankheitssymptome sind vorhanden
70%	Patient ist arbeitsunfähig, kann sich aber alleine versorgen
60%	Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50%	Patient benötigt krankenschwägerische und ärztliche Hilfe, ist nicht dauerhaft bettlägerig
40%	Patient ist bettlägerig, eine spezielle Pflege ist erforderlich
30%	Patient ist schwer krank, eine Krankenhauspflege ist notwendig
20%	Eine Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen sind erforderlich
10%	Patient ist moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

#### 1.2.6.1 MSKCC-Score: Motzer-Kriterien

Ein weit verbreiteter Score zur Risikoabschätzung von Patienten und zur Therapiekontrolle ist der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score. Er wurde 1999 von Motzer und seinen Kollegen entworfen [82]. Er beinhaltet 5 Kriterien: den Karnofsky-Index, die Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH), den Hämoglobinspiegel, den Calciumspiegel im Serum und die Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung und dem Beginn einer systemischen Therapie (siehe Tabelle 8). Anhand der Anzahl der genannten Kriterien werden Patienten in Risikogruppen eingeteilt und das folgende Therapiemanagement daran angepasst. Der Nutzen des MSKCC-Scores konnte auch in anderen Studien bewiesen werden [83]. Das Risikoprofil wird wie folgt ermittelt:

niedriges Risiko: 0 Risikofaktoren

mittleres Risiko: 1-2 Risikofaktoren

hohes Risiko : >3 Risikofaktoren

Tabelle 8: Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Kriterien (MSKCC)[82]

Risikofaktor	Grenzwert
niedriger Karnofsky-Index	< 80%
hohe Laktatdehydrogenase	> 1,5-fache der Norm
niedriger Hämoglobin-Wert	< geschlechtsspezifischer Normwert
hohes korrigiertes Serum-Calcium	> 10mg/dl
Zeitspanne zwischen der Diagnose und dem Beginn der Systemtherapie	< 1 Jahr

Abkürzungen: mg: Milligramm; dl: Deziliter

### 1.2.6.2 Heng-Kriterien

Die Therapie und die Prognose des Nierenzellkarzinoms haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Heng et al. prüften daher 2009, ob die bislang angewendeten MSKCC-Kriterien auch im Kontext einer anderen Therapieform noch zutreffend sind, oder ob die Variablen für die Vorhersage der Risikoabschätzung eines Patienten an die neuen Erkenntnisse angepasst werden müssen. Er fand heraus, dass vier der vorher definierten Kriterien nach wie vor unabhängige Prädiktoren für das Überleben darstellten, jedoch die Laktatdehydrogenase keinen prognostischen Wert hat. Außerdem definierte er zwei neue unabhängige Prädiktoren: Die Anzahl neutrophiler Granulozyten und Thrombozyten im Blutbild. Anhand dieser sechs Kriterien werden Patienten anschließend ebenfalls in Risikogruppen unterteilt. Je mehr Risikofaktoren ein Patient zeigt, desto geringer ist die geschätzte Gesamtüberlebenszeit [84].

## 1.3 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich aufgrund der Etablierung der zielgerichteten Therapie stark verändert. In den letzten Jahren konnte die Wirksamkeit für Inhibitoren des mTOR- und VEGF-Signalwegs in vielen Studien im Vergleich mit der Zytokintherapie überzeugen, so dass sie zum Goldstandard der Erstlinientherapie wurden. Auch für einen notwendigen Wechsel in die Zweitlinientherapie stehen Empfehlungen bereit. Ab der

Drittlinientherapie werden die Anzahl und Aussagekraft der Studien jedoch spärlich. Einige Patienten benötigen sogar eine oder mehrere Therapieoptionen jenseits der Drittlinientherapie, es ist aber unklar, welche Sequenz oder welcher Wirkstoff die optimale Therapie darstellt. Es handelt sich um eine relativ kleine und spezielle Patientengruppe was die Möglichkeit einer großen, randomisierten, prospektiven Studie in diesem Kontext erschwert. Die Entscheidung zu einem Wirkstoff basiert also einerseits auf klinischer Erfahrung und dem individuellen Profil des Patienten und andererseits auf retrospektiv beschriebenen Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Wirkstoffe. Die wöchentlich stattfindende Sprechstunde der Charité Universitätsmedizin Berlin für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom stellt eine Möglichkeit dar eine relativ große Anzahl an Patienten über einen längeren Zeitraum zu begleiten und den Therapieerfolg zu bewerten. So ist das Ziel dieser Arbeit durch eine retrospektive Analyse die Wirksamkeit und den onkologischen Nutzen einer Fünftlinientherapie zu untersuchen und die Entscheidung zu einem Medikament in der Praxis zu unterstützen. Folgende Fragen sollen dabei durch die erhobenen Daten beantwortet werden:

1. Zeigt eine Fünftlinientherapie einen Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS)?
2. Werden Prognosefaktoren deutlich, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Leben haben?
3. Ist eine Fünftlinientherapie in Bezug auf die Toxizität der Therapie zu empfehlen?
4. Ist eine favorisierte Therapiesequenz ausmachbar?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Um die Fragestellungen dieser Arbeit beantworten zu können wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien passende Patienten ausgewählt und deren Daten anschließend zielführend statistisch ausgewertet.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patienten und Patientinnen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom
- Vorausgegangene Teilresektion oder komplette Nephrektomie im Zeitraum zwischen 2005 und 2015
- Histologische Sicherung eines Nierenzellkarzinoms
- Durchführung einer systemischen Therapie in der urologischen Poliklinik der Charité
- Alle 10 bis 12 Wochen durchgeführte Verlaufskontrolle mit bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Therapieerfolges
- Vier durchlaufene Therapielinien und mindestens Beginn der Fünftlinientherapie
- Einwilligung in die Verwendung der medizinischen Daten

Ausschlusskriterien:

- Keine Einwilligung in die Verwendung der medizinischen Daten
- Medikamentöse Behandlung des Nierenzellkarzinoms vor Beginn der zielgerichteten Therapie, abgesehen von einer Immuntherapie
- Keine dokumentierte Verlaufskontrolle

### 2.1.2 Patientencharakteristika

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Todesdatum bzw. Datum des letzten Kontaktes, Jahr der Erstdiagnose
- Histologische Daten:  
Zelltyp des Tumors (klarzellig, papillär, chromophob), Fuhrmanngrad, Resektionsränder, Tumorstadium, Lymphknotenbefall
- Metastasierung:  
Zeitpunkt (Primär oder im Verlauf metastasiert), Ort, Anzahl
- Laborchemische Parameter:  
Laktatdehydrogenase, Hämoglobin, korrigiertes Calcium
- Prognosefaktoren:  
MSKCC-Kriterien, ECOG-Skala, Karnofsky-Index
- Verlaufparameter:  
Alle zehn bis zwölf Wochen erfolgte eine leitliniengerechte Verlaufskontrolle durch bildgebende Schnittbildverfahren, wie die Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zur Evaluation der Krankheitssituation. Die international anerkannten Remissionskriterien (RECIST-Kriterien) dienten dabei als Grundlage und Standard zur Bewertung und Dokumentation der Befunde. Sie sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Anhand dieser Kriterien wurde die Wirksamkeit einer verwendeten Medikation beurteilt und im Falle eines Progresses umgestellt.

Tabelle 9: Remissionskriterien: RECIST-Kriterien [85]

Komplette Remission ( <i>Complete Remission, CR</i> )	Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen für mindestens 4 Wochen, dokumentiert durch bildgebende Untersuchung
Partielle Remission ( <i>Partial Remission, PR</i> )	Größenabnahme der messbaren Tumorerläsionen > 50% für mindestens 4 Wochen, kein Neuaufreten von Tumormanifestationen in bildgebenden Verfahren
Stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease, SD</i> )	Größenabnahme der messbaren Tumormanifestationen < 50% oder Progredienz der Metastasen < 25%, kein Neuaufreten von Tumorerläsionen
Progress ( <i>Progressive Disease, PD</i> )	Über 25% Progredienz der messbaren Erläsionen oder Auftreten neuer Tumorerläsionen

- Systemtherapie:  
Wirkstoff, Dosis, Dosisreduzierung, Datum des Therapiebeginns, Zeit von der Erstdiagnose bis Therapiebeginn, Dauer der Therapie, Anzahl der Therapielinien, Grund der Beendigung einer Therapie (RECIST-Kriterien oder Toxizität)
- Toxizität:  
Aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen wurden nach den Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) eingeteilt (siehe Tabelle 10) [86]. Sobald unerwünschte Wirkungen eines Medikamentes nicht mehr tolerierbar waren, wurde das Medikament in der empfohlenen Menge reduziert oder gewechselt und die aufgetretenen Symptome behandelt.

Tabelle 10: Einteilung unerwünschter Wirkungen nach CTCAE-Kriterien [86]

Grad 1 (leicht)	gewöhnlich vorübergehend und tolerierbar, normale Aktivitäten des täglichen Lebens sind nicht beeinträchtigt
Grad 2 (mäßig)	normale Aktivitäten des täglichen Lebens sind beeinträchtigt
Grad 3 (schwer)	Arbeitsunfähigkeit, normale Aktivitäten des täglichen Lebens sind verhindert
Grad 4 (lebensbedrohlich)	Auftreten von Symptomen, die unmittelbar zum Tode führen können
Grad 5	Tod aufgrund der Nebenwirkung

Abkürzungen: CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events

### 2.1.3 Verwendete Wirkstoffe und Dosierungen

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten einen der folgenden Wirkstoffe in der Fünftlinientherapie:

Sunitinib (Sutent ®) wurde in einer Dosis von 50 mg oral über einen Zeitraum von 4 Wochen verabreicht. Anschließend erfolgte eine zweiwöchige Pause. War eine Dosisreduktion nötig, erfolgte diese schrittweise um 12,5 mg.

Sorafenib (Nexavar ®) wurde in einer Gesamtdosis von 800 mg täglich eingenommen. Die Einnahme erfolgte zwei Mal täglich mit 400 mg. Musste die Dosis reduziert werden, sind zwei Mal täglich 200 mg eingenommen worden. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich ohne Therapiepause.

Axitinib (Inlyta ®) wurde in einer Gesamtdosis von 10 mg täglich oral eingenommen. Die Einnahme erfolgte zwei Mal täglich mit je 5 mg. Die Dosis ist schrittweise auf zunächst je 7 mg und später je 10 mg erhöht worden, so lange der Patient in einem dazwischenliegenden Zeitraum von zwei Wochen keine unerwünschten Nebenwirkungen größer 2 nach den oben genannten CTCAE-Kriterien zeigte. Eine Dosisreduktion war bis auf 2 oder 3 mg zwei Mal täglich möglich.

Pazopanib (Votrient ®) wurde in einer Dosis von 800 mg täglich appliziert. Eine Dosisreduktion konnte schrittweise um 200 mg erfolgen.

Everolimus (Afinitor ®) wurde in einer Dosis von 10 mg täglich verordnet, eine Dosisreduktion war auf bis zu 5 mg täglich möglich.

Temsirolimus (Torisel ®) wurde einmal wöchentlich in einer Dosis von 25 mg als Infusion über eine Zeitspanne von 30 bis 60 Minuten intravenös verabreicht. Eine schrittweise Dosisreduktion konnte in 5 mg Schritten erfolgen.

Bevacizumab (Avastin ®) in Kombination mit Interferon alpha wurde einmal alle zwei Wochen eingenommen. Bevacizumab wurde in einer individuellen Dosis von 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös und Interferon alpha in 9 Millionen Einheiten (I.E.) subkutan verabreicht.

MGN1601 wurde im Rahmen der ASET-Studie (NCT01265368) eingesetzt. Es handelt sich dabei um eine therapeutische Impfung, die auf genmodifizierten, allogenen Tumorzellen basiert. Die Behandlung mit MGN1601 beinhaltet acht intradermale Impfungen in einem Zeitraum von 12 Wochen. Die Dosis der Impfstoffe richtet sich nach dem Gewicht des Patienten. Wenn nach Ablauf dieser Zeit eine Stabilität der Erkrankung oder sogar ein Rückgang festgestellt werden konnte, folgten bis zu 5 weitere Impfungen innerhalb der nächsten 120 Wochen [87, 88].

Die Einnahme eines Medikamentes wurde beendet, sobald ein Progress im Sinne der RECIST-Kriterien oder einer klinischen Verschlechterung festgestellt wurde, die unerwünschten Wirkungen des Medikamentes nicht mehr tolerabel waren oder der Tod des Patienten eingetreten war.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Datenakquise**

Grundlage der Datenerhebung stellte eine wöchentlich stattfindende Sprechstunde der urologischen Poliklinik der Charité Universitätsmedizin Campus Mitte für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom dar. Alle ermittelten Befunde aus Anamnese und Untersuchung wurden in der Charité-internen Enterprise Resource Planning (ERP) Software SAP des Softwareherstellers SAP dokumentiert. So war es möglich eine große Anzahl an Patienten zu identifizieren, die den Einschlusskriterien entsprachen und diese auch in einem bestimmten Zeitraum im Verlauf zu beobachten. Auch Patienten, die sich nach der Erstbehandlung in die Betreuung eines niedergelassenen Urologen begaben und für welche damit die Verlaufsbeobachtung anhand der Daten aus SAP nicht möglich war, sollten in die Auswertung eingeschlossen werden. Die entsprechenden Daten wurden in Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und durch Einsicht in die betreffenden Patientenakten eingeholt. Anschließend erfolgte ein

telefonisches und schriftliches Follow-Up aller Patienten, mit denen der letzte Kontakt länger als zwei Monate zurücklag. Alle im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 erfassten Daten wurden anschließend in einer klinischen Datenbank zusammengefasst und verwaltet.

### **2.2.2 Klinische Datenbank**

In einer durch die Arbeitsgruppe von Privatdozent Dr. Jonas Busch bereits entwickelten Microsoft Access-Datenbank konnten die für die Fragestellung zielführenden Parameter, sofern der Patient sich damit einverstanden erklärt hatte, eingetragen und später ausgewertet werden. Im Rahmen dieser Arbeit optimierten wir die Datenbank und aktualisierten sie mit den neu erhobenen Befunden aus SAP, den Daten der niedergelassenen Urologen und den durch das Follow-Up erzielten Informationen.

### **2.2.3 Statistische Auswertung**

Nach der abgeschlossenen Datenerhebung erfolgte ein Import der Datenblätter in das statistische Bearbeitungssystem Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und die Auswertung. Um zentrale Fragestellungen beantworten zu können, wurden alle Daten deskriptiv und analytisch ausgewertet. Patientencharakteristika und Angaben zur Behandlung, wie beispielsweise das Therapieansprechen und die verwendeten Wirkstoffe, wurden in Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Weitere wichtige statistische Maße waren das progressionsfreie Überleben (progression free survival PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival OS). Sie wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven geschätzt und dargestellt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn der Fünftlinien-Therapie und einem festgelegten Endpunkt. In diesem Fall war der Endpunkt die Feststellung eines Progresses der Erkrankung oder der Tod eines Patienten, je nachdem, welches Ereignis zuerst eingetroffen ist. Eine Progression ist dabei definiert als eine radiologisch nachgewiesene Veränderung des Tumors oder der Metastasen auf der Grundlage der oben genannten RECIST-Kriterien oder aber durch eine Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten. Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Therapiebeginn und dem Tod. Außerdem wurde das proportionale Hazard Modell (Cox-Regression) in einer univariaten Analyse angewendet um mögliche Prädiktoren für PFS und OS zu ermitteln. Signifikante Werte und vorangehende Therapielinien wurden anschließend in einer multivariaten Analyse ausgewertet. Alle p-Werte  $<0,05$  wurden dabei als signifikant bewertet. Um das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS) jeweils für die verschiedenen

Medikamententypen in der Fünflinientherapie zu vergleichen, wurde der Log-rank Test verwendet. Auch dabei stellten p-Werte  $<0,05$  das Signifikanzniveau dar.

### **2.3 Ethische Grundlagen**

Bei der Erstellung dieser Arbeit wurde die „Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis“ beachtet und eingehalten. Außerdem sind die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen berücksichtigt worden. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin liegt vor (siehe Anhang).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Analyse**

#### **3.1.1 Patientencharakteristika**

Von insgesamt 406 Patienten, die mit der Erstlinientherapie in der Charité begonnen hatten, entsprachen 25 Patienten (6,16%) den Einschlusskriterien und konnten zur weiteren Auswertung herangezogen werden. Darunter waren 7 Patientinnen und 18 Patienten. Alle erhielten eine Nephrektomie vor Beginn der medikamentösen Therapie, 17 (68 %) aufgrund einer kurativen Indikation, 8 (32%) im Sinne einer zytoreduktiven Therapie, da sie bereits zum Zeitpunkt der Operation eine Metastasierung aufwiesen. 36 Prozent (n=9) hatten zuvor eine Immuntherapie erhalten. Die Daten sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

*Tabelle 11: Patientencharakteristika in der Erstlinientherapie*

Charakteristika	Anzahl n (%)
Median Alter in Jahren (IQR)	60.8 (52.0 – 70.5)
Geschlecht	
Weiblich	7 (28)
Männlich	18 (72)
MSKCC	
Gut	9 (36)
Intermediär	7 (28)
Schlecht	2 (8)
Unbekannt	7 (28)
ECOG	
0	17 (68)
1	5 (20)
2	0 (0)
Unbekannt	3 (12)
Histologie	
Klarzellig	23 (92)
Papillär	2 (8)
Chromophob	0 (0)
Nephrektomie	25 (100)
Primärmetastasiert bei Nephrektomie	
M0	17 (68)
M1	8 (32)
Immuntherapie vor TT	9 (36)

*Abkürzungen: IQR: Interquartile range; n (%): Anzahl Patienten (in Prozent); MSKCC: Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Prognose Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group-Prognose Score; TT: targeted therapy (zielgerichtete Therapie)*

### 3.1.2 Behandlungscharakteristika

In Tabelle 12 sind die Häufigkeiten der verabreichten Wirkstoffe von der Erst- bis Fünftlinientherapie zusammengefasst. In der Erstlinientherapie erhielt der größte Anteil (68%) Sunitinib, anschließend wechselte die Mehrheit (48%) zu Everolimus. In der Dritt- und Viertlinientherapie wurde am häufigsten Sorafenib verabreicht (jeweils 28%). In der Fünftlinientherapie erhielten die meisten Patienten erneut Sunitinib (28%).

Tabelle 12: Verabreichte Medikation von Erst- bis Fünfflinie

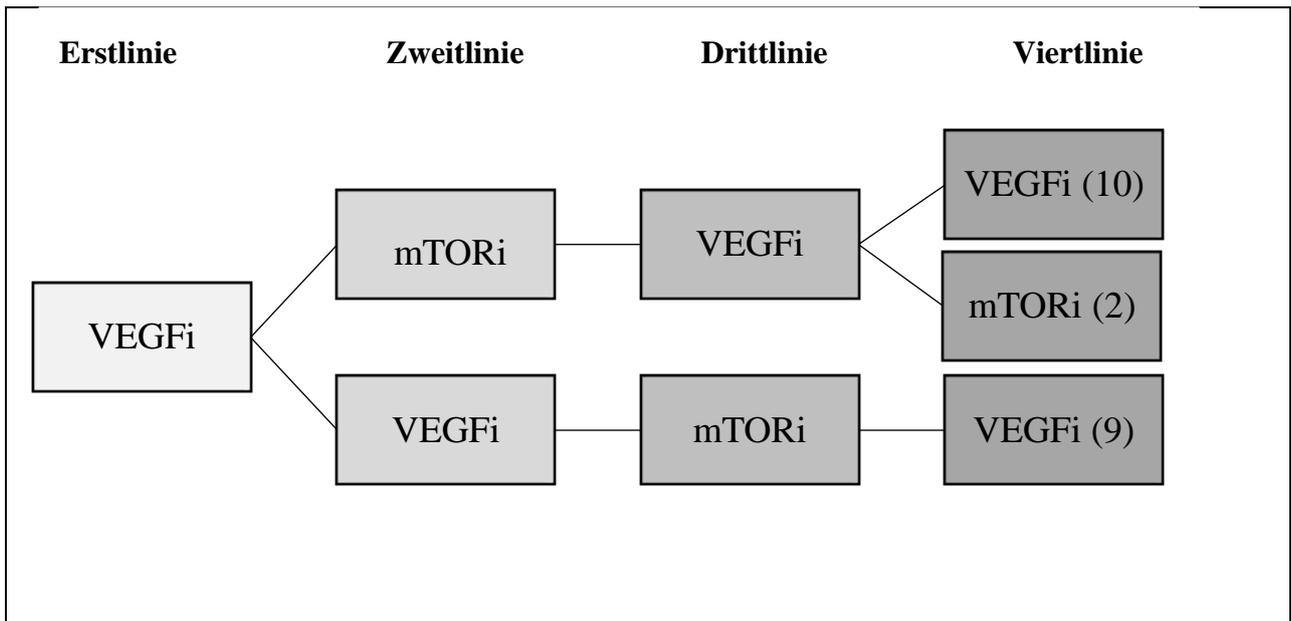
Therapielinie	Sun	Sor	Paz	Axi	Eve	Tem	Bev+IFN	Andere
Erstlinie n (%)	17 (68)	4 (16)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Zweitlinie n (%)	4 (16)	5 (20)	0 (0)	2 (8)	12(48)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Drittlinie n (%)	5 (20)	7 (28)	1 (4)	2 (8)	6 (24)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
Viertlinie n (%)	4 (16)	7 (28)	3 (12)	3 (12)	4 (16)	0 (0)	1 (4)	3 (12)
Fünfflinie n (%)	7(28)	3 (12)	5 (20)	3 (12)	3 (12)	1 (4)	0 (0)	3 (12)

Abkürzungen: Sun: Sunitinib; Sor: Sorafenib; Paz: Pazopanib; Axi: Axitinib; Eve: Everolimus; Tem: Temsirolimus, Bev+IFN: Bevacizumab+ Interferon; Andere: MGN160; n (%): Anzahl Patienten (in Prozent)

### 3.1.3 Therapiesequenzen

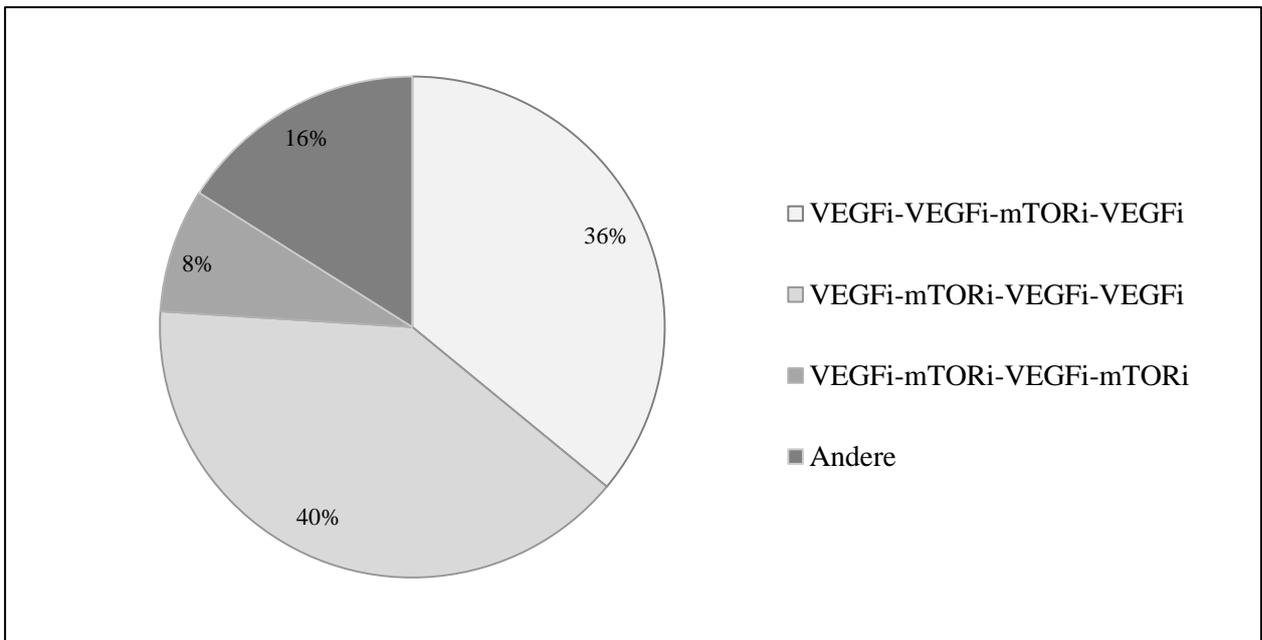
Abbildung 2 zeigt schematisch die Varianten der Wirkstoffabfolge, die bei 21 der 25 betrachteten Patienten angewendet wurden. Die am häufigsten verwendeten Sequenzen sind VEGFi-VEGFi-mTORi-VEGFi (9 Patienten), VEGFi-mTORi-VEGFi-VEGFi (10 Patienten) und VEGFi-mTORi-VEGFi-mTORi (2 Patienten). Vier Patienten erhielten eine nicht weiter beschriebene Sequenz. 92% der Patienten begannen die Erstlinientherapie mit einem VEGF-Inhibitor. Je ein Patient erhielt Bevacizumab (direkter VEGF-Inhibitor) in Kombination mit Interferon alpha oder einen mTOR-Inhibitor. Anschließend wechselten 13 Patienten (52 %) zu einem mTOR-Inhibitor und zwölf Patienten zu einem anderen VEGF-Inhibitor. In der Drittlinie erhielten insgesamt 16 Patienten einen VEGF-Inhibitor, 8 einen mTOR-Inhibitor und ein Patient MGN1601. In der Viertlinie wechselten 18 Patienten zu einem der VEGF-Inhibitoren, 4 erhielten einen mTOR-Inhibitor und 3 Patienten MGN1601. In der Fünfflinie erhielten letztlich 18 Patienten (72 %) einen VEGF-Inhibitor, 4 Patienten (16 %) einen mTOR-Inhibitor und 3 Patienten (12 %) MGN1601. Die häufigsten Sequenzen sind in Abbildung 3 nach ihrer Verteilung dargestellt.

Abbildung 2: Varianten der Therapiesequenzen vor Beginn der Fünftlinientherapie



Abkürzungen: VEGFi: Vascular epithelial growth factor Inhibitor; mTORi: mammalian target of rapamycin Inhibitor

Abbildung 3: Anteile der häufigsten Therapiesequenzen



Abkürzungen: VEGFi: Vascular endothelial growth factor Inhibitor; mTORi: mammalian target of Rapamycin Inhibitor

## 3.2 Wirksamkeit der Therapie

### 3.2.1 Therapieansprechen

Tabelle 13 und Abbildung 4 zeigen das Therapieansprechen der Patienten in der Erst- bis zur Fünftlinientherapie, definiert durch die in Tabelle 9 beschriebenen RECIST-Kriterien.

*Tabelle 13: Therapieansprechen in der Erst- bis Fünftlinie nach den RECIST-Kriterien*

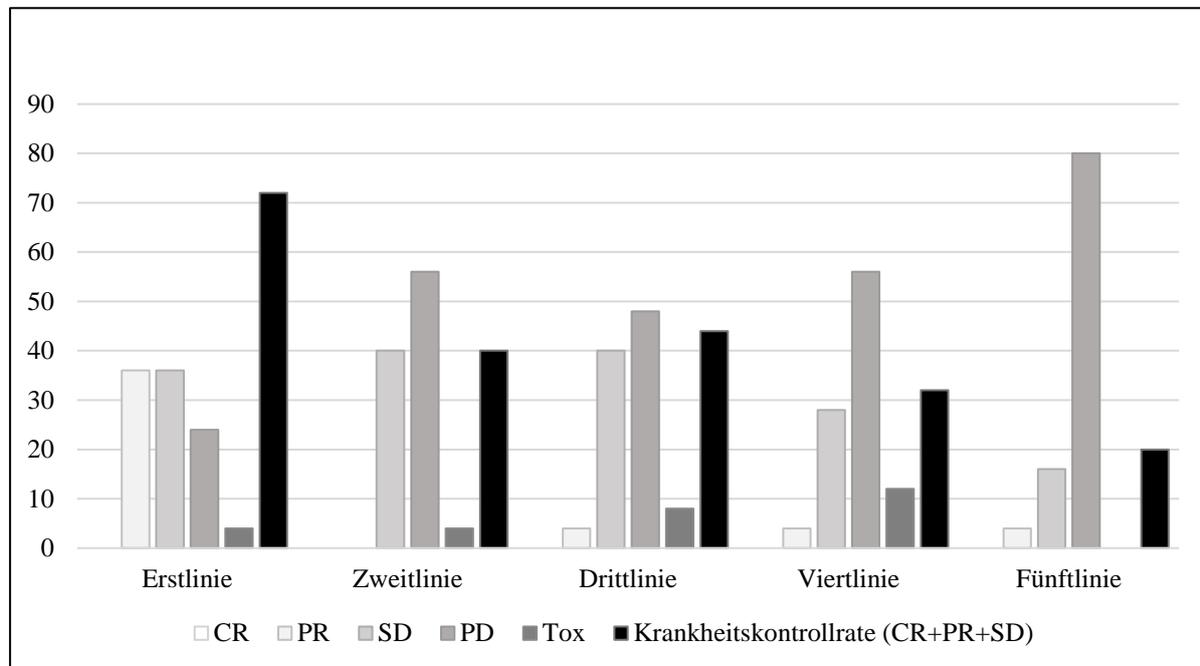
Therapieansprechen	Erstlinie n (%)	Zweitlinie n (%)	Drittlinie n (%)	Viertlinie n (%)	Fünftlinie n (%)
<i>PD</i>	6 (24)	14 (56)	12 (48)	14 (56)	20 (80)
<i>SD</i>	9 (36)	10 (40)	10 (40)	7 (28)	4 (16)
<i>PR</i>	9 (36)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
<i>CR</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Tox</i>	1 (4)	1 (4)	2 (8)	3 (12)	0 (0)

*Abkürzungen: PD: Progress; SD: stabile Krankheitssituation; PR: partielle Remission; CR: komplette Remission; Tox: Toxizität; n (%): Anzahl Patienten (in Prozent)*

In keiner der Therapielinien konnte eine komplette Remission (CR) infolge der verabreichten Medikation erreicht werden. In der Erstlinientherapie erzielten jedoch 9 Patienten (36 %) eine partielle Remission (PR), 9 weitere erreichten eine stabile Krankheitssituation (SD) und 6 Patienten zeigten einen Progress der Erkrankung (PD). Ein Patient musste die Therapie aufgrund von nicht mehr tolerierbaren Nebenwirkungen beenden (Tox). In der Zweitlinientherapie erreichten 10 Patienten (40%) eine stabile Krankheitssituation, vierzehn weitere Patienten (56%) zeigten einen Progress der Erkrankung und ein Patient (4%) beendete die Therapie aufgrund von zu starken unerwünschten Wirkungen des Medikamentes. In der Drittlinie konnte ein Patient eine partielle Remission erreichen, während zehn andere Patienten (40 %) eine stabile Krankheitssituation erzielten und bei zwölf weiteren Patienten (48%) ein Progress der Erkrankung festgestellt werden musste. Zwei Patienten (8%) wechselten die Medikation aufgrund von Nebenwirkungen. In der Viertlinie verdoppelte sich die Zahl der Patienten (16%), bei denen die unerwünschten Nebenwirkungen nicht mehr tolerabel waren. Wiederum ein Patient erzielte eine partielle Remission, sieben Patienten (28%) erreichten eine stabile Krankheitssituation und 14 Patienten (56%) wechselten die Therapielinie aufgrund eines nachgewiesenen Progresses. In der Fünftlinie zeigten 20 Patienten (80%) einen Progress, 4 (16%) eine stabile Krankheitssituation und ein Patient erreichte eine partielle Remission. In Abbildung 4 sind das Therapieansprechen und die Krankheitskontrollrate angegeben. Sie beinhaltet alle Patienten, die eine komplette oder partielle Remission erreichen konnten oder sich in einer stabilen Krankheitssituation befinden

(CR+PR+SD). Während die Krankheitskontrollrate in der Erstlinie noch 72 % beträgt, fällt sie in der Zweitlinie auf 40 %, in der Drittlinie steigt sie wiederum auf 44 %, in der Viertlinie fällt sie auf 32 % und in der Fünftlinie schließlich auf 20%.

Abbildung 4: Ansprechraten in Prozent nach den RECIST-Kriterien und Krankheitskontrollrate von Erst- bis Fünftlinientherapie

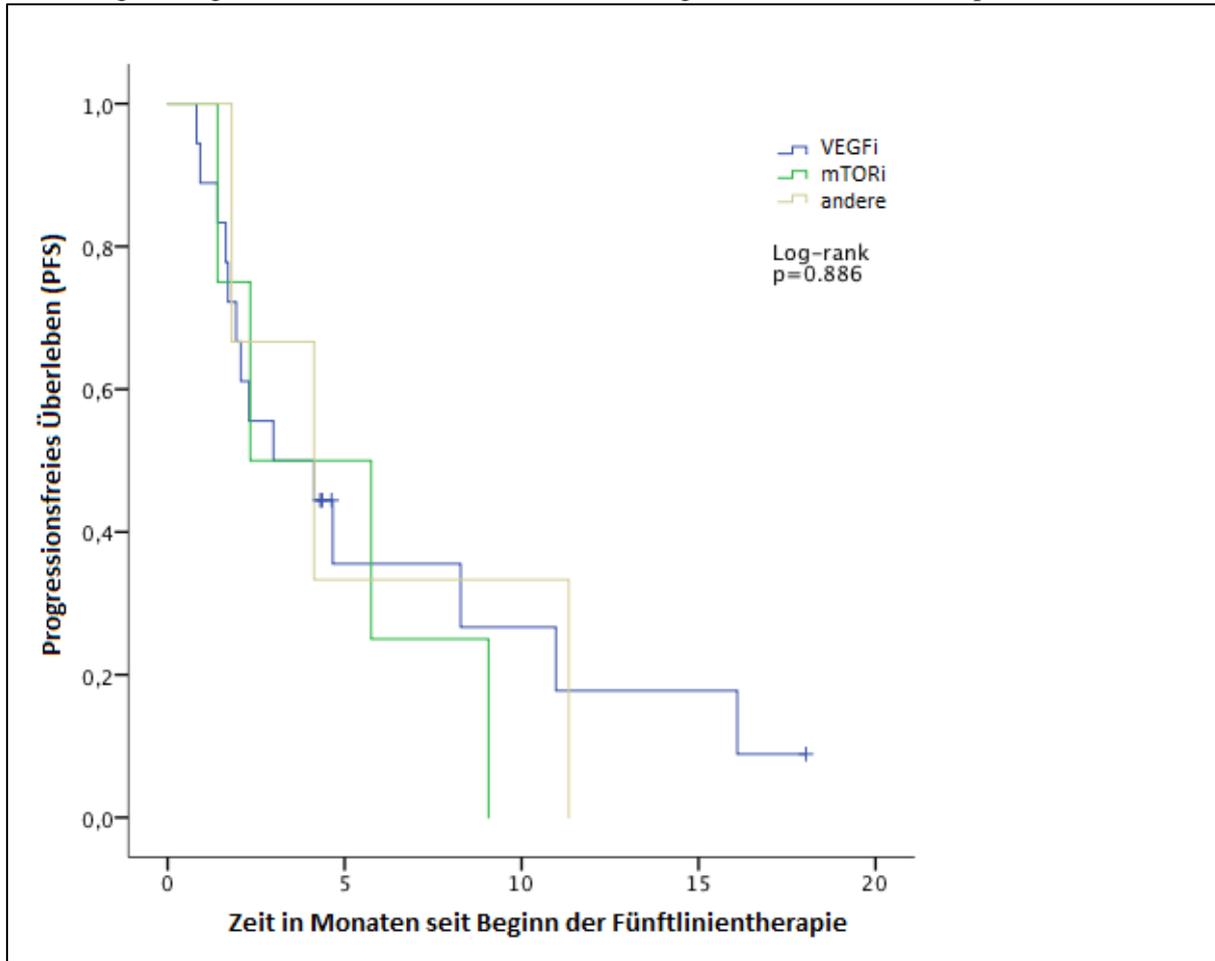


Abkürzungen: CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; SD: Stabile Krankheitssituation; PD: Progress; Tox: Toxizität

### 3.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Abbildung 5 zeigt das progressionsfreie Überleben ab Beginn der Fünftlinientherapie aufgeteilt nach VEGF-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und anderen Medikamenten. Die x-Achse zeigt dabei das progressionsfreie Überleben in Monaten, die y-Achse die nach der Kaplan-Meier-Methode berechnete Wahrscheinlichkeit in Prozent eines progressionsfreien Überlebens. Das mediane progressionsfreie Überleben ergab dabei 4,1 Monate (interquartile Range (IQR): 1,8-9,0). Der Vergleich innerhalb der verschiedenen Medikamentengruppen erfolgte durch den Log-rank Test. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffgruppen festgestellt werden, der errechnete p-Wert lag bei 0,886. Ein Patient erreichte eine partielle Remission, was zu einer Therapiedauer von 18 Monaten führte ohne einen Endpunkt zu erreichen.

Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben (PFS) seit Beginn der Fünftlinientherapie

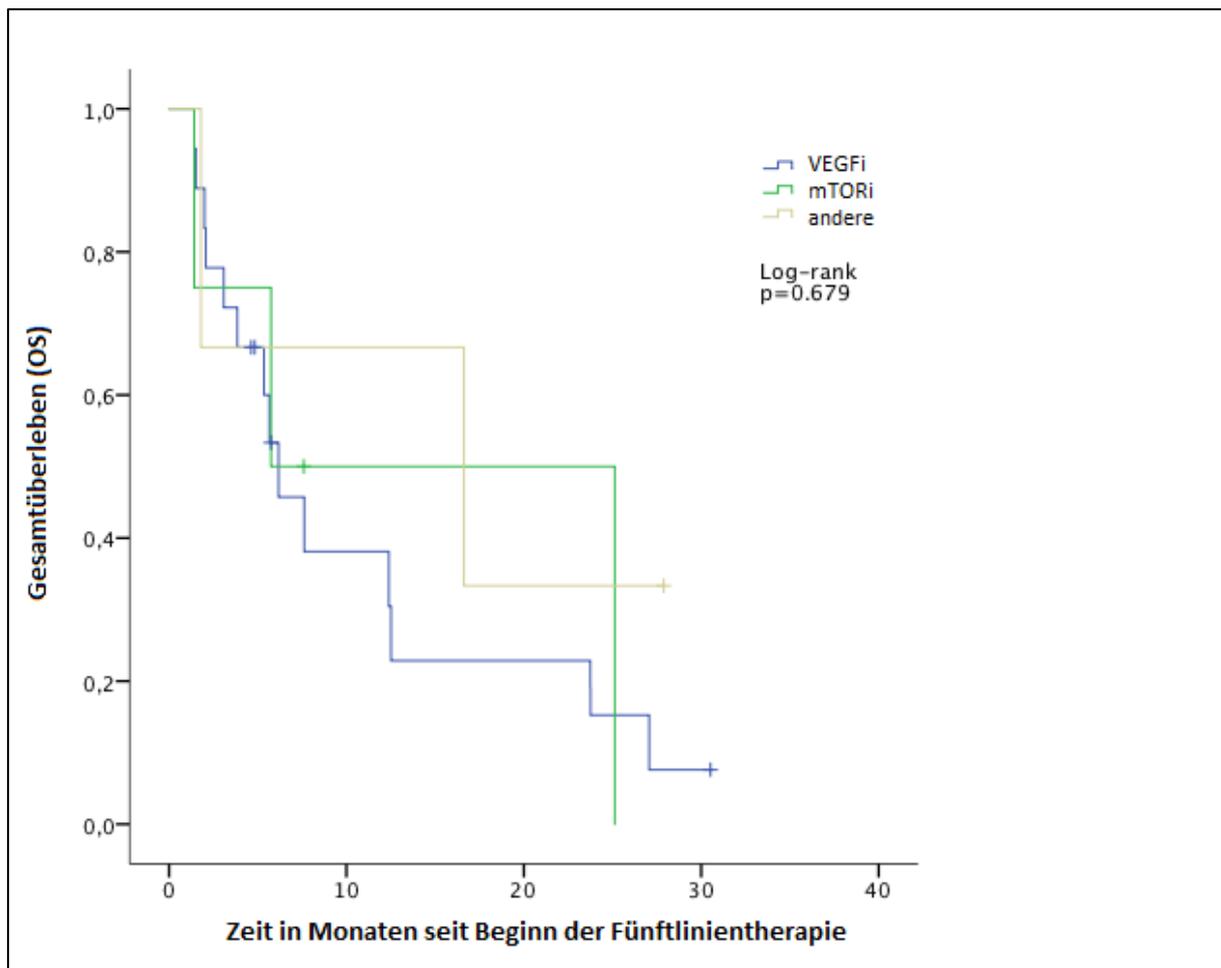


Abkürzungen: PFS: progressionsfreies Überleben; VEGFi: vascular endothelial growth factor-Inhibitor; mTORi: mammalian target of rapamycin-Inhibitor

### 3.2.3 Gesamtüberleben

Abbildung 6 zeigt das Gesamtüberleben seit Beginn der Fünftlinientherapie unterteilt nach VEGF-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und anderen Medikamententypen. Auf der x-Achse ist die Zeit seit Beginn der Fünftlinientherapie in Monaten aufgetragen, die y-Achse zeigt die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Median des Gesamtüberlebens beträgt 6,2 Monate (IQR: 3,1 – 23,8), der Median des mTOR-Inhibitors 5,7 Monate (IQR: 1,4 – 25,1) und der Median des VEGF-Inhibitors 6,2 Monate (IQR: 3,1 – 12,5). Der Effekt dieser zwei Medikamentengruppen auf das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe des Log-rank Tests verglichen, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau (p-Wert = 0,679).

Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS) seit Beginn der Fünftlinientherapie



Abkürzungen: VEGFi: Vascular Endothelial Growth Factor-Inhibitor; mTORi: mammalian Target of Rapamycin-Inhibitor; OS: Gesamtüberleben

### 3.2.4 Einflussfaktoren auf das Überleben und das Risiko einer Progression in der Fünftlinientherapie

Um den Effekt mehrerer Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in der Fünftlinientherapie zu untersuchen, wurde eine univariate Cox-Regression berechnet. Folgende Einflussfaktoren wurden untersucht:

- Das Alter bei Diagnosestellung
- Der MSKCC-Score
- Primäre Resistenz in der Erstlinientherapie
- Metastasen bei Diagnosestellung
- Klarzelliger Tumor im Vergleich zu allen anderen histologischen Typen

- Das Therapieansprechen in der Erstlinientherapie. Eine nach den RECIST-Kriterien definierte stabile Krankheitssituation (SD) bzw. eine partielle Remission (PR) wurde dabei mit einem Progress der Erkrankung (PD) verglichen.
- Das Therapieansprechen in der Fünftlinie. Hierbei ist nur eine stabile Krankheitssituation (SD) mit einem Progress (PD) verglichen worden.
- Sunitinib in der Erstlinientherapie im Vergleich zu allen anderen Wirkstoffen.
- Die Therapiesequenz. Die VEGFi-VEGFi-mTORi-VEGFi-Sequenz wurde mit der VEGFi-mTORi-VEGFi-VEGF-Sequenz bzw. der VEGFi-mTORi-VEGFi-mTORi-Sequenz und anderen möglichen Sequenzen verglichen.
- Vorangegangene Immuntherapie

Diese möglichen Prädiktoren wurden sowohl auf ihren Effekt auf das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben untersucht. Alle Werte sind in Tabelle 14 zusammengefasst und dargestellt. Die Hazard Ratio mit dazugehörigem Konfidenzintervall wurde für jeden der möglichen Einflussfaktoren berechnet und auf seine Signifikanz geprüft. Die Analyse zeigte keine Prädiktoren für das Risiko eines Progresses (Einflussfaktor auf das progressionsfreie Überleben PFS) und das Risiko des Todes (Einfluss auf das Gesamtüberleben OS). Keiner der p-Werte erreichte das Signifikanzniveau von 0,05.

*Tabelle 14: Univariate Cox Regression zur Analyse von Prädiktoren für das Risiko einer Progression (PFS) und Risiko des Todes (overall survival) in der Fünflinientherapie mit TT*

	Univariate Cox regression	
	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Risiko einer Progression (PFS)</b>		
Alter bei Diagnosestellung	1.015 (0.976-1.056)	0.455
MSKCC Score		
Intermediär (vs. gut)	2.163 (0.731-6.406)	0.164
Schlecht (vs. gut)	1.144 (0.225-5.816)	0.871
Primäre Resistenz Erstlinientherapie	1.257 (0.393-4.014)	0.700
Metastasen bei Diagnosestellung	1.308 (0.516-3.313)	0.572
Klarzelliger Tumor (vs. andere)	3.162 (0.417-23.959)	0.265
Therapieansprechen Erstlinientherapie		
SD (vs. PD)	0.759 (0.204-2.823)	0.681
PR (vs. PD)	0.785 (0.222-2.777)	0.707
Therapieansprechen Fünflinie		
SD (vs. PD)	0.413 (0.116-1.465)	0.171
Sunitinib als Erstlinientherapie (vs. andere)	2.029 (0.766-5.371)	0.154
VEGFi – VEGFi – mTORi – VEGFi vs.		
VEGFi – mTORi – VEGFi – VEGFi	1.211 (0.438-3.344)	0.712
VEGFi – mTORi – VEGFi – mTORi	1.675 (0.339-8.275)	0.527
Andere Sequenzen	0.309 (0.064-1.497)	0.145
Vorangegangene Immuntherapie	0.975 (0.401-2.370)	0.955
<b>Risiko des Todes (OS)</b>		
Alter bei Diagnosestellung	1.013 (0.969-1.060)	0.560
MSKCC Score		
Intermediär (vs. gut)	2.052 (0.643-6.549)	0.225
Schlecht (vs. gut)	0.636 (0.072-5.618)	0.684
Primäre Resistenz Erstlinientherapie	1.919 (0.578-6.372)	0.287
Metastasen bei Diagnosestellung	1.429 (0.557-3.666)	0.458
Klarzelliger Tumor (vs. andere)	2.761 (0.361-21.093)	0.328
Therapieansprechen Erstlinientherapie		
SD (vs. PD)	0.805 (0.225-2.882)	0.739
PR (vs. PD)	0.332 (0.083-1.333)	0.120
Therapieansprechen Fünflinientherapie		
SD (vs. PD)	0.608 (0.173-2.144)	0.608
PR (vs. PD)	0.598 (0.077-4.680)	0.625
Sunitinib als Erstlinientherapie (vs. andere)	0.814 (0.318-2.089)	0.668
VEGFi – VEGFi – mTORi – VEGFi vs.		
VEGFi – mTORi – VEGFi – VEGFi	1.635 (0.501-5.338)	0.415
VEGFi – mTORi – VEGFi – mTORi	0.418 (0.050-3.471)	0.419
Andere Sequenzen	0.819 (0.238-2.819)	0,751
Vorangegangene Immuntherapie	1.023 (0.399-2.618)	0.963

*Abkürzungen: HR (95% KI): Hazard ratio (95% Konfidenzintervall); MSKCC: Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center Prognose Score; TT: targeted therapy; PD: Progress; SD: Stabile Krankheitssituation; PR: partielle Remission; VEGFi: vascular-endothelial-growth factor Inhibitor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; mTORi: mammalian target of rapamycin-Inhibitor*

### 3.2.5 Einflussfaktoren auf das Überleben und das Risiko einer Progression in der Erstlinientherapie

Mögliche Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie wurden mit Hilfe der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse ermittelt. Das mittlere Gesamtüberleben seit Beginn der Erstlinientherapie betrug 50,2 Monate (IQR: 38,9-76,7). In die Berechnung einbezogene mögliche Faktoren sind:

- Alter bei Diagnosestellung
- Der MSKCC Score. Dabei wurde ein intermediäres bzw. schlechtes Risikoprofil mit einem guten Risikoprofil verglichen.
- Primäre Resistenz in der Erstlinientherapie
- Metastasen bei Diagnosestellung
- Klarzelliger Tumor im Vergleich zu anderen histologischen Zelltypen
- Therapieansprechen nach den RECIST-Kriterien in der Erstlinientherapie. Sowohl eine stabile Krankheitssituation als auch partielle Remission wurden mit einer Progression der Erkrankung als mögliche Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben verglichen.
- Therapieansprechen in der Fünftlinientherapie. Wie in der Erstlinientherapie wurde eine stabile Krankheitssituation bzw. eine partielle Remission mit einem Progress verglichen.
- Sunitinib in der Erstlinientherapie im Vergleich zu allen anderen Wirkstoffen.
- Die VEGFi-VEGFi-mTORi-VEGFi-Sequenz im Vergleich mit sowohl der VEGFi-mTORi-VEGFi-VEGFi-Sequenz als auch der VEGFi-mTORi-VEGFi-mTORi-Sequenz und anderen möglichen Sequenzen.
- Vorangegangene Immuntherapie

Für die oben genannten möglichen Einflussfaktoren wurden Hazard ratios und dazugehörige Konfidenzintervalle in der univariaten Cox-Regression berechnet und auf ihre Signifikanz untersucht. Die Faktoren „Primäre Resistenz in der Erstlinientherapie“ und eine „partielle Remission (PR)“ im Vergleich mit einem Progress der Erkrankung konnten als mögliche Einflussfaktoren identifiziert werden (primäre Resistenz: Hazard ratio (HR): 5,227; 95% KI: 1,365-20,220; p-Wert: 0,016; und partielle Remission: HR: 0,113; 95% KI: 0,024-0,540; p-Wert: 0,006). In der anschließend berechneten multivariaten Cox-Regression konnte nur die primäre Resistenz in der Erstlinientherapie als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifiziert werden. Alle errechneten Werte sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Uni- und multivariate Cox Regression zur Analyse von Prädiktoren für das Risiko des Todes (risk of death; Overall survival OS) in der Erstlinientherapie mit zielgerichteter Therapie

	Univariate Cox-Regression		Multivariate Cox-Regression	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
<b>Risiko des Todes (OS)</b>				
Alter bei Diagnosestellung	1.023 (0.973-1.076)	0.368	-	
MSKCC Score				
Intermediär (vs. gut)	2.217 (0.688-7.143)	0.182	-	
Schlecht (vs. gut)	0.853 (0.097-7.478)	0.886	-	
Primäre Resistenz Erstlinientherapie	5.227 (1.365-20.220)	<b>0.016</b>	5.227 (1.365-20.220)	<b>0.016</b>
Metastasen bei Diagnosestellung	2.009 (0.752-5.370)	0.164	1.737 (0.631-4.783)	0.285
Klarzelliger Tumor (vs. andere)	1.881 (0.246-14.388)	0.543	-	
Therapieansprechen Erstlinientherapie				
SD (vs. PD)	0.289 (0.072-1.155)	0.079	-	
PR (vs. PD)	0.113 (0.024-0.540)	<b>0.006</b>	-	
Therapieansprechen Fünftlinientherapie				
SD (vs. PD)	0.745 (0.211-2.635)	0.648	1.064 (0.281-4.033)	0.927
PR (vs. PD)	0.924 (0.118-7.215)	0.940	1.420 (0.169-11.971)	0.747
Sunitinib als Erstlinientherapie (vs. VEGFi – VEGFi – mTORi – VEGFi vs. VEGFi – mTORi – VEGFi – VEGFi)	0.422 (0.161-1.103)	0.078	-	
VEGFi – mTORi – VEGFi – VEGFi	1.004 (0.349-2.885)	0.994	0.958 (0.313-2.933)	0.958
VEGFi – mTORi – VEGFi – mTORi	0.648 (0.077-5.430)	0.689	0.664 (0.073-5.997)	0.715
Andere Sequenzen	1.361 (0.389-4.775)	0.630	0.904 (0.180-4.535)	0.904
Vorangegangene Immuntherapie	0.705 (0.276-1.799)	0.464	-	

Abkürzungen: HR (95% KI): Hazard ratio (95% Konfidenzintervall); MSKCC: Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center Prognose Score; PD: Progress; SD: stabile Krankheitssituation; PR: partielle Remission; Sun: Sunitinib; VEGFi: Vascular endothelial growth factor-Inhibitor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; mTORi: mammalian target of rapamycin-Inhibitor

### 3.3 Toxizität

Keiner der Patienten musste die Fünftlinientherapie aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abbrechen. Wie bereits in Tabelle 13 dargestellt, beendete sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie jeweils ein Patient (4 %), in der Drittlinie zwei Patienten (8%) und in der Viertlinie drei Patienten (12%) toxizitätsbedingt die Therapie. Bei zwei Patienten konnte in der Fünftlinientherapie ein Toxizitäts-Schweregrad von 3 bzw. 4 nach den CTCAE-Kriterien festgestellt werden. Dabei litt ein Patient unter einer Leukozytopenie und ein Patient zeigte erhöhte Leberenzyme. Alle unerwünschten Nebenwirkungen konnten jeweils erfolgreich symptomorientiert behandelt werden.

## **4 Diskussion**

Für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms existieren evidenzbasierte Empfehlungen bis hin zur Drittlinie. Ein nicht zu unterschätzender Anteil an Patienten zeigt jedoch auch unter der Drittlinietherapie einen Progress der Erkrankung. Jenseits der Drittlinietherapie sind Studien zu einer Wirksamkeit oder sogar Reihenfolge von Wirkstoffen sehr spärlich. Eine optimale Sequenz der bisher etablierten Wirkstoffe konnte noch nicht vorgestellt werden. Die Entscheidung, ob eine weitere Therapielinie eingeschlagen wird, der bisherige Wirkstoff weiter verabreicht wird oder die Therapie an diesem Punkt abgebrochen werden sollte, um den Patienten unter Beobachtung weiter palliativ zu betreuen, basiert also weitestgehend auf individueller klinischer Erfahrung und der Entscheidung des Patienten. Eine große, randomisierte, prospektive Studie konnte bisher in diesem Feld nicht durchgeführt werden, so stehen zurzeit nur wenige retrospektive Analysen zur Verfügung um eine Entscheidungsfindung zu unterstützen. In dieser Arbeit wurden Daten von Patienten, die nach vier erfolglosen Therapielinien eine Fünftlinientherapie begonnen haben, ausgewertet. Die Wirksamkeit und Toxizität wurde dabei analysiert und der Versuch unternommen, eine Abfolge der Wirkstoffe zu identifizieren, die eine bestmögliche Wirkung mit sich bringt.

### **4.1 Wirksamkeit einer Fünftlinientherapie**

Insgesamt wurden an der Charité Universitätsmedizin 406 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 in der Erstlinie behandelt. Dabei sind 25 Patienten (6,16%) identifiziert worden, die bereits vier Therapielinien erfolglos durchlaufen haben. Das mediane Gesamtüberleben seit Beginn der Erstlinientherapie ergab dabei 50,2 Monate und das mediane Gesamtüberleben seit Beginn der Fünftlinientherapie 6,2 Monate. Da nur wenige vergleichbare Daten zur Fünftlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms existieren, können die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse hauptsächlich nur mit retrospektiven Daten niedrigerer Therapielinien verglichen werden. In zwei weiteren Arbeiten wurden jedoch ebenfalls Daten von Patienten in einer Viert- oder Fünftlinientherapie analysiert. In einer von Vallet et al. durchgeführten Studie erreichten von insgesamt 155 Patienten 24 (15,4%) die Viert- und 15 Patienten (9,7%) die Fünftlinientherapie. Das mediane Gesamtüberleben seit Beginn der Erstlinientherapie betrug 64,7 Monate, das mediane Gesamtüberleben seit Beginn der Fünftlinientherapie 26,2 Monate [75]. Die relativ lange Gesamtüberlebenszeit ist laut der Autorin

auf biologische Faktoren der Patienten zurückzuführen. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Fünftlinientherapie zeigte dahingegen eine ähnliche Zeitspanne. In der Arbeit von Vallet et al. betrug es 5,6 Monate, in dieser 4,1. Hohe Werte zeigten sich auch in der Analyse der Viertlinientherapie. Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Viertlinientherapie ergab einen Wert von 30,8 Monaten, das progressionsfreie Überleben 5,83 Monate [75]. Ralla et al. verfassten ebenfalls eine Arbeit zur Wirksamkeit der Viertlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Die dabei erzielten Ergebnisse mit einem medianen OS ab Beginn der Viertlinientherapie von 10,5 Monaten und einem PFS von 3,2 Monaten entsprechen eher den hier erhobenen Werten. Die beschriebenen Daten sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Die in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse sind auch mit Studien über die Wirksamkeit einer Drittlinientherapie vergleichbar. Die GOLD-Studie von Motzer et al. und eine Subanalyse der RECORD-Studie sind die einzigen prospektiven Studien zur Wirksamkeit einer Drittlinientherapie. In der RECORD-Studie wurde die Wirksamkeit von Everolimus nach der Gabe eines oder mehrerer VEGF-Inhibitoren untersucht. Calvo et al. untersuchten anschließend in einer Subanalyse die Wirkung von Everolimus nach dem Versagen von zwei VEGF-Inhibitoren im Vergleich mit einem Placebo. Das progressionsfreie Überleben war signifikant länger in der Gruppe die Everolimus einnahm (4,1 vs. 1,9 Monate:  $p < 0,01$ ) [89]. Dieser Wert ist mit dem in dieser Arbeit erreichten progressionsfreien Überleben (4,1 Monate) in der Fünftlinientherapie vergleichbar. Auch in der GOLD-Studie wurde ein ähnliches Ergebnis erreicht. Bei dem Vergleich der Wirksamkeit von Sorafenib mit Dovitinib in der Drittlinie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen festgestellt werden. Unter Dovitinib wurden ein progressionsfreies Überleben von 3,7 Monaten und ein Gesamtüberleben von 11,1 Monaten erreicht. Unter Sorafenib betrug das PFS 3,6 und OS 11 Monate [70]. Alle in Tabelle 16 dargestellten Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben liegen zwischen 3,6 und 5,1 Monaten und die des Gesamtüberlebens in der Fünftlinientherapie zwischen 7 und 12,1 Monaten. Das in dieser Arbeit erzielte PFS von 4,1 Monaten und OS von 6,2 Monaten in der Fünftlinientherapie zeigen demnach ein vergleichbares Ergebnis.

In einer Arbeit von Ko et al. wurde nachgewiesen, dass das Erreichen der Zweit- oder Drittlinie unabhängige Prädiktoren für ein längeres Gesamtüberleben darstellen (HR: 0,738; 95% KI: 0,663-0,821; bzw. HR: 0,626; 95% KI: 0,541-0,724;  $p < 0,0001$ ) [67]. Dieses Ergebnis spricht für die Sinnhaftigkeit höherer Therapielinien und wird durch das Ergebnis von Wells et al. unterstützt. Er fand ebenfalls heraus, dass Patienten, die nach zwei erfolglosen Therapielinien die Therapie

beendeten signifikant kürzer leben als Patienten, die eine weitere Therapielinie einschlugen (2,3 vs. 13,1 Monate;  $p < 0,0001$ ) [74].

Tabelle 16: Übersicht über Angaben des progressionsfreien Überlebens, der Gesamtüberlebenszeit und der Krankheitskontrollrate für die Drittlinien-, Viertlinien- und Fünftlinientherapie

Autor	N	PFS in Monaten	OS seit Erstlinie in Monaten	OS aktuelle Linie in Monaten	DCR in Prozent
<b>Drittlinie</b>					
Di Lorenzo et al. (2010)[90]	34	4	21	7	44
Motzer et al. (2014)[70]	284	3,7 (Dov)	-	11,1(Dov)	56
	286	3,6 (Sor)		11,0 (Sor)	
Calvo et al. (2013)[89]	72	4	-	-	-
Iacovelli et al. (2013)[69]	281	6,1	44,7	-	-
Ko et al. (2014)[67]	438	4	39,2	12,1	
Busch et al. (2013)[73]	103	3,7	35,6	-	49,5
Heng et al. (2015)[74]	879	5,1	-	12,0	61,4
<b>Viertlinie</b>					
Ralla et al. (2015)[76]	56	3,2	47,4	10,5	35,7
Vallet et al. (2015)[75]	24	5,83	64,7	30,8	54,2
<b>Fünftlinie</b>					
Vallet et al. (2015)[75]	15	5,6	64,7	26,2	46,6
Charité 2015	25	4,1	50,2	6,2	20

Abkürzungen: N: Anzahl; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; DCR: Krankheitskontrollrate; Dov: Dovitinib; Sor: Sorafenib; et al.: et alii

Neben der Gesamtüberlebenszeit und dem progressionsfreien Überleben ist die Krankheitskontrollrate ein wichtiger Hinweis auf die Wirksamkeit der Therapie. Sie ist definiert als der Anteil an Patienten, der nach den RECIST-Kriterien entweder eine komplette Remission, eine partielle Remission oder eine stabile Krankheitssituation erreichen konnte und damit kein Progress der Erkrankung nachgewiesen wurde. Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen, dass selbst in der Fünftlinientherapie jeder fünfte Patient mindestens eine stabile Krankheitssituation erreichen kann. Auch in den bereits erwähnten Studien zur Dritt- und Viertlinientherapie konnten ähnliche Krankheitskontrollraten erzielt werden. In der Drittlinie liegt sie bei den hier zusammengefassten Arbeiten zwischen 44 und 61,4 Prozent, in der Viertlinie bei Ralla et al. bei 35% und Vallet et al. sogar bei 54 Prozent [75, 76]. Die Krankheitskontrollrate in

der Fünftlinientherapie bei Vallet et al. liegt ebenfalls sehr hoch, bei 46 Prozent (siehe Tabelle 16) [75]. Diese Zahlen sprechen dafür eine weitere Therapielinie einzuschlagen. Allerdings ist zu erwähnen, dass die Anzahl an Patienten vor allem in der Viert- und Fünftlinientherapie sehr gering ist und die Aussagekraft der erzielten Werte limitiert. Da keine größeren, prospektiven Studien möglich sind, können diese Ergebnisse also nicht als Empfehlung angesehen werden, geben allerdings einen Hinweis auf die mögliche Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie jenseits der Drittlinientherapie bei ausgewählten Patienten.

Außerdem wurde in dieser Arbeit der Versuch unternommen Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben auszumachen. Eine primäre Resistenz gegen die zielgerichtete Erstlinientherapie erwies sich als ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Risiko zu sterben, und damit kürzeres Gesamtüberleben (HR: 5,23 (95% KI:1,36-20,22; p=0,016). Die primäre Resistenz ist dabei definiert als ein in der Erstlinientherapie festgestellter Progress der Erkrankung. Auch in einer Arbeit von Heng et al. ist deutlich geworden, dass Patienten mit einer primären Resistenz in der Erstlinientherapie ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben zeigen (6,8 vs. 29 Monate; p<0,0001) [91]. Mehrere Studien unterstützen ebenfalls die These eines kürzeren Gesamtüberlebens bei primärer Resistenz und weisen darauf hin, dass man diesem Effekt eventuell mit einer angepassten stärkeren Medikation in der Erstlinientherapie entgegenwirken könnte [69, 73, 92]. Iacovelli et al. identifizierten außerdem die vor der Therapie ermittelte Risikogruppe und die angewendete Therapiesequenz als unabhängige Prädiktoren für die Überlebenszeit (HR: 2,07; 95% KI:1,41-3,05; p<0,001; bzw. HR: 2,59; 95% KI:1,59-4,22; p<0,001) [69]. Ralla et al. kamen auch zu dem Ergebnis, dass ein intermediäres Risikoprofil nach den MSKCC-Kriterien neben der primären Metastasierung einen Effekt auf das Gesamtüberleben hat [76]. In den hier dargestellten Ergebnissen konnte keine Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben in der Fünftlinientherapie und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie festgestellt werden. Vallet et al. kamen in ihrer Arbeit zu demselben Ergebnis [75]. Daraus lässt sich schließen, dass auch Patienten, die in der Erstlinientherapie ein kurzes progressionsfreies Überleben zeigen, von weiteren Therapielinien profitieren könnten.

## **4.2 Mögliche Sequenzen**

Einige Studien untersuchten bereits ob eine bestimmte Reihenfolge der bisher etablierten Wirkstoffe einen Einfluss auf PFS und OS hat. Die erzielten Daten sind in Tabelle 17 zusammengefasst. In der hier dargestellten Arbeit erhielten 36% der Patienten die Sequenz

VEGFi-VEGFi-mTORi-VEGFi, 40% die Sequenz VEGFi-mTORi-VEGFi-VEGFi, 8% die Sequenz VEGFi-mTORi-VEGFi-mTORi und 16 % eine andere Sequenz. Keine der Sequenzen lässt auf einen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben oder auf ein erhöhtes Risiko zu sterben schließen. Beginnend in der Erstlinientherapie untersuchten Motzer et al. in der RECORD-3 Studie, ob Everolimus als ein mTOR-Inhibitor in der Erstlinie, gefolgt von Sunitinib als ein VEGFi-Inhibitor in der Zweitlinie, bessere Überlebensanalysen zeigt als die umgekehrte Reihenfolge. Everolimus zeigte keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben, so dass Sunitinib weiterhin als Empfehlung in der Erstlinientherapie bestehen blieb [93]. In der SWITCH-Studie von Eichelberg et al. ist der Versuch unternommen worden, Sorafenib in der Erstlinientherapie zu etablieren. Dabei wurde die Wirksamkeit von Sorafenib gefolgt von Sunitinib mit der Wirksamkeit von Sunitinib gefolgt von Sorafenib verglichen. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe festgestellt werden [94]. In der Zweitlinientherapie untersuchten Motzer et al. in der RECORD-1 Studie die Wirkung von Everolimus nach einem oder zwei VEGFi-Inhibitoren und damit die Sequenz VEGFi-mTORi bzw. VEGFi-VEGFi-mTORi im Vergleich mit einem Placebo. Die Gabe von Everolimus zeigte einen klaren Überlebensvorteil (4,9 vs. 1,9 Monate;  $p < 0,001$ ) [71]. Rini et al. verglichen in der AXIS-Studie die Effektivität von Sorafenib mit dem stärkeren Wirkstoff Axitinib. Das progressionsfreie Überleben war bei der Gabe von Axitinib signifikant höher als bei der Gabe von Sorafenib (6,7 vs. 4,7;  $p < 0,001$ ) [58]. Hutson et al. verglichen den Einfluss auf die Überlebenszeit von Temsirolimus und Sorafenib nach der Gabe von Sunitinib, also ebenfalls die Sequenzen VEGFi-mTORi versus VEGFi-VEGFi. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben, jedoch im Gesamtüberleben dargestellt werden (siehe Tabelle 17). Außerdem zeigte Sorafenib eine Überlegenheit gegenüber Temsirolimus (16,6 vs. 12,3 Monate;  $p = 0,01$ ) [95]. Das Ergebnis scheint darauf hinzuweisen, dass Patienten von der Gabe von zwei Inhibitoren des VEGFi-Signalweges profitieren könnten. Iacovelli et al. untersuchten die optimale Abfolge bis hin zur Drittlinientherapie und verglichen dabei die Sequenz VEGFi-VEGFi-mTORi mit der Sequenz VEGFi-mTORi-VEGFi. Die Ergebnisse weisen auf ein signifikant längeres Gesamtüberleben der erstgenannten Sequenz (50,7 vs. 37,8 Monate;  $p = 0,004$ ) [69]. Die Arbeitsgruppe von Busch et al. untersuchte ebenfalls die beiden genannten Sequenzen in Bezug auf ihren Effekt auf die progressionsfreie Überlebenszeit. Es konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den beiden Sequenzen gefunden werden [73]. In der GOLD-Studie von Motzer et al. wurde die Wirksamkeit von Dovitinib und Sorafenib im Anschluss an die Sequenz VEGFi-mTORi untersucht. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen gefunden werden, jedoch sprechen die Ergebnisse für eine allgemeine Wirksamkeit

der Sequenz VEGFi-mTORi-VEGFi [70]. Die hier zusammengefassten Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 17 dargestellt. In der Studie von Ralla et al. zeigte keine der beiden oben genannten Sequenzmöglichkeiten einen Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben, jedoch ist aufgefallen, dass Patienten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei der Gabe eines VEGF-Inhibitors in der Viertlinie aufweisen im Vergleich mit einem mTOR-Inhibitor (PFS: 5,6 vs. 2,1 Monate;  $p=0,002$ ; OS: 15,5 vs. 5,8 Monate,  $p=0,011$ ) [76]. Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine zuvor entwickelte Resistenz gegen einen VEGF-Inhibitor mit der Zeit und Gabe anderer Wirkstoffe reversibel sein könnte. Es wird angenommen, dass eine erneute Sensitivität für bereits verabreichte Wirkstoffe entstehen kann und dadurch die Gabe von VEGF-Inhibitoren in aufeinanderfolgenden Therapielinien oder sogar die Gabe eines bereits zuvor verwendeten Wirkstoffs zu einem guten Therapieansprechen führen kann [96]. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zur Fünftlinientherapie zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied im Effekt auf das Gesamtüberleben ab Beginn der Fünftlinientherapie bei der Gabe eines VEGF-Inhibitors oder mTOR-Inhibitors (5,7 vs. 6,2 Monate; Log-rank  $p=0,679$ ). Die Gabe eines VEGF-Inhibitors in der Fünftlinientherapie scheint zwar einen Vorteil im progressionsfreien Überleben zu zeigen, konnte jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichen ( $p=0,886$ ). Um die Frage nach einer favorisierten Sequenzabfolge beantworten zu können ist eine größere Anzahl an Patienten nötig. Die in dieser Arbeit betrachteten 25 Patienten lassen keine eindeutige Aussage über eine Sequenzabfolge zu.

### **4.3 Toxizität**

Von den hier betrachteten Patienten musste keiner die Fünftlinientherapie aufgrund von zu starken Nebenwirkungen beenden. Zwei Patienten litten an Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 in Form einer Leukozytopenie und erhöhten Leberenzymen. Diese waren jedoch gut behandelbar. In der Arbeit von Ralla et al. beendeten 16,9 % der in der Viertlinie untersuchten Patienten die Therapie aufgrund der Toxizität, acht Patienten berichteten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Grade 3 und 4. Die häufigsten Nebenwirkungen waren dabei Hautveränderungen oder das Hand-Fuß-Syndrom, die aber ebenfalls gut behandelbar waren [76]. Vallet et al. berichteten nur von einem Patienten, der die Fünftlinientherapie toxizitätsbedingt abgebrochen hatte [75]. Die hier genannten relativ kleinen Anteile an toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen und die gut zu behandelnden Nebenwirkungen sprechen dafür Patienten auch in höheren Therapielinien mit zielgerichteten Therapeutika zu behandeln.

Tabelle 17: Übersicht der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie zur Identifizierung einer optimalen Sequenz

Autor	Wirkstoffe	PFS in Monaten	OS in Monaten
<b>Erstlinie</b>			
<i>Motzer et al. (RECORD-3) [93]</i>	Sunitinib – Everolimus vs. Everolimus – Sunitinib	10,7 (Sunitinib) 7,9 (Everolimus) HR:1,4; 95% KI: 1,1-1,8	-
<i>Eichelberg et al. (SWITCH)[94]</i>	Sorafenib – Sunitinib vs. Sunitinib – Sorafenib	12,5 (Sor-Sun) 14,9 (Sun-Sor) p= 0.5	31,5 (Sor-Sun) 30,2 (Sun-Sor) p= 0.5
<b>Zweitlinie</b>			
<i>Motzer et al. RECORD-1 [71]</i>	Everolimus vs. Placebo nach einem oder zwei VEGFi	4,9 (Everolimus) 1,9 (Placebo) p< 0,001	14,8 (Everolimus) 14,4 (Placebo) p= 0,162
<i>Rini et al. AXIS [58]</i>	Axitinib vs. Sorafenib	6,7 (Axitinib) 4,7 (Sorafenib) p< 0,001	20,1 (Axitinib) 19,27 (Sorafenib) p= 0,037
<i>Hutson et al. INTORSECT [95]</i>	Sorafenib vs. Temsirolimus nach Sunitinib	4,3 (Sorafenib) 3,9 (Temsirolimus) p= 0,19	16,6 (Sorafenib) 12,3 (Temsirolimus) p= 0,01
<b>Drittlinie</b>			
<i>Iacovelli et al. [69]</i>	VEGFi-VEGFi-mTORi (1) vs. VEGFi-mTORi-VEGFi (2)	36,5 (1) 29,3 (2) p= 0,059	50,7 (1) 37,8 (2) p= 0,004
<i>Busch et al. [73]</i>	VEGFi-VEGFi-mTORi (1) vs. VEGFi-mTORi-VEGFi (2)	3,6 (1) 3,7 (2) p= 0,102	
<i>Motzer et al. GOLD [70]</i>	Dovitinib vs. Sorafenib nach VEGFi und mTORi	3,7 (Dovitinib) 3,6 (Sorafenib) p= 0,06	11,1 (Dovitinib) 11,0 (Sorafenib) p= 0,36

Abkürzungen: PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; vs.: versus; HR: hazard ratio; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; Sor: Sorafenib; Sun: Sunitinib; VEGFi: vascular endothelial growth factor Inhibitor; mTORi: mammalian target of rapamycin Inhibitor

## 4.4 Limitationen der Arbeit

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit ist zu beachten, dass nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten die Fünftlinientherapie erreichte. Es handelt sich dabei um eine stark selektierte Population, die wahrscheinlich bestimmte Eigenschaften mit sich bringt, um überhaupt für eine Fünftlinientherapie in Frage zu kommen. Außerdem handelt sich um ein unizentrisches retrospektives Studiendesign, was die Generalisierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse ebenfalls verringert.

Die Einteilung in Risikogruppen erfolgte in dieser Arbeit nach den MSKCC-Kriterien nach Motzer [82]. Da sie in der Zeit der Immuntherapie entwickelt und validiert wurden, stellt sich die Frage, ob sie den heutigen Therapierichtlinien noch entsprechen. Heng et al. erstellten und etablierten, wie in der Einleitung beschrieben, neue Kriterien zur Risikostratifizierung von Patienten unter zielgerichteter Therapie (siehe Tabelle 18) [84]. Die Einteilung in Risikogruppen erfolgt nach denselben Kriterien wie bei den MSKCC-Kriterien. Da die Risikogruppe eine entscheidende Rolle in der weiteren Therapieplanung einnimmt, könnte die Verwendung der MSKCC-Kriterien in dieser Arbeit die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse limitieren.

*Tabelle 18: Prognosekriterien nach Heng [84]*

<i>Risikofaktor</i>	<i>Grenzwert</i>
<i>Karnofsky-Index</i>	<i>&lt; 80%</i>
<i>Intervall von Diagnose bis zum Beginn der Systemtherapie</i>	<i>&lt; 1 Jahr</i>
<i>Hämoglobin</i>	<i>&lt; Normwert</i>
<i>Korrigiertes Serum Calcium</i>	<i>&gt; 10mg/dl</i>
<i>Neutrophile</i>	<i>&gt; Normwert</i>
<i>Thrombozyten</i>	<i>&gt; Normwert</i>

*Abkürzungen: mg: Milligramm; dl: Deziliter*

## 4.5 Neue Empfehlungen und Ausblick auf weitere Arbeiten

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurden während der Erstellung dieser Arbeit neue Wirkstoffe in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Phase-III-Studien untersucht und in die aktuellen Leitlinien aufgenommen. Hauptsächlich sind dabei der Tyrosinkinase-Inhibitor Cabozantinib und der monoklonale Antikörper Nivolumab in den Fokus der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms gerückt. Cabozantinib hat ein anderes Angriffsprofil als die bisher etablierten VEGF-Inhibitoren und wurde in einer Phase-III-Studie in

seiner Wirksamkeit nach dem Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor im Vergleich mit Everolimus getestet. Insgesamt erhielten 375 Patienten randomisiert entweder Everolimus oder Cabozantinib. Es zeigte sich eine deutliche Erhöhung des progressionsfreien Überlebens durch die Gabe von Cabozantinib (7,4 vs. 3,8 Monate) und eine 42 prozentige Reduktion der Rate an Todesfällen und nachgewiesenen Progressen (HR:0,58; 95% KI:0,45-0,75;  $p < 0,001$ ). Außerdem konnte ein signifikanter Unterschied zum Vorteil der Cabozantinib-Gruppe nachgewiesen werden bezüglich der Rate an Patienten, die eine partielle Remission erreichten (21% vs. 5%;  $p < 0,001$ ). Die Gesamtüberlebensdauer war mit 21,4 Monaten ebenfalls länger in der Cabozantinib-Gruppe als mit 16,5 Monaten in der Everolimus-Gruppe (HR:0,66; 95% KI: 0,53-0,83;  $p = 0,00026$ ) [62, 63].

Die Untersuchungen zu dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab zeigen auch überzeugende Ergebnisse. Die Eigenschaft von Nivolumab in die körpereigene Immunreaktion auf das Nierenzellkarzinom eingreifen zu können, wurde in einer multizentrisch angelegten prospektiven Phase-III-Studie von Motzer et al. untersucht. Dabei wurde bei 821 Patienten die Wirksamkeit von entweder Nivolumab oder Everolimus nach dem Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor untersucht. Nivolumab zeigte ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Everolimus (25 vs. 19,6 Monate; HR:0,73; 98,5% KI: 0,57-0,93;  $p = 0,002$ ). 24% der Patienten erreichten eine partielle Remission unter der Behandlung mit Nivolumab, in der Vergleichsgruppe waren es nur 5%. Diese Ergebnisse sprechen für eine bessere Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers im Vergleich zu Everolimus [64].

Außerdem wurde der Effekt einer Kombination zielgerichteter Therapeutika auf die Wirksamkeit der Therapie von Motzer et al. untersucht. Lenvatinib, ebenfalls ein VEGFi, Everolimus und die Kombination der beiden Wirkstoffe wurden dabei in einer randomisierten Phase-II-Studie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit miteinander verglichen. Insgesamt sind 153 Patienten einer der 3 Gruppen zugeteilt worden. Das progressionsfreie Überleben in der Kombinationstherapie war mit 14,6 Monaten signifikant länger als bei der Gabe von Everolimus alleine (PFS: 5,5 Monate, HR:0,4; 95% KI:0,24-0,68;  $p = 0,0005$ ). Everolimus unterlag auch Lenvatinib in der Einzeltherapie (PFS: 7,4 Monate; HR:0,61; 95% KI:0,38-0,88;  $p = 0,046$ ). Der Vergleich der Kombinationstherapie mit der Monotherapie mit Lenvatinib zeigte keine signifikanten Unterschiede (HR:0,66; 95% KI:0,3-1,1;  $p = 0,12$ ). Außerdem konnte kein Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen allen drei Gruppen festgestellt werden. Die Kombinationstherapie scheint einen größeren Effekt auf das progressionsfreie Überleben zu zeigen, allerdings treten sowohl unter der Monotherapie mit Lenvatinib als auch in der Kombinationstherapie vermehrt

unerwünschte Nebenwirkungen auf als unter der Therapie mit Everolimus [66]. Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist zwar Teil der neuen S3-Leitlinie, die anderen hier erwähnten Medikamente sollen aber auf Grund des Nebenwirkungsprofils vorgezogen werden [4].

Die hier beschriebenen Wirkstoffe sind mittlerweile Teil der neuesten Leitlinien und Mittel der Wahl in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach der Gabe von mindestens einem VEGFi. Da sie zur Zeit der Behandlung der hier betrachteten Patienten noch nicht zugelassen waren, kann ihr Einfluss auf das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und ihre Rolle in einer Sequenztherapie bis hin zur Fünftlinientherapie in dieser Arbeit nicht beurteilt werden. Aufgrund des Überlebensvorteils gegenüber zuvor verwendeten Wirkstoffen bilden sie nun die Grundlage für Therapieentscheidungen in der Zweit- und Drittlinie und können möglicherweise auch in höheren Therapielinien diesbezüglich überzeugen. Zur Zeit wird Cabozantinib ebenfalls in einer Phase-II-Studie in der Erstlinientherapie untersucht. Erste Ergebnisse lassen auf eine bessere Wirksamkeit von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib schließen [97]. Die neu eingeführten Wirkstoffe könnten also auch Teil der Empfehlungen in der Erstlinientherapie werden. Die in den beschriebenen Studien erzielten Ergebnisse lassen auf die Untersuchung der Wirkstoffe auch in höheren Therapielinien hoffen und ermöglichen in einiger Zeit eventuell ebenfalls Empfehlungen jenseits der Drittlinientherapie bis hin zur Fünftlinientherapie.

## **4.6 Fazit**

In dieser Arbeit ist der Versuch unternommen worden, eine durchgeführte Fünftlinientherapie in ihrer Sinnhaftigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu evaluieren, mögliche Faktoren zu identifizieren, die die Wirksamkeit der Therapie beeinflussen könnten und eine bestmögliche Abfolge der etablierten Wirkstoffe auszumachen.

Zusammenfassend weißt vor allem die Krankheitskontrollrate darauf hin, dass eine Fünftlinientherapie prinzipiell wirksam ist, da jeder fünfte Patient mindestens eine stabile Krankheitssituation erreichen konnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in Bezug auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben mit anderen Studien vergleichbar. Keiner der Patienten musste die Therapie toxizitätsbedingt abbrechen, da alle aufgetretenen Nebenwirkungen durch die passende Therapie gut behandelbar waren. Eine primäre Resistenz in der Erstlinientherapie wurde als einziger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifiziert.

Außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben in der Fünflinientherapie und dem Therapieansprechen in der Erstlinientherapie gefunden werden. Daraus lässt sich ableiten, dass die Durchführung mehrerer Therapielinien selbst nach Versagen der Erstlinientherapie sinnvoll und wirksam sein könnte. Eine optimale Sequenz konnte mit den hier erzielten Ergebnissen nicht identifiziert werden. Weder zeigte eine der Sequenzen einen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben oder progressionsfreie Überleben, noch konnte eine Wirkstoffgruppe ausgemacht werden, die einer anderen überlegen ist.

Die Allgemeingültigkeit dieser Ergebnisse ist jedoch stark reduziert, da sie nicht auf einer groß angelegten, prospektiven und randomisierten Datenerhebung basieren. Die im letzten Jahr erbrachten Erkenntnisse zu neuen Wirkstoffen in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms lassen auf weitere prospektive Studien und Therapieempfehlungen jenseits der Dritt- oder auch Viertlinientherapie hoffen.

## 5 Anmerkungen

Aus Daten dieser Dissertation sind entstanden:

- Ralla B, Erber B, Goranova I, Klooker A, Maxeiner A, Hinz S, Kempkensteffen C, Magheli A, Miller K, Busch J. *Retrospective Analysis of Fifth-Line Targeted Therapy Efficacy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma*. Urol Int. 2016 Mar 11
- B. Ralla, B. Erber, I. Goranova, A. Floercken, A. Klooker, L. von der Aue, S. Hinz, C. Kempkensteffen, K. Miller, J. Busch; *Efficacy of fourth- and fifth-line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis*, Vortrag auf der 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Leipzig am 30.10.2016

## 6 Literaturverzeichnis

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C, Hansen G, Woodbrook R, Wolfe C, Hamadeh RR, Moore A, Werdecker A, Gessner BD, Te Ao B, McMahon B, Karimkhani C, Yu C, Cooke GS, Schwebel DC, Carpenter DO, Pereira DM, Nash D, Kazi DS, De Leo D, Plass D, Ukwaja KN, Thurston GD, Yun Jin K, Simard EP, Mills E, Park EK, Catala-Lopez F, deVeber G, Gotay C, Khan G, Hosgood HD, 3rd, Santos IS, Leasher JL, Singh J, Leigh J, Jonas JB, Sanabria J, Beardsley J, Jacobsen KH, Takahashi K, Franklin RC, Ronfani L, Montico M, Naldi L, Tonelli M, Geleijnse J, Petzold M, Shrimme MG, Younis M, Yonemoto N, Breitborde N, Yip P, Pourmalek F, Lotufo PA, Esteghamati A, Hankey GJ, Ali R, Lunevicius R, Malekzadeh R, Dellavalle R, Weintraub R, Lucas R, Hay R, Rojas-Rueda D, Westerman R, Sepanlou SG, Nolte S, Patten S, Weichenthal S, Abera SF, Fereshtehnejad SM, Shiue I, Driscoll T, Vasankari T, Alsharif U, Rahimi-Movaghar V, Vlassov VV, Marcenes WS, Mekonnen W, Melaku YA, Yano Y, Artaman A, Campos I, MacLachlan J, Mueller U, Kim D, Trillini M, Eshrati B, Williams HC, Shibuya K, Dandona R, Murthy K, Cowie B, Amare AT, Antonio CA, Castaneda-Orjuela C, van Gool CH, Violante F, Oh IH, Deribe K, Soreide K, Knibbs L, Kereselidze M, Green M, Cardenas R, Roy N, Tillmann T, Li Y, Krueger H, Monasta L, Dey S, Sheikhbahaei S, Hafezi-Nejad N, Kumar GA, Sreeramareddy CT, Dandona L, Wang H, Vollset SE, Mokdad A, Salomon JA, Lozano R, Vos T, Forouzanfar M, Lopez A, Murray C, Naghavi M. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015;1(4):505-27.
2. Krebs in Deutschland 2012. Berlin: Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2015.
3. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913-24.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2: Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF); 2017 [cited 2017 25.04.2017]. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
5. Hautmann RGJE. Urologie. In: Jürgen G, editor. Urologie. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. p. 175-88.

6. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, Pfaffenroth E, Merino M, Vocke CD, Toro JR, Bottaro D, Neckers L, Schmidt LS, Srinivasan R. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer*. 2009;115(10 Suppl):2252-61.
7. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, Neaton JD, Chang Y, Fried LF, Liu S, Kuller LH. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;63(5):934-41.
8. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *The New England journal of medicine*. 2000;343(18):1305-11.
9. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature reviews Urology*. 2010;7(5):245-57.
10. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*. 2005;114(1):101-8.
11. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011;25(4):651-65.
12. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie*. 3, editor. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.
13. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-32.
14. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenvald V, Horwich A. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v58-v68.
15. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*. 1996;198(3):785-8.
16. Doehn C, Grunwald V, Steiner T, Follmann M, Rexer H, Krege S. The Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Renal Cell Carcinoma. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(35-36):590-6.

17. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, Jewett MA. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *The Journal of urology*. 2007;178(2):379-86.
18. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European urology*. 2016;70(1):93-105.
19. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):615-21.
20. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(24):4991-5004.
21. Moch H. An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. *Seminars in cancer biology*. 2013;23(1):3-9.
22. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2477-90.
23. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2763-71.
24. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *The Journal of pathology*. 1988;155(4):277-87.
25. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(7):655-63.
26. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80(5):987-9.
27. Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, Patard JJ, Stief CG, Sulser T, Wild PJ. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *European urology*. 2009;56(4):636-43.

28. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TRL, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *European urology*. 2012;61(5):972-93.
29. Jeon SH, Kwon TG, Rha KH, Sung GT, Lee W, Lim JS, Jeong YB, Hong SH, Kim HH, Byun SS. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multi-center results. *BJU international*. 2011;107(5):817-21.
30. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *The Journal of urology*. 2007;177(3):862-6.
31. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, MacLennan G, McClinton S, Griffiths TR, Skolarikos A, MacLennan SJ, Sylvester R, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *European urology*. 2013;64(5):799-810.
32. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *European urology*. 2009;55(1):28-34.
33. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J-J, Russo P, Studer UE, Van Poppel H. Lymph Node Dissection in Renal Cell Carcinoma. *European urology*. 2011;60(6):1212-20.
34. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3584-90.
35. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Seminars in oncology*. 2000;27(2):177-86.
36. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer research*. 1999;19(2c):1541-3.
37. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, Ardizzoni A, Tortora G, Massari F. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anti-cancer drugs*. 2013;24(6):535-54.

38. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(9):1928-35.
39. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9146):14-7.
40. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):Cd001425.
41. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):115-24.
42. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, Sherry RM, Royal RE, Steinberg SM, Rosenberg S. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*. 2008;113(2):293-301.
43. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *The cancer journal from Scientific American*. 2000;6 Suppl 1:S55-7.
44. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, Giles R, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Volpe A, Bex A. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *European urology*. 2016;69(1):4-6.
45. Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy. *Expert opinion on biological therapy*. 2013;13(6):847-61.
46. Wiesener MS, Munchenhagen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J, Schwiertz A, Jurgensen JS, Gruber G, Maxwell PH, Loning SA, Frei U, Maher ER, Grone HJ, Eckardt KU. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer research*. 2001;61(13):5215-22.
47. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.

48. Jiang BH, Liu LZ. Role of mTOR in anticancer drug resistance: perspectives for improved drug treatment. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2008;11(3):63-76.
49. Retz MG, Jürgen. *Medikamentöse Therapie in der Uroonkologie. Medikamentöse Therapie der Uroonkologie*. Heidelberg: Springer-Verlag Heidelberg Berlin; 2010. p. 47.
50. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1061-8.
51. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1287-96.
52. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):722-31.
53. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *The New England journal of medicine*. 2014;370(18):1769-70.
54. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Negrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(14):1412-8.
55. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay J-O, Bodrogi I, Jagiello-Grusfeld A, Moore N. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet*. 2007;370(9605):2103-11.
56. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2137-43.

57. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(22):2271-81.
58. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9807):1931-9.
59. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):552-62.
60. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(2):125-34.
61. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A, Group R-S. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9637):449-56.
62. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):917-27.
63. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Geczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1814-23.

64. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1803-13.
65. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus Cabozantinib: Comparing Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *PloS one*. 2016;11(6):e0155389.
66. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, Jassem J, Zolnieriek J, Maroto JP, Mellado B, Melichar B, Tomasek J, Kremer A, Kim HJ, Wood K, Dutcus C, Larkin J. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(15):1473-82.
67. Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, Lee JL, Kroeger N, Srinivas S, Harshman LC, Knox JJ, Bjarnason GA, MacKenzie MJ, Wood L, Vaishampayan UN, Agarwal N, Pal SK, Tan MH, Rha SY, Yuasa T, Donskov F, Bamias A, Heng DY. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *British journal of cancer*. 2014;110(8):1917-22.
68. Alimohamed N, Lee JL, Srinivas S, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ, Wood L, Vaishampayan UN, Tan MH, Rha SY, Donskov F, Tantravahi S, Kollmannsberger C, North S, Rini BI, Choueiri TK, Heng DY. A population-based overview of sequences of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12(4):e127-31.
69. Iacovelli R, Carteni G, Sternberg CN, Milella M, Santoni M, Di Lorenzo G, Ortega C, Sabbatini R, Ricotta R, Messina C, Lorusso V, Atzori F, De Vincenzo F, Sacco C, Boccardo F, Valduga F, Massari F, Baldazzi V, Cinieri S, Mosca A, Ruggeri EM, Berruti A, Cerbone L, Procopio G. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: results from a large patient cohort. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(9):2134-42.
70. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnieriek J, Kollmannsberger C, Rha SY, Bjarnason GA, Melichar B, De Giorgi U, Grunwald V, Davis ID, Lee JL, Esteban E, Urbanowitz G, Cai C, Squires M, Marker M, Shi MM, Escudier B. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(3):286-96.
71. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256-65.

72. Negrier S, Gravis G, Perol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(7):673-80.
73. Busch J, Seidel C, Erber B, Issever AS, Hinz S, Kempkensteffen C, Magheli A, Miller K, Grunwald V, Weikert S. Retrospective comparison of triple-sequence therapies in metastatic renal cell carcinoma. *European urology*. 2013;64(1):62-70.
74. Heng DYCW, C.; Donskov, F.; Rini, B.I.; Lee, J.; Bjarnason, G.; Beuselinck, B.; Smoragiewicz, M.; Alva, A.S.; Srinivas, A.; Wood, L.; Yamamoto, H.; Ernst, D.S.; Pal, S.K.; Yuasa, T.; Broom, R.J.; Kanesvaran, R.; Bamias, A.; Knox, J.J.; Choueiri, T.K. Third-line therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International mRCC Database Consortium. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33((suppl 7; abstr 430)).
75. Vallet S, Pahernik S, Hofner T, Tosev G, Hadaschik B, Duensing S, Sedlacek O, Hohenfellner M, Jager D, Grulich C, Renal Cancer Center at the National Center for Tumor Diseases Heidelberg G. Efficacy of targeted treatment beyond third-line therapy in metastatic kidney cancer: retrospective analysis from a large-volume cancer center. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(3):e145-52.
76. Ralla B, Erber B, Goranova I, von der Aue L, Floercken A, Hinz S, Kempkensteffen C, Magheli A, Miller K, Busch J. Efficacy of fourth-line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *World Journal of Urology*. 2015:1-8.
77. Spiess PE, Fishman MN. Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2010;17(4):269-78.
78. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *European urology*. 1999;35(3):197-203.
79. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(6):2261-6.
80. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2014. 651-2 p.
81. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.

82. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2530-40.
83. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(4):832-41.
84. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigel BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5794-9.
85. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47.
86. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology*. 2003;13(3):176-81.
87. Grunwald V, Weikert S, Schmidt-Wolf IG, Hauser S, Magheli A, Schroff M, Schmidt M, Wittig B, editors. ASET study: Long-term follow-up data of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with MGN1601. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2014.
88. Grünwald V, Weikert S, Schmidt-Wolf I, Hauser S, Magheli A, Kapp K, Schroff M, Schmidt M, Wittig B. 1063PASET STUDY: FINAL RESULTS OF PATIENTS WITH LOCALLY RECURRENT OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA (RCC) TREATED WITH MGN1601. *Annals of Oncology*. 2014;25(suppl 4):iv366-iv7.
89. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(3):333-9.

90. Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, Rescigno P, Milella M, Ortega C, Aieta M, D'Aniello C, Longo N, Felici A, Ruggeri EM, Palmieri G, Imbimbo C, Aglietta M, De Placido S, Mirone V. Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *European urology*. 2010;58(6):906-11.
91. Heng DY, Mackenzie MJ, Vaishampayan UN, Bjarnason GA, Knox JJ, Tan MH, Wood L, Wang Y, Kollmannsberger C, North S, Donskov F, Rini BI, Choueiri TK. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1549-55.
92. Busch J, Seidel C, Weikert S, Wolff I, Kempkensteffen C, Weinkauff L, Hinz S, Magheli A, Miller K, Grunwald V. Intrinsic resistance to tyrosine kinase inhibitors is associated with poor clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma. *BMC cancer*. 2011;11:295.
93. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Bavbek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2765-72.
94. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Florcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *European urology*. 2015;68(5):837-47.
95. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(8):760-7.
96. Oudard S, Vano Y. The role of rechallenge with targeted therapies in metastatic renal-cell carcinoma. *Current opinion in urology*. 2015;25(5):402-10.
97. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance

A031203 CABOSUN Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(6):591-7.

## Abkürzungsverzeichnis

Axi	Axitinib
Bev	Bevacizumab
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
dl	Deciliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal growth factor
ESMO	European Society for Medical Oncology
Eve	Everolimus
HIF	Hypoxie-induzierter-Faktor
HR	Hazard ratio
IFN alpha	Interferon alpha
IL-2	Interleukin-2
IQR	Interquartile range
LDH	Laktatdehydrogenase
mg	Milligramm
mRCC	metastatic renal cell carcinoma
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian target of rapamycin
mTORi	mammalian target of rapamycin Inhibitor
NZK	Nierenzellkarzinom

OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
Paz	Pazopanib
PD	Progress (progressive disease)
PD-1	Programmed-death-1
PDGF	Platelet-derived growth factor
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission (partial remission)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stabile Krankheitssituation (stable disease)
Sor	Sorafenib
Sun	Sunitinib
Tem	Temsirolimus
TGF	Transforming growth factor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Tox	Toxizität
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFi	Vascular endothelial growth factor-Inhibitor
VHL-Gen	Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgen
vs	Versus
WHO	World health organization
95% KI	95% Konfidenzintervall

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Angriffspunkte der zielgerichteten Therapie im Raf-MEK-ERK-Signalweg und PI3K-Akt-mTor-Signalweg adaptiert nach Retz und Gschwend

Abbildung 2: Varianten der Therapiesequenzen vor Beginn der Fünftlinientherapie

Abbildung 3: Anteile der häufigsten Therapiesequenzen

Abbildung 4: Ansprechraten in Prozent nach den RECIST-Kriterien und Krankheitskontrollrate von Erst- bis Fünftlinientherapie

Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben (PFS) seit Beginn der Fünftlinientherapie

Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS) seit Beginn der Fünftlinientherapie

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Subtypen des Nierenzellkarzinoms nach der WHO-Klassifikation von 2016

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC 2010

Tabelle 3: Angriffspunkte der Medikamente des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Tabelle 4: Therapieoptionen in der Erstlinientherapie

Tabelle 5: Therapieempfehlungen in der Zweit- und Drittlinientherapie

Tabelle 6: Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Tabelle 7: Performance-Status Karnofsky-Index

Tabelle 8: Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Kriterien (MSKCC)

Tabelle 9: Remissionskriterien: RECIST-Kriterien

Tabelle 10: Einteilung unerwünschter Wirkungen nach CTCAE-Kriterien

Tabelle 11: Patientencharakteristika in der Erstlinientherapie

Tabelle 12: Verabreichte Medikation von Erst- bis Fünftlinie

Tabelle 13: Therapieansprechen in der Erst- bis Fünftlinie nach den RECIST-Kriterien

Tabelle 14: Univariate Cox Regression zur Analyse von Prädiktoren für das Risiko einer Progression (PFS) und Risiko des Todes (overall survival) in der Fünftlinientherapie mit TT

Tabelle 15: Uni- und multivariate Cox Regression zur Analyse von Prädiktoren für das Risiko des Todes (risk of death; Overall survival OS) in der Erstlinientherapie mit zielgerichteter Therapie

Tabelle 16: Übersicht über Angaben des progressionsfreien Überlebens, der Gesamtüberlebenszeit und der Krankheitskontrollrate für die Drittlinien-, Viertlinien- und Fünftlinientherapie

Tabelle 17: Übersicht der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie zur Identifizierung einer optimalen Sequenz

Tabelle 18: Prognosekriterien nach Heng

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Amelie Paulien Klooker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Zielgerichtete Fünfflinientherapie bei Patienten und Patientinnen mit metastasiertem  
Nierenzellkarzinom“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

02.08.2017

Datum

---

Amelie Paulien Klooker

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Amelie Paulien Klooker hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- Publikation 1: Ralla B, Erber B, Goranova I, Klooker A, Maxeiner A, Hinz S, Kempkensteffen C, Magheli A, Miller K, Busch J. *Retrospective Analysis of Fifth-Line Targeted Therapy Efficacy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma*. Urol Int. 2016 Mar 11

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung und Datenorganisation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Anlage 1: Ethikvotum



Charité | 10117 Berlin

Herrn  
PD Dr. med. C. Stephan  
Klinik für Urologie

CCM

Ethikkommission  
Ethikausschuss I am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Uebelhack

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-517222  
Fax: 030/450-517952

[www.charite.de/ethikkommission](http://www.charite.de/ethikkommission)

Datum: 26.08.10

miRNA als diagnostisch-prognostische Signaturen bei urologischen Tumoren

**Antragsnummer: EA1/153/07**

Vorgang vom 29.07.10, Eingang am 02.08.10

Sehr geehrter Herr Dr. Stephan,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 29.07.10 mit Antrag auf eine erste Studienänderung.

Wir danken für die Kenntnissgabe. Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegenüber den Änderungen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Uebelhack  
Vorsitzender

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht in der elektronischen Version dieser Arbeit veröffentlicht.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt PD Dr. Jonas Busch für die Überlassung des Themas dieser Promotion und die Betreuung während der Bearbeitung.

Ebenso danke ich Dr. Bernhard Ralla für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und Beratung und Anregungen in inhaltlichen und formalen Fragen.

Weiterhin möchte ich mich bei Hanna und Kevin für die hilfreichen inhaltlichen und grammatikalischen Anmerkungen zu dieser Arbeit bedanken.