

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

DISSERTATION

**Prognostische Variablen für das Überleben von Patienten mit
metastasiertem Nierenzellkarzinom unter zytokinbasierter
Immunochemotherapie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michał Olszewski
aus Preußisch Stargard

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Johannsen
2. Prof. Dr. med. E. Späth-Schwalbe
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Waiser

Datum der Promotion: 03.06.2012

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie	7
1.1.1 Inzidenz und Mortalität	7
1.1.2 Risikofaktoren	7
1.2. Pathohistologische Klassifikation	8
1.3 Diagnostik	9
1.3.1 Klinische Manifestation	9
1.3.2 Bildgebende Untersuchungen	10
1.4 Staging	12
1.4.1 TNM-Stadien	12
1.4.2 Klassifikation nach UICC und Robson	13
1.5 Prognose	14
1.6 Therapie	16
1.6.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen	16
1.6.1.1 Metastasenresektion	17
1.6.2 Immuntherapie	18
1.6.3 Chemotherapie	23
1.6.4 Retinoide	23
1.6.5 Hormontherapie	24
1.6.6 Radiotherapie	24
1.6.7 Adjuvante Therapiemaßnahmen	25
1.7 Molekulare Therapie	26
2. Aufgabenstellung	29
3. Material und Methoden	30
3.1 Chemoimmuntherapie	30
3.1.1 Patientengut	30
3.1.2 Therapieplan	33
3.1.3 Verlaufskontrolle	34

3.1.4 Statistische Auswertung	34
4. Ergebnisse	35
4.1 Therapieansprechen	35
4.2 Progressionsfreies Überleben	36
4.3 Gesamtüberleben	38
4.4 Univariate Analysen	39
4.4.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter	40
4.4.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht	41
4.4.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von palliativer Lokaltherapie	42
4.4.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der metastasierten Organsysteme	42
4.4.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen	44
4.4.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Metastasierung	45
4.4.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index	47
4.4.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie	48
4.4.9 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung	50
4.4.10 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	51
4.4.11 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Grading	53
4.5 Multivariate Analyse	55
4.6 Einfluss von 13-CRA auf das Therapieergebnis	55
4.7 Toxizität/ Nebenwirkungen	58
5. Diskussion	59
5.1 Therapieansprechen, Remissionsdauer und Gesamtüberleben	60
5.2 Prognosefaktoren	63
6. Zusammenfassung	70
A. Abkürzungsverzeichnis	71
B. Literaturverzeichnis	73
C. Danksagung	84

D. Lebenslauf **85**

E. Eidesstattliche Erklärung **86**

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Inzidenz und Mortalität

Das Nierenzellkarzinom (NZK) stellt etwa 3,2 bis 4,7 % aller maligner Erkrankungen dar. Die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei ca. 10700 für Männer und 6500 für Frauen, somit ist das NZK an 6. bzw. 11. Stelle der Krebshäufigkeit zu finden [1]. In Europa wurden im Jahr 2006 insgesamt 63300 Fälle von neu diagnostiziertem NZK dokumentiert [2]. Ähnlich hoch erweist sich die Anzahl an Neuerkrankungen in den USA im Jahr 2009. Hier wurden 57760 Neuerkrankungen mit insgesamt 13000 Todesfällen beschrieben [3]. Bereits seit Jahren lässt sich eine Steigerung der Inzidenz beobachten. Zwischen 1975 und 1995 wuchs die jährliche Inzidenzrate um 2,3 bis 4,3 % [4]. Neben der Erhöhung der Inzidenz ist auch eine Steigerung der Mortalität zu verzeichnen. Weltweit registriert man über 100000 Todesfälle jährlich [5], 2006 wurden in Europa sogar 260000 Todesfälle aufgrund eines NZK notiert. Im Jahre 1985 waren es weltweit lediglich 54000 [6]. Die erhöhte Inzidenzrate hängt mit dem verstärkten und breiteren Einsatz diagnostischer Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zusammen. Die erhöhte Sterblichkeit deutet jedoch darauf hin, dass auch andere Faktoren für die Inzidenzsteigerung verantwortlich gemacht werden müssen. Während man 1970 ca. 10 % aller NZK als inzidentelle Karzinome diagnostizierte, sind es heute bis 60 % [6-8]. Dabei sind Männer etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen [3, 9]. Das NZK findet man gehäuft bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 71 Jahre und bei Männern 67 Jahre. Selten erkranken Patienten unter 40 Jahren, einzelne Fälle hat man bei Kindern beschrieben [10, 11].

1.1.2 Risikofaktoren

Eine Vielzahl an Risikofaktoren werden an der Entstehung des NZK diskutiert [12]. Wichtig erscheinen sozioökonomische Faktoren, die stark mit der medizinischen Versorgung zusammenhängen. Im Jahr 2007 konnte in einer multiethnischen amerikanischen Kohortenstudie gezeigt werden, dass Übergewicht, Nikotinabusus sowie arterielle Hypertonie das Risiko, an einem NZK zu erkranken, erhöhen [13]. Die Pathophysiologie des möglichen Zusammenhangs zwischen Gewicht und NZK ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Mehrere Mechanismen wurden bislang zur Erklärung herangezogen, so zum Beispiel steigende Konzentration von Insulin und insulin-like-growth-factor I, zunehmende Zytokinproduktion durch das Fettgewebe oder chronische Hypoxie. Molekularbiologisch gibt es Hinweise dafür, dass die Oxidation von

Fetten zu einer Bildung von DNA-Addukten führt und somit Schäden an der DNA erzeugt [14]. Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von Diuretika und dem Entstehen eines NZK bei Frauen – trotz einer deutlichen Senkung des Blutdrucks – beobachtet. Auch fettreiche Kost, hormonelle Einflüsse, Radiatio und die Exposition mit toxischen Stoffen wie Kadmium, Trichlorethylen oder Asbest werden als Risikofaktoren bei der Entstehung eines NZK diskutiert. Historisch bekannt ist die Phenacetinniere. Nähere Untersuchungen belegen einen möglichen Zusammenhang zwischen Analgetikaabusus und einem erhöhten Risiko für das NZK [15].

1.2. Pathohistologische Klassifikation

Bei bösartigen Neubildungen der Niere handelt es sich in 85 % um das NZK, gefolgt vom Nephroblastom (Wilms-Tumore), Lymphom und Sarkom der Niere. Letztere werden sehr selten im Erwachsenenalter beobachtet [1]. Das NZK lässt sich histologisch in 5 verschiedene Subtypen unterscheiden. Diese Unterscheidung wird immunhistochemisch und zytogenetisch vorgenommen. Bei überwiegendem Anteil handelt es sich um klarzellige NZK (75 bis 85 %). Das papilläre NZK findet man in 10 bis 15 % der Fälle wieder, gefolgt vom chromophoben NZK (Häufigkeit 5 bis 10 %). Diese Daten werden von einer 2005 veröffentlichten Arbeit von Gudbjartsson et al. bestätigt. Dieser untersuchte retrospektiv die Daten von 629 Patienten bezüglich des Einflusses histologischer Subtypen auf das Überleben [16]. Seltener auftretende Subtypen sind das Sammelrohr- (Ductus Bellini-) Karzinom (Häufigkeit < 1 %) und das Onkozytom. Die undifferenzierten oder nicht klassifizierten NZK machen ca. 4 bis 5 % aus und sind mit einer schlechteren Prognose verbunden [17-19].

In ca. 2-3 % der Fälle ist das Malignom der Niere mit einer genetischen Erkrankung assoziiert (Tabelle 1). Erwähnenswert ist das von-Hippel-Lindau-Syndrom (1 von 36000 Geburten). Charakterisiert wird dieses Krankheitsbild durch das Auftreten von multiplen vaskulären Tumoren wie dem Hämangioblastom des zentralen Nervensystems, Phäochromozytom oder einem klarzelligem NZK, wobei die Tumorerläsionen meist multifokal liegen. Das Tumorsuppressor-Gen, welches für diese Erkrankung verantwortlich ist, wurde auf dem Chromosom 3 identifiziert (3p25-26) [20].

	Gene	Klinische Manifestation
Von-Hippel-Lindau	VHL (3p25-26)	klarzelliges NZK; Hämangioblastome des ZNS, Phäochromozytom, endokrine Tumoren des Pankreas, Paragangliome, retinale Angiomatose
Hereditäres papilläres NZK	C-Met-proto-onkogen (7q31-34)	papilläres NZK Typ1 – meist multifokal, bilateral
Hereditäres Leiomyomatosis NZK	Fumarat-Hydratase (1q42-43)	papilläres NZK Typ2, uterine und cutane Leiomyome, Leiomyosarkome des Uterus, mögliche Assoziation mit Brust- und Blasenkarzinom
Birt-Hogg-Dubé	BHD1 (17p11)	Chromophobes NZK, Onkozytom (benigne), Lungenzysten oder Pneumothorax, cutane Fibrifolliculome
Tuberöse Sklerose	TSC1 (9q34) oder TSC2 (16p13)	multiple renale Angiomyolipome, Nierenzellkarzinome, Nierenzysten und/oder Zystennieren, kardiale Rhabdomyome, Hauttumore wie Angiofibrome, Fibrome und Nävi, mentale Retardierung, Epilepsie

Tabelle 1: Vererbare Erkrankungen, die häufig mit einem NZK einhergehen [21]

1.3 Diagnostik

1.3.1 Klinische Manifestation

Die klassisch klinischen Symptome wie Flankenschmerzen, tastbare Raumforderung oder Hämaturie treten heute in nur 9 % der Fälle auf. Meist nimmt ein Tumor in der Niere unbemerkt an Größe zu und metastasiert im späteren Stadium. Über 50 % der NZK werden zufällig im asymptomatischen Stadium als sogenannte inzidentelle Karzinome diagnostiziert [22]. Bei ca. 30 % der Patienten mit NZK bestehen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen, die häufig für die Ausprägung der klinischen Symptomatik verantwortlich sind [23]. Weitere 30 % entwickeln im weiteren Verlauf der Erkrankung lokale Rezidive oder Fernmetastasen trotz operativer Entfernung des Nierentumors [24, 25].

Am häufigsten, nämlich bei ca. 75 % der Patienten, finden sich Metastasen des NZK in der Lunge. Als weitere Lokalisationen gelten das Weichteilgewebe (36 %), Knochen (20 %), Leber

(18 %), Haut (8 %) und ZNS (8 %). Seltener werden das Drüsengewebe, das Myokard oder die Nasen-Rachen-Region befallen [25-31].

Eine beträchtliche Anzahl an Patienten mit einem NZK zeigt systemische Symptome. Dazu gehören Anämie, Fieber, Hyperkalzämie (durch die Ausschüttung von Parathormon-ähnlichem Protein), Leberfunktionsstörungen und Renin-induzierte, arterielle Hypertension. Weiterhin zu nennen sind Thrombozytose, Erythrozytose und andere paraneoplastische Symptome [32].

1.3.2 Bildgebende Untersuchungen

Beim lokal begrenzten und fortgeschrittenen NZK ist eine chirurgische Sanierung die einzige kurative Möglichkeit. Aus diesem Grund hat die präoperative radiologische Diagnostik einen hohen Stellenwert. Das Ziel jeder präoperativen Bildgebung ist die Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden, die Bestimmung der Tumorgroße, die genaue Lokalisation samt Bezug zu den benachbarten Strukturen. Gleichzeitig werden die Lymphknoten und andere Organe auf eine Metastasierung hin untersucht.

In der bildgebenden Diagnostik hat die Sonographie einen großen Stellenwert. Diese Untersuchung kann bei allen Patienten vorgenommen werden, bei denen Hinweise auf eine Erkrankung der Niere durch die geäußerten klinischen Symptome vorliegen. Die Ultraschalluntersuchung erfolgt schnell, ist kostengünstig, nicht invasiv und meist überall verfügbar. Die einzige Einschränkung ist die Beurteilung kleiner Tumormassen, insbesondere wenn sie das Nierenparenchym nicht infiltrieren. Sie zeigt beim Staging eine Sensitivität von ca. 60 % bei kleinen Tumoren bis 3 cm im Durchmesser und von über 85 % bei großen Tumoren [33]. Mit der zusätzlichen Gabe eines Ultraschallkontrastmittels kann die diagnostische Sicherheit verbessert werden [34, 35]. Riccabona et al. verglichen in ihrer Arbeit die Aussagekraft von farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) vs. Computertomographie (CT) und kamen zu der Schlussfolgerung, dass die FKDS in ihrer Spezifität der CT-Untersuchung unterlegen ist [36].

Die höchste Trefferquote hat die Computertomographie. In diesem Bereich kann man eine rasante Veränderung und Verbesserung der Technik seit der Einführung in den frühen 90er Jahren beobachten. Die Multi-Detektor-Computertomographie ermöglicht sehr dünne Schichten und 3-D-Aufnahmen bei gleichzeitig kurzer Untersuchungszeit, was die Patientencompliance verbessert. Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität bei 90 % für Tumore < 3 cm und über 95 % für größere Tumore liegt. Dabei können gleichzeitig das Tumolvolumen, die exakte Lage, die Ausbreitung wie auch der Lymphknotenstatus und die Frage nach Metastasen beurteilt werden

[37]. Verkalkungen lassen sich in der CT besser darstellen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet im Vergleich zur CT keine Vorteile hinsichtlich der Beurteilung. Lediglich beim Verdacht auf eine Vena-cava-Infiltration stellt die MRT eine Ergänzung in der Diagnostik dar, da diese Untersuchungsmethode aufgrund des besseren Weichteilkontrasts das Potenzial hat, diskretes Enhancement und feine Septierungen mit einer höheren Sensitivität abzubilden als die CT. Eine weitere Einsatzmöglichkeit der MRT wäre bei Niereninsuffizienz und Kontrastmittelallergie [38]. Zur präoperativen Metastasensuche haben sich Röntgen-Thorax, Thorax- und Abdomen-CT bewährt. Bei Verdacht auf Zerebralmetastasen ist eine cerebrale-CT oder MRT des Kopfes angezeigt [39]. Eine Indikation zur Knochenszintigraphie besteht bei Patienten, die Knochenschmerzen und/oder pathologische Frakturen angeben sowie eine erhöhte alkalische Phosphatase im Serum zeigen [40, 41]. Ein möglicher Algorithmus findet sich in der Abbildung 1.

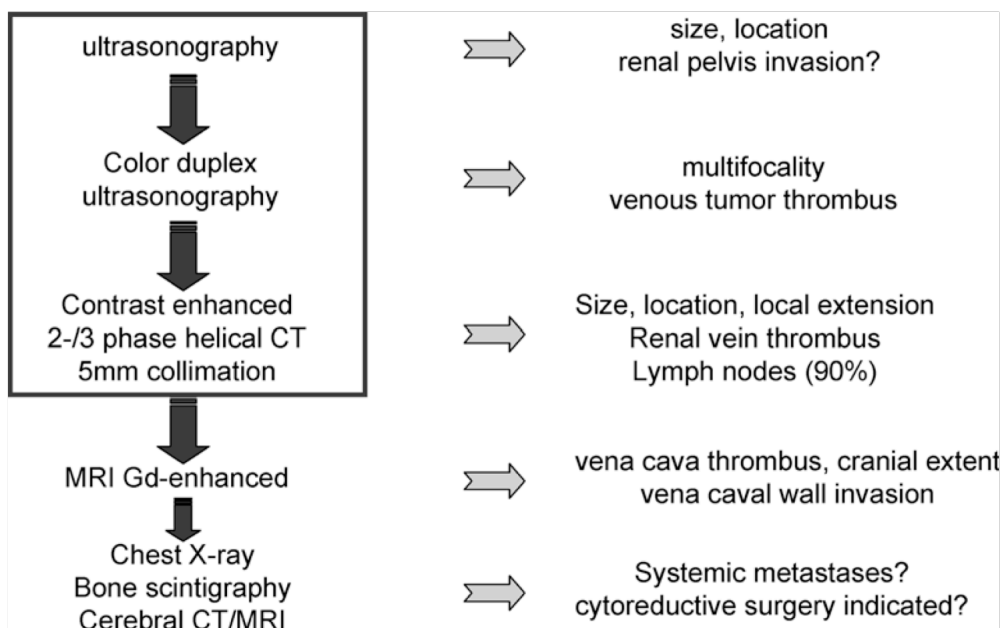


Abbildung 1: nach Heidenreich et al. [39]; möglicher Algorithmus zum Staging bei Verdacht auf eine renale Raumforderung

1.4 Staging

1.4.1 TNM-Stadien

Die am meisten angewandte Einteilung, um die Ausdehnung einer Tumorerkrankung zu bewerten, ist die TNM-Klassifikation von 2002 der UICC (Union Internationale Contre le Cancer), die in zahlreichen Studien validiert wurde [42]. Hier wird versucht, anhand von drei Komponenten möglichst genau die Ausbreitung des Tumors anzugeben (Staging). Das TNM-System gilt ausschließlich für maligne Tumore, benigne Tumore werden nicht erfasst. Die Beschreibung der Infiltration der Venen ist im neuen TNM-Atlas der UICC nicht mehr gesondert aufgelistet, sondern in die T-Stadien eingearbeitet [43].

- T0: kein Anhalt für einen Tumor
- T1 Tumor: Lokal begrenzt bis zu 7 cm in größter Ausdehnung
 - T1a: Tumor kleiner als 4 cm
 - T1b: Tumor größer als 4 cm
- T2 Tumor: Lokal begrenzt mit einer Größe über 7 cm
- T3 Tumor: Lokal fortgeschritten, die GEROTA-Faszie (=Fascia renalis) nicht überschreitend, mit
 - T3a: Infiltration der ipsilateralen Nebenniere oder des perirenenalen Fettgewebes
 - T3b: Vena-cava-Invasion durch einen Tumorthrombus unterhalb des Zwerchfells
 - T3c: Vena-cava-Invasion durch einen Tumorthrombus oberhalb des Zwerchfells
- T4 Tumor: Lokal fortgeschritten mit einer Ausbreitung über die GEROTA-Faszie hinaus
- Tx Tumor: nicht beurteilbar

Beim Grading wird die zytologische Malignität als sog. Fuhrman-Klassifizierung (G1-G3) angegeben. Hier berücksichtigt man den Zellkern wie auch die zytomorphologischen Eigenschaften des Tumorgewebes [44].

Mit dem Buchstaben N beschreibt man den Lymphknotenstatus. Werden keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, so wird dies als N0 klassifiziert. Der Befund N1 gilt, wenn eine solitäre regionale Lymphknotenmetastase diagnostiziert wird (hiläre sowie abdominale, paraaortale oder parakavale Lymphknoten). Sollte mehr als ein regionaler Lymphknoten befallen sein, so spricht man von N2.

Fernmetastasen werden mit dem Buchstaben M angegeben. Folglich heißt M1, dass Fernmetastasen vorhanden sind. Umgekehrt dazu fehlen Fernmetastasen bei M0.

1.4.2 Klassifikation nach UICC und Robson

Das in der Vergangenheit am meisten genutzte System zur Einteilung der Erkrankung ist die Robson-Klassifikation. Dieses System ist unkompliziert, jedoch kombiniert es Tumorstadien miteinander, die eine unterschiedliche Überlebensprognose haben. Zum Beispiel ist der Vena-cava-Einbruch (IIIa) genau wie die lokale Lymphknotenmetastasierung (IIIb) mit einer III beziffert, obwohl die Patienten mit nur einer lokalen Lymphknotenmetastase ein besseres Überleben zeigen [43, 45].

- Stadium I: NZK ist auf die Niere begrenzt
- Stadium II: Karzinom überschreitet die Nierenkapsel, ist jedoch nicht in die GEROTA-Faszie eingedrungen
- Stadium III: Karzinom infiltrierte die Nierenvene oder die Vena-cava-inferior (IIIa) oder lokale Lymphknoten (IIIb)
- Stadium IV: Tumor überschreitet die GEROTA-Faszie (IVa) oder Vorhandensein von Fernmetastasen (IVb)

Die Einteilungen nach UICC und Robson finden sich in den Tabellen 2 und 3 wieder. Dabei gilt das jeweilige Stadium IV für die metastasierte Erkrankung.

UICC	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1/T2	N1	M0
	T3	N0/N1	M0
IV	T4	jedes N	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC [43]

Robson	TNM
I	T1/2
II	T3a
IIIa	T3b/T3c
IIIb	N1/2
Iva	T4
IVb	M1

Tabelle 3: Robson-Klassifikation mit der jeweils entsprechenden TNM-Klassifikation [45]

1.5 Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das NZK nach Nephrektomie ist stark vom Tumorstadium abhängig. Pantuck et al. fassen dies zusammen [7]:

- 90 bis 100 % für Stadium I nach UICC
- 74 bis 96 % für Stadium II
- 59 bis 70 % für Stadium III
- 16 bis 32 % für Stadium IV.

	TNM-Stadium in %			
	I	II	III	IV
Javidan	95	88	59	20
Tsui et al.	91	74	67	32
Kinouchi et al.	96	95	70	24
Stein	95	85	60	23
Guinan et al.	100	96	59	16

Tabelle 4: 5-Jahres-Überlebensprognose nach Pantuck et al. [7]

Bei unbehandelten Patienten mit einer metastasierten Erkrankung liegen die 5-Jahres-Überlebensraten unter 10 % [46].

Das Überleben oder Therapieansprechen wird durch weitere multiple Faktoren mitbestimmt und beeinflusst. Ganz allgemein sind prognostische Faktoren statistische Variablen, die zu einem Ereignis führen können. Im Falle des NZK sind es charakteristische klinische, biologische und histologische Daten. Als Ereignis ist der Tod definiert. Im Laufe der Jahre sind unterschiedliche Klassifikationen zur Prognose-Beurteilung erstellt worden. Sie erlauben zwar keine Vorhersage des individuellen Therapieansprechens, aber eine Abschätzung der Überlebenschancen.

Der „Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“ (ECOG-PS) beinhaltet zum Beispiel Faktoren wie Müdigkeit, Inappetenz, Schmerzen und Gewichtsabnahme [47, 48]. Bereits 1999 veröffentlichten Motzer et al. anhand retrospektiver Analysen einer Studienpopulation des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York ein Score, in dem der Karnofsky-Index, die Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH), der Hämoglobinspiegel, der Calciumspiegel im Serum und die durchgeführte Nephrektomie berücksichtigt werden [46]. Für die Immuntherapie mit IFN- α wurde von der gleichen Arbeitsgruppe anhand eines Kollektivs von 463 Patienten ein ähnliches Score erarbeitet, das sich nur in einem Punkt unterscheidet (Zeit von der Diagnose bis zur Therapie mit IFN- α weniger / mehr als ein Jahr statt Vorliegen des Primärtumors / Z.n. Nephrektomie) [49].

Anhand dieses Scores lassen sich die Patienten in 3 prognostische Kategorien einteilen.

Kriterien	1 Punkt	0 Punkte
LDH	über 1,5-fachem Normwert	normal bis 1,5-fach erhöht
korrigiertes Serum-Calcium	über 10 mg/dl	bis 10 mg/dl
Hämoglobin	unter Normwert	über der unteren Normwertgrenze
Karnofsky-Index	kleiner 80 %	größer oder gleich 80 %
Primär-Tumor	Primär-Tumor nicht operiert	Z.n. Entfernung des Primärtumors

Tabelle 5: Motzer-Score für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom [49]

Punkt-Wert im Motzer-Score	Prognosegruppe
0	niedriges Risiko
1-2	mittleres Risiko
3-5	hohes Risiko

Tabelle 6: Prognosegruppen nach Motzer [49]

Obwohl die Prognose von Patienten mit einem metastasierten NZK als schlecht gilt, haben viele Studien für Patienten mit speziellen klinischen Eigenschaften ein längeres Überleben gezeigt und die Anzahl möglicher prognostischer Faktoren erweitert [46, 50, 51]. Dazu gehören unter anderem ein langes Zeitintervall zwischen Nephrektomie und dem Auftreten von Fernmetastasen, das Fehlen retroperitonealer Adenopathie oder der histologische Subtyp.

Weitere einflussnehmende Faktoren wie Pathohistologie und molekulare Faktoren müssen ebenfalls mitberücksichtigt werden. Zahlreiche molekulare Marker wie Carboanhydrase IX (CAIX), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Hypoxia-inducible factor (HIF), Ki67 (Proliferation), p53, PTEN (Zellzyklus), E-Cadherin und CD44 (Zelladhäsion) werden erforscht. In der ersten Studie von Sandlund et al. gibt es Hinweise dafür, dass Patienten mit einer hohen CAIX-Färbedichte ein möglicherweise besseres Überleben haben als Erkrankte mit mittlerer oder geringer Färbedichte [52]. Li et al. zeigen in ihrer Arbeit von 2008 einen signifikanten Zusammenhang zwischen CAIX-Spiegel und Tumorstadium [53]. Außer der prognostischen Bedeutung scheint CAIX auch das Ansprechen auf eine Therapie des NZK mit IL-2 vorherzusagen, also prädiktive Bedeutung zu besitzen, wobei größere Validierungsstudien hierzu noch nicht abgeschlossen sind. Bislang sind diese Marker klinisch nicht etabliert und spielen in der Klinik eine untergeordnete Rolle [54-57].

1.6 Therapie

1.6.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen

Das NZK im Stadium I bis III wird kurativ mittels einer radikalen Tumornephrektomie behandelt. Dies ist die bevorzugte Methode für große (> 4 cm) und zentral gelegene Tumore. Die operative Therapie des NZK ist gegenwärtig einem starken Wandel unterzogen. Eine Adrenalectomie, wie bei Robson et al. beschrieben, entspricht heute nicht dem Goldstandard

[45]. Vielmehr wird dieser operative Eingriff bei großen Tumoren, Tumoren des Nierenunterpols oder einer in der CT nachgewiesenen Nebenniereninvasion empfohlen [58]. Organerhaltende Eingriffe werden bei kleinen (< 4 cm) NZK empfohlen, können abhängig von der Anatomie auch bei größeren Tumoren durchgeführt werden. Eine gängige Methode ist die offene partielle Nephrektomie, die bei kleinen peripher gelegenen NZK auch minimal invasiv, d.h. laparoskopisch, durchgeführt werden kann und eine im Vergleich zur offenen OP geringere Morbidität aufweist [59]. Seltener begegnet man in der Klinik der Radiofrequenzablation oder der Kryoablation. Eine andere wichtige Indikation zur organerhaltenden OP ist eine anatomische oder funktionelle Einzelniere wie auch das bilaterale NZK [60].

Eine kurative Tumornephrektomie ist bei einem metastasierten NZK nicht möglich. Flanigan et al. belegen jedoch in zwei Phase-III-Studien einen Nutzen für die Tumornephrektomie bei Patienten im Stadium IV, wenn anschließend eine Immuntherapie mit IFN- α durchgeführt wird [61]. Auch andere Daten stimmen mit diesen Ergebnissen überein, so dass dieses Vorgehen derzeit als Standard betrachtet werden kann [62, 63]. In erster Linie ist die zytoreduktive Tumornephrektomie bei Patienten mit geringer Symptomatik, gutem Allgemeinzustand und ohne Risikofaktoren (Lymphknoten-, Lungenmetastasen, Fehlen von Knochen- und zerebralen Metastasen) indiziert [64]. Die Tumornephrektomie vor Beginn der Immunochemotherapie hat die Absicht, die Tumormasse zu reduzieren und das Ungleichgewicht zwischen Tumorzellen und immunkompetenten Zellen zu beseitigen.

1.6.1.1 Metastasenresektion

Grundsätzlich gilt, dass auch der Metastasenchirurgie des NZK, in Analogie zum Stellenwert der zytoreduktiven Tumornephrektomie, eine große Bedeutung zukommt. Allerdings muss vor einem chirurgischen Eingriff sorgfältig geprüft werden, ob der Patient von diesem Vorgehen profitiert. Hierzu sind zahlreiche Arbeiten erschienen. Gleichzeitig ergeben sich Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Studien zur Metastasenchirurgie beim NZK, da oftmals verschiedene Formen der chirurgischen Therapie mit anderen Therapieformen kombiniert wurden (Strahlen-, Chemo- und Immuntherapie).

Die Arbeit von Kavolius et al., die anhand von Daten des Memorial Sloan-Kettering Cancer erstellt wurde, stellt bei einem Gesamtkollektiv von 278 Patienten mit einem metastasierten NZK eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44 % bei kompletter Metastasenresektion (n=141) dar. In 70 Fällen folgte eine partielle Metastasenresektion. Hier wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 14 % errechnet. Bei 67 konservativ durchgeführten Metastasenresektionen war das 5-Jahres-

Überleben lediglich 11 % [65]. Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Patienten mit einer kompletten Resektion (R0-Resektion) von diesem Vorgang besser profitieren als die Gruppe der inkompletten Resektion. Des Weiteren weisen Erkrankte mit pulmonaler Metastasierung ein besseres Überleben auf als Patienten mit Hirnmetastasen. Die wiederholte Resektion von Metastasen, wenn in kurativer Absicht operiert werden kann, ist sinnvoll und verlängert das Überleben. Einen Einfluss bei der Metastasen Chirurgie hat auch die metastasenfrie Zeit nach Nephrektomie. Patienten mit metachronen Metastasen und einem metastasenfrem Intervall von > zwei Jahre überleben signifikant länger [66]. Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass eine günstige Prognose für die Metastasen Chirurgie bei

- pulmonaler Metastasierung,
- kompletter Resektion und
- metachronen Metastasen (mind. 2 Jahre metastasenfremes Intervall nach Nephrektomie)

besteht.

Nicht ungeachtet lassen darf man die palliative Indikation zur Metastasen Chirurgie bei Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität. Häufig finden sich bei ossärer Metastasierung therapierefraktäre Schmerzen und drohende oder bereits eingetretene pathologische Frakturen. Bei diesem Patientenkollektiv sollte insbesondere die Lebensqualität im Vordergrund stehen, dennoch belegen einige Studien 5-Jahres-Überlebensraten von 15 % nach palliativer Metastasen Chirurgie [67].

1.6.2 Immuntherapie

Der Begriff der Immuntherapie bedarf einer näheren Erläuterung. Das allgemeine Ziel dieser Behandlungsmethode ist, das Immunsystem des Erkrankten zu stärken bzw. wiederherzustellen. So ist die Impfung gegen virale oder bakterielle Erreger (Schutzimpfung) nur eine Form dieser Behandlung. Auch die Gabe von Immunglobulin bei immungeschwächten Personen oder die Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen gehören zur großen Gruppe der Immuntherapie. Bekannt ist ebenfalls die Bacillus-Calmette-Guérin-Instillation (BCG) bei Blasenkarzinom oder die Gabe von Interferon- α zur Therapie der chronisch myeloischen Leukämie.

In Bezug auf das NZK unterscheidet man die spezifische und die unspezifische Immuntherapie. Die letztere wird in aller Regel unter Verwendung von Zytokinen durchgeführt. Die Therapie des metastasierten NZK ist aktuell einem Wandel hin zur gerichteten molekularen Therapie mit

Angiogeneseinhibitoren unterzogen. Es soll hier zunächst die Immuntherapie dargestellt werden, bevor in den nächsten Kapiteln auf neue Substanzen eingegangen wird.

Die zytokin-basierte Behandlung nutzt den Effekt der unspezifischen Aktivierung des Immunsystems aus. Es werden hauptsächlich die Zytokine Interferon- α 2a (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) eingesetzt. IFN- α ist ein natürlich vorkommendes Glykoprotein, das als Antwort auf virale Infektionen und Fremdartigene produziert wird, antiproliferativ aktiv ist und antitumoröse Eigenschaften aufweist. Zusätzlich inhibiert IL-2 die Angiogenese und greift in die Immunmodulation ein. IL-2 ist ein wichtiger Vertreter der Lymphozytenfunktion regulierenden Glykoproteine und wird als Antwort auf Infektionen gebildet, was von großer Bedeutung für die Immunantwort ist. Obwohl der Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt ist, konnten in Mausmodellen die antitumorösen Eigenschaften gezeigt werden [68].

Klinisch ließen sich wenige Patienten mit langen progressionsfreien Verläufen beobachten. Die Spontanremissionsrate war ebenfalls gering. Die Annahme, dass das Immunsystem in der Therapie des metastasierten NZK eine wichtige Rolle spielen könnte, führte zu einer intensiven Erforschung dieses Gebietes. Die ersten klinischen Anwendungen von IL-2 zeigten teilweise ein dramatisches Ansprechen mit Remissionen von großen Tumormassen. Rosenberg et al. haben 1985 erstmalig IL-2 und Lymphokin-aktivierte-Killerzellen (LAK-Zellen) zur Behandlung verschiedener maligner metastasierter Tumore eingesetzt. In einer Studie mit 157 Patienten lag die objektive Responderate (komplette und partielle Remission) bei 44 % [69]. Eine weitere Studie, die weitaus mehr Patienten umfasste, bestätigte dieses Ergebnis und ergab eine Responderate von 33 % mit einer durchschnittlichen Responsedauer von 10 (komplette Remission) und 6 (partielle Remission) Monaten [70]. Diese Ergebnisse führten zu einer Reihe von klinischen Studien, in welchen verschiedene Applikationen und Dosierungen sowie verschiedene Schemata in Form von Einzelsubstanzen, Kombinationen der Substanzen untereinander oder mit Chemotherapeutika wie Vinblastin, 5-Fluorouracil oder dessen oraler Form Capecitabine näher untersucht und publiziert wurden.

Vor allem in den USA erfolgte die Gabe von IL-2 zunächst intravenös, was unter anderem durch verstärkte Nebenwirkungen oft intensivmedizinische Behandlungsbedingungen erforderlich machte. In Deutschland etablierte Atzpodien die subkutane Applikation und ermöglichte so eine tolerable und ambulant durchführbare Therapieform [71]. In einer weiteren Untersuchung analysierten Atzpodien et al. 29 IL-2-Studien mit insgesamt 1350 Patienten. Diese wurden nach verschiedenen Therapieschemata behandelt (hoch- und mitteldosiert intravenös, niedrigdosiert subkutan und in Kombination mit LAK-Zellen). Die objektive Remissionsrate betrug dabei 17,9

% [72]. Die kombinierte Gabe von IL-2 mit LAK-Zellen zeigte keine Verbesserung des Ansprechens. Zur Langzeitüberlebens-Analyse findet man in der Literatur Angaben zum medianen Überleben von 16 bis mehr als 21 Monaten. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten werden mit 10 bis 20 % angegeben [73, 74]. Atzpodien et al. publizierten eine 5- und 13-Jahres-Überlebensrate von 16 und 9 % [73].

Die Monotherapie mit IFN- α beim metastasierten NZK ist in großen, gut angelegten klinischen Studien intensiv evaluiert worden [75-78]. Die objektive Responderate betrug dabei zwischen 10 und 15 %, wenn man beachtet, dass verschiedene Therapieschemata und Dosierungen Verwendung fanden. Auch in Kombinationstherapie weist der IFN- α -Arm eine Wirkung auf und zeigt mit 9,6 Monaten ein signifikant verlängertes Überleben im Vergleich zu einer Vinblastin-Monotherapie mit 5,4 Monaten [79].

Nach bisherigem Kenntnisstand haben sich die beiden humanen, rekombinanten Zytokine IL-2 und IFN- α in der Behandlung des metastasierten NZK durchgesetzt und finden in der Klinik Anwendung.

Durch die generelle Verfügbarkeit und die mäßige Toxizität lässt sich IFN- α mit anderen Substanzen hervorragend kombinieren. Naheliegend ist die Kombination beider Zytokine, die in sehr vielen klinischen Studien geprüft wurde. Brinkmann et al. veröffentlichten 2002 eine Übersichtsarbeit, die 18 Studien mit insgesamt 767 Patienten einschließt (siehe Tabelle 7). Dabei traten bei 149 Patienten (19 %) Remissionen auf [80]. Ähnliche Daten werden in der CRECY-Studie (Cancer du Rein Etude Cytokine) publiziert [81]. Die Gruppe um Negrier veröffentlichte 1989 eine randomisierte Phase-III-Studie, die die Monotherapie von IL-2 bzw. von IFN- α mit der Kombination beider Zytokine vergleicht. Die objektiven Remissionen betrugen für IL-2 7,5 %, für IFN- α 6,5 % und für die Kombinationstherapie 18,6 %. Auch das 1-Jahres-Überleben zeigte einen signifikanten Unterschied. Jedoch konnte in der Beobachtung des medianen Langzeitüberlebens kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Kombination beider Zytokine mit 5-Fluorouracil (5-FU) als Dreifachtherapie wird kontrovers diskutiert. In der Literatur findet man zum Teil Hinweise für ein gutes Therapieansprechen, allerdings meist in kleineren Serien [80, 82].

Auf der anderen Seite hat die Cochrane-Collaboration in einer Meta-Analyse lediglich für IFN- α -Monotherapie auf höchstem Evidenzlevel einen Überlebensvorteil von durchschnittlich 3,8 Monaten gezeigt. Coppin et al. analysierten dazu 58 Studien mit 6880 Patienten und suchten unter anderem nach Vorteilen im Überleben. Partielle oder komplette Remission waren bei 12,4 % der Patienten zu beobachten, die eine Immuntherapie erhalten hatten. Im Vergleichsarm mit

Nicht-Immuntherapie waren es 2,4 %. Das mediane Überleben betrug 13 Monate [62]. Eine Arbeit von Gore et al. aus dem Jahre 2010 bestätigt, dass das Gesamtüberleben vom Therapiearm IFN- α -Monotherapie vs. Dreifachtherapie keinen signifikanten Unterschied zeigt. Das mediane Überleben betrug 18,8 Monate gegenüber 18,6 Monaten bei der Dreifachtherapie [83].

Bei der Interpretation der zahlreichen Studien muss bedacht werden, dass oft keine einheitliche Dosierung vorliegt und die Applikationsform nicht immer identisch ist. Außerdem sind die Risikogruppen der eingeschlossenen Patienten oft unterschiedlich definiert. Zusätzlich zu diesen Erschwernissen gibt es keine placebokontrollierten Studien zur Immuntherapie mit IFN- α und IL-2. All das macht die Studienergebnisse nur bedingt vergleichbar und erschwert oftmals die Analyse. Aus diesen Gründen wird die Immuntherapie – nach den ersten Therapieversuchen vor gut 20 Jahren – kontrovers diskutiert und auf internationaler Ebene existiert kein einheitliches bzw. akzeptiertes Schema für diese Therapieform.

Erstautor	Jahr	Patientenzahl	CR	PR	Summe der objektiven Response	
					<i>n</i>	%
Atzpodien	1991	34	4	6	10	29
Sznol	1991	23	0	5	5	22
Ratain	1993	16	0	4	4	25
Vogelzang	1993	42	1	4	5	12
Lissoni	1993	15	0	4	4	27
Philip	1993	33	1	6	7	21
Palmer	1993	55	1	10	11	20
		145	6	20	26	18
Ravaud	1994	38	1	6	7	18
Vuoristo	1994	13	1	1	2	15
Funke	1994	16	0	0	0	0
Atzpodien	1995	152	9	29	38	25
Thiounn	1995	15	0	0	0	0
Facenola	1995	50	6	3	9	18
Lümmen	1996	30	3	4	7	23
Piga	1997	20	1	2	3	15
Buizo	1997	20	1	3	4	20
Bukowski	1997	36	3	3	6	17
Karp	1998	14	1	0	1	7
Gesamt		767	39	110	149	19

Tabelle 7: Übersicht zur Kombinationstherapie von s.c. IL-2 und IFN- α bei Patienten mit metastasiertem NZK nach Brinkmann et al. [80]

1.6.3 Chemotherapie

Selbst moderne Substanzen haben beim fortgeschrittenen NZK Ansprechraten von weniger als 10 %. Dies wurde in mehreren Publikationen erörtert [84-87]. Die Ursache dafür liegt darin, dass etwa 80 % aller NZK eine hohe Expression von Multi-Drug-Resistance-Genprodukten erreichen und sich so gegenüber antineoplastischen Substanzen als resistent erweisen [88]. Eine Ausnahme könnten vielleicht Cyclophosphamid und Vinblastin darstellen. Hier liegen die Ansprechraten bei 21 bzw. 24 % [89]. Insgesamt waren die Ergebnisse der Chemotherapie nicht zufriedenstellend, so dass diese zur first-line-Monotherapie nicht empfohlen werden kann [85]. Zur Behandlung von histologisch nicht-klarzelligem NZK sind mit begrenztem Erfolg Chemotherapeutika, meist in Kombination mit Gemcitabin und/oder Doxorubicin, angewendet worden [90-94].

1.6.4 Retinoide

Als Retinoide werden Vitamin A und seine Derivate bezeichnet, wovon das Tretinoin und Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) gut erforscht sind. Daneben werden weitere natürlich vorkommende und weit über 1000 synthetische Vitamin-A-Derivate zur Substanzklasse der Retinoide gezählt. Retinoide haben eine weitreichende Bedeutung für die Differenzierung und das Wachstum epithelialer Zellen. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass 13-CRA sowohl in vitro als auch in vivo das Tumorwachstum beeinflusst [95]. Zunächst fand diese Substanzgruppe breiten Einsatz als Lokalthapeutikum bei dermatologischen Erkrankungen, bis die Indikation ausgeweitet wurde. Beim NZK ist 13-CRA als Einzelsubstanz appliziert worden, wobei als Monotherapie keine ausreichende Wirkung beschrieben wurde. Da die Kombinationstherapie mit IFN- α und Retinoiden bereits bei anderen soliden Tumoren einen synergistischen Wirkmechanismus zeigte, bestand die Hoffnung der Wissenschaft darin, die antiproliferative Wirkung von IFN- α durch die Kombination mit 13-CRA zu steigern [72]. Hinweise lieferte 1995 die Gruppe von Motzer et al. in einer Phase-II-Studie an 44 Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus IFN- α und 13-CRA behandelt wurden [96]. Die bei 13 Patienten beobachtete objektive Remission lag deutlich höher im Vergleich zu einer früheren Patientengruppe, die sich einer Monotherapie aus IFN- α unterzog.

1.6.5 Hormontherapie

Die Hypothese, eine Hormontherapie sei in der Behandlung eines NZK erfolgversprechend, basiert auf der Beobachtung experimenteller Studien, dass Nierenkarzinome in Syrischen Goldhamstern durch vermehrte Östrogenexposition induziert werden. In der Hoffnung auf neue Alternativen in der Therapie des NZK erprobte man etliche Stoffe allein und in Kombination (Progesteron, Testosteron, Antiöstrogen, Kortikosteroide). Die objektive Ansprechrage betrug dabei bestenfalls 10 % [97]. Andere Studien sprechen von lediglich 2 %. Die ersten Versuche mit Medroxyprogesteron, die anfangs noch vielversprechend waren, erbrachten eine Response von unter 5 % [98]. Auch zu Tamoxifen gibt es kontroverse Daten und Publikationen, die in der Therapie einen kleinen Nutzen sehen [99]. Atzpodien et al. ermitteln 2001 in einer randomisierten Phase-III-Studie der Deutschen Gruppe zur Chemoimmuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (DGCIN) im Tamoxifenarm eine objektive Remission von 0 % [100]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hormontherapie als onkologische Behandlungsmodalität den Krankheitsverlauf kaum beeinflusst.

1.6.6 Radiotherapie

In der Behandlung des NZK hat die Strahlentherapie einen palliativen Charakter. Das liegt daran, dass das NZK als eine strahlenresistente Tumorentität beschrieben wird.

Die Strahlentherapie wird bei Knochenmetastasen, wo Schmerzen und die Gefahr einer pathologischen Fraktur eine wichtige Indikation darstellen, durchgeführt und in Form von stereotaktischer oder Ganzhirnbestrahlung beim Auftreten von Hirnmetastasen appliziert [101-103]. Bei Knochenmetastasen ist über eine Stabilisierung des Knochens insbesondere eine Kalkeinlagerung im osteolytischen Bereich berichtet worden [104]. Hirnmetastasen eines NZK neigen oft zu Hämorrhagien. Eine schnelle Radiotherapie kann den Progress der neurologischen Symptome in diesem Fall aufhalten. Chirurgisches Vorgehen mit postoperativer Bestrahlung ist nur bei solitären Läsionen indiziert.

Einige randomisierte Studien haben sich mit der Bedeutung der adjuvanten Bestrahlung befasst. Keine dieser Untersuchungen konnte einen Überlebensvorteil demonstrieren [105, 106].

1.6.7 Adjuvante Therapiemaßnahmen

Etwa ein Drittel aller Patienten mit einem lokalisierten NZK muss im Verlauf der Erkrankung mit einer Metastasierung rechnen. Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass eine Mikrometastasierung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestand, diese aber klinisch noch nicht manifest wurde. Eine adjuvante Therapie könnte an dieser Stelle eingreifen und ggf. das Risiko von Rezidiven vermindern. Mehrere Studien mit über 1000 eingeschlossenen Patienten zum Thema adjuvanter zytokinbasierter Therapie wurden publiziert, konnten jedoch keine Verlängerung eines rezidivfreien Intervalls zeigen. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens blieb ebenso aus [82, 107-110]. So ist derzeit eine generelle adjuvante zytokinbasierte Therapie nicht zu empfehlen [110].

Eine andere Form der Immunmodulierung steht in Form der Tumorkvakzination zur Verfügung. Dieses Prinzip wird zu der spezifischen Immuntherapie gezählt. Seit Jahren werden zur Behandlung von Tumorerkrankungen verschiedene Arten von Vakzinen erprobt, um eine effektive antitumorale Reaktion des Immunsystems durch das Prinzip der Impfung zu induzieren. Im Idealfall führt dies zum Verschwinden vorhandener Tumormanifestationen und durch die Bildung immunologischer Gedächtniszellen zu einem dauerhaften Schutz. Die ersten Vakzine bestanden aus autologem Tumormaterial, das dem Patienten nach entsprechender Aufarbeitung appliziert wurde, meist in Verbindung mit Adjuvantien wie etwa NDV (newcastle disease virus) und später unter Zugabe von Zytokinen. Ein aktueller Ansatz der Vakzintherapie ist die Verwendung von dendritischen Zellen, die durch die effektive Antigen-Präsentation eine wichtige Funktion in der Immunabwehr erfüllen. Diese dendritischen Zellen können z.B. aus dem Blut der Patienten gewonnen und dann in vitro mit Tumorzell-Lysat beladen werden. Galligioni et al. konnten keinen statistisch relevanten Vorteil im progressionfreien Überleben erkennen [111]. Eine deutsche Gruppe zeigte in einer, allerdings umstrittenen, randomisierten Phase-III-Studie einen Unterschied zwischen Patienten, die sich einer autologen Tumorkvakzination unterzogen haben und der Vergleichsgruppe ohne Therapie (die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 77,4 % vs. 67,8 %) [112].

Aktuell werden drei randomisierte Phase-III-Studien zur adjuvanten Therapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib und Sunitinib durchgeführt. So untersucht zum Beispiel die erste Studie „Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer“ (S-TRAC) die Wertigkeit von Sunitinib gegen Placebo bei Patienten mit hohem Risiko für einen Progress. Die „Adjuvant Sorafenib or Sunitinib in Unfavourable Renal Cell Carcinoma“ Studie (ASSURE), eine dreiarmlige Studie, vergleicht bei Patienten mit nicht-metastasiertem NZK die Therapie mit

Sorafenib oder Sunitinib gegen Placebogabe. Den primären Endpunkt in allen Studien bildet das krankheitsfreie Überleben [110].

Mit Spannung werden die ersten Ergebnisse dieser Untersuchungen erwartet. Man erhofft sich, dass die Bedeutung der adjuvanten Therapie beim metastasierten NZK an Bedeutung gewinnt und Patienten so eine Therapie angeboten werden kann, die die Rezidivwahrscheinlichkeit mindert und das Überleben verlängert.

1.7 Molekulare Therapie

Ausgangspunkt für neue Ansätze in der Therapie des NZK war das von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL). Im Rahmen dieser hereditären Erkrankung kommt es zum multipel auftretenden NZK. Bei diesen Patienten konnte man einen Verlust des Tumorsuppressor-Gens nachweisen [113, 114]. Bei über 70 % der sporadischen klarzelligen NZK lässt sich der VHL-Tumorsuppressor-Genverlust ebenfalls nachweisen [115]. Als Folge kommt es zu einer Konzentrationserhöhung vom Transkriptionsfaktor „hypoxia inducible factor-1“ (HIF-1-alpha und beta), der eine vermehrte Expression von „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), „epidermal growth factor“ (EGF) und „platelet-derived growth factor“ (PDGF) nach sich zieht [115, 116]. Es ist ein klarer Zusammenhang gezeigt worden zwischen der Expression von VEGF-mRNA und der Vaskularisation des NZK [117]. Die gesteigerte Angiogenese wird durch „mammalian target of rapamycin“ (mTOR)-Kinase verursacht. Hier greift die neue zielgerichtete Therapie an und inhibiert selektiv die oben genannten Proteine, deren Funktion es ist, die Angiogenese zu stimulieren.

Die Fortschritte in der Erforschung des NZK auf molekularer Ebene und das dazu gewonnene Verständnis der Signaltransduktion im Hinblick auf Tumorproliferation und Angiogenese haben zu der Entwicklung einiger neuer Substanzen in der zielgerichteten Therapie (Targeted Therapy) des NZK geführt. Sunitinib (Sutent[®]), Sorafenib (Nexavar[®]), Temsirolimus (Torisel[®]) oder Bevacizumab (Avastin[®]) und Evorolimus (Afinitor[®]) sind neue Substanzen aus der Gruppe der Kinase- und Angiogeneseinhibitoren, die für die zielgerichtete molekulare Therapie des metastasierten NZK zur Verfügung stehen. Sunitinib und Sorafenib inhibieren auf direktem Wege den VEGF- und PDGF-Rezeptor. Bevacizumab ist ein das VEGF neutralisierender Antikörper und Temsirolimus blockiert die (mTOR)-Kinase.

Die Indikationen für eine Therapie mit Sunitinib sind das fortgeschrittene und/oder das metastasierte NZK. Die Therapie mit Sunitinib wird laut den aktuellen Guidelines der European Association of Urology 2010 (EAU) zur first-line-Therapie bei Patienten mit geringem oder

mittlerem Risikoprofil empfohlen (1 bis 2 Risikofaktoren nach MSKCC). In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit von Sunitinib überprüft [118, 119]. Motzer et al. veröffentlichten 2007 im New England Journal of Medicine Ergebnisse einer Phase-III-Studie. Der primäre Endpunkt dieser Studie, das progressionsfreie Überleben, betrug unter Sunitinib 11 Monate und unter IFN- α 5 Monate und wurde somit signifikant erreicht ($p=0,000001$). Die objektive Ansprechrate betrug unter Sunitinib 31 % gegenüber 6 % unter IFN- α .

Die Therapie mit Sorafenib ist in der Europäischen Union für Patienten mit fortgeschrittenem NZK zugelassen, wenn die zytokinbasierte Therapie versagt oder nicht indiziert ist. Die EAU hat Sorafenib in ihre Empfehlungen zur second-line-Therapie aufgenommen [52, 120]. Dies basiert auf den Ergebnissen einer internationalen Phase-III-Studie. Escudier et al. stellten die Sorafenibtherapie als Zweitlinientherapie nach Zytokinversagen der Placebogabe gegenüber [121]. Es konnte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (6 vs. 3 Monate) beobachtet werden. Zusätzlich weist Sorafenib ein geringfügig günstigeres Nebenwirkungsprofil auf.

Auch für den mTOR-Kinase-Inhibitor Temsirolimus liegen Ergebnisse von klinischen Studien vor. In einer dreiarmligen Phase-III-Studie (Temsirolimus mono vs. Temsirolimus und IFN- α vs. IFN- α mono) betrug das Gesamtüberleben unter Temsirolimus 10,9 Monate gegenüber 8,4 Monaten für die Kombination und 7,3 Monaten für die Monotherapie mit IFN- α . Das progressionsfreie Überleben war unter Temsirolimus mit 3,7 Monaten gegenüber IFN- α mit 1,9 Monaten deutlich länger und signifikant [122]. Durch die Kombination beider Substanzen ist keine Verlängerung des Überlebens aufgezeichnet worden, jedoch stärker ausgeprägte Nebenwirkungen. Als Monotherapie zeigte Temsirolimus eine sehr gute Verträglichkeit. Temsirolimus wird in den USA zur Erstlinientherapie des metastasierten NZK bereits eingesetzt. In Europa ist es noch nicht zugelassen, jedoch als first-line-Therapie in der Empfehlung der EAU bei Patienten mit hohem Risikoprofil (> 3 Risikofaktoren nach MSKCC) erwähnt.

Everolimus, ebenfalls ein in oraler Form verfügbarer mTOR-Inhibitor, ist von der Europäischen Kommission bereits zugelassen worden. Die Ergebnisse der internationalen, plazebokontrollierten Phase-III-Studie RECORD-1 waren hierfür die Basis. Motzer et al. fanden in ihrer Arbeit heraus, dass Everolimus als second-line-Therapie, d.h. nach Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Plazebogruppe signifikant um mehr als das Doppelte (von 1,9 Monaten auf 4,9 Monate) verlängert. Zugleich reduziert Everolimus signifikant das Risiko von Krankheitsprogression oder Tod um 67 % ($p < 0,001$) [123].

Im Juli 2010 wurde Pazopanib, ein Tyrosinkinasehemmer mit Wirkung auf VEGF-Rezeptor 1, 2 und 3, PDGF-Rezeptor α und β , sowie c-KIT zur oralen Erst- und Zweitlinientherapie nach

Versagen einer Zytokintherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem NZK zugelassen. In einer Phase-III Studie wurde Pazopanib bei Patienten mit metastasiertem NZK in einer Randomisierung gegenüber Placebo getestet [124]. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, der sekundäre Endpunkt das Gesamtüberleben. Von den 435 eingeschlossenen Patienten waren 233 nicht vorbehandelt, 202 Patienten zeigten sich zytokinrefraktär. Die Arbeitsgruppe um Sternberg et al. beschrieb objektive Remission bzw. Stabilisierung bei 30 % und 38 % aller Patienten. Das progressionsfreie Überleben wurde mit 11,1 vs. 2,8 Monaten bei nicht vorbehandelten Patienten und 9,2 vs. 4,2 Monaten in der Gesamtpopulation angegeben, beide Ergebnisse demonstrierten einen signifikanten Vorteil für Pazopanib. Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus. Die aktuellen Leitlinien 2010 der EAU sind in der Tabelle 8 dargestellt.

	Risikoeinschätzung nach MSKCC oder vorangegangene Therapie	empfohlene Therapie
first-line-Therapie	niedriges oder mittleres Risiko	Sunitinib Bevacizumab + IFN- α Pazopanib
	hohes Risiko	Temsirolimus
second-line-Therapie	Zytokine	Sorafenib Pazopanib
	VEGFR	Everolimus
	mTOR	klinische Studien

Tabelle 8: Empfehlungen der EAU zur Therapie des metastasierten NZK [125]

2. Aufgabenstellung

Das NZK ist mit einer Inzidenz von 8/100000 bei Frauen bzw. 12/100000 bei Männern und einer jährlich steigenden Inzidenz- und Mortalitätsrate eine ernst zu nehmende Erkrankung. Insbesondere das metastasierte NZK hat keine gute Prognose. Das fehlende Ansprechen auf die Chemo- und die Hormontherapie haben dazu geführt, dass das NZK als ein Modelltumor für die Immuntherapie angesehen wird. Die zytokinbasierte Immuntherapie wird mit IL-2 und IFN- α durchgeführt. Auch können diese miteinander kombiniert werden und gemeinsam mit i.v. appliziertem 5-FU sowie oral verabreichter 13-CRA angewendet werden. Hinsichtlich der Effektivität dieser Therapie gibt es kontroverse Literaturdaten. International hat sich kein einheitliches Schema für diese Therapieform durchsetzen können.

In dieser retrospektiven Arbeit werden die Ergebnisse der Chemoimmuntherapie einer Gruppe von 236 Patienten, die im Zeitraum von April 1993 bis September 2006 an der Klinik für Urologie Campus Mitte der Charité-Universitätsmedizin-Berlin behandelt wurden, dargestellt und analysiert, um anschließend mit der aktuellen Literatur verglichen und einer kritischen Bewertung unterzogen werden zu können.

Hauptschwerpunkt dieser Arbeit ist:

1. Identifikation klinischer Faktoren, die die Prognose des Patienten signifikant beeinflussen, mithilfe von uni- und multivariaten Analysen.

Weiterhin sollen untersucht werden:

2. Dauer und Prozentsatz einer möglichen objektiven Remission oder einer Stabilisierung der Erkrankung.
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Ansprechen auf die Therapie und der Überlebenszeit?
4. Hat die Immunochemotherapie einen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben?

Da die Patienten des Kollektivs sich entweder einer Dreifach- oder Vierfachtherapie unterzogen haben, sollen auch diese beiden Untergruppen untersucht werden im Hinblick auf einen Unterschied im progressionsfreien Intervall und im medianen Gesamtüberleben.

3. Material und Methoden

3.1 Chemoimmuntherapie

3.1.1 Patientengut

In der Zeit von April 1993 bis September 2006 haben sich insgesamt 236 Patienten mit einem metastasierten NZK einer Immunochemotherapie unterzogen. Zusätzlich wurden an der gleichen Institution im genannten Zeitraum Patienten mit einer Zytokin-Monotherapie behandelt, die nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind. Die Krankheitsverläufe von der Tumorerstdiagnose bis zum Stichtag am 30.09.06 (bzw. bis zum Todeszeitpunkt) wurden retrospektiv erfasst und hinsichtlich der Ansprechraten analysiert. Patienten, in deren Behandlung eine andere Immuntherapie als Vortherapie vorausgegangen war, wurden nicht ausgeschlossen. Grundlage dieser Arbeit waren die Patientenakten der Urologischen Klinik Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin. Fehlende Daten wurden mithilfe des behandelnden ambulanten Urologen oder Hausarztes erfasst und durch das Tumorzentrum Berlin-Brandenburg ergänzt.

Bei 97,46 % der Erkrankten ging eine Tumornephrektomie der Behandlung voraus. Somit war das NZK histologisch gesichert. Außerdem konnten das TNM-Stadium und das Grading erfasst werden.

Folgende Daten wurden erhoben und in der Arbeit berücksichtigt:

- Alter
- Patientenalter bei der Erstdiagnose
- Geschlecht
- Karnofsky-Index
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Zeitpunkt der Metastasierung
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Metastasierung
- Histologie und Grading
- TNM-Klassifikation
- Anzahl und Lokalisation der Metastasen
- Vortherapie
- Therapieart (Dreifach- und Vierfachtherapie)
- Beginn und Dauer der Therapie
- Anzahl der Therapiezyklen
- Therapieansprechen

- Zeit zwischen Beginn der Therapie und Tumorprogress als progressionsfreies Intervall
- Endpunkt: Stichtag oder Tod

Das mediane Alter der 64 Frauen und 172 Männer betrug 58 Jahre (24 bis 76 Jahre). Bei 6 Patienten wurde keine Tumornephrektomie vor der Therapie durchgeführt. Bei 120 Patienten lag keine Vorbehandlung vor. 116 Erkrankte unterzogen sich einer Vortherapie (79 Patienten Metastasektomie, 19 perkutan bestrahlt, 14 Immunochemotherapie mit anderem Therapieschema). 41 Patienten erhielten eine kombinierte Therapie, d.h. während der Behandlung mit der Immunochemotherapie wurden sie parallel bestrahlt, oder es fand eine Metastasenresektion/Radiofrequenzablation statt.

Die Auswertung der TNM-Klassifikation ergab 13 pT1, 46 pT2, 138 pT3 und 10 pT4. Bei 29 Patienten konnte die Tumorausdehnung nicht eruiert werden.

Bei 52 Patienten war der Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Operation positiv (pN+).

In 4 Fällen handelte es sich um einen G1, in 127 Fällen um einen G2 und in 68 Fällen um einen G3 Tumor. Bei 35 Patienten blieb das Grading unbekannt.

Das Operationspräparat erwies sich bei 128 Patienten als klarzellig. Bei 16 Patienten ergab der histologische Befund ein papilläres NZK, in 10 Fällen handelte es sich um ein sarkomatoides NZK. In 66 Fällen war der histologische Typ nicht bekannt. Bei den restlichen Patienten fand man ein trabekuläres, chromophobes NZK oder Mischformen.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns wiesen alle Patienten einen metastatischen Befall auf. Bei 59 Patienten zeigte sich eine Metastasierung in einem Organsystem, bei 74 Patienten waren zwei Organsysteme und in 103 Fällen drei und mehr Organsysteme betroffen. Am häufigsten, nämlich bei 142 Patienten, fand sich eine Mischform der Metastasierung bestehend aus pulmonalen Filiae und Metastasen in anderen Organsystemen. Nur 38 Patienten wiesen eine reine pulmonale Metastasierung auf, gefolgt von Knochenmetastasen bei 60 Patienten und Lebermetastasen bei 48 Patienten. Andere Metastasenlokalisationen waren die Nebenniere, die kontralaterale Niere, die Pleura, die Schilddrüse oder das Peritoneum. Diese Daten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Alter bei Erstdiagnose (MW ± SD; Median; Min.; Max.)	57,3 ± 9,6; 58; 24; 76
Geschlecht	männlich: 172 (72,9 %) weiblich: 64 (27,1 %)
Tumorausdehnung (T-Status)	unbekannt: 29 (12,3 %) T1: 13 (5,5 %) T2: 46 (19,5 %) T3: 138 (58,5 %) T4: 10 (4,2%)
Lymphknotenstatus (N)	unbekannt: 84 (35,6 %) N0: 100 (42,4 %) N1: 20 (8,5 %) N2: 32 (13,6 %)
Grading (G)	unbekannt: 35 (14,8 %) G1: 4 (1,7 %) G2: 127 (53,8 %) G3: 68 (28,8 %) G4: 2 (0,8 %)
Histologie	keine Angaben: 66 (28,0 %) klarzellig: 128 (54,2 %) andere: 42 (17,8 %)
Anzahl der Patienten bezogen auf die Zeit bis zur Metastasierung	synchron: 113 (47,9 %) bis 12 Monate: 34 (14,4 %) über 12 Monate: 88 (37,3 %) keine Angaben: 1 (0,4 %)
Zeit bis zur Metastasierung in Monaten (MW ± SD; Median; Min.; Max.)	22,3 ± 38,9; 3; 0; 247
Metastastasenlokalisation	pulmonal: 38 (16,1 %) andere : 56 (23,7 %) pulmonal + andere: 142 (60,2 %)
metastasierte Organsysteme	1: 59 (25,0 %) 2 : 74 (31,4 %) 3 oder mehr: 103 (43,6 %)
Anzahl der Zyklen im Durchschnitt (MW ± SD; Median; Min.; Max.)	1,8 ± 0,9; 2; 1; 3

Tabelle 9: Patientencharakteristika des gesamten Kollektivs (n=236);
MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

3.1.2 Therapieplan

Die Immunochemotherapie wurde laut der Therapieprotokolle der Deutschen Gruppe zur Chemoimmuntherapie des metastasierten NZK (DGCIN) verabreicht. Das genaue Therapieschema ist in der Tabelle 10 abgebildet. Vor dem Therapiebeginn mussten die Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung geben, nachdem sie über die Nebenwirkungen ausführlich aufgeklärt wurden. Insgesamt wurden bis zu 3 achtwöchige Zyklen verabreicht. Die Medikation bestand aus subkutan applizierten IL-2 und IFN- α 2a und intravenös appliziertem 5-FU. Ein Teil der Patienten bekam zusätzlich peroral 13-cis-Retinsäure (13-CRA).

Den Patienten wurde eine Begleitmedikation (z.B. Paracetamol gegen erhöhte Temperatur oder Metoclopramid gegen Übelkeit und Erbrechen) gereicht, um die Nebenwirkungen der Therapie abzufangen und zu mildern.

Medikament	Wochen 1 und 4					Wochen 2 und 3					Wochen 5 bis 8				
	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Mo	Di	Mi	Do	Fr
IL-2			♣	♣	♣	♦		♦		♦					
IFN- α	♥					♥		♥		♥	♠		♠		♠
5-FU											⊗				
13-CRA täglich	von Mo bis So					von Mo bis So					von Mo bis So				

Tabelle 10: Therapieplan (♣ 36 Mio IU IL-2, ♦ 9 Mio IU IL-2, ♠ 18 Mio IU IFN- α , ♥ 9 Mio IU IFN- α , ⊗ 750 mg/kg KG 5-FU)

In den Wochen 1 und 4 wurden IL-2 und IFN- α an verschiedenen Tagen verabreicht. IL-2 wurde in der ersten und vierten Woche jeweils an den Tagen 3, 4, 5 in einer Dosierung von zweimal 18 Mio IU und in der zweiten und dritten Woche jeweils an den Tagen 1, 3, 5 in einer Dosierung von 9 Mio IU gegeben. Die Dosierung für IFN- α betrug für die Wochen 1 bis 4 9 Mio IU. In der zweiten Hälfte des Zyklus wurden 5-FU und IFN- α miteinander kombiniert. Das Chemotherapeutikum 5-FU wurde jede Woche jeweils am ersten Tag als Kurzinfusion mit einer Dosierung von 750 mg/kg KG appliziert. An den Tagen 1, 3, und 5 der fünften bis achten Zykluswoche erhielten die Erkrankten IFN- α in einer Dosierung von 18 Mio IU. 99 Patienten gaben ihr Einverständnis für eine Vierfachtherapie, d.h. sie erhielten zu der aufgelisteten Medikation zusätzlich und täglich peroral 3 x 20 mg 13-CRA.

Falls geringe Nebenwirkungen auftraten, wurde die Therapie dosisreduziert fortgesetzt. Zu einem Abbruch der Therapie führten ein Progress der Erkrankung und wiederholt WHO Grad III/IV-Toxizitäten. Ebenso zum Abbruch führte die Zurücknahme des Einverständnisses zur Durchführung der Immunochemotherapie durch den Patienten.

3.1.3 Verlaufskontrolle

Im Allgemeinen wurden die Patienten nach jedem Zyklus, d.h. alle 2,5 bis 3 Monate, reevaluiert. Die radiologischen Untersuchungen hierfür bestanden unter anderem aus konventioneller Röntgendiagnostik, Computertomographie, Ganzkörperszintigraphie und Magnetresonanztomographie. Eine Computertomographie des Craniums erfolgte nur bei klinischen Auffälligkeiten. Die Bewertung des Therapieerfolges wurde nach den Empfehlungen der WHO-Kriterien vorgenommen [126]. Zum Vergleich diente der Befund vor dem ersten Zyklus. Der Zeitraum des Ansprechens auf die Therapie wurde als die Zeit zwischen Beginn der Immunochemotherapie und dem Zeitpunkt des Progresses definiert. Die Berechnung des Überlebens erfolgte anhand des Zeitraums vom Beginn der Immunochemotherapie bis zum Stichtag am 30.09.06 bzw. Todestag.

3.1.4 Statistische Auswertung

Für die statistischen Analysen wurden abhängig vom Dateniveau absolute und relative Häufigkeiten bzw. Mittelwert, Median, Minimum und Maximum berechnet.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. In univariaten Analysen konnten die „Kandidaten“ für die multivariate Analyse ermittelt werden. Ab einem p - Wert < 0,05 wurden die in univariaten Analysen ermittelten „Kandidaten“ in die multivariate Analyse aufgenommen. Die multivariate COX-Regressionsanalyse diente zur Identifikation unabhängiger Prognoseparameter. Gleichzeitig konnte die Aussagekraft dieser Parameter hinsichtlich eines Einflusses auf das Gesamtüberleben analysiert und bewertet werden.

Da es sich in der vorliegenden Arbeit eher um eine hypothesengenerierende Untersuchung handelt, wurde bei den paarweisen Vergleichen auf eine Adjustierung des alpha-Risikos (z.B. Bonferroni) verzichtet. Ein p - Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant klassifiziert.

Sämtliche Analysen wurden mit der Software SPSS (Scientific Package for Social Science, version 16.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Trotz der intensiven Recherche war eine vollständige Erhebung der Daten nicht möglich. Bei 18 Patienten fehlt das Ansprechen auf die Therapie und von 41 Patienten steht das Ende der Beobachtung aus. Von insgesamt 17 Patienten fehlt der Endpunkt (Todeseintritt), d.h. diese Patienten können nicht in die Analyse der Überlebenszeit mit einfließen.

In retrospektiven Arbeiten, in denen die Verteilung der Zeiten zwischen zwei Ereignissen analysiert wird (z.B. Gesamtüberleben – definiert als Zeit ab Beginn der Therapie bis zum Todeszeitpunkt), enthalten die Daten einige zensierte Fälle. Als zensierte Fälle werden solche benannt, bei denen bis zu einem bestimmten Datum das terminale Ereignis (hier also der Tod) noch nicht eingetreten bzw. unbekannt ist.

4.1 Therapieansprechen

Eine Auswertung des Therapieansprechens konnte bei 18 Personen aufgrund fehlender Informationen nicht vorgenommen werden. Zum Teil sind die Patienten umgezogen oder wurden in einer anderen nicht bekannten Einrichtung weiter betreut. Im Folgenden beziehe ich mich auf die tatsächlich vorliegenden und vollständigen Daten, die eine Analyse ermöglichen. Demnach konnten 218 Patienten von 236 Patienten hinsichtlich des Ansprechens auf die Immunochemotherapie bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten ausgewertet werden (siehe Tabelle 11).

Gruppe	<i>n</i>	% von <i>n</i>
CR	10	4,2
PR	27	11,4
MR	6	2,5
SD	88	37,3
PD	87	36,9
fehlende Angaben	18	7,6
Gesamt	236	100

Tabelle 11: Ansprechverhalten unter Chemoimmuntherapie; CR=komplette Remission, PR=partielle Remission, MR= mixed response, SD= Stabilisierung, PD=Progression

4.2 Progressionsfreies Überleben

Ein anderes Problem lag darin, dass für die Berechnung des progressionsfreien Intervalls ein Endpunkt benötigt wird. In unserem Fall unterzogen sich die Patienten nach jedem Therapiezyklus und nach Beendigung der Therapie in regelmäßigen Abständen einer Bildgebung, anhand welcher das Tumorverhalten registriert werden konnte. Dieser Endpunkt konnte trotz intensiver Bemühung bei 41 Patienten nicht mehr komplettiert werden, d.h. für die Analyse des progressionsfreien Überlebens stehen 195 Patienten zur Verfügung (siehe Tabelle 12). Dies ist auf einen Abbruch der Therapie innerhalb der ersten Wochen des ersten Zyklus zurückzuführen. Auch konnte der Endpunkt vieler Personen aufgrund von Umzug oder Abbruch der Nachbetreuung seitens des Patienten nicht eruiert werden.

Gruppe	<i>n</i>	% von <i>n</i>	Median des progressionsfreien Intervalls in Monaten	progressionsfreies Intervall in Monaten (Min.–Max.)
CR	10	4,2	37,5	12-112
PR	27	11,4	12	3-38
MR	5	2,1	5	3-8
SD	88	37,3	9	4-70
PD	65	27,5	-	-
fehlende Angaben	41	17,4		
Gesamt	236	100		
CR + PR	37	15,6	13	3-112

Tabelle 12: Progressionsfreies Intervall unter Chemoimmuntherapie; CR=komplette Remission, PR=partielle Remission, MR=mixed response, SD=Stabilisierung, PD=Progression

Unter der Therapie konnte bei 88 Patienten (37,3 %) eine Stabilisierung der Erkrankung mit einem progressionsfreien Intervall von 9 Monaten (4-70 Monate) erreicht werden.

Ein objektives Ansprechen kam bei 37 Patienten (15,6 %) mit einem progressionsfreien Intervall von 13 Monaten (3-112 Monate) vor. Komplette Remission wurde bei 10 Patienten beobachtet mit einer medianen Dauer von 37,5 Monaten (12-112 Monate). Bei 27 Personen (11,4 %) wurde eine partielle Remission erzielt mit einem progressionsfreien Intervall von 12 Monaten (3-38

Monate). Bei Patienten mit einer gemischten Antwort lag das progressionsfreie Überleben im Median bei 5 Monaten (3-8 Monate). Insgesamt traten die Remissionen am häufigsten bei Lungenmetastasen auf (30 Patienten) gefolgt von Lymphknotenmetastasen (16 Patienten), Lebermetastasen und Knochenmetastasen (7 und 5 Patienten).

Allgemein zeigten Patienten mit nur pulmonaler Metastasierung im Median ein längeres progressionsfreies Überleben als Erkrankte mit Metastasen in anderen Organen (9 Monate bei pulmonalen Metastasen vs. 6 Monate bei anderer Lokalisation vs. 6 Monate bei Mischformen).

4.3 Gesamtüberleben

Von 17 Erkrankten konnte der Endpunkt (Todeseintritt) nicht eruiert werden, d.h. diese Patienten fehlen bei der Analyse der Überlebenszeit. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten (Min. 0 bis Max. 118 Monate) waren noch 123 der 219 Patienten am Leben. Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 19 Monaten (0-121 Monate). Die Ein-, Zwei- und Fünf-Jahresüberlebensrate lag bei 64, 38 und 16 % (siehe Abbildung 2).

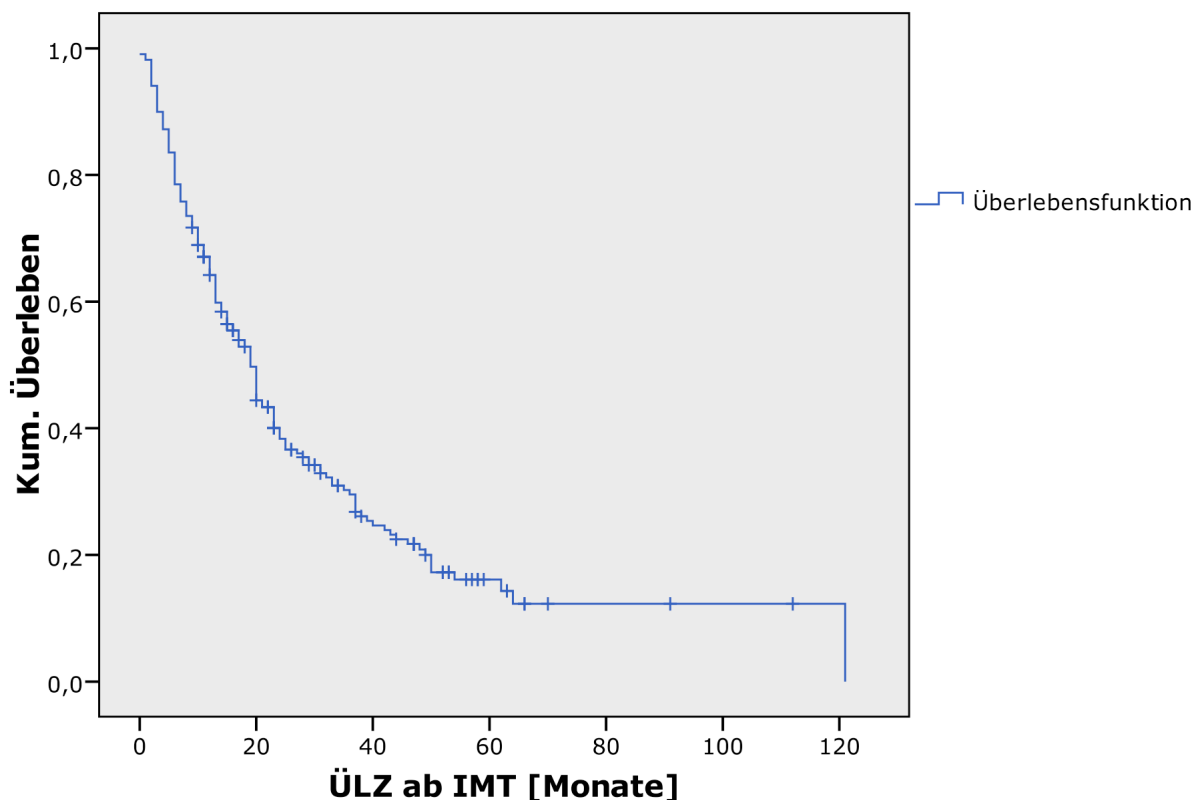


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit für 219 Patienten; die Kreuze geben die zensierten Daten wieder

Bei der Betrachtung des Überlebens aufgeschlüsselt nach dem Therapieansprechen wird ein deutlicher Unterschied sichtbar. Patienten mit einer CR, einer PR und Patienten mit einer stabilen Tumorerkrankung weisen ein medianes Überleben von 54, 22,5 bzw. 23 Monaten auf. In der Gruppe der gemischten Antwort konnte ein medianes Überleben von 10,5 Monaten notiert werden. Patienten mit einer progredienten Erkrankung, d.h. ohne Ansprechen, zeigen ein deutlich kürzeres medianes Überleben von nur 7 Monaten ($p < 0,001$; Log-Rank-Test).

Die Gesamtpopulation wurde anschließend bezüglich des Ansprechens in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltete das objektive Ansprechen und wurde mit der restlichen Population verglichen (siehe Abbildung 3). Hervorzuheben ist ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen im Überleben mit 41,35 zu 19,1 Monaten ($p < 0,001$; Log-Rank-Test).

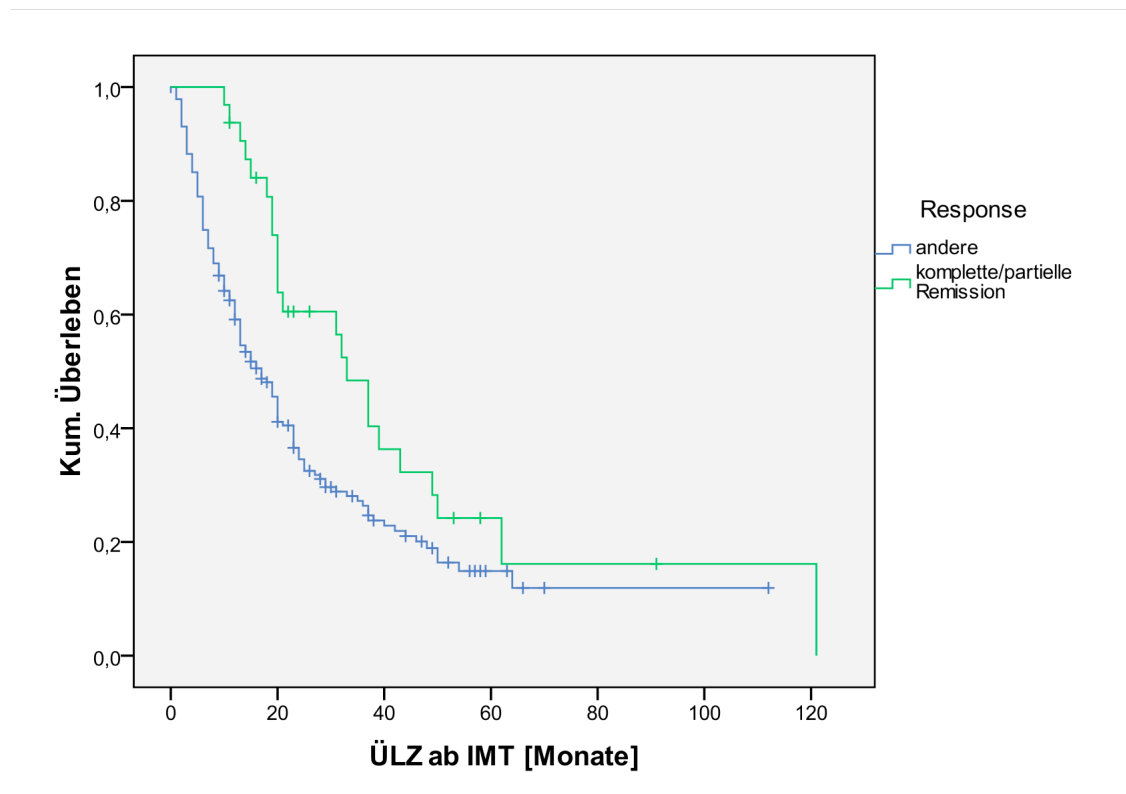


Abbildung 3: Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Ansprechverhalten

4.4 Univariate Analysen

Wir untersuchten zunächst in univariaten Analysen den Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Zu diesen Faktoren zählen: Alter der Patienten, Geschlecht der Patienten, Karnofsky-Index vor Beginn der Therapie ($< 80\%$ versus $\geq 80\%$), T-Kategorie des Tumors, N-Status bei Operation, Grading des Tumors, Anzahl der befallenen Organe, Metastasenlokalisierung, Zeitpunkt zwischen Erstdiagnose und Auftreten der Metastasen, Histologie und palliative Lokalthherapie, falls durchgeführt.

Anschließend analysierten wir die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von den Variablen, die in der isolierten Betrachtung signifikant waren.

4.4.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter

Bei Diagnosestellung lag das Alter von 131 Patienten bei ≤ 60 Jahren, hier konnte eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 21,94 Monaten berechnet werden. Die Gruppe der über 60-Jährigen (88 Patienten; 40,2 % der Population) zeigte ein medianes Überleben von 16,32 Monaten. Eine eindeutige Signifikanz zwischen diesen beiden Altersgruppen bestand nicht ($p=0,065$; Log-Rank-Test).

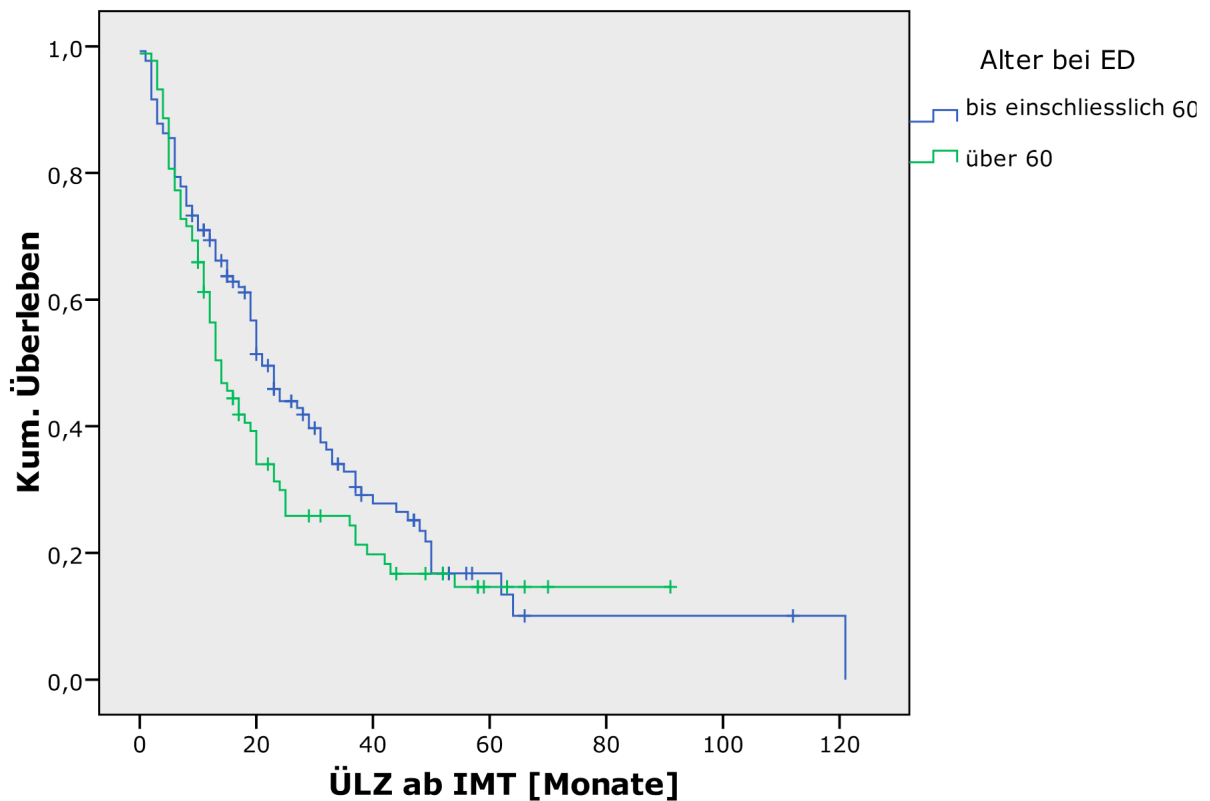


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter bei ED (ED=Erstdiagnose)

4.4.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von 219 Patienten, die für die Überlebensanalyse betrachtet wurden, waren 165 Männer und 54 Frauen. Hier lag die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit bei 20,44 zu 15,88 Monaten. Ein signifikanter Unterschied lag im Vergleich der beiden Gruppen nicht vor ($p=0,190$; Log-Rank-Test).

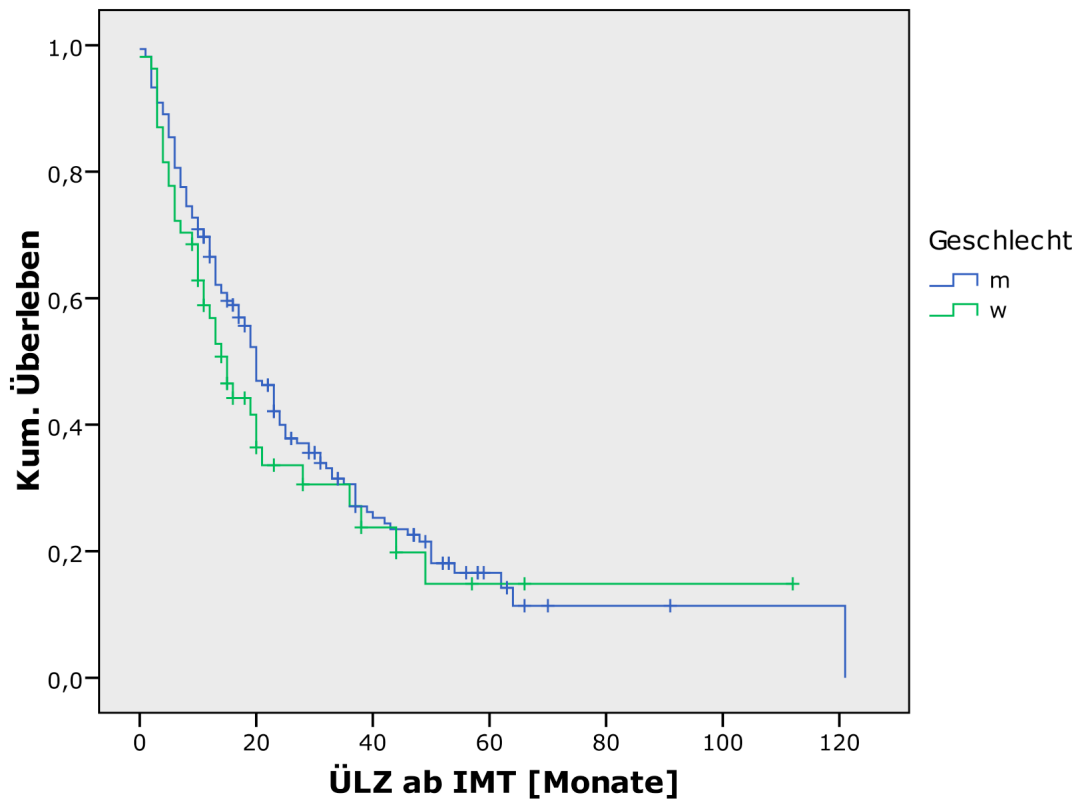


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.4.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von palliativer Lokalthherapie

Insgesamt unterzogen sich 39 von 219 Patienten einer palliativen Lokalthherapie (Radiatio, Radiofrequenzablation, Metastasektomie, andere Chemotherapieschemata). Im Vergleich stellt sich eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 20,93 Monaten in der Gruppe der Behandelten zu 19,01 Monaten bei Patienten, die sich keiner palliativen Lokalthherapie unterzogen haben. Ein signifikanter Unterschied findet sich im Vergleich dieser beiden Gruppen nicht ($p=0,416$; Log-Rank-Test; siehe Abbildung 6).

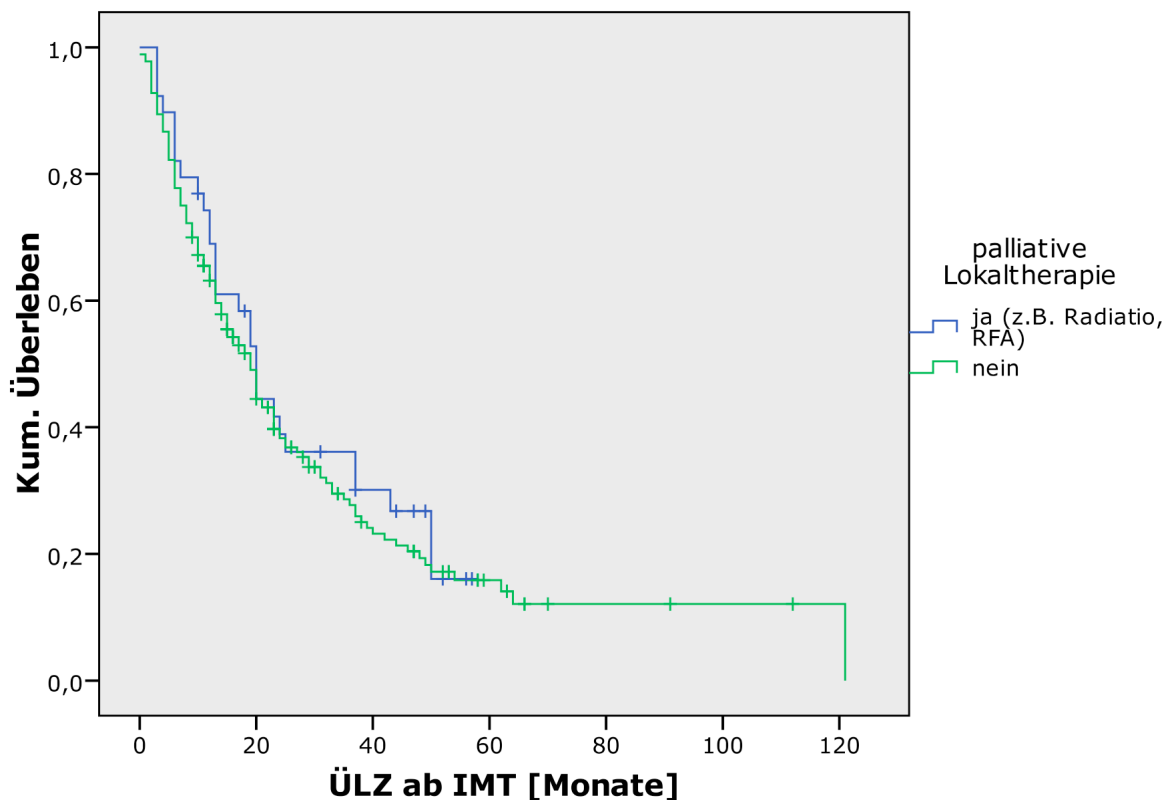


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von einer palliativen Lokalthherapie

4.4.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der metastasierten Organsysteme

Patienten mit Metastasierung nur eines Organsystems hatten eine mediane Überlebensprognose von 22,03 Monaten im Gegensatz zu 18,05 Monaten bei Metastasierung in drei und/oder mehr Organsystemen. Sowohl im Gesamtvergleich wie auch im paarweisen Vergleich wird kein signifikanter Unterschied gefunden ($p=0,297$; Log-Rank-Test). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche können der Tabelle 14 entnommen werden.

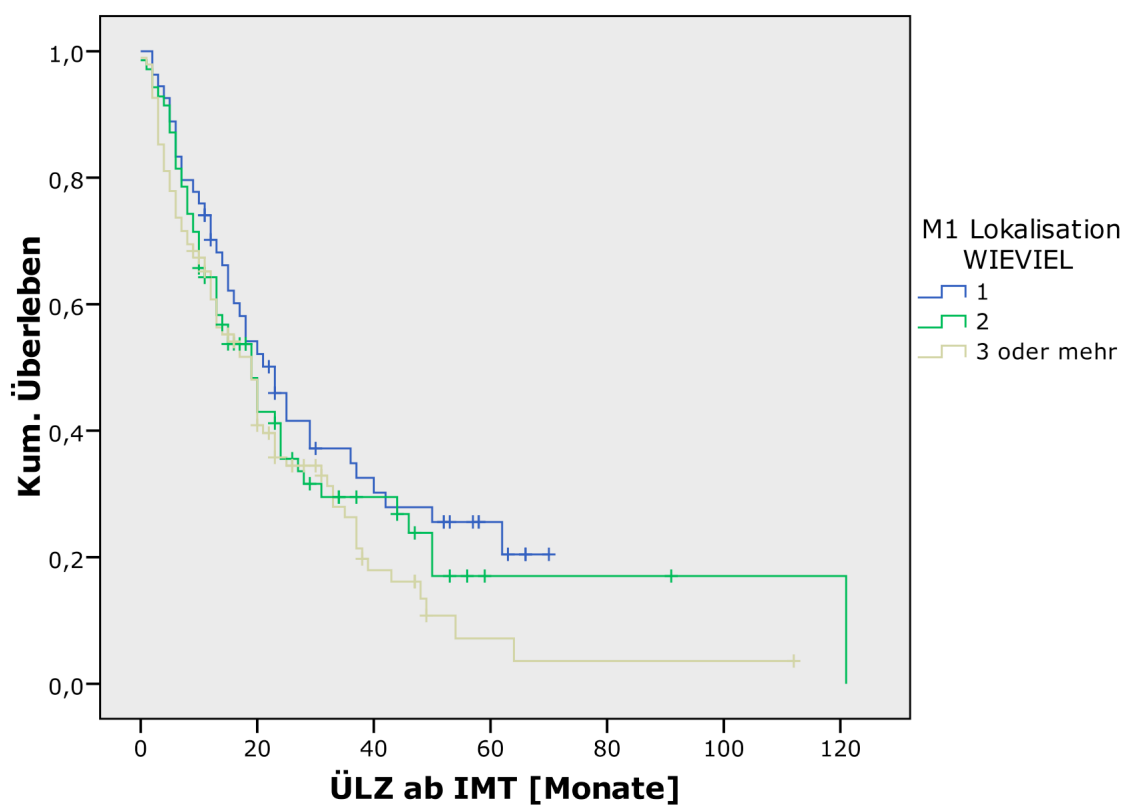


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Organsysteme

		<i>n</i>	% von <i>n</i>	mediane Überlebenszeit in Monaten
betroffene Organsysteme	1	54	24,7	22,03
	2	70	32	19,31
	3 oder mehr	95	43,4	18,05
	Gesamt	219	100	

Tab. 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Organsysteme

betroffene Organsysteme	betroffene Organsysteme	p - Wert
1	2	0,377
1	3 oder mehr	0,117
2	3 oder mehr	0,520

Tab. 14: Anzahl der betroffenen Organsysteme im paarweisen Vergleich zur Überprüfung der Signifikanz; es zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede bei Betrachtung der einzelnen Gruppen

4.4.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen

Zur Vereinfachung erfolgte die Auswertung lediglich nach pulmonaler im Vergleich zu anderer Metastasierung. Die Aufteilung sah folgendermaßen aus: Eine pulmonale Metastasierung wiesen 35 Patienten auf, andere Lokalisationen wurden bei 51 Patienten beobachtet. Eine Mischung aus pulmonaler Metastasierung und einer Metastasierung in ein anderes Organsystem kam bei 133 Patienten vor. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug im Median bei pulmonaler Metastasierung 21,6 Monate im Vergleich zu 20,67 Monaten bei Metastasen in anderen Organen und 18,24 Monaten beim Mischbild. Eine Signifikanz bestand im Gesamtvergleich der Gruppen bei einem p von 0,485 nicht. Ergebnisse der paarweisen Vergleiche können der Tabelle 15 entnommen werden.

Metastasenlokalisierung	Metastasenlokalisierung	p - Wert
pulmo	Andere	0,970
pulmo	pulmo und andere	0,378
andere	pulmo und andere	0,316

Tabelle 15: Metastasenlokalisationen im paarweisen Vergleich zur Überprüfung der Signifikanz; es zeigen sich hier keine eindeutigen Unterschiede bei Betrachtung und Vergleich der einzelnen Gruppen

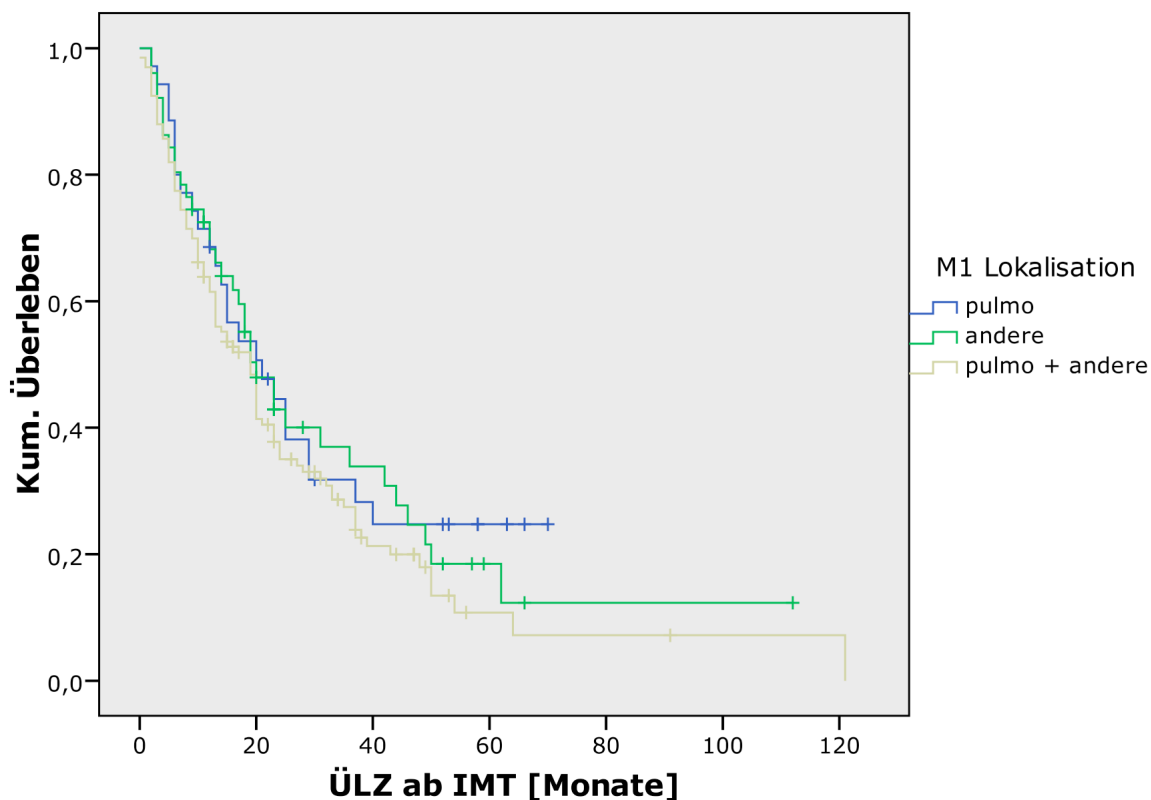


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen

4.4.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Metastasierung

Von insgesamt 219 Erkrankten lag bei 102 eine synchrone Metastasierung vor, d.h. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestanden bereits Fernmetastasen. Bei 32 Patienten erfolgte die Metastasierung innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung. Bei den restlichen 85 Erkrankten lag die metachrone Metastasierung länger als 12 Monate nach Diagnosestellung zurück. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit wies starke Unterschiede auf und betrug zum Beispiel in der Gruppe der synchronen Metastasierung 14,36 Monate im Vergleich zu 15,19 bzw. 33,68 in den anderen Gruppen (siehe Tabelle 16).

		<i>n</i>	% von <i>n</i>	mediane Überlebenszeit in Monaten
Zeit der Metastasierung	synchron	102	46,6	14,36
	bis (einschließlich) 12 Monate	32	14,6	15,19
	über 12 Monate	85	39	33,68

Tabelle 16: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Zeit der Metastasierung

Im Bezug auf die Zeit der Metastasierung lässt sich in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied im Gesamtvergleich nachweisen ($p < 0,001$; Log-Rank-Test). Bei näherer Betrachtung der paarweisen Vergleiche (Tabelle 17) kann man schlussfolgern, dass eine synchrone Metastasierung eine schlechtere mediane Überlebenswahrscheinlichkeit hat als eine metachrone Metastasierung über 12 Monate. Gleichzeitig schneidet die Gruppe der Erkrankten mit einer metachronen Metastasierung bis 12 Monate signifikant schlechter ab als die Gruppe der Erkrankten, bei denen die Zeit der Metastasierung länger als 12 Monate betrug.

Des Weiteren fällt auf, dass es kaum einen Unterschied gibt im medianen Überleben zwischen der synchronen Metastasierung auf der einen Seite und einer Metastasierung bis einschließlich 12 Monate auf der anderen Seite. Möglicherweise liegt es an der im Vergleich geringer ausfallenden Population in der Gruppe der Metastasierung bis einschließlich 12 Monate ($n=32$).

Zeit der Metastasierung	Zeit der Metastasierung	p - Wert
synchron	metachron bis (einschließlich) 12 Monate	0,964
synchron	metachron über 12 Monate	$< 0,001$
metachron bis (einschließlich) 12 Monate	metachron über 12 Monate	0,001

Tabelle 17: Zeit der Metastasierung im paarweisen Vergleich; das Überleben der Patienten mit metachroner Metastasierung über 12 Monate ist im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant länger

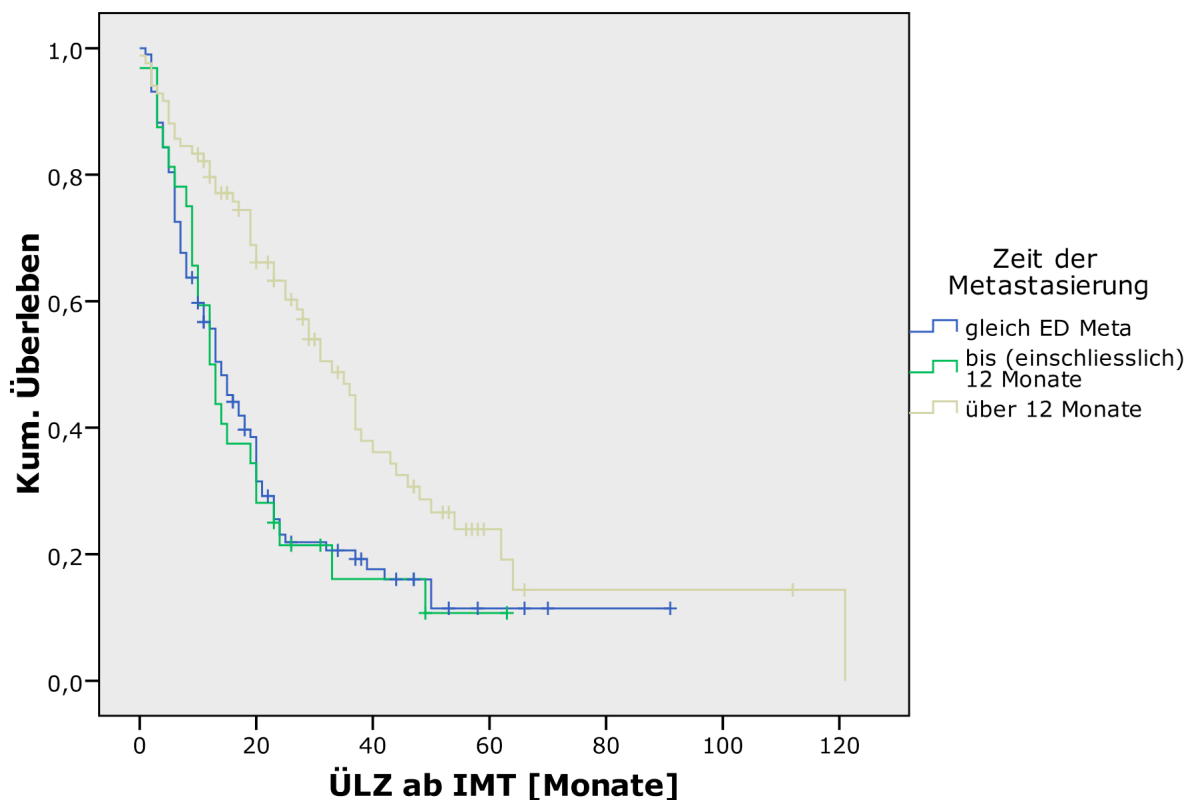


Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Zeit der Metastasierung; ED=Erstdiagnose

4.4.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

165 Patienten lagen beim Karnofsky-Index $\geq 80\%$ und wiesen eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 23,13 Monaten gegenüber 9,41 Monaten bei Erkrankten mit einem Karnofsky-Index unter 80 % auf (n=46). 8 Patienten konnten aufgrund fehlender Informationen nicht berücksichtigt werden. Insgesamt lag im Vergleich beider Gruppen ein klarer und signifikanter Unterschied vor. Die Patientengruppe mit einem Karnofsky $\geq 80\%$ weist eine längere Überlebenswahrscheinlichkeit auf ($p < 0,001$; Log-Rank-Test).

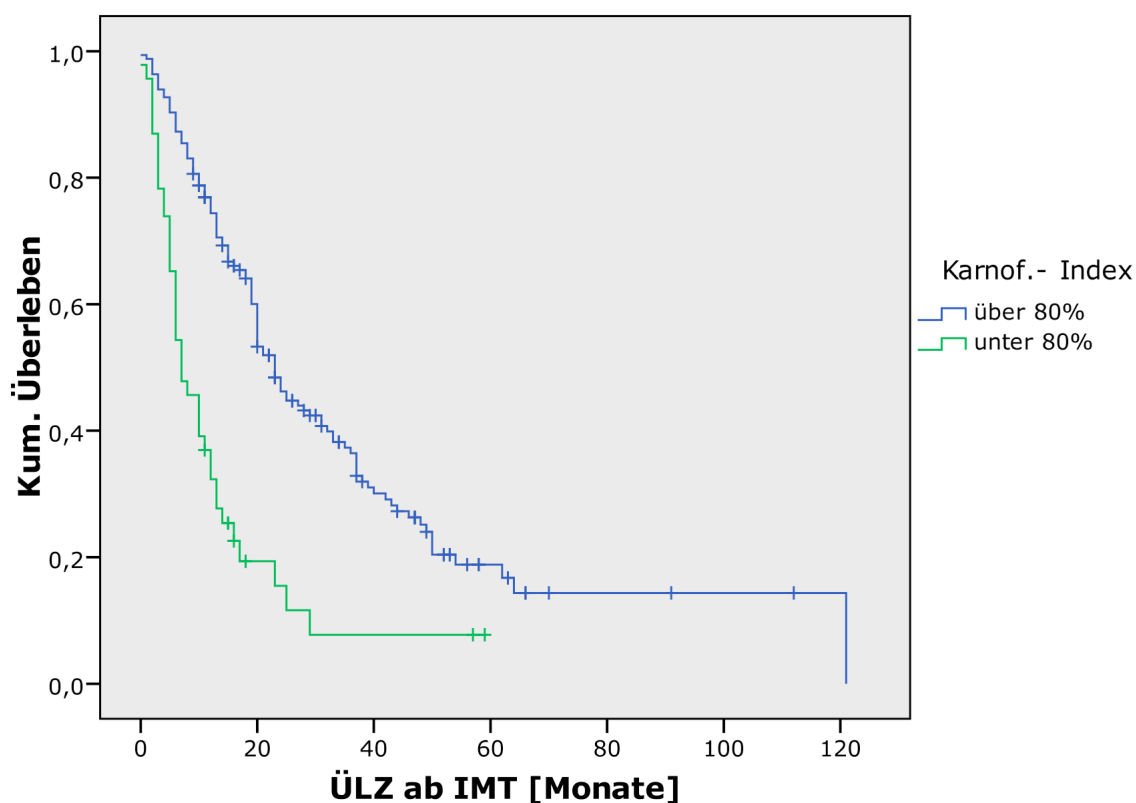


Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

4.4.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie

Bei der Überlebensanalyse bezogen auf die histologische Typisierung stellen die größte Gruppe die klarzelligen NZK dar (119 Patienten; 54,3%) gefolgt von den papillären und sarkomatoiden NZK (16 bzw. 10 Patienten). Die mediane Überlebenszeit variiert stark in Abhängigkeit von der Histologie zwischen 22,81 Monaten als längste Überlebenszeit bei den klarzelligen NZK und 10,64 Monaten bei anderen histologischen Typen und zeigt sich signifikant ($p < 0,001$; Log-Rank-Test).

		<i>n</i>	% von <i>n</i>	mediane Überlebenszeit in Monaten
Histologie	klarzellig	119	54,3	22,81
	andere	40	18,3	10,64
	keine Angaben	60	27,4	18,20

Tabelle 18: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie

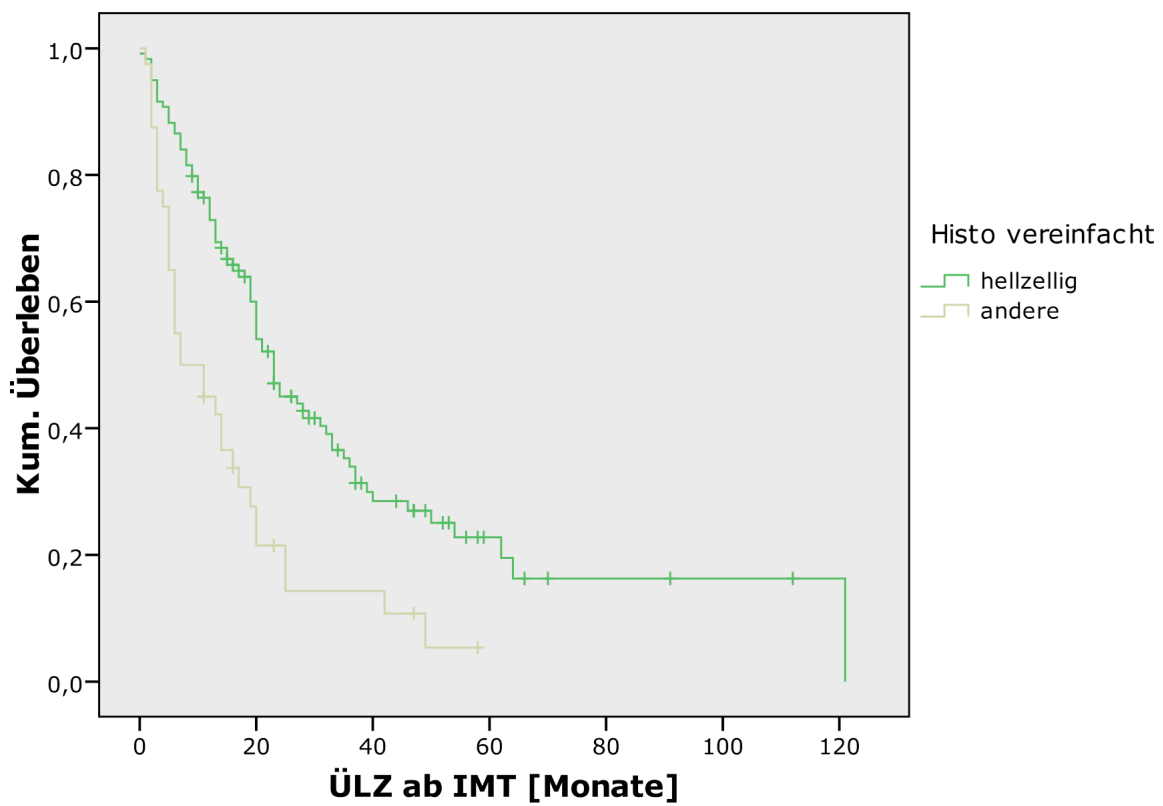


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Histologie

4.4.9 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung

Von 219 Patienten, die in die Analyse mit einbezogen wurden, war von 26 Erkrankten die Tumorausdehnung nicht bekannt. Die Details der Verteilung samt Prozentangaben sind der Tabelle 19 zu entnehmen.

Die längste mediane Überlebenszeit weist die Gruppe pT2 mit 20,08 Monaten auf gefolgt von pT3, pT1 und pT4 (19,80, 11,50 und 6,86 Monate). Es zeigt sich hier, dass im Vergleich die T1-Gruppe – also Tumore mit einer Größe bis zu 7 cm – deutlich schlechter abschneidet als Patienten mit einer fortgeschritteneren Tumorausdehnung im Stadium pT3. Möglicherweise hängt es mit der kleinen Anzahl von Patienten zusammen, die diese Gruppe bilden. Des Weiteren muss festgehalten werden, dass die Tumorgröße bei Diagnosestellung insgesamt weit fortgeschritten war. Bei über 50 % der Erkrankten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein pT3-Stadium vor. Der Gesamtvergleich der Gruppen untereinander war signifikant ($p=0,027$). Patienten mit einem Tumor im Stadium pT4 leben signifikant kürzer als pT2 und pT3 ($p=0,034$ und $0,002$; Log-Rank-Test).

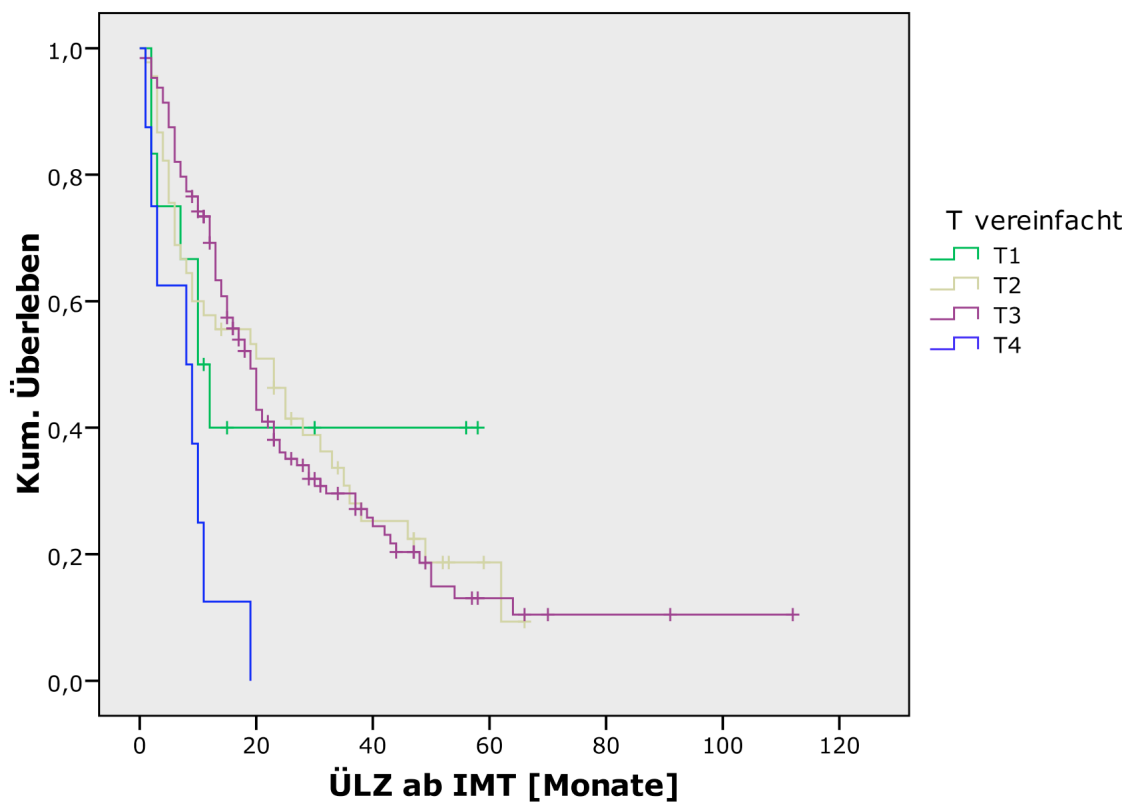


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung

Tumorstadium	<i>n</i>	% von <i>n</i>	mediane Überlebenszeit in Monaten
pT1	12	5,5	11,50
pT2	45	20,5	20,08
pT3	128	58,4	19,80
pT4	8	3,7	6,86
unbekannt	26	11,9	25,43
Gesamt	219		

Tabelle 19: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung

Tumorausdehnung	Tumorausdehnung	p - Wert
pT1	pT2	0,776
pT1	pT3	0,305
pT1	pT4	0,170
pT2	pT3	0,584
pT2	pT4	0,034
pT3	pT4	0,002

Tabelle 20: Tumorausdehnung im paarweisen Vergleich; das Überleben der Patienten im T4-Stadium ist im Vergleich zur T2- und T3-Gruppe signifikant verkürzt

4.4.10 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die genaue Verteilung kann der Tabelle 21 entnommen werden. Es fällt auf, dass über 40 % der Erkrankten keine Lymphknotenmetastasierung aufweisen, wobei der Lymphknotenstatus bei einer Gruppe von 77 Patienten (35,2 %) nicht bekannt war. Das Überleben der Patienten im pN2-Stadium fällt mit 12 Monaten im Median deutlich niedriger aus als bei Patienten im pN0- oder pN1-Stadium. Sowohl im Gesamtvergleich ($p=0,127$) als auch im paarweisen Vergleich errechnet sich kein signifikanter Unterschied.

		<i>n</i>	% von <i>n</i>	mediane Überlebenszeit in Monaten
Lymphknotenstatus	pN0	95	43,4	19,77
	pN1	19	8,7	21,36
	pN2	28	12,8	12,00
	unbekannt	77	35,2	21,66
	Gesamt	219		

Tabelle 21: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

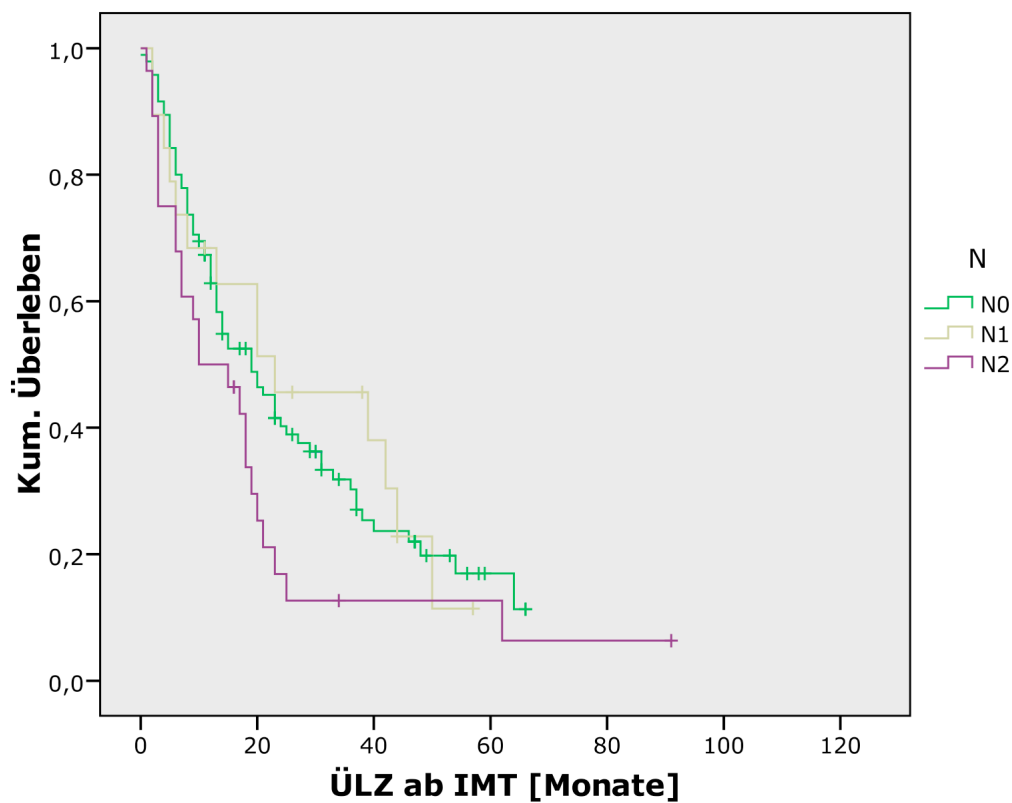


Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung

Lymphknotenstatus	Lymphknotenstatus	p - Wert
pN0	pN1	0,759
pN0	pN2	0,055
pN1	pN2	0,120

Tabelle 22: Lymphknotenstatus im paarweisen Vergleich

4.4.11 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Bei 121 Patienten und somit 55,3 % der Erkrankten fand man einen Tumor im G2-Stadium gefolgt von 62 Personen mit einem G3-Tumor. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit dieser beiden Gruppen lag bei 24,48 zu 13,69 Monaten, was sich im paarweisen Vergleich als signifikant erweist ($p=0,001$). Auch der Gesamtvergleich ist mit $p=0,008$ (Log-Rank-Test) signifikant.

		<i>n</i>	% von <i>n</i>	mediane Überlebenszeit in Monaten
Grading	G1	4	1,8	24
	G2	121	55,3	24,48
	G3	62	28,3	13,69
	G4	2	0,9	12
	unbekannt	30	13,7	20,08

Tabelle 23: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Grading

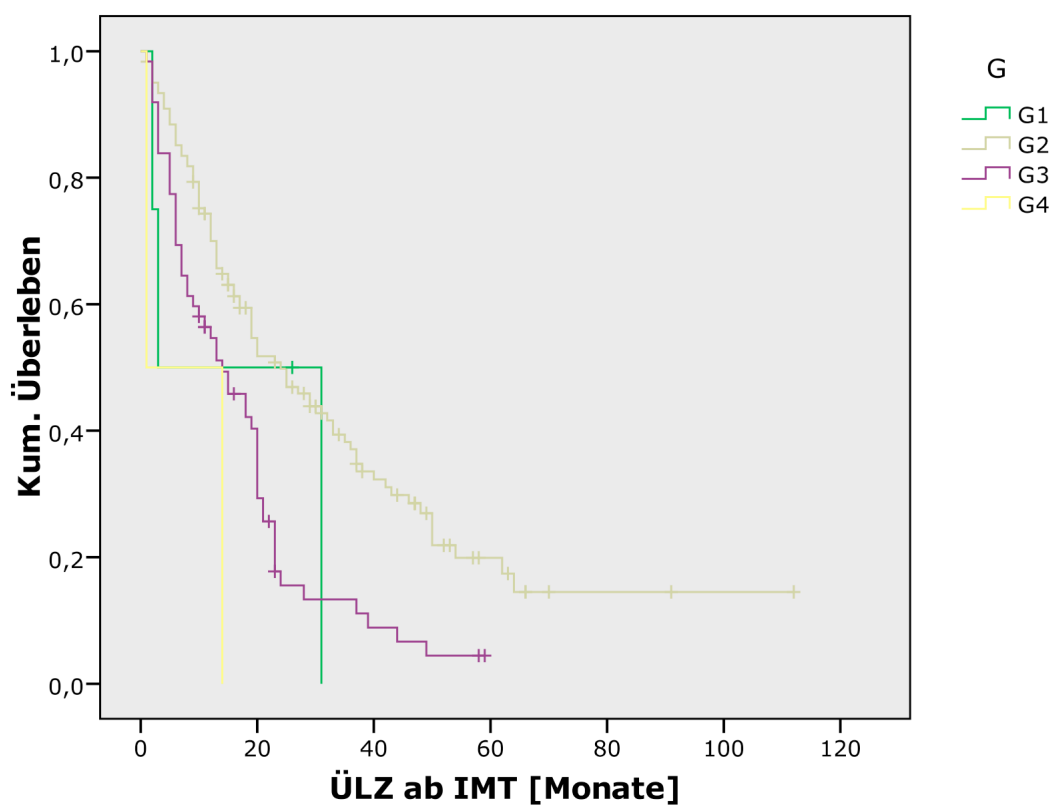


Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Grading	Grading	p - Wert
G1	G2	0,311
G1	G3	0,89
G1	G4	0,348
G2	G3	0,001
G2	G4	0,104
G3	G4	0,242

Tabelle 24: Histologisches Grading im paarweisen Vergleich; das Überleben der Patienten im G2-Stadium ist im Vergleich zur G3-Gruppe signifikant länger

4.5 Multivariate Analyse

Alle Faktoren, die in der univariaten Analyse (Kaplan-Meier-Analysen) eine Signifikanz (p - Wert < 0,05) hinsichtlich eines verlängerten Gesamtüberlebens zeigten, wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Dazu gehören: Karnofsky-Index, Zeitraum bis zur Diagnose der Fernmetastasen, Histologie, Tumorausdehnung und histologisches Grading. Um diese Faktoren innerhalb eines Modells zu untersuchen, wurde das Verfahren der Cox-Regression (proportional hazards) gewählt. Innerhalb dieses Modells ist es möglich, den Einfluss mehrerer potentieller Faktoren auf das Überleben zu untersuchen. Es wird innerhalb dieser Analysetechnik also möglich, den adjustierten Einfluss eines Faktors auf das Überleben zu untersuchen, wenn simultan der Einfluss anderer Faktoren berücksichtigt wird (adjustierter Einfluss).

In der multivariaten Cox-Regression ergaben sich lediglich für den Karnofsky-Index ≥ 80 %, den Zeitraum bis zur Diagnose der Fernmetastasen > 12 Monate sowie für die klarzellige Histologie signifikante Einflüsse auf ein verlängertes Gesamtüberleben. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 25 dargestellt. Die Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode ergab im Vergleich der Gruppen Dreifach- vs. Vierfachtherapie keine signifikanten Unterschiede (p=0,433; Log-Rank-Test). Somit wurden die Therapieformen nicht in die multivariate Analyse aufgenommen.

Faktoren	p - Wert
Histologisches Grading G2 vs. G3	0,146
Tumorausdehnung	0,731
Karnofsky-Index $<$ vs. ≥ 80 %	$< 0,001$
Klarzellige vs. andere Histologie	0,027
Zeit bis zur Metastasierung > 12 Monate vs. synchrone Metastasierung	0,015

Tabelle 25: Ergebnisse der multivariaten Analyse

4.6 Einfluss von 13-CRA auf das Therapieergebnis

Retrospektiv wurde untersucht, wie sich die zusätzliche perorale Gabe von 13-CRA auf den Behandlungseffekt der IMT auswirkt. 137 Patienten erhielten die Dreifachkombination von IL-2, IFN- α 2a und 5-FU. Die anderen 99 Patienten wurden mit einer Vierfachkombination unter Zugabe von 13-CRA (3 x 20 mg) täglich über einen gesamten Therapiezyklus behandelt.

	Dreifachtherapie	Vierfachtherapie
Anzahl der Patienten	137	99
weiblich : männlich	41 : 96	23 : 76
Karnofsky-Index:		
< 80 %	27 (19,7 %)	22 (22,2 %)
≥ 80 %	102 (74,5 %)	75 (75,8 %)
medianes Alter bei ED	57 (24–75)	59 (35–76)
synchron : metachron	65 : 71	48 : 51
mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Metastasierung in Monaten	2 (0–247)	3 (0–150)
Tumorausdehnung:		
T1	8 (5,8 %)	5 (5 %)
T2	23 (16,8 %)	23 (23,2 %)
T3	83 (60,6 %)	55 (55,6 %)
T4	5 (3,6 %)	5 (5 %)
Lymphknotenbefall	32	20
Grading ≥ G3	41 (29,9 %)	29 (29,3 %)
klarzelliges NZK	74	54
Metastasierte Organsysteme:		
eins	35 (25,6 %)	24 (24,2 %)
zwei	40 (29,2 %)	34 (34,3 %)
drei und mehr	62 (45,3 %)	41(41,4 %)

Tabelle 26: Patientencharakteristika beider Therapiegruppen

Unter der Dreifachtherapie mit IL-2, IFN- α und 5-FU verzeichneten wir einen progredienten Verlauf der Erkrankung bei insgesamt 53 von 137 Patienten. Eine objektive Remission ließ sich bei 24 Personen nachweisen und 44 Erkrankte zeigten ein stabiles Tumorverhalten.

99 Patienten unterzogen sich einer Vierfachtherapie mit zusätzlicher Gabe von 13-CRA. Hier notierten wir ein stabiles Ansprechen bei ebenfalls 44 Personen, progredient waren 34 Personen und ein objektives Ansprechen zeigte sich bei 13 Erkrankten (siehe Tabelle 27).

Gruppe	Dreifachtherapie		Vierfachtherapie	
	Remissionsrate	progressionsfreies Intervall in Monaten: Median (Min.-Max.)	Remissionsrate	progressionsfreies Intervall in Monaten: Median (Min.-Max.)
CR	5	62 (16-91)	5	49 (15-58)
PR	19	22 (10-121)	8	34 (19-53)
MR	2	15 (13-17)	4	9 (6-12)
SD	44	25 (5-112)	44	21 (5-70)
PD	53	12 (0-59)	34	15 (1-66)
fehlende Angaben	14		4	
Gesamt	137	16 (0-112)	99	19 (1-70)
CR + PR	24 (17,5 %)	22 (10-121)	13 (13,1 %)	37 (15-58)

Tabelle 27: Ansprechverhalten und progressionsfreies Intervall unter Chemoimmuntherapie; Gesamtpopulation (n=236) aufgeschlüsselt nach der Therapieart

Die Überlebensanalyse nach der Kaplan Meier Methode ergab im Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen ($p=0,433$; Log-Rank-Test). Das mediane Überleben betrug in der Patientengruppe nach einer Dreifachtherapie 20,63 Monate im Vergleich zu 18,41 Monaten in der Vergleichsgruppe der Vierfachtherapie (siehe hierzu Tabelle 28).

		<i>n</i>	% von <i>n</i>	Median der Zeit
Art der Therapie	dreifach	126	57,5	20,63
	vierfach	93	42,5	18,41
	Gesamt	219	100	19,00

Tabelle 28: Mediane Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten

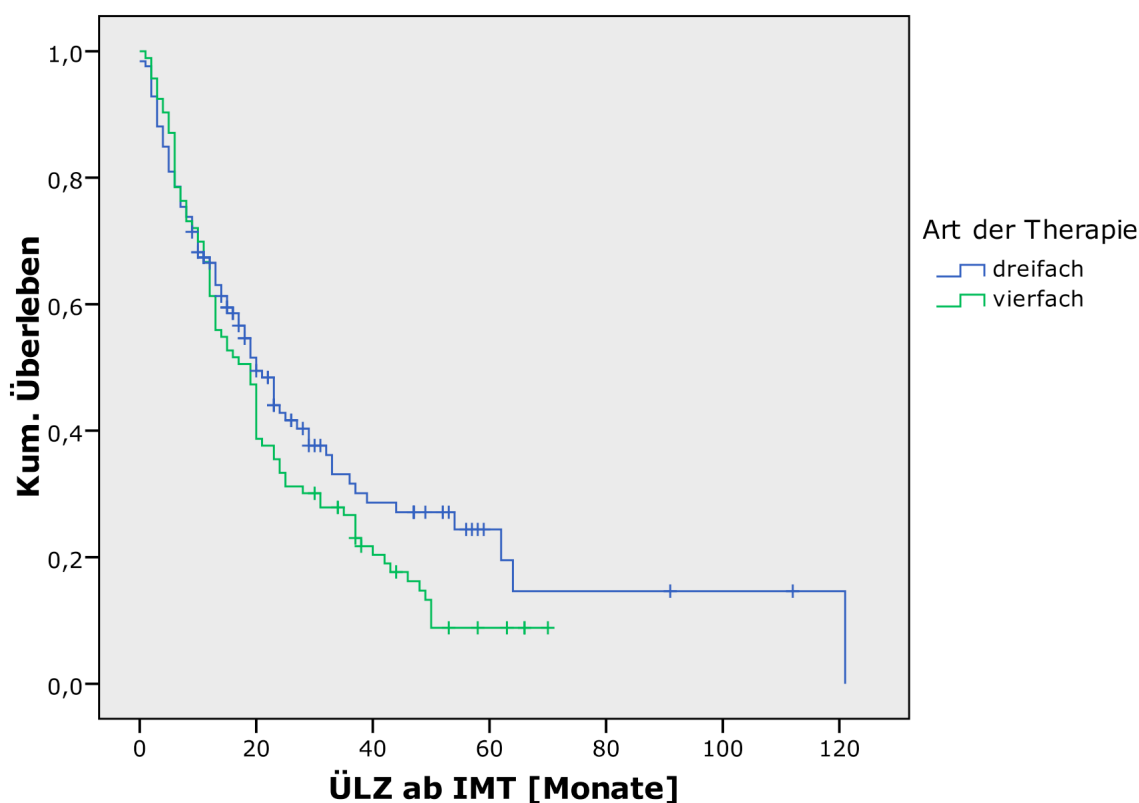


Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art der Therapie (Dreifachtherapie vs. Vierfachtherapie)

4.7 Toxizität/ Nebenwirkungen

Insgesamt kann von einer guten Verträglichkeit der Chemoimmuntherapie ausgegangen werden. Meist wurden Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, Hautirritationen und Hypotonie beobachtet, die dem WHO-Grad I und II zuzuordnen sind und nicht zwangsläufig zu einem Abbruch der Therapie führen müssen. Bei 46 Patienten (19,49 %) wurde die Therapie aufgrund stark ausgeprägter Nebenwirkungen abgebrochen. Grund hierfür war am häufigsten eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Es wurde zudem ein Kreatininanstieg im Sinne eines akuten Nierenversagens angegeben gefolgt von Hämato-, Hepatotoxizität und Fieber. Acht Patienten sind unter der Therapie verstorben. Ein Patient verstarb an einer akuten Lungenarterienembolie auf der Basis einer nicht bekannten tiefen Beinvenenthrombose, ein anderer Patient erlitt einen akuten Myokardinfarkt und zwei weitere Patienten präsentierten das Bild eines septischen Geschehens mit Multiorganversagen. Sechs Patienten brachen die Therapie selbständig ab. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 1,8 Therapiezyklen, wobei vollständige drei Zyklen 71 Patienten appliziert wurden (30 %).

5. Diskussion

Etwa 3,2 bis 4,7 % aller maligner Erkrankungen entfallen beim Erwachsenen auf das Nierenzellkarzinom. Auf einem Ranking der häufigsten Krebserkrankungen findet sich das NZK bei Männern an sechster und bei Frauen an elfter Stelle wieder. Die Inzidenzrate dieser Tumorentität ist seit Jahren steigend. Das NZK wird generell zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose gezählt und zeichnet sich durch eine relative Therapierefraktärität aus. Da bei etwa 30 % der Patienten primär und bei weiteren 30 % metachron Metastasen bestehen, kommt der systemischen Therapie dieser vergleichsweise seltenen Erkrankung ein hoher Stellenwert zu. Eine weitere Besonderheit des Nierenzellkarzinoms ist der variable Verlauf. So kann trotz bereits manifester Metastasen auch ohne Therapie eine stabile Krankheitssituation für Monate, in Einzelfällen sogar Jahre beobachtet werden.

In dieser Arbeit wurde retrospektiv ein aus 236 Patienten bestehendes Patientenkollektiv analysiert. Hierfür fanden Daten von April 1993 bis September 2006 Verwendung. Unsere Patientengruppe unterzog sich in der Klinik für Urologie Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgrund eines metastasierten NZK einer Immunochemotherapie. Die Datenerfassung zur Berechnung der Überlebensdaten begann mit dem Beginn der Immunochemotherapie. Als Endpunkt wurde der 30.09.2006 definiert.

Aktuell beobachtet man einen Strategiewechsel in der Behandlung des NZK. Es findet sich neben chirurgischen Innovationen auch ein Wandel in der medikamentösen Therapie des metastasierten NZK. Während noch vor wenigen Jahren zahlreiche internationale und nationale Urologische Gesellschaften eine Therapie mit Zytokinen in Mono- und Kombinationstherapie als Standard ansahen, wird derzeit auf Medikamentengruppen verwiesen, die als „Targeted Therapy“ verschiedene molekulare Wirkungsmechanismen zur Angiogenesehemmung aufweisen und in die Therapieempfehlungen aufgenommen wurden. Unserem Patientenkollektiv wurden IFN- α , 5-FU und IL-2 nach einem Therapieprotokoll der Deutschen Gruppe zur Chemoimmuntherapie des metastasierten NZK appliziert [72, 80]. Bei einer Vierfachtherapie wurde die Therapie um perorales 13-CRA ergänzt. Viele klinische Daten gaben Hinweise für eine Potenzierung von antitumorösen Eigenschaften von Zytokinen, wenn diese mit Chemotherapeutika, wie zum Beispiel 5-FU kombiniert wurden. Ergebnisse aus Phase II-Studien, die Ansprechraten zwischen 35 % und 48 % aufzeigten, bestätigten dieses Ergebnis für 5-FU [127-129]. Auch andere klinische Daten weisen darauf hin, dass durch die Dreifachkombination mit 5-FU ein besseres Ansprechen erreicht werden kann [72, 80]. Dennoch darf man nicht außer Acht lassen, dass die zusätzliche Applikation von 5-FU von zahlreichen Autoren sehr kritisch betrachtet wird.

5.1 Therapieansprechen, Remissionsdauer und Gesamtüberleben

Bei 219 auswertbaren Patienten wurde in der vorliegenden Arbeit eine objektive Remission von 15,6 % erreicht, wobei 27 Patienten partielle und 10 Patienten eine komplette Remission aufwiesen. Das mediane progressionsfreie Intervall wurde in der Gruppe mit kompletter und partieller Remission zusammen mit 13 Monaten angegeben. Des Weiteren lagen Stabilisierungen bei einem Anteil von 37,3 % (88 Patienten) vor. Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass ein Tumorprogress – zumindest zeitweise – bei 53 % gestoppt werden konnte. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten konnte mit 19 Monaten, die Ein-, Zwei- und Fünf-Jahresüberlebensrate mit 64, 38 und 16 % angegeben werden. Der Einfluss der Immunochemotherapie auf das Gesamtüberleben kann in der vorliegenden Arbeit mangels Vergleichsgruppe methodisch bedingt nicht bewertet werden. Daher erfolgt ein Vergleich mit historischen und kürzlich publizierten Ergebnissen anderer Arbeiten, die im Folgenden diskutiert werden.

In zahlreichen Studien wurde in den letzten Jahren die Wirksamkeit der Therapie mit Zytostatika überprüft. Dabei zeigte sich eine große Spannweite der Remissionsdauer (1,8 % bis 48,6 %) [127, 130-133].

Unsere Daten zur Wirksamkeit liegen im internationalen Vergleich im Mittelfeld und sind mit bereits publizierten Ergebnissen vergleichbar. Bei Dutcher et al. [130] findet man eine Remissionsrate von 18 %. Das progressionsfreie Überleben wurde in dieser Studie mit 8 Monaten bei einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit für die Gesamtpopulation von 17,5 Monaten angegeben, wobei bei gleichem Therapieschema IFN- α 2b appliziert wurde. Die französische Arbeitsgruppe um Negrier verglich in einer Publikation im Jahr 2000 den Therapiearm A (IL-2, IFN- α) mit dem Therapiearm B, der zusätzlich 5-FU erhalten hatte. Sie zeigte in der Gruppe mit Dreifachtherapie bei 8,2 % von insgesamt 131 Patienten eine objektive Remission. Sowohl das progressionsfreie Intervall als auch das 1-Jahres-Gesamtüberleben ließen keine signifikanten Differenzen im Vergleich der beiden Therapiearme erkennen (progressionsfreies Intervall: 12 vs. 15 Monate in Arm B; 1-Jahres-Gesamtüberleben: 53 % in Arm A und 52 % in Arm B). Im Vergleich zu anderen Publikationen liegt die Ansprechraten von ca. 8 % – wie sie Negrier beschreibt – niedriger als die Ergebnisse anderer Autoren. Im Falle der Arbeit von Negrier begründet sich das zum Teil an dem verwendeten Dosierungsschema, das eine intermittierende Gabe vorsah, um die Komplikationen möglichst gering zu halten [134]. Eine enorme Wichtigkeit für die Ansprechraten ist auch der Patientenselektion zuzuschreiben [135]. Bei Joffe et al. bestand das Patientenkollektiv aus einer Vielzahl von Patienten mit einem mittleren (27 %) und einem hohen Risiko (56 %), die Ansprechraten fielen geringer aus als in

publizierten Studien deutscher Arbeitsgruppen wie Atzpodien et al. [73, 135, 136]. Gleichzeitig betrug bei Joffe et al. die Therapiedauer lediglich acht Wochen, was auch die niedrige Ansprechrate erklären kann.

Atzpodien et al. [73, 136] berichteten von einer Remissionsrate von 31 % bei 132 Patienten unter Dreifachtherapie mit einer medianen Dauer von 6 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 25 Monaten. Hofmockel publizierte 1996 ähnliche Ergebnisse [127]. Die Ansprechrate betrug in dieser Arbeit sogar 38 % bei einem medianen progressionsfreien Überleben von 12,5 Monaten. Im Vergleich zu unserer Studie fallen die Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben wie auch das mediane Gesamtüberleben höher aus. Das liegt möglicherweise an unserem Patientenkollektiv. Etwa 20 % unserer Erkrankten hatten einen Karnofsky-Index von < 80 %, was in anderen Studien bereits zum Ausschluss geführt hätte [127]. Bei 43,4 % unserer Patienten wurden Metastasen in ≥ 3 Lokalisationen registriert. Allerdings – im Unterschied zu anderen Arbeiten [137] – konnten wir nicht zeigen, dass die Anzahl der Metastasenlokalisationen ein prognostischer Überlebensfaktor ist. Auch die Medikamentendosis, Applikationsform und das Therapieschema spielen eine große Rolle. In einigen Studien wurden die Medikamente intermittierend verabreicht, was sich in einer guten Verträglichkeit, jedoch gleichzeitig in geringen Ansprechraten widerspiegelte [134]. Wie bereits erwähnt, finden sich insbesondere bei Atzpodien et al. [73, 136] deutlich bessere Ansprechraten. Die aktuelle Arbeit von Gore et al. aus dem Jahr 2010 prüfte die Dreifachtherapie – unter Verwendung des gleichen Behandlungsschemas wie bei Atzpodien und der vorliegenden Studie – gegenüber der IFN- α -Monotherapie bei insgesamt 1006 Patienten [83]. Die Ergebnisse dieser prospektiven Phase-III-Studie der EORTC, der bislang größten Studie zur Therapie des metastasierten NZK überhaupt, wurden mit Spannung erwartet, wenngleich sie im Zeitalter der molekularen Therapie kaum noch Einfluss auf die aktuellen Therapieempfehlungen haben. Einen signifikanten Unterschied findet man lediglich in der Ansprechrate. Das objektive Ansprechen beträgt im Therapiearm „IFN- α -Monotherapie“ 14 % vs. 21 % bei Patienten, die mit einer Dreifachtherapie behandelt wurden ($p=0,0045$). Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei 5,5 vs. 5,3 Monaten. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit wurde für die Monotherapie mit 18,8 Monaten angegeben vs. 18,6 Monate für die Dreifachtherapie. Im Vergleich zu Atzpodien et al. [136] ist das progressionsfreie Überleben für die Kombinationstherapie und für die Monotherapie schlechter. In der Arbeit von Gore et al. wurden lediglich 2 Zyklen Immunochemotherapie verabreicht und somit weniger als bei Atzpodien und in der vorliegenden Arbeit. Gore schloss in seine Studie nur Patienten ohne Vortherapie ein. In unserer Arbeit hatten knapp 50 % der

Patienten eine Vorbehandlung unterschiedlicher Art. Man kann annehmen, dass die Tumorerkrankung bei einigen Patienten unseres Kollektivs weiter fortgeschritten war und z.T. aggressiver verlief. Möglicherweise fällt auch deshalb die Ansprechrate niedriger aus. Das mediane progressionsfreie Überleben schneidet in dieser Arbeit deutlich besser ab, das mediane Gesamtüberleben ist jedoch mit den Daten von Gore et al. vergleichbar, wobei die Frage, ob die Immunochemotherapie einen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben hat, mangels Kontrollgruppe nicht beantwortet werden kann. Zwei interessante Beobachtungen werden von Gore et al. aus ihrer Studie gefolgert: Erstens wurde IFN- α „im Nachhinein“ als Immuntherapie-Standard und somit korrekter Vergleichsarm für die Zulassungsstudien von Sunitinib und Bevacizumab plus IFN- α bestätigt, denn es ergab sich kein wesentlicher Nachteil gegenüber der Dreifachtherapie. Zum zweiten gibt das sehr gute Gesamtüberleben der Patienten mit günstigem Risikoprofil von 37,3 Monaten in dieser Studie zu denken, da es sich nicht von den mit den aktuellen Angiogeneseinhibitoren erreichten Überlebensdaten unterscheidet. Somit scheint diese Gruppe von Patienten keine aggressive Therapie zu benötigen und die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer systemischen Therapie muss zukünftig anhand geeigneter Marker beantwortet werden.

Eine Rolle in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms für 13-CRA postulierten Aass und Mitarbeiter. In einer randomisierten Phase II/III-Studie notierten sie ein marginal besseres Überleben für den Therapiearm IFN- α /13-CRA im Vergleich zur IFN- α -Monotherapie (17,3 vs. 13,2 Monaten, $p=0,048$), das progressionsfreie Intervall war in der Patientengruppe mit 13-CRA ebenfalls signifikant verlängert (3,2 vs. 5,1 Monate; $p=0,007$) [87]. Diese Ergebnisse widersprechen der älteren Arbeit von Motzer et al. [138], der keinen Vorteil in der Gabe von 13-CRA bezüglich des Gesamtüberlebens fand.

Untersucht man unser Kollektiv nach dem Einfluss von 13-CRA und vergleicht das Ergebnis mit weiteren publizierten Daten, so zeigt sich zunächst folgende Verteilung: Bei 99 Erkrankten (41,9 %) wurde die Therapie um 13-CRA ergänzt, 137 Patienten (58 %) wurden mit der Dreifachkombination behandelt. Die objektive Remission lag bei 17,5 % vs. 13,1 % unter Vierfachtherapie; das progressionsfreie Intervall bei 22 Monaten vs. 37 Monaten zeigt sich nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,254$; Log-Rank-Test). In beiden Gruppen fanden sich gleich viele stabile Tumorverläufe (jeweils 44 Patienten) mit einem progressionsfreien Intervall von 25 Monaten gegenüber 21 Monaten für den 13-CRA-Arm der Vierfachtherapie. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit errechnete sich mit 20,63 vs. 18,41 Monaten im Vierfacharm. Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass es keinen signifikanten Unterschied im

Gesamtüberleben gibt ($p=0,433$; Log-Rank-Test). Folglich besteht in unserer Arbeit kein Vorteil der Vierfachtherapie gegenüber dem Dreifachschemata.

Deutlich höhere Remissionsraten als in unserer Patientengruppe wurden in einer anderen dreiarmligen Studie mit 341 Patienten erreicht. Atzpodien et al. verglichen die Dreifachtherapie mit der Vierfachtherapie und zusätzlich mit einem Therapiearm IFN- α /Vinblastin. Dabei lag die Ansprechrate bei 31 % (Dreifachtherapie) und 26 % (Vierfachtherapie). Ein signifikanter Unterschied fand sich in diesen beiden Gruppen weder im Ansprechen noch im medianen Überleben (25 vs. 27 Monate), was unsere Daten bestätigt. Gezeigt werden konnte allerdings, dass hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens als auch der medianen progressionsfreien Zeit die IL-2 haltigen Therapiegruppen im Vergleich zur Vinblastin-Gruppe signifikante Unterschiede aufwiesen [136]. Das schlechtere Abschneiden unseres Patientenkollektivs hinsichtlich der Ansprechraten hing vorrangig mit der Patientenselektion zusammen. In der Gruppe der Dreifachtherapie hatten über 50 % der Patienten einen Tumor im pT3-Stadium, 45,3 % wiesen Metastasen an 3 oder mehr Lokalisationen auf und bei über 47,4 % bestand eine synchrone Metastasierung. Insbesondere die beiden letzten Faktoren gelten nach Arbeiten anderer Autoren als ungünstige prognostische Marker des Nierenzellkarzinoms. Zusätzlich konnten wir bei fast 20 % der Erkrankten einen Karnofsky-Index < 80 % eruieren. Ähnlich verhält es sich im Therapiearm Vierfachtherapie.

5.2 Prognosefaktoren

Die Begriffe Prognose und Prädiktion werden in der Onkologie voneinander differenziert. Während mittels prädiktiver Faktoren versucht wird, das Ansprechen auf eine bestimmte Behandlung vorherzusagen, sollen prognostische Faktoren Aufschluss über den Verlauf einer Erkrankung geben, wobei der Einfluss verschiedener Ausgangsbedingungen – z.B. tumorassoziierter oder patientenassoziierter Faktoren – untersucht wird. Anhand von Prognoseparametern ist es möglich, ein patientenspezifisches Risikoprofil zu entwickeln, welches in klinischen Studien bereits breite Anwendung findet [46-51, 128, 139]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte mittels uni- und multivariater Analyse eine Suche nach Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben positiv beeinflussen.

Bei vielen Tumorentitäten spielt das Alter bei der Erstdiagnose eine wichtige Rolle. Alter ist zum Beispiel beim Mamma-, Zervix- oder Ovarialkarzinom ein signifikanter Risikofaktor und kann viel über den möglichen Verlauf der Erkrankung vorhersagen [140]. Das NZK ist eine

Erkrankung des älteren Menschen mit einem Peak in der 6. Dekade [1-3]. In nur 3,4 % der Fälle wird ein NZK bei Patienten, die jünger als 40 Jahre sind, diagnostiziert [141]. In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Alter aller 236 Patienten mit einem metastasierten NZK 58 Jahre. Die Überlebensfunktion konnte bei Erkrankten über 60 Jahre gegenüber Patienten bis einschließlich 60 Jahren keinen signifikanten Unterschied ($p=0,065$) feststellen. Jung et al. erwähnen in ihrer Publikation von 2009, dass bei Patienten < 55 Jahre bei der Erstdiagnose der Tumor meist lokalisiert, kleiner konfiguriert, das Tumorstadium somit weniger fortgeschritten ist [140]. Dadurch schneidet diese Patientengruppe im 5-Jahresüberleben besser ab als ältere Patienten ($p < 0,001$). Auch das mediane Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben erweisen sich in der Gruppe der Patienten < 55 Jahre als signifikant verlängert. Rodriguez et al. zeigen zusätzlich an zwei Altersgruppen (< 40 Jahre vs. > 40 Jahre) auf, dass bei dem jüngeren Patientenkollektiv ($pT2=34,5$ % und $pT3=20,7$ %) das Überleben durch die weniger fortgeschrittene Tumorgröße positiv beeinflusst wird im Vergleich zu der älteren Patientengruppe ($pT2=17,3$ % und $pT3=42$ %; $p=0,03$). Einen signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen den beiden Gruppen (69% vs. 65,7 %; $p=0,4$; Log-Rank-Test) findet Rodriguez nicht [140, 142]. Man muss generell feststellen, dass eine definitive Aussage zum Alter als prognostischer Faktor schwierig ist. Zum einen finden sich nicht viele Arbeiten, die sich mit dem Alter als Risikofaktor beim NZK beschäftigen. Zum anderen zeichnen sich die meisten Studien durch eine geringe Anzahl von jungen Patienten aus. Yusim et al. geben das Gesamtüberleben der Patienten unter 40 Jahren mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 93 % und für Arm B (> 50 Jahren) das 5- bzw. 10-Jahresüberleben mit 77 % und 62 % an, für Patienten im Tumorstadium III und IV sogar mit 25,6 Monaten (medianes Gesamtüberleben) [141]. Allerdings beinhaltet Arm A (Patienten < 50 Jahre) nur 15 Patienten von insgesamt 118. Lediglich bei Jung wird eine große Population untersucht [140].

Die Beziehung zwischen Geschlecht und Überlebensprognose wird kontrovers diskutiert. In unserer Analyse notierten wir eine ungleiche Verteilung: 72,9 % aller Patienten waren männlich, nur 64 von 236 Patienten weiblich (27,1 %). Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Gesamtüberleben (20,44 Monate vs. 15,88 Monate, $p=0,190$) konnte nicht gefunden werden. Die Studie von Onishi et al. zeigte keinen direkten Überlebensvorteil für Frauen mit einem NZK ($p=0,061$) [143], gab aber Hinweise dafür, dass sich der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem günstigen Stadium befindet.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Anzahl der Metastasen und ihre Lokalisation untersucht. Dabei stellten wir fest, dass 24,7 % der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Metastasierung in einem Organsystem hatten. Bei 32 % wurden zwei und bei 43,4 % ≥ 3 verschiedene metastasierte Organsysteme beschrieben. Das mediane Gesamtüberleben wies keine signifikanten Differenzen unter den drei Gruppen nach (22,03 vs. 19,31 vs. 18,05 Monaten; $p=0,297$; Log-Rank-Test). Im Jahre 1999 etablierte Motzer einen Prognosescore [46]. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Anzahl der betroffenen Organe keine Bedeutung in der Überlebenswahrscheinlichkeit zugesprochen. Mekhail et al. validierten die von Motzer erwähnten Faktoren und fanden heraus, dass Patienten mit hepatischen und pulmonalen Metastasen eine schlechtere Überlebensprognose aufweisen ($p < 0,001$ und $p=0,003$). Gleichzeitig konnte das Vorhandensein von Metastasen in ≥ 2 Organen als signifikant identifiziert werden, was durch andere Autoren bestätigt wurde [48, 51, 81, 144]. Die Lokalisation der Metastasen scheint neben der Anzahl ebenfalls von enormer Bedeutung zu sein, um eine mögliche Vorhersage bezüglich des Therapieansprechens zu treffen [145]. In einer Kohortenanalyse von 425 Patienten, die sich einer zytokinbasierten Therapie unterzogen haben, beschreibt Motzer einige prognostische Faktoren, die mit einer schlechten Überlebensprognose assoziiert sind. Dazu zählen neben laborchemischen Parametern, die bereits aus älteren Publikationen bekannt sind [46, 49, 52, 53], Metastasen an ≥ 3 Organen, das Vorhandensein von Lebermetastasen und die Zeit zwischen Erstdiagnose des NZK und der metastasierten Erkrankung (< 3 Jahre vs. ≥ 3 Jahre, 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 18 % vs. 8 %, $p=0,003$) [145]. In unserem Patientenkollektiv hatten 16 % eine rein pulmonale Metastasierung, 23,3 % der Erkrankten wiesen andere Lokalisationen auf und in 60,7 % der Fälle wurde eine gemischte Metastasierung registriert (21,6 vs. 20,67 vs. 18,24 Monaten; $p=0,485$; Log-Rank-Test). Zählt man die pulmonale Metastasierung insgesamt, d.h. die rein pulmonale und den pulmonalen Anteil bei der gemischten Metastasierung, kommt man auf 142 Patienten, gefolgt von Knochenmetastasen bei 60 Patienten und Lebermetastasen bei 48 Patienten. Im Unterschied zu einigen Autoren können wir sowohl in uni- auch als in multivariater Analyse keinen Zusammenhang zwischen Anzahl der von der Metastasierung betroffenen Organen bzw. der Lokalisation der Metastasierung und einem signifikant besseren Überleben herstellen.

Die meisten durchgeführten klinischen Studien schließen nur Patienten mit einem Karnofsky-Index von über 80 % ein [100, 127]. In dieser Arbeit betrug der Anteil dieser Patientengruppe 75,3 %. Bei 21 % lag der Karnofsky-Index unter 80 % und bei 8 Patienten (3,7 %) konnte die Zuordnung nicht durchgeführt werden. Wie aus der Abbildung 10 hervorgeht, konnten wir

belegen, dass ein geringer Karnofsky-Performance-Index hochgradig mit einer schlechten Überlebensprognose verbunden ist (mediane Überlebenswahrscheinlichkeit 23,13 vs. 9,41 Monaten, $p < 0,001$; Log-Rank-Test), was sich mehrfach in bereits publizierten Studien widerspiegelt [46, 49, 56]. Unser Ergebnis wurde ebenso in der multivariaten Analyse bestätigt ($< 80\%$ vs. $\geq 80\%$; $p < 0,001$). Dies ist ein Indiz für die Bedeutung dieses Parameters hinsichtlich der Therapieentscheidung zur Durchführung einer Immunochemotherapie (second- oder first-line-Therapie). Folglich wird darauf hingewiesen, dass der Allgemeinzustand des Patienten und das Vorhandensein von Symptomen als prognostische Parameter breite Akzeptanz gefunden haben [50, 77, 137].

Die Auswertung histologischer Subtypisierung in dieser Arbeit zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). In 119 Fällen (54,3 %) wurde das histologische Präparat als klarzelliges NZK identifiziert. 40 Patienten wurden anderen Subtypen zugeordnet. Im Vergleich beider Gruppen miteinander lag die mediane Überlebenszeit für das klarzellige NZK bei 22,81 Monaten gegenüber 10,64 Monaten in der Gruppe anderer histologischer Subtypen, in der das papilläre, sarkomatoide, trabekuläre, chromophobe NZK und Mischformen zusammengefasst wurden. Die Datenlage bezüglich der Histologie des NZK als Prognosefaktor ist zum Teil widersprüchlich. 2003 veröffentlichte Cheville eine Arbeit und belegte, dass das klarzellige NZK nach Nephrektomie eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweist als das papilläre NZK [146]. Dieses Ergebnis konnten Patard et al. zwei Jahre später nicht bestätigen [17]. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen mehreren klinischen und pathologischen Variablen. In univariaten Analysen und deskriptiver Statistik wird zwar deutlich, dass Patienten mit einem klarzelligem NZK zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen im Durchschnitt größeren Tumor mit weiter fortgeschrittenem TNM-Stadium und höherer nukleärer Entartung aufweisen als das papilläre und das chromophobe NZK ($p < 0,01$, $p=0,001$, $p=0,001$). Interessant ist zugleich, dass unter den lokalisierten Tumoren das chromophobe NZK mit einer signifikant besseren 5-Jahresüberlebensprognose vergesellschaftet ist als das papilläre oder das klarzellige NZK (87,9 % vs. 79,4 % vs. 73,2 %). Für Tumore im Stadium IV lässt sich dies nicht mehr beweisen ($p=0,6$). Allerdings bestätigt sich das signifikant bessere Langzeitüberleben in den von Patard durchgeführten multivariaten Analysen nicht. Patard kommt zu dem Schluss, dass sich in multivariater Analyse zwar das TNM-Stadium, die Fuhrman-Einteilung (G1 bis G4) und der ECOG-Performance-Status gegenseitig signifikant beeinflussen, die histologische Subtypisierung spielt hierbei allerdings keine Rolle ($p < 0,001$). In einer Arbeit von Herrmann et al. an einem Patientenkollektiv von 164 Patienten, die sich einer Dreifachtherapie mit IL-2, IFN-

α und 5-FU unterzogen hatten, zeigte das papilläre NZK nach zwei Zyklen Immunochemotherapie kein objektives Ansprechen, während sich das klarzellige NZK bei 4 Patienten (4,4 %) komplett und bei 22 (24,4 %) partiell zurückgebildet hatte [147]. Das schlechte Ansprechen des papillären NZK konnten mehrere Studien wie auch die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen. Die schlechten Ansprechraten des papillären NZK auf eine IL-2 basierte Immunochemotherapie sind wahrscheinlich auf verschiedene makroskopische wie mikroskopische Einflüsse zurückzuführen. Das papilläre NZK erscheint mikroskopisch häufig hypovaskularisiert und zeigt sarkomatoide Strukturen sowie Nekrosen im Tumorgewebe [147]. Zum anderen liegt es möglicherweise an den kleinen Gruppen des nicht-klarzelligen NZK in den jeweiligen Studien.

Das histologische Grading wird nach der Fuhrmann-Klassifikation eingeteilt, die häufig Anwendung findet [44]. Dieses System unterscheidet vier Stadien und bezieht sich auf die Größe, Morphologie und natürlich Präsenz von Nucleoli. Novara et al. führten eine nicht-systematische Datenrecherche durch und fanden heraus, dass die nukleäre Entartung eines der wichtigsten prognostischen Faktoren beim NZK darstellt [148]. Die Rolle als unabhängiger Prognosefaktor ist in mehreren Arbeiten untersucht und belegt worden [17, 56, 140, 146] und wird durch Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt. 1,8 % aller Patienten aus unserem Kollektiv zeigten ein G1-Stadium, gefolgt von 55,3 %, 28,3 % und 0,9 % (in der Reihenfolge G2, G3, G4). Im paarweisen Vergleich konnte gezeigt werden, dass insbesondere zwischen G2 und G3 ein signifikanter Unterschied in der medianen Überlebenszeit besteht ($p=0,001$; Log-Rank-Test). Die Arbeitsgruppe um Guggjartsson et al. analysierte retrospektiv die Daten von 629 Patienten. Die prozentuelle Verteilung der Grading-Stadien war vergleichbar mit unserer Patientengruppe: 3,8 % G1, 50,1 % G2, 35,8 % G3 und 10,3 % G4. Das 5-Jahresüberleben betrug dabei 87 % bei Patienten im G1-Stadium, gefolgt von 70,5 % G2, 45,9 % G3 und 14,9 % G4. Die Unterschiede waren hoch signifikant ($p < 0,001$) [16].

Die Tumorgröße wird seit langem als prognostischer Faktor berücksichtigt und zählt neben der Lymphknotenmetastasierung und der Fernmetastasierung allgemein zu den anatomischen Prognosefaktoren. Diese Informationen fließen in die TNM-Klassifikation mit ein. In mehreren Studien ist gezeigt worden, dass Patienten mit kleinen T1-Tumoren (< 4 cm) eine bessere Prognose haben als Patienten mit größeren T1-Tumoren (> 5 cm) [30, 60]. Es muss allerdings konstatiert werden, dass Patienten unseres Kollektivs, die sich einer Immunochemotherapie unterzogen haben, eine metastasierte Tumorerkrankung aufwiesen und bereits Stadium IV nach

UICC zuzuordnen sind. Demnach hat das T-Stadium seine Wichtigkeit/Aussagekraft im Bezug auf die prognostische Bedeutung zum größten Teil verloren. Für das nicht metastasierte NZK ist die Überlebenswahrscheinlichkeit anhand vieler Studien untersucht worden. Im Stadium I (nach UICC) beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 90 und 100 %, im Stadium II zwischen 74 und 96 % und im Stadium III zwischen 59 und 70 % [7, 50]. Unsere Patienten, die dem Stadium IV nach UICC zuzurechnen sind, weisen laut bereits publizierter Daten eine 5-Jahresüberlebensprognose von 16 bis 32 % auf. In unserem Patientenkollektiv wurde bei 5,5 % ein T1-, bei 20,5 % ein T2- und bei 58,4 % ein T3-Tumor gezählt. Ein T4-Stadium wurde in 8 Fällen beobachtet (3,7 %). Es fällt auf, dass sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose über 60 % der Erkrankten bereits im T3/T4-Stadium und somit im fortgeschrittenen Tumorwachstum befanden. Die Tatsache, dass die Tumorausdehnung die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant beeinflusst, entnehmen wir auch unseren Daten ($p=0,027$; Log-Rank-Test). Das mediane Überleben von Patienten mit einem T4-Tumor liegt bei 6,86 Monaten und ist deutlich schlechter als 20,08 Monate für T2-Tumore oder 19,8 Monate für T3-Tumore. Gleichzeitig notieren wir ein medianes Gesamtüberleben von nur 11,5 Monaten für T1-Tumore, was allerdings wegen des prozentual geringen Anteils mit Vorsicht interpretiert werden muss.

Trotz der Fernmetastasierung kann man also Unterschiede im Überleben festhalten, die abhängig vom T-Stadium sind. Möglicherweise hängt dies mit der Tumorlast zusammen. Nähere Erklärungen erscheinen schwierig, Publikationen zu diesem Thema fehlen gänzlich. Das schlechte Abschneiden der Patienten mit einem T1-Tumor ist vermutlich durch die kleine Patientenzahl zu erklären. Auf der anderen Seite hatten 2 von 12 Patienten einen Karnofsky-Index von unter 80 % und weitere 6 Patienten zeigten Metastasen in 2 Organsystemen.

Zur Lymphknotenmetastasierung findet man in der Literatur unterschiedliche und nur wenige Angaben. Motzer et al. erwähnen die Lymphknotenmetastasierung nicht [46], doch legen Mekhail et al. anhand ihrer Daten dar, dass in multivariaten Analysen Patienten mit einer retroperitonealen Lymphknotenmetastasierung ein prognostisch schlechteres Gesamtüberleben haben als Patienten, die diesen Metastasierungsweg nicht aufweisen (16,6 Monate vs. 9,8 Monate, $p=0,03$) [144]. Atzpodien berichtet wiederum von einer Lymphknotenmetastasierung, wobei unklar bleibt, ob hier die retroperitonealen Lymphknoten gemeint sind, oder ob der Autor alle Lymphknotenstationen zusammenfasst. Auf jeden Fall identifiziert Atzpodien in der univariaten Analyse für die Lymphknotenmetastasierung eine prognostische Signifikanz im Gesamtüberleben ($p=0,02$; Log-Rank-Test), was allerdings durch die multivariate Analyse nicht bestätigt wird [145]. Ähnlich sehen es Motzer et al. in ihrer Arbeit von 2004 [50]. In unserer

Arbeit können wir keine Aussage zur Lymphknotenmetastasierung als prognostischen Faktor für das Überleben machen. Die retroperitonealen und mediastinalen Lymphknotenmetastasen sind in unserer Analyse nicht extra aufgeführt, sondern als „andere“ Lokalisationen unter Fernmetastasen zusammengefasst und im Abschnitt 4.4.5 erörtert. Bei der von uns durchgeführten Berechnung bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) und Überlebenszeit fand sich kein signifikanter Unterschied.

Ein wichtiger Punkt ist die Zeit bis zur Metastasierung. In 46,6 % der Fälle konnte eine synchrone Metastasierung in unserer Patientengruppe vermerkt werden, d.h. bei der Erstdiagnose des NZK waren Metastasen bereits vorhanden. Bei 85 Patienten (39 %) wurden erst nach einem Zeitintervall von mehr als 12 Monaten Metastasen festgestellt. Negrier beschrieb in ihrer Arbeit von 2002 unterschiedliche Faktoren, die eine prognostische Bedeutung für das Überleben hatten. Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des NZK und der Metastasierung (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) erwies sich als signifikant ($p < 0,001$) [149]. Insgesamt wurden in dieser Arbeit die Daten von 782 Patienten ausgewertet. Als Therapieform wurden IL-2, IFN- α , oder beide Substanzen in Kombination appliziert. Viele andere Autoren konnten dies ebenfalls bestätigen. Im gleichen Jahr hat Motzer seinen Prognose-Score um die Zeit zwischen Erstdiagnose und Therapie (bzw. Therapie der Metastasen) erweitert [77]. Er fand bei der Betrachtung von einem Patientenkollektiv, bestehend aus 463 Personen, die alle eine IFN- α basierte Therapie erhalten haben, heraus, dass die Zeit bis zur Metastasierung bzw. Zeit zwischen Diagnose und Therapiebeginn eine wichtige Rolle spielt. 2007 erschien eine Arbeit von Kwak et al., in welcher die enorme Bedeutung von der Zeit der Metastasierung als prognostischer Faktor erörtert wird. Er stellte die Gruppe der synchronen Metastasierung ($n=77$) der metachronen ($n=55$) gegenüber und verzeichnete ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,3 Monaten vs. 11,1 Monate ($p=0,004$). Das mediane Gesamtüberleben gaben Kwak et al. mit 17,1 Monaten und 54,8 Monaten an ($p=0,019$; synchrone vs. metachrone Metastasierung) [150]. Auch die Ergebnisse von uns und anderen Autoren bestätigen die prognostische Bedeutung der Zeit der Metastasierung [145]. In der multivariaten Analyse konnten wir einen Beweis erbringen, dass synchrone Metastasierung mit einer schlechteren Überlebensprognose vergesellschaftet ist als metachrone Metastasierung > 12 Monate (siehe Tabelle 25).

6. Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste renale Tumorerkrankung. Die Inzidenzrate dieser Tumorentität ist seit Jahren steigend. Durch die vollständige operative Entfernung des Tumors wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Im fortgeschrittenen Stadium zeichnet sich das NZK durch eine relative Therapierefraktärität aus. Herkömmliche onkologische Behandlungsmodalitäten beeinflussen den Verlauf dieser Erkrankung – insbesondere im metastasierten Stadium – trotz der Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien nur gering.

Ziel dieser Arbeit war es, prognostische Faktoren zu identifizieren, die das Überleben von Patienten mit NZK, die mit Immunochemotherapie behandelt wurden, signifikant beeinflussen. Weiterhin sollte das Ansprechen und das mediane Gesamtüberleben nach Immunochemotherapie untersucht werden. Dazu wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv, bestehend aus 236 Patienten, analysiert, es fanden hierfür Daten von April 1993 bis September 2006 Verwendung. Unsere Patientengruppe unterzog sich in der Klinik für Urologie Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgrund eines metastasierten NZK einer Immunochemotherapie als Dreifachtherapie (5-FU, IL-2, IFN- α) oder zusätzlich mit 13-CRA als Vierfachtherapie.

Wir notierten in der Gesamtpopulation ein objektives Ansprechen bei 37 Patienten (15,6 %) mit einem progressionsfreien Intervall von 13 Monaten. Das mediane Überleben lag bei 19 Monaten, die Ein-, Zwei- und Fünf-Jahresüberlebensrate bei 64, 38 und 16 %. Ein Unterschied im Überleben konnte im Vergleich der beiden angewandten Therapieschemata nicht gefunden werden: Die mediane Überlebenszeit für die Dreifachtherapie lag bei 20,63 Monaten vs. 18,41 Monate für die Behandlung mit der Vierfachtherapie ($p=0,433$; Log-Rank-Test). Auch in Bezug auf die objektive Remission und das progressionsfreie Intervall gab es keine signifikanten Unterschiede. Folglich besteht laut der Ergebnisse dieser Arbeit kein Vorteil der Vierfach- gegenüber der Dreifachtherapie.

Als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben wurden anhand der univariaten Analysen der Karnofsky-Index, der Zeitraum bis zur Diagnose der Fernmetastasen, die Histologie, die Tumorausdehnung und das histologische Grading identifiziert. Die ersten drei Variablen konnten in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

A. Abkürzungsverzeichnis

13-CRA	13-cis-Retinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
ASSURE	Adjuvant Sorafenib or Sunitinib in Unfavourable Renal Cell Carcinoma
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BHD	Birt-Hogg-Dubé
CAIX	Carboanhydrase IX
cm	Zentimeter
CR	complete remission
CT	Computertomographie
DGCIN	Deutsche Gruppe zur Chemoimmuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms
DNA	deoxyribonucleic acid
EAU	European Assosiation of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EGF	epidermal growth factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
HIF	hypoxia inducible factor
IFN- α	Interferon- α -2a
IL-2	Interleukin-2
IMT	Immunochemotherapie
IU	international unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KÖF	Körperoberfläche
kum.	kumuliert
LAK-Zellen	Lymphokin-aktivierte-Killerzellen
LDH	Lactatdehydrogenase
Max.	Maximum
mg	Milligramm

Min.	Minimum
Mio.	Million
MR	mixed response
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian target of rapamycin
MW	Mittelwert
NDV	newcastle disease virus
NZK	Nierenzellkarzinom
OP	Operation
PD	progressive disease
PDGF	plateled-derived growth factor
PR	partial remission
PS	Performance Status
SD	stable disease/Standardabweichung
S-TRAC	Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer
TSC	Tuberöse Sklerose
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHL	Von Hippel-Lindau
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

B. Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends*. 2008, Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
2. Ferlay, J., et al., *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. Ann Oncol, 2007. **18**(3): p. 581-92.
3. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2009*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(4): p. 225-49.
4. Chow, W.H., et al., *Rising incidence of renal cell cancer in the United States*. JAMA, 1999. **281**(17): p. 1628-31.
5. Patel, P.H., R.S. Chaganti, and R.J. Motzer, *Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma*. Br J Cancer, 2006. **94**(5): p. 614-9.
6. Mickisch, G., et al., *Guidelines on renal cell cancer*. Eur Urol, 2001. **40**(3): p. 252-5.
7. Pantuck, A.J., A. Zisman, and A.S. Belldegrun, *The changing natural history of renal cell carcinoma*. J Urol, 2001. **166**(5): p. 1611-23.
8. Touloupidis, S., et al., *Renal cell carcinoma: the influence of new diagnostic imaging techniques on the size and stage of tumors diagnosed over the past 26 years*. Int Urol Nephrol, 2006. **38**(2): p. 193-7.
9. Hock, L.M., J. Lynch, and K.C. Balaji, *Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data*. J Urol, 2002. **167**(1): p. 57-60.
10. Siemer, S., et al., *Outcome of renal tumors in young adults*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1240-3; discussion 1243-4.
11. Cook, A., et al., *Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1456-60; discussion 1460.
12. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *The epidemiology of renal cell carcinoma*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2353-8.
13. Setiawan, V.W., et al., *Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(8): p. 932-40.
14. Gago-Dominguez, M. and J.E. Castela, *Lipid peroxidation and renal cell carcinoma: further supportive evidence and new mechanistic insights*. Free Radic Biol Med, 2006. **40**(4): p. 721-33.
15. Holmang, S. and S.L. Johansson, *Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome*. Cancer, 2004. **101**(4): p. 741-7.

16. Gudbjartsson, T., et al., *Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients*. Eur Urol, 2005. **48**(4): p. 593-600.
17. Patard, J.J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2763-71.
18. Zisman, A., et al., *Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype*. J Urol, 2002. **168**(3): p. 950-5.
19. Storkel, S., et al., *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): p. 987-9.
20. Coleman, J.A. and P. Russo, *Hereditary and familial kidney cancer*. Curr Opin Urol, 2009. **19**(5): p. 478-85.
21. Rübben, H., *Nierenzellkarzinom*. Uroonkologie. Vol. 5., vollst. überarb. Aufl. 2009, Heidelberg: Springer.
22. Novick, A.C., *Renal tumours*. Campbell's urology, 2002: p. 2672-2731.
23. Ritchie, A.W. and J.B. deKernion, *The natural history and clinical features of renal carcinoma*. Semin Nephrol, 1987. **7**(2): p. 131-9.
24. Rabinovitch, R.A., et al., *Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy*. J Clin Oncol, 1994. **12**(1): p. 206-12.
25. Levy, D.A., et al., *Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma*. J Urol, 1998. **159**(4): p. 1163-7.
26. Adil, G., et al., *Renal cell carcinoma metastasis to the parotid gland*. BJU Int, 1999. **83**(7): p. 861-2.
27. Dee, S.L., M. Eshghi, and C.S. Otto, *Laryngeal metastasis 7 years after radical nephrectomy*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(12): p. 1833-4.
28. Roigas, J., et al., *Renal cell cancer with a symptomatic heart metastasis*. BJU Int, 2002. **90**(6): p. 622-3.
29. Heffess, C.S., B.M. Wenig, and L.D. Thompson, *Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases*. Cancer, 2002. **95**(9): p. 1869-78.
30. Ljungberg, B., et al., *Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy*. BJU Int, 1999. **84**(4): p. 405-11.

31. Hafez, K.S., A.C. Novick, and S.C. Campbell, *Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma*. J Urol, 1997. **157**(6): p. 2067-70.
32. Corgna, E., et al., *Renal cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2007. **64**(3): p. 247-62.
33. Jamis-Dow, C.A., et al., *Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation*. Radiology, 1996. **198**(3): p. 785-8.
34. Park, B.K., S.H. Kim, and H.J. Choi, *Characterization of renal cell carcinoma using agent detection imaging: comparison with gray-scale US*. Korean J Radiol, 2005. **6**(3): p. 173-8.
35. Filipas, D., et al., *Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study*. BJU Int, 2003. **91**(7): p. 595-9.
36. Riccabona, M., et al., *Renal masses--evaluation by amplitude coded colour Doppler sonography and multiphasic contrast-enhanced CT*. Acta Radiol, 1999. **40**(4): p. 457-61.
37. Sokoloff, M.H., et al., *Current management of renal cell carcinoma*. CA Cancer J Clin, 1996. **46**(5): p. 284-302.
38. Hricak, H., et al., *Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms*. Radiology, 1985. **154**(3): p. 709-15.
39. Heidenreich, A. and V. Ravery, *Preoperative imaging in renal cell cancer*. World J Urol, 2004. **22**(5): p. 307-15.
40. Koga, S., et al., *The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma*. J Urol, 2001. **166**(6): p. 2126-8.
41. Seaman, E., et al., *Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Urology, 1996. **48**(5): p. 692-5.
42. Ficarra, V., et al., *Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma*. Cancer, 2005. **104**(5): p. 968-74.
43. Sobin, L.H. and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition*. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Wiley-Liss, New York, 2002: p. 193-195.
44. Thoenes, W. and S. Storkel, *[Pathology of benign and malignant renal cell tumors]*. Urologe A, 1991. **30**(6): p. W41-50.
45. Robson, C.J., B.M. Churchill, and W. Anderson, *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. J Urol, 1969. **101**(3): p. 297-301.

46. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2530-40.
47. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
48. Palmer, P.A., et al., *Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2*. Ann Oncol, 1992. **3**(6): p. 475-80.
49. Motzer, R.J. and M. Mazumdar, *Predicting survival of patients with metastatic renal cell carcinoma*. Urologe A, 2004. **43 Suppl 3**: p. 135-6.
50. Motzer, R.J., et al., *Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(3): p. 454-63.
51. Elson, P.J., R.S. Witte, and D.L. Trump, *Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma*. Cancer Res, 1988. **48**(24 Pt 1): p. 7310-3.
52. Sandlund, J., et al., *Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma*. BJU Int, 2007. **100**(3): p. 556-60.
53. Li, G., et al., *Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer*. J Urol, 2008. **180**(2): p. 510-3; discussion 513-4.
54. Zhao, H., et al., *Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma*. PLoS Med, 2006. **3**(1): p. e13.
55. Martignoni, G., et al., *Role of molecular markers in diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma*. Anal Quant Cytol Histol, 2007. **29**(1): p. 41-9.
56. Ficarra, V., A. Galfano, and G. Verhoest, *Prognostic factors and staging systems for renal cell carcinoma*. Eur Urol Suppl, 2007. **6**: p. 623-629.
57. Sun, M., et al., *Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review*. Eur Urol (2011), doi:10.1016/j.eururo.2011.06.041, in press.
58. Kuczyk, M., et al., *The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience*. BJU Int, 2002. **89**(6): p. 517-22.
59. Ono, Y., et al., *Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already?* Curr Opin Urol, 2005. **15**(2): p. 75-8.
60. Hafez, K.S., A.F. Fergany, and A.C. Novick, *Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging*. J Urol, 1999. **162**(6): p. 1930-3.
61. Flanigan, R.C., et al., *Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis*. J Urol, 2004. **171**(3): p. 1071-6.

62. Coppin, C., et al., *Immunotherapy for advanced renal cell cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. CD001425.
63. Mickisch, G.H., et al., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 966-70.
64. Ljungberg, B., G. Landberg, and F.I. Alamdari, *Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy*. Scand J Urol Nephrol, 2000. **34**(4): p. 246-51.
65. Kavolius, J.P., et al., *Resection of metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 1998. **16**(6): p. 2261-6.
66. van der Poel, H.G., et al., *Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis*. Eur Urol, 1999. **35**(3): p. 197-203.
67. Volkmer, B.G. and J.E. Gschwend, *[Value of metastases surgery in metastatic renal cell carcinoma]*. Urologe A, 2002. **41**(3): p. 225-30.
68. Hubbell, H.R., et al., *Antitumor effects of interleukin-2 and mismatched double-stranded RNA, individually and in combination, against a human malignant melanoma xenograft*. Cancer Immunol Immunother, 1992. **35**(3): p. 151-7.
69. Rosenberg, S.A., et al., *Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer*. N Engl J Med, 1985. **313**(23): p. 1485-92.
70. Rosenberg, S.A., et al., *A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone*. N Engl J Med, 1987. **316**(15): p. 889-97.
71. Atzpodien, J., et al., *Home therapy with recombinant interleukin-2 and interferon-alpha 2b in advanced human malignancies*. Lancet, 1990. **335**(8704): p. 1509-12.
72. Atzpodien, J., et al., *[Chemoimmunotherapy in the systemic treatment of advanced renal carcinoma]*. Urologe A, 1999. **38**(5): p. 474-8.
73. Atzpodien, J., et al., *Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2alpha and interleukin 2-based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma*. Cancer, 2002. **95**(5): p. 1045-50.
74. Fisher, R.I., S.A. Rosenberg, and G. Fyfe, *Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma*. Cancer J Sci Am, 2000. **6 Suppl 1**: p. S55-7.

75. Minasian, L.M., et al., *Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up*. J Clin Oncol, 1993. **11**(7): p. 1368-75.
76. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1655-9.
77. Motzer, R.J., et al., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 289-96.
78. *Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial*. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 1999. **353**(9146): p. 14-7.
79. Pyrhonen, S., et al., *Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2859-67.
80. Brinkmann, O.A., J. Roigas, and L. Hertle, *[Systemic immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma and long-term outcome]*. Urologe A, 2002. **41**(3): p. 231-8.
81. Negrier, S., et al., *Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma*. Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med, 1998. **338**(18): p. 1272-8.
82. Atzpodien, J., et al., *Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN)*. Br J Cancer, 2005. **92**(5): p. 843-6.
83. Gore, M.E., et al., *Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial*. Lancet.
84. Motzer, R.J. and P. Russo, *Systemic therapy for renal cell carcinoma*. J Urol, 2000. **163**(2): p. 408-17.
85. Amato, R.J., *Chemotherapy for renal cell carcinoma*. Semin Oncol, 2000. **27**(2): p. 177-86.
86. Rini, B.I., S.C. Campbell, and B. Escudier, *Renal cell carcinoma*. Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1119-32.
87. Aass, N., et al., *Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the*

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(18): p. 4172-8.
88. Fojo, A.T., et al., *Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene*. J Clin Oncol, 1987. **5**(12): p. 1922-7.
 89. Mickisch, G., et al., *P-170 glycoprotein, glutathione and associated enzymes in relation to chemoresistance of primary human renal cell carcinomas*. Urol Int, 1990. **45**(3): p. 170-6.
 90. David, K.A., M.I. Milowsky, and D.M. Nanus, *Chemotherapy for non-clear-cell renal cell carcinoma*. Clin Genitourin Cancer, 2006. **4**(4): p. 263-8.
 91. Nanus, D.M., et al., *Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma*. Cancer, 2004. **101**(7): p. 1545-51.
 92. Oudard, S., et al., *Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study*. J Urol, 2007. **177**(5): p. 1698-702.
 93. Milowsky, M.I., et al., *Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature*. Cancer, 2002. **94**(1): p. 111-6.
 94. Peyromaure, M., et al., *Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1138-40.
 95. Taguchi, I., et al., *Synergistic anti-tumor effect of 13-cRA and IFN-alpha/beta in mouse renal cell carcinoma*. Int J Oncol, 1998. **13**(1): p. 145-9.
 96. Motzer, R.J., et al., *Interferon alfa-2a and 13-cis-retinoic acid in renal cell carcinoma: antitumor activity in a phase II trial and interactions in vitro*. J Clin Oncol, 1995. **13**(8): p. 1950-7.
 97. Hrushesky, W.J. and G.P. Murphy, *Current status of the therapy of advanced renal carcinoma*. J Surg Oncol, 1977. **9**(3): p. 277-88.
 98. Bloom, H.J., *Medroxyprogesterone acetate (Provera) in the treatment of metastatic renal cancer*. Br J Cancer, 1971. **25**(2): p. 250-65.
 99. Weiselberg, L., et al., *Tamoxifen in unresectable hypernephroma. A phase II trial and review of the literature*. Cancer Clin Trials, 1981. **4**(2): p. 195-8.
 100. Atzpodien, J., et al., *IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial*. Br J Cancer, 2001. **85**(8): p. 1130-6.

101. DiBiase, S.J., et al., *Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model*. J Urol, 1997. **158**(3 Pt 1): p. 746-9.
102. Andrews, D.W., et al., *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial*. Lancet, 2004. **363**(9422): p. 1665-72.
103. Siebels, M., et al., *[Ambulatory radiosurgery in cerebral metastatic renal cell carcinoma. 5-year outcome in 58 patients]*. Urologe A, 2002. **41**(5): p. 482-8.
104. Garmatis, C.J. and F.C. Chu, *The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer*. Radiology, 1978. **126**(1): p. 235-7.
105. Juusela, H., et al., *Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma*. Scand J Urol Nephrol, 1977. **11**(3): p. 277-81.
106. Kjaer, M., P.L. Frederiksen, and S.A. Engelholm, *Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(5): p. 665-72.
107. Messing, E.M., et al., *Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(7): p. 1214-22.
108. Porzsolt, F., *Adjuvant therapy of renal cell cancer with interferon alpha (abstract)*. Proc Am Soc Clin Oncol 1992. **11**: p. 202a.
109. Pizzocaro, G., et al., *Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study*. J Clin Oncol, 2001 Jan 15. **19**(2): p. 425-431.
110. Eisen, T., *Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: Where are we?* Eur Urol Suppl, 2007. **6**: p. 492-498.
111. Galligioni, E., et al., *Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study*. Cancer, 1996. **77**(12): p. 2560-6.
112. Jocham, D., et al., *Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9409): p. 594-9.
113. van Houwelingen, K.P., et al., *Prevalence of von Hippel-Lindau gene mutations in sporadic renal cell carcinoma: results from The Netherlands cohort study*. BMC Cancer, 2005. **5**(1): p. 57.

114. Herman, J.G., et al., *Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(21): p. 9700-4.
115. Wiesener, M.S., et al., *Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas*. Cancer Res, 2001. **61**(13): p. 5215-22.
116. Tsuchiya, N., et al., *Quantitative analysis of gene expressions of vascular endothelial growth factor-related factors and their receptors in renal cell carcinoma*. Tohoku J Exp Med, 2001. **195**(2): p. 101-13.
117. Berger, D.P., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression in human tumor models of different histologies*. Ann Oncol, 1995. **6**(8): p. 817-25.
118. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 115-24.
119. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2516-24.
120. Patard, J.J., *European Association of Urology Guidelines for Systemic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: What is Recommended and Why*. Eur Urol Suppl, 2008. **7**(2): p. 46-54.
121. Escudier, B., et al., *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 125-34.
122. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.
123. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet, 2008. **372**(9637): p. 449-56.
124. Sternberg, C.N., et al., *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. J Clin Oncol. **28**(6): p. 1061-8.
125. Ljungberg, B., et al., *Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2010*, European Association of Urology.
126. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. WHO Offset Publication No. 48 ed. 1979, Geneva, Switzerland: World Health Organisation.
127. Hofmockel, G., et al., *Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil*. J Urol, 1996. **156**(1): p. 18-21.

128. Lopez Hanninen, E., H. Kirchner, and J. Atzpodien, *Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients*. J Urol, 1996. **155**(1): p. 19-25.
129. Sella, A., et al., *Phase I study of interleukin-2 combined with interferon-alpha and 5-fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer*. Cancer Biother, 1994. **9**(2): p. 103-11.
130. Dutcher, J.P., et al., *Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(9): p. 3442-50.
131. Ravaud, A., et al., *Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial*. Groupe Francais d'Immunotherapie. J Clin Oncol, 1998. **16**(8): p. 2728-32.
132. Ellerhorst, J.A., et al., *Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 1997. **80**(11): p. 2128-32.
133. Negrier, S., et al., *Randomized study of interleukin-2 (IL-2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC)*. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1997. **16**.
134. Negrier, S., et al., *Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil*. Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol, 2000. **18**(24): p. 4009-15.
135. Joffe, J.K., et al., *A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation*. Br J Urol, 1996. **77**(5): p. 638-49.
136. Atzpodien, J., et al., *Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN)*. J Clin Oncol, 2004. **22**(7): p. 1188-94.
137. Bukowski, R.M., *Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: update 2008*. Cancer, 2009. **115**(10 Suppl): p. 2273-81.
138. Motzer, R.J., et al., *Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 2972-80.

139. Herrmann, E., et al., *Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multi-institutional series after pathological review*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 460-6.
140. Jung, E.J., et al., *Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low-stage clear cell renal cell carcinoma*. Urology, 2009. **73**(1): p. 137-41.
141. Yusim, I., et al., *Influence of age on the prognosis of patients with renal cell carcinoma (RCC)*. Onkologie, 2002. **25**(6): p. 548-50.
142. Rodriguez, A., J.J. Patard, and B. Lobel, *Renal cell carcinoma in young adults: incidence, disease outcome and review of the literature*. Arch Esp Urol, 2002. **55**(8): p. 969-75.
143. Onishi, T., et al., *Gender as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma*. BJU Int, 2002. **90**(1): p. 32-6.
144. Mekhail, T.M., et al., *Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 832-41.
145. Atzpodien, J., et al., *Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system*. Br J Cancer, 2003. **88**(3): p. 348-53.
146. Cheville, J.C., et al., *Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 612-24.
147. Herrmann, E., et al., *Histologic subtype of metastatic renal cell carcinoma predicts response to combined immunochemotherapy with interleukin 2, interferon alpha and 5-fluorouracil*. Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1625-31; discussion 1631-2.
148. Novara, G., et al., *Grading systems in renal cell carcinoma*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 430-6.
149. Negrier, S., et al., *Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie*. Ann Oncol, 2002. **13**(9): p. 1460-8.
150. Kwak, C., et al., *Characteristics of metastasis as a prognostic factor for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma*. Tumori, 2007. **93**(1): p. 68-74.

C. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Manfred Johannsen für die Unterstützung und die stets freundliche und hilfsbereite Betreuung dieser Arbeit sowie für die Möglichkeit zur Diskussion.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. med. Jan Roigas für die Überlassung des Themas und die intensive Einarbeitung.

Herzlichen Dank an Frau Sabine Becker, Klinik für Urologie Charité Campus Mitte, die mir bei der Ergänzung meiner Daten geholfen hat, an Frau Dr. med. Helga Münzberg für die Korrektur dieser Arbeit und die wertvollen Hinweise sowie an Herrn Dr. Ulrich Gauger, der immer ein offenes Ohr für meine „statistischen Probleme“ hatte.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre Geduld, ihr Vertrauen und die unermüdliche Unterstützung während des Studiums. Die von meinem Vater geschmierten Brote – der Berliner sagt auch „Stulle“ dazu – haben mich öfters über den Tag hinweg gerettet.

Schließlich möchte ich meinen Dank einigen wunderbaren Frauen und engen Freundinnen aussprechen: Susanne Mildner (die Korrekturarbeit wäre ohne dich nicht so glatt verlaufen), Sepiede Falahkohan (die Stunden in der Bibliothek waren dank Dir erträglicher) und Salomé Tropp.

Danke Antonio.

D. Lebenslauf

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

E. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Michal Olszewski, erkläre an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema: „Prognostische Variablen für das Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter zytokinbasierter Immunochemotherapie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Mannheim, den 15.07.2011

Michal Olszewski