

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Outcome der lokalen hypofraktionierten Bestrahlung  
mit zeitgleicher systemischer Therapie bei Patienten mit  
metastasiertem Nierenzellkarzinom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Lisa Franziska Behr  
aus München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Michael Staehler

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Björn Krämer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Epidemiologie des RCC	5
1.2	Einteilung des Nierenzellkarzinoms	6
1.3	Prognosekriterien	8
1.4	Operative und systemische Therapie	10
1.5	Bestrahlung	11
1.6	Kombination von Bestrahlung und systemischer Therapie	13
1.7	Fragestellung	14
2.	Material und Methoden	15
2.1	Datenerhebung und statistische Analyse	15
2.2	Patientenkollektiv	16
3.	Ergebnisse	17
3.1	Deskriptive Statistik	17
3.1.1	Gesamtkollektiv	17
3.1.2	Hypofraktionierte Gruppe	19
3.1.3	Normofraktionierte Gruppe	21
3.1.4	Patienten mit Sunitinib als systemische Therapie	22
3.1.5	Zusammenfassung der deskriptiven Statistik	25
3.2	Overall survival	30
3.3	Lokales progressionsfreies Intervall	52
3.4	Progression free survival	61
3.5	OS und PFS bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie	67
3.6	Time to progression	70
3.7	Disease-free interval, Time to treatment, Duration of response und Follow-up-Zeit	71
3.8	Lokale Tumorkontrolle durch die Bestrahlung	73
3.9	Nebenwirkungen	74
3.10	Todesursache	78
3.11	Multivariate Analyse	79

3.12	Zusammenfassung der Ergebnisse	84
4.	Diskussion	86
5.	Zusammenfassung	100
6.	Anhang	102
6.1	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	102
6.1.1	Abbildungen	102
6.1.2	Tabellen	103
6.1.3	Ergänzende Tabellen	107
6.2	Abkürzungsverzeichnis	115
6.3	Literaturverzeichnis	116
	Danksagung	121

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms

Mit einer Prävalenz von 3% gehört das Nierenzellkarzinom zu den seltenen Krebserkrankungen; betrachtet man jedoch nur die urologischen Tumoren, so ist es die dritthäufigste maligne Erkrankung. Männer erkranken etwa im Verhältnis 3:2 häufiger als Frauen. (1) In Deutschland erkranken Männer im Mittel mit 68 Jahren, bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren. (2)

In Deutschland gab es im Jahr 2008 8.969 Neuerkrankungen bei Männern und 5.540 bei Frauen. Hieraus ergibt sich eine europastandardisierte Erkrankungsrate von 16,5/100.000 für Männer und 8,2/100.000 für Frauen. (2)

Für 2012 wurden für Männer 9.300 und für Frauen 5.800 Neuerkrankungen prognostiziert, die Erkrankungsrate wäre damit 23,3/100.000 (2008:22,3) für Männer und 13,9/100.000 (2008:13,3) für Frauen. Die standardisierte Rate wäre mit 16,1/100.000 (Männer) bzw. 8,3/100.000 (Frauen) weitgehend konstant.(2)

Im Jahr 2008 wurden 3.060 Sterbefälle bei den Männern und 2.041 Sterbefälle bei den Frauen verzeichnet, die standardisierte Sterberate beträgt damit 5,4/100.000 für Männer und 2,5/100.000 für Frauen.(2)

Betrachtet man den Diagnosezeitraum von 2003 bis 2009, so liegt die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) inzwischen bei 73,3 %. Es lässt sich eine stetige Steigerung und damit eine Verbesserung des Überlebens beobachten, waren es doch von 1996-1998 noch 62,6 %. (3) Allerdings ist die 5-JÜR stark vom Stadium der Erkrankung abhängig (siehe 1.2).

Ebenso wie das Überleben stieg auch die Inzidenz jährlich um ca. 2,5 %, seit den 1980-er Jahren insgesamt um mehr als 30% an. Das liegt womöglich an den verbesserten und zugleich häufiger eingesetzten diagnostischen bzw. bildgebenden Verfahren. (4) Aktuell kann ein Plateau und in manchen Ländern wie zum Beispiel Schweden, den Niederlanden, Spanien und Kanada auch eine Abnahme der Inzidenz beobachtet werden. (5) Zudem tritt das Nierenzellkarzinom vermehrt in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika auf und weniger in Asien und Südamerika. (5)

## 1.2 Einteilung des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom lässt sich in verschiedene histologische Haupttypen unterteilen. Der häufigste und daher auch „konventionelles Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)“ genannt, ist der klarzellige Typ. Er kommt im Regelfall solitär vor und nur in 4% multifokal. In 0,5-3% tritt das konventionelle RCC auch bilateral auf. Es kann eine Größe von über 15 cm im Durchmesser erreichen und ist meist von einer Pseudokapsel umgeben. (4)

Die Zellen des klarzelligen RCC präsentieren sich mit einem lipid- und glykogenreichen Zytoplasma, das sich im histologischen Präparat als „Vakuum-Zytoplasma“ hell darstellt. Typischerweise zeigt sich eine stark ausgeprägte verzweigte Vaskularisation. (4)

Der zweithäufigste Typ ist der papilläre oder auch chromophile Typ, dessen papilläre histologische Architektur namensgebend ist. Es wird zudem zwischen Typ 1 und Typ 2 unterschieden, wobei die Zellen des Typ 2 größer als die des Typ 1 sind mit größeren Zellkernen, prominenten Nukleoli und eosinophilem Zytoplasma. Zur Abgrenzung vom papillären Adenom muss das papilläre Nierenzellkarzinom größer als 0,5 cm sein. In 39% der Fälle tritt das papilläre RCC multifokal auf, in 4% der Fälle bilateral. (4)

Das seltenere chromophobe RCC zeichnet sich durch unterschiedlich große Zellen mit viel Zytoplasma mit Mikrovesikeln aus. Hier sind, im Gegensatz zum papillären RCC, Nekrosen und Einblutungen selten. (4)

Das Sammelrohr-Karzinom ist der seltenste Typ und besteht aus teilweise dilatierten tubulären, manchmal auch papillären, Strukturen. Insgesamt ist dieser Tumor kleiner als die oben genannten Subtypen. (4)

Unklassifizierte Nierenzellkarzinome können anhand ihrer makro- und mikroskopischen Eigenschaften keinem der genannten Subtypen eindeutig zugeordnet werden. (4)

Die Union for International Cancer Control (UICC) hat die TNM Einteilung in 4 Stadien zusammengefasst. Stadium I entspricht T1 mit N0 und M0, Stadium II entsprechend T2 mit N0 und M0. Stadium III liegt bei T 1, 2 oder 3 sowie N 0 oder 1 und M0 vor. In Stadium IV hat sich der Tumor bereits über die Gerotafaszie hinaus ausgebreitet (T4), außerdem ist mehr als 1 Lymphknoten befallen (N2) und es sind Fernmetastasen aufgetreten (M1). (4)

Primärtumor		Regionale Lymphknoten		Fernmetastasen	
Tx	keine Klassifizierung möglich	Nx	nicht beurteilt	Mx	nicht beurteilt
T1	Tumor auf Niere begrenzt; <math>\leq 7\text{cm}</math>	N0	kein Anhalt für regionalen LK-Befall	M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
T1a	<math>< 4\text{cm}</math>	N1	1 LK befallen	M1	Fernmetastasen
T1b	4-7cm	N2	>1 LK befallen		
T2	auf Niere begrenzt, >7cm				
T2a	7-10cm				
T2b	>10cm				
T3	Infiltration des perirenenalen Fettgewebes oder der großen Venen, noch innerhalb Gerotafaszie				
T3a	Ausdehnung in Nierenvene, deren segmentale Äste oder Infiltration des perirenenalen Fettgewebes				
T3b	Ausbreitung in V. cava unterhalb des Zwerchfells				
T3c	Befall der Venenwand oder Ausbreitung in V. cava oberhalb des Zwerchfells				
T4	Ausbreitung über Gerotafaszie hinaus				

Tabelle 1: TNM-Einteilung des Nierenzellkarzinoms; LK: Lymphknoten nach (4)

UICC-Stadium	TNM
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0-1 M0
IV	T4 N2 M1

Tabelle 2: UICC (Union for international cancer control) – Stadieneinteilung nach (4)

## 1.3 Prognosekriterien

Wichtig für die Prognose ist der Allgemeinzustand des Patienten, als wichtiger Prognosefaktor konnte der Eastern Cooperative Oncology Group Scoring Scale Status (ECOG-Status) bestätigt werden. (s. Tabelle 3) (6)

In der klinischen Untersuchung scheinen verschiedene Serummarker, wie zum Beispiel die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Hämoglobin, Thrombozytenzahl, alkalische Phosphatase, Interleukin-6, Eisen, Calcium und der Vascular endothelial growth factor (VEGF) einen negativen Einfluss auf die Prognose zu haben, sofern sie außerhalb des jeweiligen Normbereiches liegen. (4)

Einen starken negativen Einfluss auf die Prognose haben Metastasen: Die 5JÜR liegt im UICC Stadium I noch bei 90-100%, in Stadium III bei 60-70% und in Stadium IV nur noch bei 15-30%. (4)

Insbesondere bei kleineren Tumoren (T1, T2) stellt auch das Zellkern-Grading nach Fuhrmann einen Prognosefaktor dar. Für Grad I liegt die 5JÜR bei 65-76% und nimmt bis Grad IV sukzessive ab auf 10-35%. (4)

Auch die Histologie des Tumors hat einen Einfluss auf das Überleben. Beispielsweise wird der sarkomatoiden Entartung eine besonders schlechte Prognose zugeschrieben. Das papilläre Nierenzellkarzinom wird in Typ 1 und 2 unterteilt, wobei Typ 2 eine deutlich schlechtere Prognose hat.

Allen voran steht hinsichtlich der Aggressivität das Sammelrohr-Karzinom (Ductus Bellini Karzinom), gefolgt vom klarzelligen und dem papillären Karzinom. (4)

Für die Prognoseeinschätzung existieren verschiedene Staging-Systeme und prädiktive Nomogramme, wie das Kattan-Nomogramm aus dem Jahr 2001 vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) und das UCLA (University of California, Los Angeles) Integrated Staging System (UISS), welches neben der TNM-Klassifikation und dem Fuhrmann-Grad der Tumorzellen auch den Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt. (4)

Das meist genutzte Instrument zur Prognoseeinschätzung ist aber zweifelsohne der MSKCC- bzw. „Motzer-Score“. Motzer identifizierte durch retrospektive Analyse von 29 Studien mit insgesamt 251 Patienten drei Parameter, die mit einem kürzeren Überleben einhergehen. Dazu gehören ein niedriger Karnofsky-Status sowie ein niedriges Hämoglobin und ein hohes korrigiertes Serumkalzium. Die Patienten werden anhand dieser Parameter einer von drei Risikogruppen zugeordnet: „low risk“

wenn kein Risikofaktor vorliegt, „intermediate risk“ bei einem und „high risk“ bei zwei oder drei Risikofaktoren. Die damit verbundenen medianen Überlebenszeiten können der Tabelle 4 entnommen werden. (4)

<b>Grade</b>	<b>ECOG</b>
0	Fully active, able to carry all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e. g. light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any self care. Totally confined to bed or chair.
5	Dead

Tabelle 3: ECOG: Eastern cooperative oncology group scoring scale nach (7)

<b>Risiko</b>	<b>medianes Überleben [Monate]</b>
low	22
intermediate	11,9
high	5,4

Tabelle 4: Motzer-Score mit Überlebenszeiten nach (6)

## 1.4 Operative und systemische Therapie

Die operative Entfernung von Primärtumoren und Metastasen ist nach wie vor Mittel der Wahl, nicht zuletzt da das Nierenzellkarzinom eine hohe Resistenz gegenüber konventioneller Strahlen- und Chemotherapie aufweist.

Ist die Erkrankung noch nicht metastasiert, so ist bei kleinen Tumoren die (offene oder laparoskopische) partielle, bei großen Tumoren die radikale Tumornephrektomie immer noch Therapie der Wahl. Hierbei wird die Niere inklusive der Gerota-Faszie sowie regionaler Lymphknoten entfernt. In einer randomisierten Phase III Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zur Sinnhaftigkeit der Lymphadenektomie (LAE) bei Tumornephrektomie aus dem Jahre 1999 war die 5-Jahres-Überlebensrate mit 82% bei Patienten mit LAE nicht signifikant höher als bei Patienten ohne LAE. (4)

Nebennierenmetastasen treten in 3-6% der Fälle auf. Als Risikofaktor für Nebennierenmetastasen wurde die Größe des Primarius identifiziert (zwischen 4 und 8cm). Gibt es in MRT oder CT und intraoperativ keinen Anhalt für ipsilaterale Nebennierenmetastasen, so wird davon ausgegangen, dass auf eine Adrenalektomie verzichtet werden kann. (4)

Die aktuelle Entwicklung geht verstärkt in Richtung organerhaltender Verfahren, beispielsweise durch Radiofrequenzablation (RFA). Die Vorteile liegen hierbei bei der geringen Invasivität und Schonung des gesunden Gewebes durch gezielte Zerstörung des Tumors. (4)

Ist der Patient in gutem Allgemeinzustand, so ist die Entfernung des Primärtumors auch bei einer primär metastasierten Erkrankung die Standardtherapie und weist einen signifikanten Überlebensvorteil auf. (4)

Die Therapie von Metastasen erfolgt ebenfalls, wenn möglich, chirurgisch. Bei allen Metastasen sollte eine R0-Resektion angestrebt werden. (4)

Wird die Erkrankung frühzeitig erkannt und der Tumor mittels radikaler oder auch partieller Tumornephrektomie operiert, kann das 5 Jahres Überleben über 90% erreichen. (8)

Jedoch bleibt die Nierenkarzinomerkrankung oft längere Zeit symptomlos, daher sind 20 bis 30% der Patienten bereits initial metastasiert. Auch entwickeln 20 bis 40% der Patienten nach der Tumornephrektomie noch Metastasen. (9) Insgesamt metastasiert das Nierenzellkarzinom in 60% der Fälle, das mittlere Überleben nach

Metastasierung liegt bei 6-10 Monaten, die 2-Jahresüberlebensrate nach Metastasierung bei 10-20%. (4)

Eine Chemo- oder Immunotherapie sowie Radiotherapie wird vor allem in der palliativen Situation eingesetzt. (4)

Mit Sunitinib und Sorafenib wurden im Jahre 2006 in Europa die ersten Multi-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) für die Therapie des RCC zugelassen, wodurch sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Nierenzellkarzinom maßgeblich veränderten. (10) Seitdem kamen weitere neue Medikamente auf den Markt, wie Pazopanib und Bevacizumab und die mammalian target of Rapamycin-Inhibitoren (mTOR-Inhibitoren) Temsirolimus und Everolimus, welche alle ein ähnliches Ergebnis bewirken: eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit auf 10-11 Monate. Allerdings fehlen direkte Vergleiche der Wirkstoffe. (10)

Zu der zweiten Generation von TKI zählen Axitinib und Tivozanib. Sie sind spezifischer für die VEGFR-Gruppe und haben eine höhere Effektivität im Vergleich zur ersten TKI-generation bei geringer Toxizität. (10)

Diese Arzneimittel wirken alle auf ähnliche Art und Weise: durch Blockade verschiedener Signalwege, wie denen von vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), epidermal growth factor receptor (EGFR) und mammalian target of Rapamycin (mTOR). Dadurch wird die Zellproliferation und Vaskularisation verringert. Gesteigerte Vaskularisation und Proliferation ist einer der Pathomechanismen bei der Entstehung des RCC. (4)

## **1.5 Bestrahlung**

Bei der Bestrahlung (RT) von Tumoren werden Tumorzellen vor allem durch Induktion von Doppelstrangbrüchen in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) zerstört. Dies geschieht durch direkte Interaktion mit DNS-Molekülen oder indirekt durch Radiolyse von Wasser, wodurch freie Radikale entstehen, die wiederum mit der DNS interagieren. Geschieht dies in einer oxygenierten Umgebung, wird der Effekt noch einmal verstärkt durch die Reaktion des Sauerstoffs mit freien Radikalen: der Sauerstoff wird dadurch zum Radiosensitizer. (11)

Die Radioonkologie bietet zunehmend verschiedene und verbesserte Möglichkeiten zur lokalen Tumorkontrolle durch bildgeführte Überprüfung der Zielvolumina (image

guided radiotherapy, IGRT) und intensitätsmodulierte Bestrahlung (intensitätsmodulierte Radiotherapie, IMRT). (12) Diese steigern die Effektivität der Bestrahlung und senken gleichzeitig die Belastung für den Patienten. Die neuen technischen Entwicklungen ermöglichen heute die Applikation von höheren Dosen pro Fraktion unter Schonung des umgebenden Gewebes und erzielen dadurch vielversprechende Ergebnisse bei der lokalen Kontrolle von Metastasen des Nierenkarzinoms, das zu den strahlungsresistentesten Tumoren zählt. (12-14)

Diskutiert werden in diesem Zusammenhang momentan auch die Vor- und Nachteile einer hypofraktionierten Bestrahlung, i. e. eine höhere Einzeldosis pro Fraktion und damit weniger Fraktionen bis zum Erreichen der Gesamtdosis als bei der normofraktionierten Bestrahlung (beispielsweise eine hypofraktionierte Bestrahlung mit 10 mal 5 Gy statt einer Normofraktionierung mit 20 mal 2,5 Gy).

Es wurde von hohen lokalen Kontrollraten von bis zu 90 % berichtet bei Patienten, bei denen Hirnmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden. (10)

Walsh et al. bestrahlten humane Nierenkarzinomzellen in Mäusen mittels Cyberknife: ein Linearbeschleuniger, der auf einem Roboterarm befestigt ist und es ermöglicht, hohe Dosen in ein bis fünf Fraktionen zu applizieren. Sie erreichten durch Bestrahlung mit 48 Gy in 3 Fraktionen eine Verkleinerung des Tumorumfanges um 30 % und eine verringerte bzw. keine mitotische Aktivität in den Tumorzellen weniger bzw. mehr als 4 Wochen nach Bestrahlung. (15) Das Cyberknife ist mittlerweile eine Standardtherapie in der Behandlung von Hirnmetastasen geworden. (16)

## 1.6 Kombination von Bestrahlung und systemischer Therapie

Antiangiogenetische Systemtherapeutika sowie die neuen Möglichkeiten in der Bestrahlung bieten zahlreiche neue Therapieansätze.

Die Kombination der beiden Möglichkeiten könnte synergistische Effekte haben, die zu vermehrter Zerstörung von Tumorzellen, aber auch zu vermehrten Schäden an gesundem Gewebe führen:

Vermehrte unreife Endothelzellen und ein hoher interstitieller Druck aufgrund strukturell und funktionell abnormer Gefäße sind Folge der unkontrollierten Vaskularisation eines Tumors. Mehrere neuere Studien zeigen, dass antiangiogenetisch wirksame Präparate paradoxerweise zu vorübergehend verstärkter Oxygenierung des Tumors führen, indem unreife Endothelzellen zerstört werden und Perizyten angelockt werden. Dadurch wird weniger Sauerstoff verbraucht und die Permeabilität der Gefäße erhöht bzw. der interstitielle Druck verringert. Alles in allem wirkt der so „gewonnene“ Sauerstoff wieder als Radiosensitizer, der Effekt der Bestrahlung wird verstärkt. (17) Man spricht auch vom „vascular normalization window“. (14)

Die aktuelle Datenlage lässt vermuten, dass die gleichzeitige Bestrahlung und systemische Therapie mit Multikinaseinhibitoren synergistische Effekte bei gleichbleibender Toxizität erzielt. (14)

Fünf Berichte über insgesamt 7 Patienten konventioneller Bestrahlung und gleichzeitiger Targeted Therapie zeigten 2 partial responses (PR) und eine complete response (CR) von Knochenmetastasen sowie eine CR einer Hautmetastase und PR bei zwei Patienten mit Lokalrezidiv bzw. einer Lymphknotenmetastase. Lediglich die Patienten mit Lokalrezidiv klagten über leichte Übelkeit. Auch in größeren Fallgruppen mit Kombinationstherapie kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. (14)

## 1.7 Fragestellung

Der Stellenwert der Kombination von systemischer Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und hypofraktionierter Strahlentherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom sollte evaluiert werden. Retrospektiv sollte anhand von Patienten die im Zeitraum von April 2007 bis Januar 2013 behandelt wurden der Einfluss folgender Faktoren auf das Therapieergebnis untersucht werden:

- ECOG-Status
- MSKCC-Risikoscore
- Alter
- Geschlecht
- Art der systemischen Therapie
- Primäre Nephrektomie
- Primäre Metastasierung
- Art der bestrahlten Metastase
- Lymphknoten-Status
- Tumor-Histologie
- Histologisches Grading

Dabei wird in zwei Vergleichsgruppen der Einfluss der hypofraktionierten und normofraktionierten Bestrahlung mit zeitgleicher systemischer Therapie auf das Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom gegen Patienten mit alleiniger Bestrahlung ohne weitere Therapieansätze untersucht. Das Outcome wird mittels des Overall-Survivals, des lokalen Bestrahlungsergebnisses, des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur Progression bewertet. Zudem werden die Unterschiede in den zwei Gruppen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der Therapien untersucht.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung und statistische Analyse

Aus 4.235 konsekutiven Patienten der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Großhadern wurden im Zeitraum von April 2007 bis Januar 2013 97 Patienten mit Nierenzellkarzinom ausgewählt. Davon erhielten 83 eine hypofraktionierte Bestrahlung. Die Indikation zur Bestrahlung war immer durch symptomatische, i. e. meist schmerzhaft oder frakturgefährdete Metastasen, bzw. einen lokalen Progress des Nierentumors oder einen Progress der Metastasen ohne weitere Therapieoption gegeben.

Sämtliche benötigten Daten wurden retrospektiv den Akten der Patienten entnommen und ergänzt.

Es wurden allgemeine Daten zur Erkrankung erhoben, wie Alter, Datum der Erstdiagnose, Histologie des Nierentumors und TNM-Stadium sowie das histologische Grading, Karnofsky-Index bzw. ECOG Status, Vortherapien und Todesdatum.

Ferner wurden Informationen zur Therapie, Art, Dauer und Dosis der medikamentösen Therapie während der Bestrahlung sowie Dauer, Fraktionen, Einzeldosis und Gesamtdosis der Bestrahlung erfasst, ebenso wie der jeweilige Behandlungszeitraum.

Dazu kamen die Erhebung der akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung und der systemischen Therapie nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 des National Cancer Institute (NCI) (20) sowie der Todesursache.

Das Ergebnis der Bestrahlung wurde 6-8 Wochen nach der Bestrahlung, anschließend im Durchschnitt alle 2 Monate mittels klinischer Untersuchung und CT-Untersuchungen erhoben. Diese wurden nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien) (21) beurteilt und das beste erreichte Ergebnis in die Auswertung aufgenommen. Eine Größenzunahme des größten Durchmessers um >30% wurde als progressive disease (PD) gewertet, eine Größenabnahme um mindestens 20% als partial remission (PR). Lag die Größenänderung unter 30%, wurde dies als stable disease (SD) gewertet. Da der Spielraum zwischen PR und SD relativ groß ist, wurde für eine Größenabnahme zwischen 10 und 30% minor

response (MR) gegeben, um eine differenziertere Bewertung des Behandlungsergebnisses und eine Erfassung auch kleiner Verbesserungen zu ermöglichen. Konnte die Metastase nicht mehr nachgewiesen werden, wurde das mit complete response (CR) bewertet.

Konnte aufgrund fehlender CT-Untersuchungen oder Artefakten das Ergebnis nicht beurteilt werden, wurde not evaluable (NE) angegeben.

Das Datum der systemischen und der lokalen Progression wurde erfasst.

Die statistischen Auswertungen wurden mittels SPSS 21 von IBM durchgeführt. Deskriptive Statistik und Kreuztabellen sowie der Chi-Quadrat bzw. Fisher-Exact-Test für kategoriale Daten und der Man-Whitney-U-Test für metrische Daten wurden für die Beschreibung und den Vergleich der Patientengruppen eingesetzt. Mögliche Einflussfaktoren wurden in ihrer Abhängigkeit mittels multivariater Analysen (Cox Regression) untersucht. Die Überlebenszeit sowie die Zeit zur Progression und das progressionsfreie Überleben wurden mittels der Kaplan Meier Methode und dem Log Rank Test zur Darstellung gebracht und unter verschiedenen Gesichtspunkten auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

## **2.2 Patientenkollektiv**

Aus den 4.235 konsekutiven Patienten mit Nierenzellkarzinom, die sich im Klinikum Großhadern im Zeitraum von April 2007 bis Januar 2013 behandeln ließen, wurden 83 von 97 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit einer hypofraktionierten Bestrahlung behandelt. Bestrahlungsindikationen waren bei allen Patienten symptomatische Metastasen, Frakturgefährdung oder Krankheitsprogress. Parallel dazu wurde die systemische Therapie konsequent auch während der Bestrahlung weitergeführt.

Die restlichen 14 der 97 selektierten Patienten erhielten eine normofraktionierte Bestrahlung mit den gleichen Indikationen und ebenfalls gleichzeitiger systemischer Therapie und sollen hier als Vergleichsgruppe dienen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Gesamtkollektiv

Die Angaben zu Geschlecht, Alter, MSKCC, primärer Metastasierung und primärer Nephrektomie sowie Histologie beziehen sich im Folgenden auf die Patientenzahl, nicht auf die Anzahl der Bestrahlungen.

Bei 97 Patienten, davon 67 Männer und 30 Frauen, wurden insgesamt 189 verschiedene Metastasen bestrahlt.

Das mittlere Alter betrug 64,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,9 (Range 26,7 – 86,1 Jahre, Standardfehler des Mittelwertes (SEM) 1,2)

Die mediane Bestrahlungsdosis lag im Gesamtkollektiv bei 5 Gy pro Einzelfraktion (Range 2-12 Gy; Standardabweichung 1,2; SEM 0,1). Die Patienten erhielten im Median 9 Fraktionen pro Metastase (Range 3-23; Standardabweichung 2,4; SEM 0,2) und somit eine mediane Gesamtdosis von 40 Gy (Range 25-50 Gy; Standardabweichung 5,6; SEM 0,6).

Die Bestrahlung wurde als hypofraktionierte konventionelle Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger und 6 MV Photonen durchgeführt.

Von 189 Bestrahlungen wurden 33% (n=63) mit Sunitinib, 27% (n=51) mit Sorafenib, 8,5% (n=16) mit Pazopanib, 11% (n=20) mit Temsirolimus, 10% (n=19) mit Everolimus und 1,6% (n=3) mit Axitinib als synchroner Systemtherapie durchgeführt.

Die durchschnittliche Dosierung betrug 50 mg/d bei Sunitinib, bei Sorafenib 1133 mg/d und 800 mg/d bei Pazopanib. Von Everolimus wurden jeweils 10 mg und von Temsirolimus 25 mg pro Tag gegeben. Axitinib wurde in der empfohlenen Dosierung von 10 mg pro Tag verabreicht.

Die mediane systemische Therapiedauer betrug 26 Wochen (Range 2-202 Wochen; Standardabweichung 41,7; SEM 5,0)

Von den 97 eingeschlossenen Patienten wurden 26% (n=25) als „low risk“ nach dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – Score (MSKCC 2004) eingestuft. 42% (n=41) gehörten demnach der mittleren Risikogruppe an und 18% (n=17) der hohen. Von 97 Patienten wurden 76% (n=74) primär nephrektomiert, bei 6,1% (n=6) fehlten die entsprechenden Angaben. 41% (n=40) der Patienten waren primär metastasiert. 35 % der 97 Patienten (n=34) hatten mindestens eine Metastasenlokalisation, wie pulmonal, hepatisch, in die Nebenniere oder im lymphatischen Gewebe. Bei 21% (n=20) hatte der Primärtumor in zwei, bei 22% (n=21) in drei und bei 20% (n=19) in mehr als 4 verschiedenen Organsystemen Metastasen gebildet.

Das „konventionelle“, klarzellige Nierenzellkarzinoms auch in diesem Patientenkollektiv mit 64% (n=62) am stärksten vertreten. Mit 14% (n=14) ist die zweitgrößte Gruppe die mit Patienten mit papillärem RCC Typ 2, gefolgt vom sarkomatoiden RCC mit 9,3% (n=9). Das Ducuts-Bellini-Karzinom und das chromophobe RCC waren mit jeweils 2,1% (n=2) vertreten.

Der Performance Status wurde nach der Eastern Cooperative Oncology Group Scoring Scale (ECOG) eingeteilt. (Tabelle 3 (7)) Bei 45% (n=85) der Bestrahlungen war der ECOG 1, bei 31% (n=58) 0. Lediglich 16% (n=31) der Bestrahlungen wurden bei einem ECOG von 2 durchgeführt.

Von den insgesamt 189 Fällen wurden 114 (60,3%) vor der kombinierten Bestrahlung mit einem TKI vorbehandelt. Davon waren 101 Fälle (62,7%) in der hypofraktionierten Gruppe und 13 (46,4%) in der normofraktionierten.

Weitere Vortherapien bestanden bei 15 Fällen (7,9%) aus sowohl einer Immuntherapie als auch einer Therapie mit TKI in jeweils 5 Fällen (2,6%) wurde vor der Radiochemotherapie nur mit einer Immuntherapie bzw. konventionellen Chemotherapie ein Therapieversuch unternommen. Einen mTOR-Inhibitor als Vortherapie gab es in insgesamt 5 Fällen (2,6%). Sowohl einen TKI als auch einen mTOR-Inhibitor als Vortherapie gab es in 12 Fällen (6,3%)

Keine systemische Vortherapie konnte bei insgesamt 33 Fällen eruiert werden (17,4%). Hierbei konnte bei 18 Fällen nur eine oder mehrere OPs (Tumornephrektomie, Metastasenresektion etc.) als Vortherapie erhoben werden. 10 Fälle (5,3%) erhielten primär eine kombinierte Strahlen- und Systemtherapie, bei 5 Fällen (2,6%) wurde keine weitere Angabe zu Vortherapien gemacht.

<b>Vortherapie</b>	<b>Alle [n (%)]</b>	<b>Hypofraktioniert [n (%)]</b>	<b>Normofraktioniert [n (%)]</b>
Chemo	5 (2,6)	5 (3,1)	0
Immun	5 (2,6)	2 (1,2)	3 (10,7)
Immun+TKI	15 (7,9)	13 (8,1)	2 (7,1)
TKI	114 (60,3)	101 (62,7)	13 (46,4)
mTOR-I	5 (2,6)	4 (2,5)	1 (3,6)
TKI+mTOR-I	12 (6,3)	9 (5,6)	3 (10,7)
OP	18 (9,5)	13 (8,1)	5 (17,9)
RT+syst.Th. prim.	10 (5,3)	9 (5,6)	1 (3,6)
k.A.	5 (2,6)	5 (3,1)	0

Tabelle 5: Vortherapien; Chemo: Chemotherapie; Immun: Immuntherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren; m-TOR-I: mTOR-Inhibitoren; OP: Operation; RT+syst.Th. prim.: primäre Strahlentherapie mit synchroner Systemtherapie

### 3.1.2 Hypofraktionierte Gruppe

Die größte Gruppe wird von den Patienten gebildet, die eine hypofraktionierte Bestrahlung erhielten. Dies war bei 83 Patienten der Fall, bei denen insgesamt 161 verschiedene Metastasen bestrahlt wurden (Fälle).

Die Angaben zu Geschlecht, Alter, MSKCC, primärer Metastasierung und primärer Nephrektomie sowie Histologie beziehen sich im Folgenden auf die Patientenzahl nicht auf die Anzahl der Bestrahlungen.

68,7% (n=57) der Patienten waren männlich, 31,3% (n=26) weiblich, das durchschnittliche Alter lag bei 63,4 Jahren (Range 26,7 - 86,1 Jahre; Standardabweichung 12,3; SEM 1,3)

ECOG Performance Status war bei allen Patienten nicht größer als 2: bei der Mehrzahl (47,1%, n=72) war der ECOG Status 1, bei 34% (n=52) 0 und nur bei 19% (n=29) 2.

82,4% der Fälle (n=61) hatten einen MSKCC Score von niedrig bis mittel (niedrig 31,1% (n=23), mittel 51,4%(n=38)). 17,6% (n=13) waren in der Hochrisikogruppe.

In 38,8% der Fälle (n=31) war nur ein Organ von metastatischen Läsionen befallen, also z. B. Lymphknoten, Knochen, Nebenniere oder Gehirn. Bei 22,5% (n=18) gab es 2 betroffenen Organe und bei 38,8% (n=31) mehr als 3.

Bei 119 Bestrahlungen war die begleitende systemische Therapie aus der Gruppe der Multikinase-Inhibitoren: 59 x wurde Sunitinib in einer Dosierung von durchschnittlich 50 mg/d gegeben, 41 x Sorafenib (400-1600 mg/d). Es gab 16 Fälle mit Pazopanib als systemischer Therapie in einer Dosierung von 800 mg/d und 3 mit Axitinib in der empfohlenen Dosierung von 10 mg/d. Bei 35 Bestrahlungen kam ein mTOR-Inhibitor zum Einsatz (16 x Temsirolimus und 19 x Everolimus).

In der hypofraktionierten Gruppe lag die Therapiedauer der systemischen Therapie im Median bei 27 Wochen (Range 2 – 202 Wochen; Standardabweichung 42,8; SEM 5,5).

Die systemische Therapie war meistens (42%, n=63) die Erstlinientherapie. 32% der Fälle (n=48) waren eine Zweitlinientherapie und 16,7% bzw. 9,3% eine Dritt- und Viertlinientherapie (n=25 bzw. 14).

Soweit feststellbar wurde in 5 Fällen (3,1%) eine konventionelle Chemotherapie als Vortherapie gegeben und bei n=2 Fällen (2,1%) eine Immuntherapie. 13 mal (8,1%) wurde sowohl eine Immun- als auch eine Chemotherapie gegeben. 101 Fälle (62,7%) erhielten einen TKI, 4 (2,5%) einen mTOR-Inhibitor und 9 Fälle (5,6%) sowohl einen TKI als auch einen mTOR-Inhibitor als Vortherapie. Bei 13 Fällen (8,1%) konnte lediglich eine oder mehrere OPs als Vortherapie festgestellt werden, 9 Fälle (5,6%) erhielten soweit feststellbar primär die mit einem TKI kombinierte Strahlentherapie, in 5 Fällen (3,1%) wurden zur Vortherapie keine weiteren Angaben gemacht.

Die Bestrahlung wurde median in 8 Fraktionen (Range 3-10; Standardabweichung 1,3; SEM 0,1) mit einer medianen Einzeldosis von 5 Gy (Range 5-12 Gy; Standardabweichung 0,9; SEM 0,1) durchgeführt. Die mediane Gesamtdosis betrug somit 40 Gy (Range 25-50 Gy; Standardabweichung 5,4; SEM 0,6). 36% (n=58) der bestrahlten Metastasen waren ossäre Metastasen und 64% (n=103) andere Metastasenlokalisationen, davon u.a. 19,9% (n=32) Lymphknotenmetastasen, 28% (n=45) Weichteil- und 6,2% (n=10) pulmonale Metastasen.

### 3.1.3 Normofraktionierte Gruppe

Die Vergleichsgruppe wurde von der Patientengruppe gebildet, die eine normofraktionierte Bestrahlung mit synchroner Systemtherapie erhielt.

Die Angaben zu Geschlecht, Alter, MSKCC, primärer Metastasierung und primärer Nephrektomie sowie Histologie beziehen sich im Folgenden auf die Patientenzahl nicht auf die Anzahl der Bestrahlungen.

Bei 14 Patienten wurden 28 verschiedene Metastasen bestrahlt. 71,4% (n=10) der Patienten waren männlich, 28,6% (n=4) weiblich mit einem mittleren Alter von 68,7 Jahren (Range 55,6 – 79,8 Jahre). Auch hier hatte keiner einen ECOG Status >2. 59,1% (n=13) hatten einen Performance Status von 1, 27,3% (n=6) von 0 und 13,6% (n=3) von 2.

Die Verteilung auf die Risikogruppen zeigte eine Mehrheit in der Hochrisikogruppe mit 44% (n=4). In der Niedrigrisikogruppe waren 22% (n=2) und in der mittleren Gruppe 33% (n=3) der Patienten.

Bei 21,4% der Fälle (n=3) war nur ein Organ von Metastasen betroffen, bei 14,3% (n=2) waren es 2. Bei ebenfalls 21,4% der Fälle (n=3) hatte der Tumor in mehr als 3 verschiedenen Organen Filiae gebildet.

Die am häufigsten eingesetzte Therapie parallel zur Bestrahlung war auch hier die mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs): Von insgesamt 85,7% erhielten 50% (n=14) den TKI Sunitinib, 35,7% (n=10) Sorafenib. In der normofraktionierten Gruppe gab es keine Bestrahlung mit Pazopanib oder Axitinib als systemische Therapie. In 14,3% der Fälle (n=4) wurde Temsirolimus gegeben.

Die mediane Therapiedauer mit der entsprechenden Substanz lag in der normofraktionierten Gruppe bei 25 Wochen (Range 5 – 103 Wochen; Standardabweichung 33,9; SEM 12,0).

In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde der TKI als Erst- oder Zweitlinientherapie gegeben (41,7%, n=10 (first) bzw. 50%, n=12 (second)). Zwei Therapien waren Viertlinientherapien.

Konkret konnte bei 3 Fällen (10,7%) eine Immuntherapie als Vortherapie festgestellt werden, n=13 (46,4%) erhielten nur einen TKI. 2 Fälle (7,1%) bekamen einen TKI und eine Immuntherapie, 3 (10,7%) einen TKI und einen mTOR-Inhibitor als Vortherapie. Bei 5 Fällen (17,9%) konnte retrospektiv nur eine oder mehrere OPs als

Vortherapie erhoben werden, einmal wurde die Strahlentherapie in Kombination mit einem TKI als primäre Therapie gegeben.

Die Bestrahlung wurde bis zu einer medianen Gesamtdosis von 36 Gy (Range 30-46; Standardabweichung 4,4; SEM 1,2) durchgeführt. Sie wurde auf median 13 Fraktionen (Range 10 – 23 Fraktionen; Standardabweichung 3,2; SEM 0,9) mit jeweils einer medianen Einzeldosis von 3 Gy (Range 2 - 3 Gy; Standardabweichung 0,3; SEM 0,1) aufgeteilt.

Es wurden 92,9% (n=26) ossäre Metastasen und nur 7,1% (n=2) andere Metastasenlokalisationen bestrahlt, dabei wurde jeweils eine Lymphknoten- bzw. eine Weichteilmetastase bestrahlt.

### **3.1.4 Patienten mit Sunitinib als systemische Therapie**

Betrachtet man das Gesamtkollektiv bezüglich der Systemtherapien, so erkennt man, dass die Patienten, die Sunitinib als systemische Therapie zeitgleich zur RT bekommen haben die größte Untergruppe bilden.

Die Angaben zu Geschlecht, Alter, MSKCC, primärer Metastasierung und primärer Nephrektomie sowie Histologie beziehen sich im Folgenden auf die Patientenzahl nicht auf die Anzahl der Bestrahlungen.

In insgesamt 73 Fällen erhielten die Patienten die Bestrahlung in Kombination mit dem TKI Sunitinib. Davon waren 59 (80,8%) in der hypofraktionierten und 14 (19,2%) in der normofraktionierten Gruppe. 29 Patienten waren männlich (65,9%), 15 (34,1%) weiblich. Das mittlere Alter lag hier bei 64,6 Jahren (Range 26,7-84,3; SEM 1,9; Standardabweichung 12,6). 22 der behandelten Patienten hatten bei Therapiebeginn einen ECOG-Score von 0 (32,8%), 29 (43,3%) einen ECOG von 1. Nur 16 Patienten hatten einen ECOG von 2 (23,9%). Von den Patienten, die eine kombinierte Strahlen- und Systemtherapie erhielten wurden 8 (20,5%) in die high risk Gruppe des MSKCC-Score eingeteilt. 14 Patienten (35,9%) waren in der low risk- und 17 (43,6%) in der high risk Gruppe. Bei den meisten Patienten der Sunitinib-Gruppe wurde der Tumor histologisch dem klarzelligen Nierenzellkarzinom zugeordnet (n=30, 73,2%), bei 11 Patienten einem anderen histologischen Subtyp (26,8%). Der überwiegende Teil wurde primär nephrektomiert (n=37; 88,1%), 5 Patienten wurden nicht primär nephrektomiert (11,9%). Etwa die Hälfte der Patienten war bei Diagnosestellung

bereits metastasiert (n=20, 45,5%), bei 24 Patienten traten Metastasen erst im Verlauf auf (54,5%). Bei 26 Fällen (36,6%) war nur ein Organ von der Erkrankung betroffen, bei 10 Fällen (14,1%) zwei. 19 Fälle (26,8%) hatten Filiae in 3 und 16 Fälle (22,5%) in mehr als 4 Organen. Es wurden 31 ossäre (42,5%) Metastasen bestrahlt und 42 andere Metastasenlokalisationen (57,5%).

Die Therapiedauer mit Sunitinib lag bei median 30 Wochen (Range 2-202 Wochen, SEM 6,6, Standardabweichung 48,5).

Die mediane Bestrahlungsdosis lag bei 5 Gy pro Einzelfraktion (Range 2,5-12 Gy; Standardabweichung 1,4; SEM 0,2). Die Patienten erhielten im Median 9 Fraktionen pro Metastase (Range 2-14; Standardabweichung 2,3; SEM 0,3) und somit eine mediane Gesamtdosis von 40 Gy (Range 20-50 Gy; Standardabweichung 5,4; SEM 0,6).

Das mittlere Alter lag in der hypofraktionierten Gruppe bei 63,7 Jahren (Range 26,7-84,3 Jahre, SEM 2,1, Standardabweichung 12,98), in der normofraktionierten Gruppe im Mittel bei 69,4 Jahren (Range 55,6-79,8 Jahre, SEM 3,5, Standardabweichung 9,3). In der hypofraktionierten Gruppe waren 24 Männer (64,9%) und 13 Frauen (35,1%), bei der normofraktionierten Gruppe 5 Männer (71,4%) und 2 Frauen (28,6%). 23 von 56 Patienten (41,1%) der hypofraktionierten Gruppe hatten bei Therapiebeginn einen ECOG Score von 1, 20 (35,7%) eine ECOG Score von 0. 13 Patienten (23,2%) hatten mit einem ECOG von 2 einen schlechteren Performancestatus. In der normofraktionierten Gruppe hatten 2 Patienten (18,2%) einen ECOG von 1, 6 einen ECOG von 1 (54,5%) und 3 Patienten einen ECOG von 3 (27,3%).

In der hypofraktionierten Gruppe wurde die Mehrheit der Patienten in die intermediate risk Gruppe des MSKCC Scores eingeordnet (n=17, 48,6%), 13 Patienten waren in der low risk Gruppe (37,1%). Nur 5 Patienten (14,3%) waren in der Gruppe „high risk“. In der normofraktionierten Gruppe dagegen waren 3 von den 4 Patienten, bei denen die entsprechenden Daten vorlagen, in der höchsten Risikogruppe (75%) und nur einer (25%) in der low risk Gruppe.

Bei der histologischen Begutachtung wurden in der hypofraktionierten Gruppe 26 klarzellige Nierenzellkarzinome festgestellt (72,2%), in der normofraktionierten Gruppe waren es 4 (80%), wobei nur bei 5 Patienten die entsprechenden Daten vorhanden waren. Bei der hypofraktionierten Gruppe waren weitere 10 Tumore mit

einem anderen histologischen Subtyp vorhanden (27,8%). Die Patienten der hypofraktionierten Gruppe mit Sunitinib als systemische Therapie wurden meist primär nephrektomiert (n=31, 88,6%), ebenso die Patienten der normofraktionierten Gruppe (n=6, 85,7%). 21 Patienten der hypofraktionierten Gruppe waren nicht primär metastasiert (56,8%), in der normofraktionierten Gruppe waren es 3 (42,9%). In 23 Fällen der hypofraktionierten Gruppe hatte die Grunderkrankung nur in ein Organ metastasiert (40,4%), bei 8 hatte sie sich schon auf zwei Organe ausgebreitet (14%). 11 Fälle hatten Metastasen in 3 Organen (19,3%), 15 Fälle in mehr als 4 (26,3%). In der normofraktionierten Gruppe hatte nur ein Fall Metastasen in mehr als 4 Organen (87,1%), 8 Fälle wiesen Filia in 3 Organen auf (57,1%) und 2 in 2 Organen (14,3%), bei 3 Fällen waren nur in einem Organ Metastasen vorhanden (21,4%). Die mediane Therapiedauer mit Sunitinib betrug in der hypofraktionierten Gruppe 31 Wochen (Range 2-202 Wochen; Standardabweichung 50,9; SEM 7,4), in der normofraktionierten Gruppe 24 Wochen (Range 15-26 Wochen; Standardabweichung 4,9; SEM 1,8). Es wurden in der hypofraktionierten Gruppe 17 (28,8%) ossäre Metastasen und 42 (71,2%) andere Metastasen bestrahlt. In der normofraktionierten Gruppe waren alle bestrahlten Metastasen Knochenmetastasen (n=14). Die mediane Bestrahlungsdosis lag in der hypofraktionierten Gruppe bei 5 Gy pro Einzelfraktion (Range 5-12 Gy; Standardabweichung 1,1; SEM 0,1), in der normofraktionierten Gruppe dagegen bei median 3 Gy (Range 2,5-3; Standardabweichung 0,2; SEM 0,1). Die Patienten der hypofraktionierten Gruppe erhielten im Median 8 Fraktionen pro Metastase (Range 2-10; Standardabweichung 1,3; SEM 0,2) und somit eine mediane Gesamtdosis von 40 Gy (Range 20-50 Gy; Standardabweichung 5,4; SEM 0,7). In der normofraktionierten Gruppe waren es hingegen median 13 Fraktionen pro Metastase (Range 10-14; Standardabweichung 1,4; SEM 0,4) und eine mediane Gesamtdosis von 35,3 Gy (Range 30-39 Gy; Standardabweichung 3,1; SEM 0,8).

### 3.1.5 Zusammenfassung deskriptive Statistik

	hypofraktioniert [n(%)]	normofraktioniert [n(%)]	Summe
Anzahl Patienten	83 (85,6)	14 (14,4)	97
Anzahl Fälle	161 (85,2)	28 (14,8)	189
			<b>Signifikanz (2-seitig)</b>
<b>Geschlecht</b>			
m	57 (68,7)	10 (71,4)	1,000
w	26 (31,3)	4 (28,6)	
<b>Alter</b>			
Mittelwert	63,4	68,7	
Range	26,7 – 86,1	55,6 – 79,8	

Tabelle 6: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs, Teil 1; m: Männer; w: Frauen

	hypofraktioniert [n(%)]	normofraktioniert [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
<b>ECOG</b>			
0	52 (34)	6 (27,3)	0,623
1	72 (47,1)	13 (59,1)	
2	29 (19)	3 (13,6)	
<b>MSKCC</b>			
low	23 (31,1)	2 (22,2)	0,367
intermediate	38 (51,4)	3 (33,3)	
high	13 (17,6)	4 (44,4)	
<b>primär metastasiert</b>	35 (42,2)	5 (35,7)	0,773
<b>primär nephrektomiert</b>	62 (80,5)	12 (85,7)	1,000
<b>Organe mit metastastischen Läsionen</b>			
1	31 (38,8)	3 (21,4)	0,238
2	18 (22,5)	2 (14,3)	
3	15 (18,8)	6 (42,9)	
>=4	16 (20,0)	3 (21,4)	

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs, Teil 2; ECOG: Eastern cooperative oncology group scoring scale; MSKCC: Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Risikoscore

	hypofraktioniert [n(%)]	normofraktioniert [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
<b>Grading</b>			
1	2 (1,6)	3 (14,3)	0,049
2	55 (44)	7 (33,3)	
3	62 (49,6)	11 (52,4)	
4	6 (4,8)	0	
<b>Lymphknotenstatus</b>			
0	42 (56)	7 (87,5)	0,191
1	18 (24)	0	
2	15 (20)	1 (12,5)	
<b>Histologie</b>			
klarzellig	53 (63,9)	9 (64,3)	0,876
chromophob	2 (2,4)	0	
sarkomatoid	7 (8,4)	2 (14,3)	
papillär	13 (15,6)	1 (7,1)	
Ductus bellini	2 (2,4)	0	
nccRCC	1 (1,2)	0	

Tabelle 8: Tumorcharakteristika; nccRCC: nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom

	hypofraktioniert [n(%)]	normofraktioniert [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
<b>Bestrahlung (Median+Range)</b>			
Dosis pro Fraktion	5 (5-12)	3 (2-3)	0,000
Fraktionen	8 (2-10)	13 (9-23)	0,000
Gesamtdosis	40 (20-50)	36 (30-46)	0,000
<b>Bestrahlte Metastasen</b>			
ossär	58 (36)	26 (92,9)	0,000
andere	103 (64)	2 (7,1)	
<b>Therapiedauer RT (Tage)</b>			
Mittelwert	19,98	22	0,017
Range	2-79	8-34	

Tabelle 9: Charakteristika der Strahlentherapie; RT: Radiotherapie

	hypofraktioniert [n(%)]	normofraktioniert [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
<b>Sytemische Therapie</b>			
Sunitinib	59 (38,3)	14 (50)	0,089
Sorafenib	41 (26,6)	10 (35,7)	
Pazopanib	16 (10,4)	0	
Temsirolimus	16 (10,4)	4 (14,3)	
Everolimus	19 (12,3)	0	
Axitinib	3 (1,9)	0	
<b>Line</b>			
1	63 (42)	10 (41,7)	0,076
2	48 (32)	12 (50)	
3	25 (16,7)	0	
4	14 (9,3)	2 (8,3)	
<b>Therapiedauer (Wochen)</b>			
Mittelwert	39,6	43,4	0,743
Range	2-202	5-103	
<b>Vorthherapie</b>			
Chemotherapie	5 (3,1)	0	0,075
Immuntherapie	2 (1,2)	3 (10,7)	
Immun+TKI	14 (8,7)	2 (7,1)	
TKI	57 (35,4)	6 (21,4)	
mTOR	1 (0,6)	0	
TKI+mTOR	7 (4,3)	3 (10,3)	
keine	75 (46,6)	14 (50)	

Tabelle 10: Charakteristika der systemischen Therapie; Immun: Immuntherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren; mTOR: mammalian target of Rapamycin-Inhibitoren

## 3.2 Over-all survival

### Vergleich der Gruppen

Die Patienten, die eine hypofraktionierte Bestrahlung erhielten, verstarben im Median nach 6 Monaten, d.h. um 2,1 Monate später als die Patienten der normofraktionierten Gruppe (Median 3,9 Monate, Range 0,6 - 16,6). ( $p = 0,01$ ) Die ein-Jahres-Überlebensrate (1JÜR) lag in der hypofraktionierten Gruppe bei 30,8%, nach 3 Jahren lebten dagegen nur noch 3,1% der Patienten (= drei-Jahres-Überlebensrate, 3JÜR). In der normofraktionierten Gruppe waren nach einem Jahr bereits 95,4% der Patienten verstorben, nach 3 Jahren alle.

Over-all Survival	Median	Range	Mittelwert	SEM	Standardab.
hypofraktioniert	6	0-54,5	9,4	0,7	9,4
normofraktioniert	3,9	0,6-16,6	4,5	0,7	3,7
Sig.	0,01				

Tabelle 11: Over-all survival [Monate]; SEM = standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz

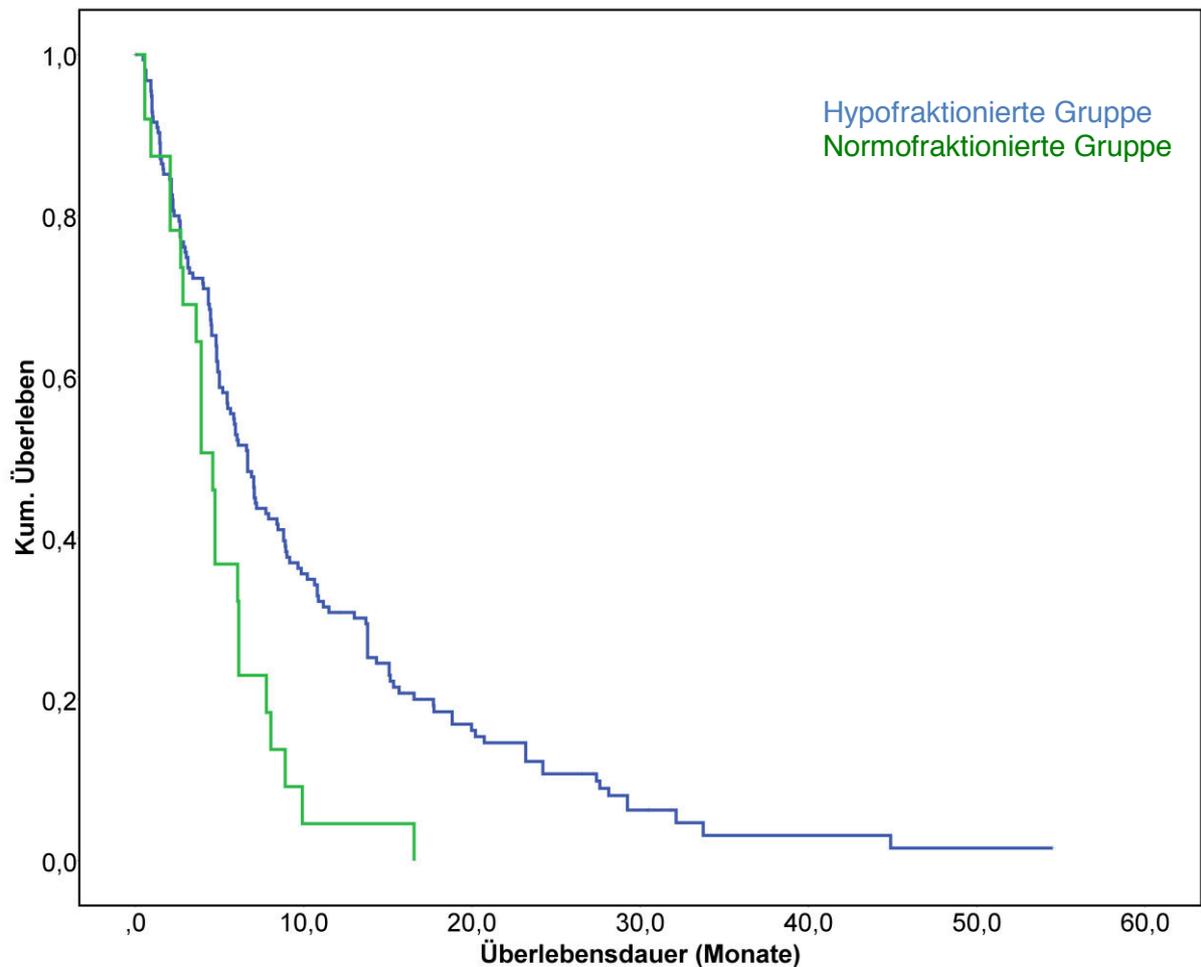


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in der hypofraktionierten Gruppe und in der normofraktionierten Gruppe

### Das OS in Abhängigkeit vom Alter

Den Quartilen entsprechend wurden 4 Altersgruppen gebildet: Altersgruppe 1 schließt die Patienten mit einem Alter von 26,7 bis 56,5 Jahren ein, Altersgruppe 2 die 56,6 bis 65,8 Jahre alten Patienten. In Altersgruppe 3 liegt das Alter bei 65,9 bis 71,2 Jahren und in Altersgruppe 4 bei 71,3 bis 86,6 Jahren.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Altersgruppen 3 und 4 zugunsten der hypofraktionierten Bestrahlung. ( $p = 0,02$  (3) bzw.  $p = 0,000002$  (4)) Das mediane Überleben (over-all survival, OS) betrug in der hypofraktionierten Gruppe 9,65 Monate (Altersgruppe 3) bzw. 8,9 Monate (Altersgruppe 4). In der normofraktionierten Gruppe lag das mediane Überleben in der Altersgruppe 3 bei 6,14 Monaten und in der Altersgruppe 4 bei 2,07 Monaten. In der Altersgruppen 1 lag der Überlebensvorteil bei den Patienten der normofraktionierten Gruppe, dieser war

jedoch nicht signifikant ( $p = 0,717$ ). In der zweiten Altersgruppe gab es keinen deutlichen Unterschied hinsichtlich des medianen Überlebens in den beiden Vergleichsgruppen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate war bei den Patienten der hypofraktionierten Gruppe in der Altersgruppe 3 mit 46,6% am höchsten, gefolgt von der Altersgruppe 4 mit 39,2%. Bei den jüngeren Patienten lebten dagegen nach einem Jahr nurmehr 25% (Gruppe 1) bzw. 14% (Gruppe 2). In der normofraktionierten Gruppe lebte von den jüngsten Patienten (Gruppe 1) nach einem Jahr noch die Hälfte, alle älteren Patienten waren nach einem Jahr bereits verstorben.

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>Altersgruppe 1 26,7-56,5 Jahre</b>					
hypofraktioniert	4,99	3,79 - 6,15	25,00 %	4,20 %	48
normofraktioniert	8,04	-	50,00 %	0 %	3
p-Wert (Log Rank)	0,717				
<b>Altersgruppe 2 56,6 - 65,8 Jahre</b>					
hypofraktioniert	4,5	2,69 - 6,3	14,00 %	0,00 %	37
normofraktioniert	3,61	2,08 - 5,13	0,00 %	0,00 %	6
p-Wert (Log Rank)	0,517				
<b>Altersgruppe 3 65,9 - 71,2 Jahre</b>					
hypofraktioniert	9,65	1,74 - 17,5	46,60 %	9,10 %	34
normofraktioniert	6,14	3,52 - 8,76	0,00 %	0,00 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,02				
<b>Altersgruppe 4 71,3 - 86,6 Jahre</b>					
hypofraktioniert	8,9	6,07 - 11,7	39,20 %	0,00 %	41
normofraktioniert	2,07	1,06 - 3,07	0,00 %	0,00 %	8
p-Wert (Log Rank)	0,000002				

Tabelle 12: Überleben in den Altersgruppen 1 – 4; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

### Das OS in Abhängigkeit vom ECOG-Performancestatus

In der hypofraktionierten Gruppe hatten die Patienten mit einem ECOG von 0 das beste mediane Überleben mit 8,47 Monaten (Konfidenzintervall (CI, KI) 4,9 - 12,1). War der ECOG  $\geq 1$ , sank das mediane Überleben auf 5,9 Monate (CI 4,5 - 7,4). Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des medianen Überlebens innerhalb der hypofraktionierten Gruppe. In der normofraktionierten Gruppe war das mediane Überleben bei Patienten mit einem ECOG - performance - status von  $\geq 1$  mit 4,7 Monaten (CI 2,5 - 6,95) am längsten. Das mediane Überleben der Patienten mit einem ECOG von 0 lag bei 2,7 Monaten (CI 1,6 - 3,8). Auch hier gab es keinen signifikanten Überlebensvorteil. Der Vergleich von hypofraktionierter und normofraktionierter Gruppe zeigt, dass bei einem ECOG von 0 der Überlebensvorteil der Patienten der hypofraktionierten Gruppe signifikant war ( $p = 0,001$ ).

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>ECOG 0</b>					
hypofraktioniert	8,47	4,88 - 12,06	35 %	0 %	52
normofraktioniert	2,69	1,59 - 3,79	0 %	0 %	6
p-Wert (Log Rank)	0,0010				
<b>ECOG 1+2</b>					
hypofraktioniert	5,94	4,49 - 7,39	30 %	6 %	101
normofraktioniert	4,73	2,5 - 6,95	8 %	0,00 %	13
p-Wert (Log Rank)	0,0930				

Tabelle 13: Überleben in den Gruppen ECOG = 0 und ECOG = 1 bzw. 2; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

### Das OS in Abhängigkeit vom MSKCC-Score

Patienten der low risk und intermediate risk Gruppe hatten in der hypofraktionierten Gruppe das längste mediane Überleben mit 7,1 Monaten (CI 5,5 - 8,6), welches deutlich besser war ( $p < 0,001$ ) als bei der high risk Gruppe mit 3,1 Monaten (CI 2,3-3,97).

In der normofraktionierten Gruppe hatten Patienten der niedrigen und mittleren Risikogruppe mit 3,9 Monaten (CI 3,6 - 4,2) ein kürzeres medianes Überleben als die Patienten der Hochrisikogruppe (4,7 Monate; CI 4,6 - 4,9). Hochrisikopatienten lebten median 6,1 Monate und die mit niedrigem Risiko 3,9 Monate. Die Patienten der hypofraktionierten Gruppe hatten in der low und intermediäre risk Gruppe ein deutlich besseres Überleben also die Patienten der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,024$ ). Bezüglich der high risk Gruppe lag der Überlebensvorteil bei den Patienten der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,469$ ).

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>MSKCC 1+2</b>					
hypofraktioniert	7,06	5,52 - 8,60	34,70 %	2,50 %	111
normofraktioniert	3,91	3,63 - 4,19	10 %	0 %	10
p-Wert (Log Rank)	0,0240				
<b>MSKCC 3</b>					
hypofraktioniert	3,12	2,2,6 - 3,97	0,00 %	0,00 %	29
normofraktioniert	4,73	4,56 - 4,90	0,00 %	0,00 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,4690				

Tabelle 14: Überleben in den Gruppen MSKCC low und intermediate (1+2) und MSKCC high (3); med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate;

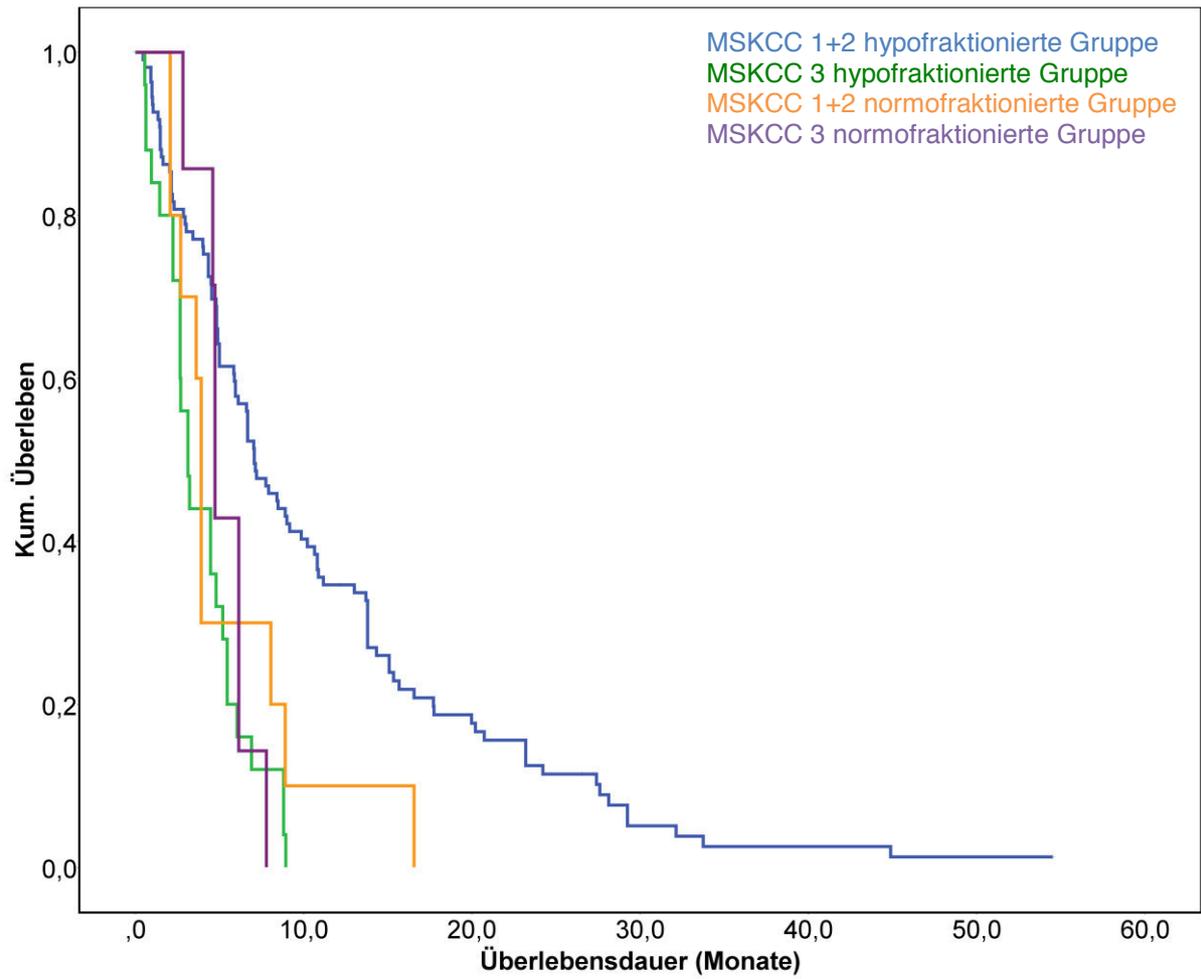


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in den Gruppen: MSKCC 1+2 hypofractionierte Gruppe und MSKCC 1+2 normofractionierte Gruppe sowie MSKCC 3 hypofractionierte Gruppe und MSKCC 3 normofractionierte Gruppe

### Das OS in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die männlichen Patienten in der hypofraktionierten Gruppe hatten ein signifikant besseres Überleben als die in der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,035$ ; Median in der hypofraktionierten Gruppe 6,1 Monate (Range 4,99-7,2), in der normofraktionierten Gruppe 4,7 Monate (Range CI 2,5 - 6,9)). Das Überleben der Frauen war in der hypofraktionierten Gruppe mit median 6,7 Monaten ebenfalls deutlich besser als in der normofraktionierten Gruppe mit median 3,9 Monaten ( $p = 0,036$ ). Zwischen Männern und Frauen ließ sich in keiner der beiden Gruppen ein bedeutender Unterschied hinsichtlich des Überlebens feststellen ( $p=0,209$  bzw. 0,969)

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>Männer</b>					
hypofraktioniert	6,1	4,99 - 7,22	28 %	2 %	118
normofraktioniert	4,73	2,54 - 6,91	8 %	0 %	16
p-Wert (Log Rank)	0,0350				
<b>Frauen</b>					
hypofraktioniert	6,66	3,37 - 9,96	37 %	5 %	43
normofraktioniert	3,91	0,64 - 7,17	0 %	0 %	9
p-Wert (Log Rank)	0,0360				

Tabelle 15: Überleben bei Männern und Frauen; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

### Das OS in Abhängigkeit von der Tumorphistologie

Die Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom der normofraktionierten Gruppe hatten einen Überlebensnachteil gegenüber den Patienten der hypofraktionierten Gruppe ( $p=0,100$ ): das mediane Überleben lag in der hypofraktionierten Gruppe bei 5,9 Monaten, in der normofraktionierten Gruppe bei 3,9.

Nach einem Jahr lebten in der hypofraktionierten Gruppe noch 33%, in der normofraktionierten Gruppe 7%. Nach 36 Monaten war es in der hypofraktionierten Gruppe nur noch 1%, in der normofraktionierten Gruppe dagegen noch 0%.

Das mediane Überleben war bei Patienten der hypofraktionierten Gruppe mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom mit 6,7 Monaten nicht signifikant länger als in der

normofraktionierten Gruppe ( $p=0,140$ ). Nach einem Jahr lebten in dieser Untergruppe noch 17% der Patienten in der hypofraktionierten Gruppe und 0% der Patienten in der normofraktionierten Gruppe.

Innerhalb der Gruppen gab es für die Patienten mit klarzelligem bzw. nicht-klarzelligem Karzinom jeweils keinen relevanten Überlebensvorteil ( $p= 0,911$  in der hypofraktionierten Gruppe,  $p=0,608$  in der normofraktionierten Gruppe). (s. Tabelle A3 im Anhang)

#### Das OS in Abhängigkeit von der primären Metastasierung

Bei der Gruppe der primär metastasierten Patienten gab es kein signifikant besseres Überleben in der hypofraktionierten Gruppe verglichen mit der normofraktionierten Gruppe ( $p=0,09$ ). Das mediane Überleben betrug in der hypofraktionierten Gruppe 5,2 Monate und in der normofraktionierten Gruppe 4,7 Monate. Nach einem Jahr lebten in der hypofraktionierten Gruppe nach 19% und in der normofraktionierten Gruppe 0%.

Patienten, die nicht primär metastasiert waren, hatten ein signifikant besseres Überleben in der hypofraktionierten Gruppe mit median 8,9 Monaten bzw. 3,9 Monaten in der normofraktionierten Gruppe. ( $p=0,002$ ). Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag in der hier hypofraktionierten Gruppe bei 39,7%, in der normofraktionierten Gruppe nur bei 7,1%.

Innerhalb der beiden Gruppen gab es in der hypofraktionierten Gruppe einen Überlebensvorteil zugunsten der nicht primär metastasierten Patienten ( $p=0,001$ ). In der normofraktionierten Gruppe war der Unterschied zwischen den Untergruppen nicht so stark ausgeprägt ( $p=0,497$ ).

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>primär metastasiert</b>					
hypofraktioniert	5,19	3,47 - 6,9	19,40 %	0,00 %	71
normofraktioniert	4,73	2,23 - 7,22	0,00 %	-	9
p-Wert (Log Rank)	0,0900				
<b>nicht primär metastasiert</b>					
hypofraktioniert	8,9	5,74 - 12,05	39,70 %	7,10 %	90
normofraktioniert	3,9	3,55 - 4,26	7,10 %	0,00 %	16
p-Wert (Log Rank)	0,0020				

Tabelle 16: Überleben in den Gruppen primär metastasiert und nicht primär metastasiert; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

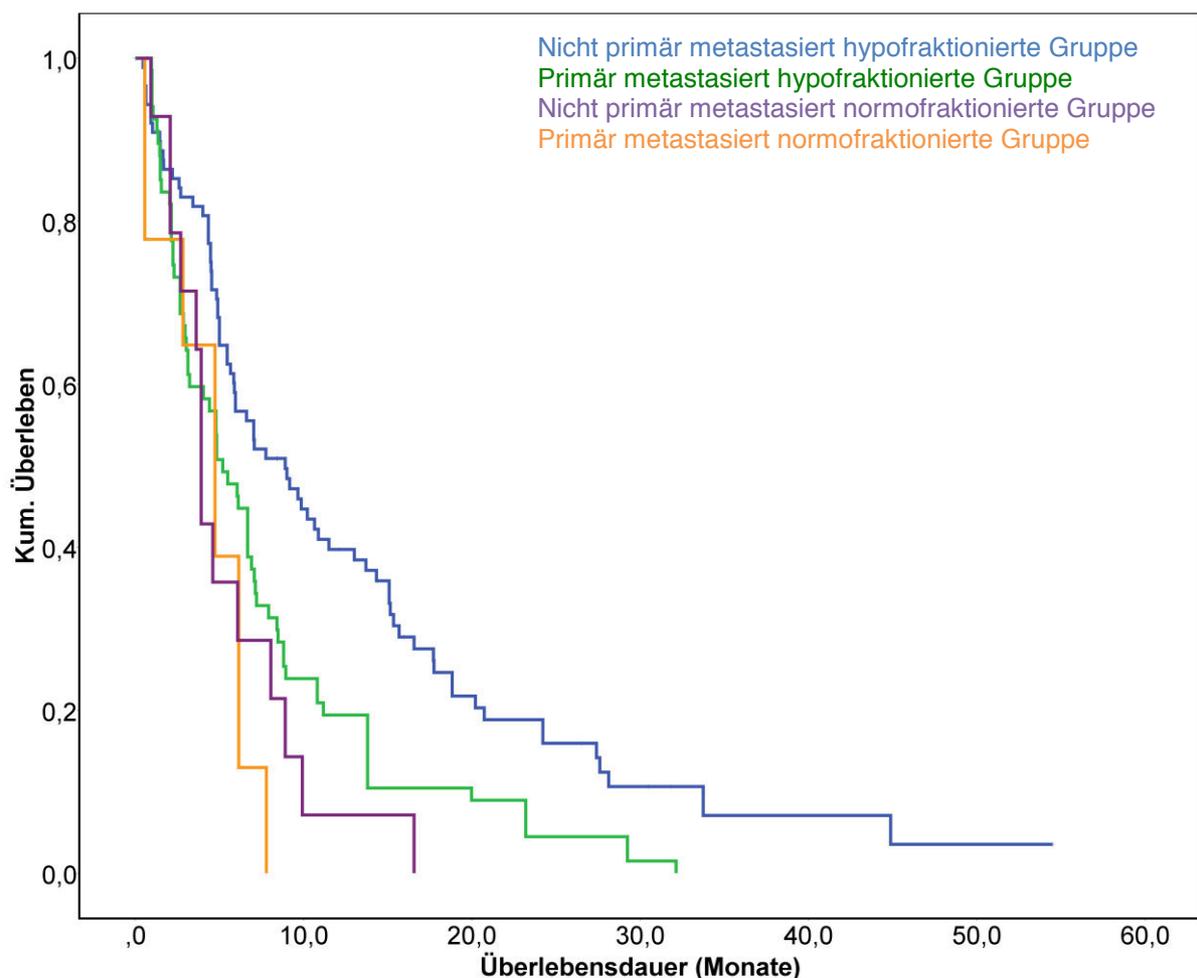


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in den Gruppen: nicht primär metastasiert hypofraktionierte Gruppe und normofraktionierte Gruppe sowie primär metastasiert hypofraktionierte Gruppe und normofraktionierte Gruppe

### Das OS in Abhängigkeit von der primären Nephrektomie

Die Patienten der hypofraktionierten Gruppe, die primär nephrektomiert wurden, zeigten ein signifikant besseres Überleben (OS) als die entsprechenden Patienten der normofraktionierten Gruppe ( $p=0,007$ ; medianes Überleben in der hypofraktionierten Gruppe 6,7 Monate, in der normofraktionierten Gruppe 4,6 Monate). Nach 12 Monaten lebten in der normofraktionierten Gruppe noch 5,3%, in der hypofraktionierten Gruppe dagegen noch 29,9%. Nach 36 Monaten waren es 0% in der normofraktionierten Gruppe und 4,0% in der hypofraktionierten Gruppe.

Bei den nicht primär nephrektomierten Patienten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen hypofraktionierter (Median 5,9 Monate) und normofraktionierter Gruppe (Median 0,6 Monate) bei  $p = 0,075$ .

Hier lebten nach 12 Monaten noch 33,3% der Patienten der hypofraktionierten Gruppe und 0% der Patienten in der normofraktionierten Gruppe. Nach 36 Monaten waren in beiden Gruppen alle Patienten verstorben.

Innerhalb jeweiligen Gruppe gab es weder in der normofraktionierten Gruppe noch in der hypofraktionierten Gruppe einen relevanten Überlebensvorteil für die Patienten, die primär nephrektomiert wurden ( $p=0,353$  (hypofraktionierte Gruppe) bzw.  $p=0,272$ ).

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>primär nephrektomiert</b>					
hypofraktioniert	6,66	4,96 - 8,37	29,90 %	4,00 %	124
normofraktioniert	4,6	3,8 - 5,39	5,30 %	0,00 %	22
p-Wert (Log Rank)	0,0070				
<b>nicht primär nephrektomiert</b>					
hypofraktioniert	5,88	3,4 - 8,35	33,30 %	0,00 %	30
normofraktioniert	0,55	-	0,00 %	0,00 %	3
p-Wert (Log Rank)	0,0750				

Tabelle 17: Überleben in den Gruppen primär bzw. nicht primär nephrektomiert; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

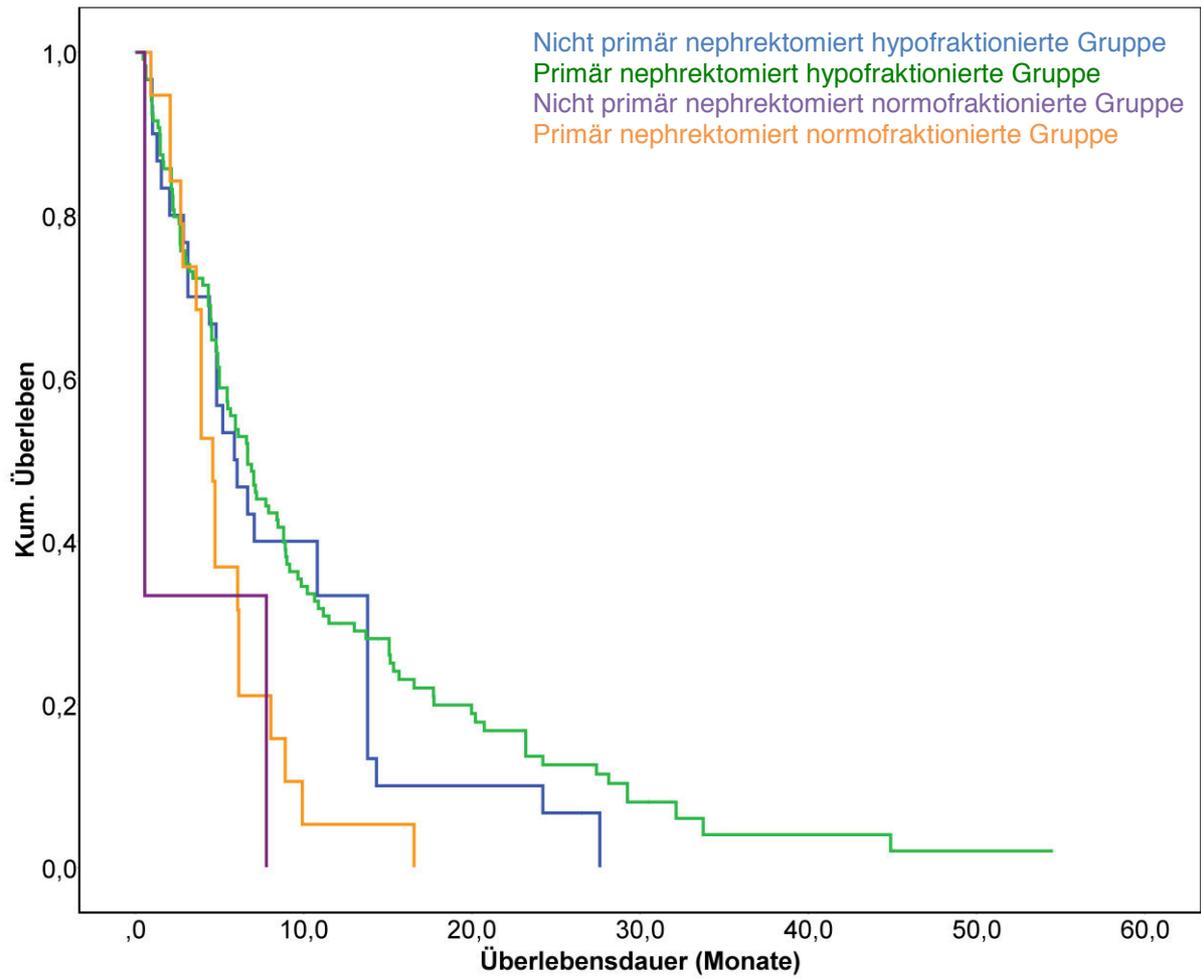


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in den Gruppen: primär nephrektomiert hypofraktionierte Gruppe und normofraktionierte Gruppe sowie nicht primär nephrektomiert hypofraktionierte Gruppe und normofraktionierte Gruppe

### Das OS in Abhängigkeit von der systemischen Therapie

Patienten der hypofraktionierten Gruppe, die eine begleitende Therapie mit TKIs erhielten, lebten mit median 6,7 Monate (CI 5,6 - 7,7) deutlich länger als die der normofraktionierten Gruppe, hier waren es 3,9 Monate (CI 2,1 - 5,7). ( $p=0,0001$ ).

War die begleitende Therapie ein mTOR-Inhibitor, so lag das mediane Überleben in der hypofraktionierten Gruppe bei 4,8 Monaten (CI 2,3-7,4), in der normofraktionierten Gruppe dagegen bei 7,8 Monaten (CI 3,4 - 12,1). Dieser Überlebensvorteil zugunsten der normofraktionierten Gruppe war nicht signifikant ( $p=0,792$ ).

In der hypofraktionierten Gruppe hatten Patienten, die einen TKI erhielten ein etwas besseres Überleben als Patienten mit mTOR-Inhibitor ( $p=0,061$ ). Sie lebten median 6,7 Monate (TKI) bzw. 4,8 Monate (mTOR).

In der normofraktionierten Gruppe war der scheinbare Überlebensvorteil für Patienten mit mTOR-Inhibitor (8 Monate (mTOR) versus 6,1 Monate (TKI)) nicht relevant ( $p=0,087$ ).

Betrachtet man die einzelnen Wirkstoffe, so ist in der hypofraktionierten Gruppe der Wirkstoff mit dem längsten medianen Überleben Pazopanib (8,9 Monate) gefolgt von Everolimus (medianes Überleben 7,8 Monate) und Sunitinib (medianes Überleben 7,0 Monate). In der normofraktionierten Gruppe führt Temsirolimus mit 7,8 Monaten vor Sunitinib mit 4,6 Monaten.

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>3JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Syst. Therapie TKI</b>					
hypofraktioniert	6,66	5,6 - 7,73	34 %	3 %	119
normofraktioniert	3,91	2,1 - 5,71	0 %	0 %	21
p-Wert (Log Rank)	0,0001				
<b>Syst. Therapie mTOR</b>					
hypofraktioniert	4,83	2,29 - 7,36	17 %	0 %	35
normofraktioniert	7,78	3,44 - 12.13	25 %	0 %	4
p-Wert (Log Rank)	0,7920				

Tabelle 18: Überleben in den Gruppen TKI- bzw. mTOR-Inhibitor als systemische Therapie; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; mTOR: mammalian target of Rapamycin-Inhibitor

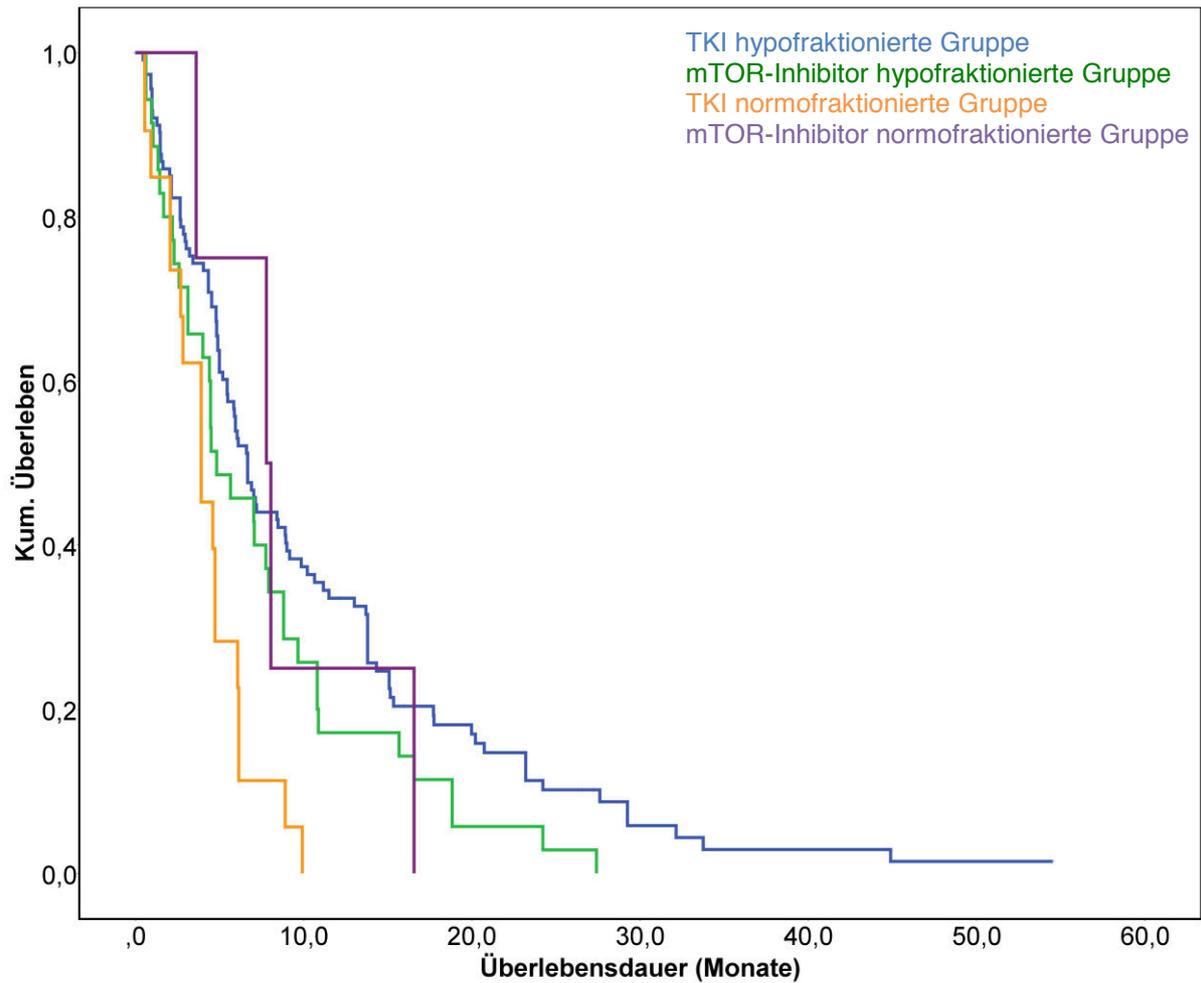


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in den Gruppen: systemische Therapie: TKI hypofractionierte Gruppe und TKI normofractionierte Gruppe sowie systemische Therapie: mTOR-Inhibitor hypofractionierte Gruppe und mTOR-Inhibitor normofractionierte Gruppe

### Das OS in Abhängigkeit von der Remission

Am längsten überlebten in der hypofraktionierten Gruppe die Patienten mit einer complete response nach Bestrahlung. Die mediane Überlebenszeit betrug 24 Monate (CI 0-79). Nach einem Jahr lebten noch 60%, nach drei Jahren 40%. Der Überlebensvorteil war gegenüber den Patienten mit progressive disease relevant ( $p=0,020$ ). Diese hatten eine mediane Überlebenszeit von 4,5 Monaten (CI 0,7-8,3). Nach einem Jahr lebten noch 12% der Patienten mit PD, nach drei Jahren noch 6%. Die Patienten mit PD hatten auch ein deutlich schlechteres Überleben als Patienten mit partial remission ( $p=0,006$ ). Patienten mit PR hatten ein medianes Überleben von 9,8 Monaten (0,4-19). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 49%, nach 3 Jahren lebten noch 11%.

In der normofraktionierten Gruppe war die Berechnung der medianen Überlebenszeit nur eingeschränkt möglich. Bei Patienten mit CR ( $n=2$ ) betrug sie 3,7 Monate. Sie war weder signifikant besser noch schlechter als die mediane Überlebenszeit bei anderen Überlebensgruppen. Patienten mit PD ( $n=4$ ) hatten ein erheblich schlechteres Überleben als Patienten mit PR ( $n=5$ ) ( $p=0,035$ ). Die 1-JÜR betrug bei PD-Patienten 25%, bei PR-Patienten dagegen 80%.

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>3JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>PR</b>					
hypofraktioniert	9,85	1,36 - 18,34	48 %	0 %	34
normofraktioniert	-	-	-	-	0
p-Wert (Log Rank)	-				
<b>Response</b>					
hypofraktioniert	9	6,88 - 11,12	43 %	0 %	47
normofraktioniert	4,73	-	0 %	0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,0040				
<b>PD</b>					
hypofraktioniert	4,33	1,82 - 6,84	6 %	0 %	17
normofraktioniert	3,61	-	0 %	0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,7350				
<b>SD</b>					
hypofraktioniert	4,99	4,09 - 5,88	27,90 %	6,4 %	88
normofraktioniert	3,91	2,78 - 5,04	9,10 %	0 %	11
p-Wert (Log Rank)	0,1360				

Tabelle 19: Überleben in den Gruppen lokales Ergebnis der Therapie Response, partial remission (PR), progressive disease (PD) bzw. stable disease (SD); med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

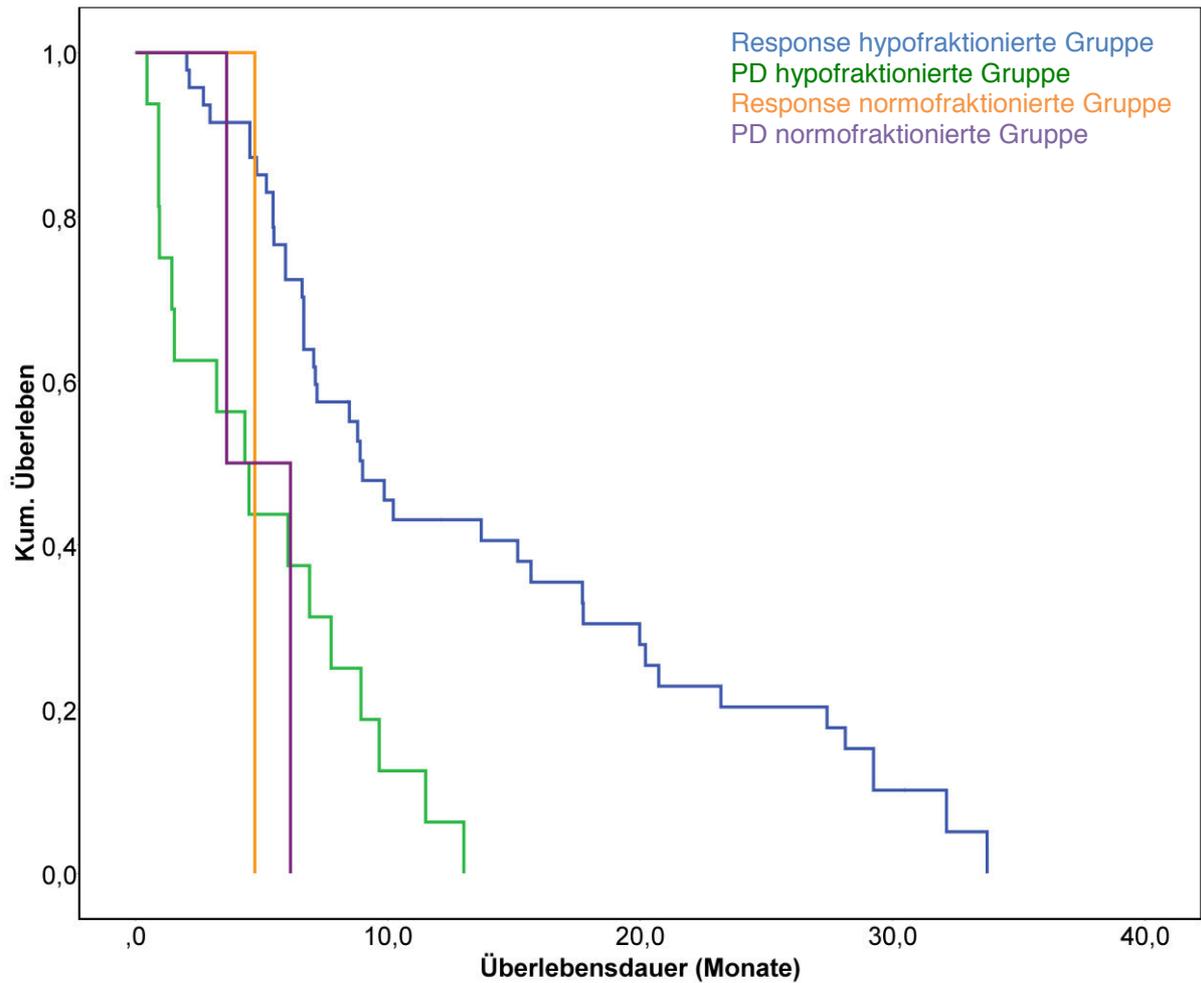


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in den Gruppen: Response hypofractionierte Gruppe und normofractionierte Gruppe sowie progressive disease (PD) hypofractionierte Gruppe und normofractionierte Gruppe

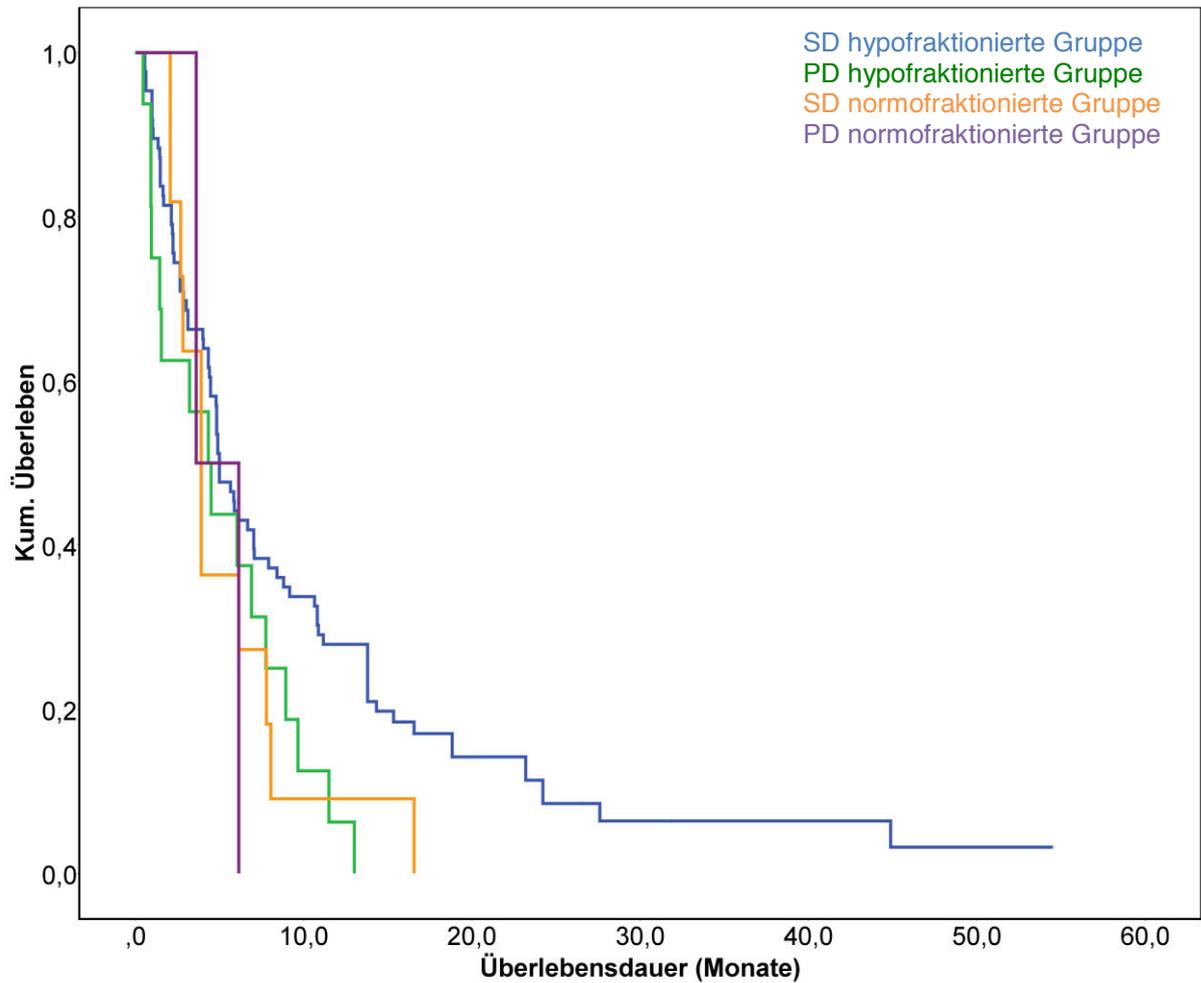


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in den Gruppen: stable disease (SD) hypofractionierte Gruppe und normofractionierte Gruppe sowie progressive disease (PD) hypofractionierte Gruppe und normofractionierte Gruppe

### Das OS in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Patienten der normofraktionierten Gruppe mit einem Differenzierungsgrad von 1 bzw. 2 lebten mit einem medianen Überleben von 4,6 Monaten (CI 0 - 9,5) vergleichbar lang wie die entsprechenden Patienten der hypofraktionierten Gruppe mit einem medianen Überleben von 5,7 Monaten (CI 3,4 - 7,9) ( $p=0,131$ ). Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag in der hypofraktionierten Gruppe bei 33,8% und in der normofraktionierten Gruppe bei 0%. Nach 36 Monaten waren in der hypofraktionierten Gruppe 94,3% der Patienten verstorben.

Patienten mit einem histologischen Grading von 3 und 4 hatten in der hypofraktionierten Gruppe einen geringen Überlebensvorteil. Sie hatten eine mediane Überlebenszeit von 6,6 Monaten (CI 5,2 - 7,95) im Vergleich zu 4,7 Monaten (CI 2,1 - 7,4) in der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,145$ ). Hier lag die 1JÜR der Patienten der hypofraktionierten Gruppe bei nur mehr 21,8%, in der normofraktionierten Gruppe bei 9,1%. Nach drei Jahren waren alle Patienten beider Gruppen verstorben.

Innerhalb der zwei Fraktionierungsgruppen hatten Patienten mit einem niedrigeren histologischen Grading keinen signifikanten Überlebensvorteil. (s. Tabelle A1 im Anhang)

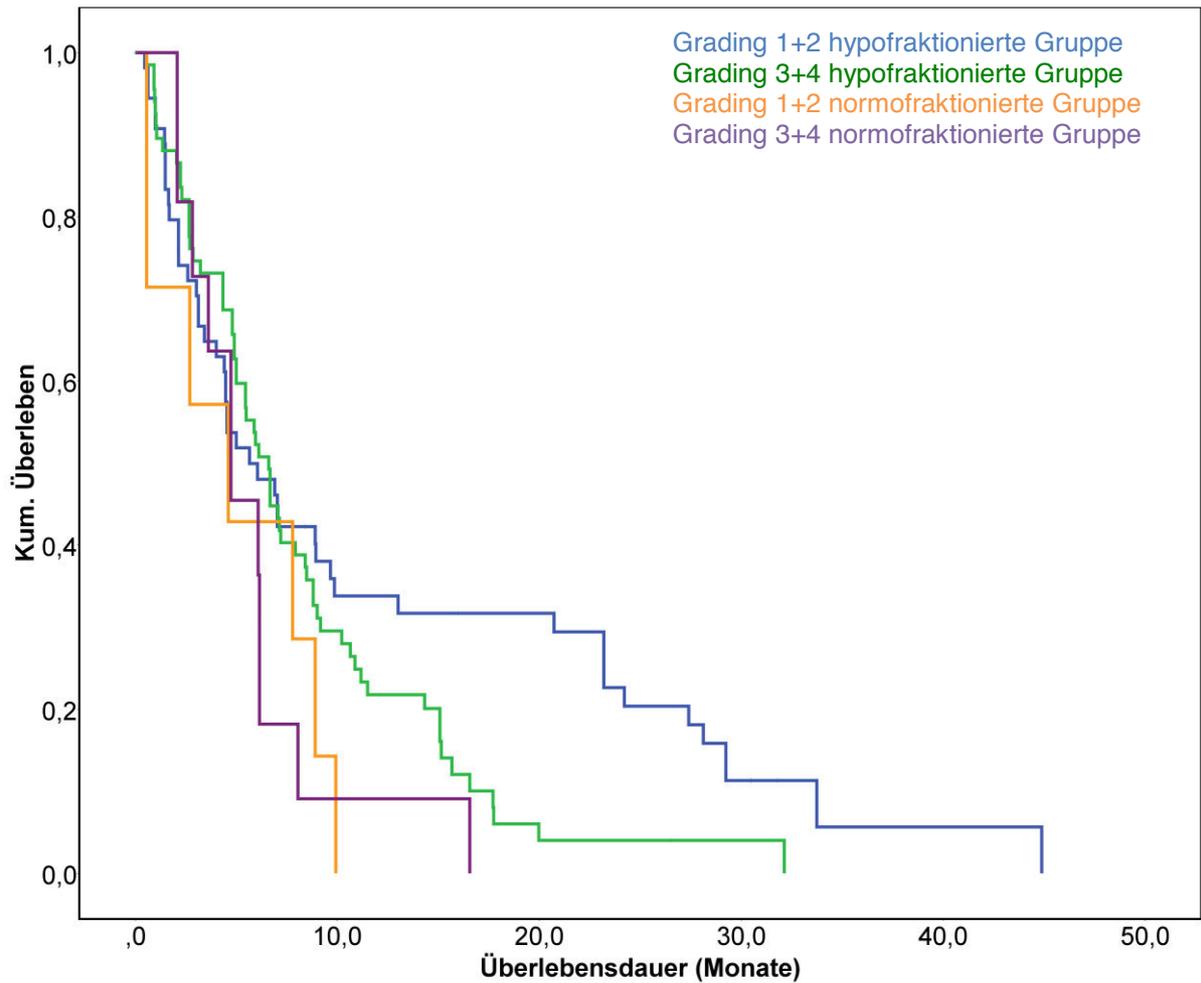


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Over-all survival in den Gruppen: Grading 1+2 hypofractionierte Gruppe und Grading 1+2 normofractionierte Gruppe sowie Grading 3+4 hypofractionierte Gruppe und Grading 3+4 normofractionierte Gruppe

### Das OS in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status

Hinsichtlich des Lymphknoten-Status hatten Patienten mit N0 (d.h. kein Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen) in beiden Gruppen einen Überlebensvorteil, dieser war jedoch nicht von statistischer Bedeutung ( $p=0,470$  in der hypofraktionierten Gruppe,  $p=0,806$  in der normofraktionierten Gruppe). Patienten der hypofraktionierten Gruppe mit N0 hatten ein medianes Überleben von 4,9 Monaten (CI 3,9-5,9), das der normofraktionierten Gruppe war mit 6,1 Monaten (CI 6,1 - 6,2) etwas schlechter ( $p=0,819$ ). Hier war die Ein-Jahres-Überlebensrate in der hypofraktionierten Gruppe 17%, in der normofraktionierten Gruppe 0%. Nach 36 Monaten waren auch in der hypofraktionierten Gruppe alle Patienten verstorben.

Patienten mit N1 oder N2 (eine oder mehr als eine Lymphknotenmetastase) hatten in der normofraktionierten Gruppe einen leichten, statistisch nicht signifikanten Überlebensvorteil mit einem medianen Überleben von 7,8 Monaten versus 5,9 Monaten (CI 3,5 - 8,4) in der hypofraktionierten Gruppe ( $p=0,934$ ). In der hypofraktionierten Gruppe lag die 1JÜR bei 23,6%, die 3JÜR bei 6%. In der normofraktionierten Gruppe lebte bereits nach einem Jahr kein Patient mehr. (s. Tabelle A2 im Anhang)

### Das OS in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation

Das mediane Überleben betrug in der hypofraktionierten Gruppe sowohl für ossäre bestrahlte Metastasen als auch für andere bestrahlte Metastasen etwa 7 Monate ( $p=0,914$ ). In der normofraktionierten Gruppe war das mediane Überleben für ossäre bestrahlte Metastasen mit 4,6 Monaten (CI 3,8 - 5,4) erheblich schlechter als bei den entsprechenden Patienten der hypofraktionierten Gruppe. Diese hatten ein medianes Überleben von 6,9 Monaten (CI 4,6 - 9,2) ( $p = 0,008$ ). Nach einem Jahr lebten in der hypofraktionierten Gruppe noch 35% der Patienten, in der normofraktionierten Gruppe dagegen nur noch 5 Prozent. Nach 36 Monaten waren es nur noch 7% in der hypofraktionierten Gruppe, in der normofraktionierten Gruppe waren alle Patienten bereits verstorben.

Wurde keine ossäre Metastase bestrahlt, so gab es auch hier einen leichten Überlebensvorteil für die Patienten der hypofraktionierten Gruppe mit einem medianen Überleben von 6,6 Monaten (CI 5,5 - 7,7) versus 2,7 Monate in der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,159$ ). Die 1JÜR lag hier in der hypofraktionierten

Gruppe bei 29%, die 3JÜR bei 2%. In der normofraktionierten Gruppe waren nach einem Jahr bereits alle Patienten verstorben.

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>3JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>bestrahlte Metastase ossär</b>					
hypofraktioniert	6,89	4,63 - 9,16	35 %	7 %	58
normofraktioniert	4,6	3,77 - 5,42	5 %	0 %	23
p-Wert (Log Rank)	0,0080				
<b>bestrahlte Metastase andere</b>					
hypofraktioniert	6,6	5,47 - 7,73	29 %	2 %	103
normofraktioniert	2,69		0 %	0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,1590				

Tabelle 20: Überleben in den Gruppen bestrahlte Metastase ossär bzw. andere; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

### 3.3 Lokales progressionsfreies Intervall

Das lokale progressionsfreie Intervall (PFI) ist die Zeit vom Beginn der Bestrahlungstherapie bis zum Progress der bestrahlten Metastase oder bis zum Tod, falls die Metastase bis dahin nicht progredient war.

Das mediane lokale progressionsfreie Intervall war in der hypofraktionierten Gruppe deutlich länger als in der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,007$ ). In der hypofraktionierten Gruppe betrug der Median des lokalen PFI 5,4 Monate und in der normofraktionierten Gruppe 3,6 Monate (Range 0-54,5 bzw. 0,6-16,6).

Die lokale Kontrollrate (LC, LCR) lag in der hypofraktionierten Gruppe nach 6 Monaten bei 98,1%, in der normofraktionierten Gruppe bei 92%. Nach 12 Monaten war die LCR in der hypofraktionierten Gruppe bereits auf 25,9% gesunken, in der normofraktionierten Gruppe betrug sie lediglich 4,6%. Nach 24 Monaten war die LC in der hypofraktionierten Gruppe weiter auf 10,1% gefallen, in der normofraktionierten Gruppe war sie gleich 0.

PFI lok [Monate]	Median	Range	Mittelwert	SEM	Standardab.
Gesamtkollektiv	5,4	0-54,5	7,7	0,6	7,9
hypofraktioniert	5,7	0-54,5	8,2	0,7	8,3
normofraktioniert	3,6	0,6-16,6	4,2	0,7	3,7
Sig.	0,007				

Tabelle 21: lokales progressionsfreies Intervall [Monate]; SEM = standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz

### Das lokale PFI in Abhängigkeit vom Geschlecht

Männer und Frauen hatten in beiden Gruppen (normofraktioniert vs. hypofraktioniert) in etwa ein gleich langes lokales PFI. Männliche Patienten der hypofraktionierten Gruppe hatten mit im Median 5,55 Monaten (KI 4,73 - 6,36) ein deutlich längeres PFI als männliche Patienten der normofraktionierten Gruppe (Median 2,69 Monate; KI 1,8 - 3,56;  $p = 0,037$ ). Auch die Frauen der hypofraktionierten Gruppe hatten ein längeres PFI als die der normofraktionierten Gruppe, allerdings war der Unterschied hier nicht so ausgeprägt. ( $p = 0,394$ )

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Männer</b>				
hypofraktioniert	5,55	4,73 - 6,36	22 %	106
normofraktioniert	2,69	1,8 - 3,56	8 %	12
p-Wert (Log Rank)	0,0370			
<b>Frauen</b>				
hypofraktioniert	5,19	3,1 - 7,27	16 %	37
normofraktioniert	3,9	0,64 - 7,17	0 %	9
p-Wert (Log Rank)	0,3940			

Tabelle 22: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Männern und Frauen. med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das lokale PFI in Abhängigkeit vom Alter

In der hypofraktionierten Gruppe hatten die ältesten Patienten (71,3 - 86,6 Jahre) das längste lokale PFI mit 7,06 Monaten (KI 5,76 - 8,36), noch vor den Patienten mit 65,9 - 71,2 Jahren (6,89 Monate, KI 6,1 - 7,69). Die jüngsten Patienten hatten mit median 4,79 Monaten (KI 3,78 - 5,8) ein längeres lokales PFI als Patienten in der zweiten Altersgruppe (56,6 - 65,8 Jahre) mit median 31,2 Monaten (KI 1,33 - 4,9).

Betrachtet man die beiden Gruppen, so ergab sich nur in der vierten Altersgruppe ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des lokalen PFI für die hypofrakionierte Gruppe ( $p < 0,05$ ).

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Alter 26,7 - 56,5</b>				
hypofraktioniert	4,79	3,78 - 5,8	12 %	42
normofraktioniert	8,04		50 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,4160			
<b>Alter 56,6 - 65,8</b>				
hypofraktioniert	3,12	1,33 - 4,9	15 %	34
normofraktioniert	3,61	2,08 - 5,13	0 %	6
p-Wert (Log Rank)	0,5940			
<b>Alter 65,9 - 71,2</b>				
hypofraktioniert	6,89	6,1 - 7,69	20 %	30
normofraktioniert	3,91	2,65 - 5,16	0 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,2030			
<b>Alter 71,3 - 86,6</b>				
hypofraktioniert	7,06	5,76 - 8,36	36 %	36
normofraktioniert	0,92	0,14 - 1,69	0 %	5
p-Wert (Log Rank)	0,000000			

Tabelle 23: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) in den vier Altersgruppen. med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das lokale PFI in Abhängigkeit vom ECOG-Performancestatus

In der hypofraktionierten Gruppe war das lokale PFI bei den Patienten mit einem ECOG-Status von 0 mit 7,32 Monaten (KI 6,38 - 8,27) besser als bei Patienten mit einem ECOG von 1 oder 2 (Median 4,99 Monate; KI 4,1 - 5,88). In der normofraktionierten Gruppe verhielt es sich andersherum, die Patienten mit einem ECOG von 0 hatten mit 2,69 Monaten ein etwas kürzeres lokales PFI als die Patienten mit einem höheren ECOG (3,61 Monate). War der ECOG gleich 0, so war das lokale PFI der Patienten der hypofraktionierten Gruppe deutlich besser als das der Patienten der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,002$ ).

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>ECOG 0</b>				
hypofraktioniert	7,32	6,38 - 8,27	22 %	45
normofraktioniert	2,69	1,59 - 3,79	0 %	6
p-Wert (Log Rank)	0,0020			
<b>ECOG 1+2</b>				
hypofraktioniert	4,99	4,1 - 5,88	20 %	90
normofraktioniert	3,61	1,47 - 5,75	8 %	13
p-Wert (Log Rank)	0,2550			

Tabelle 24: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei ECOG = 0 bzw, ECOG = 1+2. med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das lokale PFI in Abhängigkeit vom MSKCC-Score

In der hypofraktionierten Gruppe war das lokale PFI bei den Patienten mit einem MSKCC-Risikoscore von low oder intermediate besser, als das der Patienten mit einem hohen Risikoscore (6,6 Monate bei MSKCC 1+2; 3,12 Monate bei MSKCC 3). In der normofraktionierten Gruppe dagegen war das lokale PFI bei Patienten mit einem hohen Risikoscore besser (4,6 Monate). Es bestand kein relevanter Unterschied hinsichtlich des lokalen PFI zwischen hypo- und normofraktionierter Gruppe. (s. Tabelle A4 Anhang)

### Das lokale PFI in Abhängigkeit von der systemischen Therapie

Betrachtet man das lokale PFI bei den verschiedenen Therapiegruppen (TKI versus mTOR), so war es in der hypofraktionierten Gruppe bei den Patienten besser, die einen TKI parallel zur Bestrahlung erhalten hatten (5,88 Monate versus 4,83 Monate). In der normofraktionierten Gruppe war das lokale PFI dagegen bei den Patienten besser, die einen mTOR-Inhibitor erhielten (7,78 Monate; KI 3,44 - 12,13). In der Gruppe der Patienten, die einen TKI erhielten, war das mediane lokale PFI bei den Patienten der hypofraktionierten Gruppe deutlich besser als bei den Patienten der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,0001$ ).

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>TKI</b>				
hypofraktioniert	5,88	4,65 - 7,1	24 %	102
normofraktioniert	2,8	1,53 - 4,12	0 %	17
p-Wert (Log Rank)	0,0001			
<b>mTOR</b>				
hypofraktioniert	4,83	3,24 - 6,41	11 %	35
normofraktioniert	7,78	3,44 - 12,13	25 %	4
p-Wert (Log Rank)	0,6120			

Tabelle 25: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) oder mTOR-Inhibitor als systemischer Therapie; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das lokale PFI in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung

In der hypofraktionierten Gruppe war das lokale PFI bei den Patienten besser, bei denen eine andere Metastase als eine ossäre bestrahlt wurde, also z. B. lymphatisches Gewebe, pulmonale oder Weichteil-Metastasen. Das mediane lokale PFI lag hier bei 5,65 Monaten (KI 4,75 - 6,56), wurde eine ossäre Metastase bestrahlt dagegen nur bei 4,99 Monaten (KI 3,67 - 6,31). In der normofraktionierten Gruppe war das lokale PFI besser, wenn eine ossäre Metastase bestrahlt wurde (Median 3,9 Monate; KI 3,48 - 4,33). Zwischen Haupt- und normofraktionierten Gruppe gab es hinsichtlich des lokalen PFI keinen relevanten Unterschied. (s. Tabelle A5 im Anhang)

### Das lokale PFI in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status

Patienten mit keinen befallenen Lymphknoten (LK 0) hatten in der hypofraktionierten Gruppe ein etwas schlechteres medianes lokales PFI (4,83 Monate; KI 4,34 - 5,31), als Patienten mit einem oder mehr befallenen LK (5,19 Monate). In der normofraktionierten Gruppe war das mediane lokale PFI bei einem Patienten mit einem oder mehr befallenen LK ebenfalls besser (Median 7,78 Monate). Es ließ sich kein deutlicher Unterschied zwischen hypo- und normofraktionierter Gruppe feststellen. (s. Anhang Tabelle A6)

### Das lokale PFI in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Ein niedrigerer Differenzierungsgrad (Grading) hing nur in der normofraktionierten Gruppe mit einem besseren lokalen PFI zusammen. Hier war das mediane lokale PFI 4,6 Monate (KI 0 - 9,49), während es bei einem höheren Grading bei 2,82 Monaten lag. In der hypofraktionierten Gruppe war das lokale PFI bei den Patienten mit einem höheren Grading besser (Median 5,48; KI 4,7 - 6,27) als bei denen mit einem Differenzierungsgrad von 1 oder 2 (Median 4,46; 2,93 - 6). Vergleicht man das lokale PFI, ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen hypo- und normofraktionierter Gruppe. (s. Tabelle A7 im Anhang)

### Das lokale PFI in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Das mediane lokale PFI war innerhalb der hypo- und normofraktionierten Gruppe für die klarzelligen und die nicht klarzelligen Tumoren in etwa gleich. Auch zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. (s. Tabelle A8 im Anhang)

### Das lokale PFI in Abhängigkeit von der primären Metastasierung

Das lokale PFI war sowohl in der hypofraktionierten als auch in der normofraktionierten Gruppe für die Patienten besser, die nicht primär metastasiert waren. (Median 5,84 Monate, KI 4,43 - 7,26 (hypofrakTIONIERTE Gruppe) bzw. 3,91 Monate, KI 3,57 - 4,24 (normofrakTIONIERTE Gruppe)). Bei den primär metastasierten Patienten war das mediane lokale PFI in der hypofraktionierten Gruppe deutlich besser als in der normofraktionierten ( $p = 0,033$ ).

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>prim. metastasiert</b>				
hypofraktioniert	4,83	3,16 - 6,49	15 %	66
normofraktioniert	2,3	0,205 - 4,39	0 %	8
p-Wert (Log Rank)	0,033			
<b>nicht prim. met.</b>				
hypofraktioniert	5,84	4,43 - 7,26	25 %	77
normofraktioniert	3,91	3,57 - 4,24	8 %	13
p-Wert (Log Rank)	0,061			

Tabelle 26: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei primär metastasierten Patienten bzw. nicht primär metastasierten Patienten; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; prim. Metastasiert: primär metastasiert; nicht prim. met: nicht primär metastasiert

### Das lokale PFI in Abhängigkeit von der primären Nephrektomie

Bei primär nephrektomierten Patienten war das mediane lokale PFI in der hypofraktionierten Gruppe sowie auch in der normofraktionierten Gruppe besser als bei denen, die keine primäre Nephrektomie erhalten hatten. In der hypofraktionierten Gruppe lag es bei 5,48 Monaten (KI 4,59 - 6,38), in der normofraktionierten Gruppe bei 3,9 Monaten (KI 3,51 - 4,3). Zwischen dem lokalen PFI in der hypofraktionierten und in der normofraktionierten Gruppe gab es keinen relevanten Unterschied.

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>prim. nephrektomiert</b>				
hypofraktioniert	5,48	4,59 - 6,38	17 %	109
normofraktioniert	3,9	3,51 - 4,3	6 %	18
p-Wert (Log Rank)	0,054			
<b>nicht prim. nephrektomiert</b>				
hypofraktioniert	5,19	3,31 - 7,06	29 %	28
normofraktioniert	0,55		0 %	3
p-Wert (Log Rank)	0,112			

Tabelle 27: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei primär nephrektomierten Patienten bzw. nicht primär nephrektomierten Patienten; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; prim.: primär

### Das lokale PFI in Abhängigkeit von der Remission

Das beste lokale PFI hinsichtlich des lokalen Bestrahlungsergebnisses hatten die Patienten mit einer Response (MR, PR oder CR). Hier lag das mediane lokale PFI in der hypofraktionierten Gruppe bei 7,06 Monaten (KI 6,4 - 7,71) und in der normofraktionierten Gruppe bei 4,73 Monaten. Wurde durch die Bestrahlung ein stable disease erreicht, war das lokale PFI in der hypofraktionierten Gruppe 4,83 Monate, in der normofraktionierten Gruppe 3,91 Monate. Mit einer progressive disease sank das lokale PFI auf 4,33 Monate in der hypofraktionierten Gruppe und 2,3 Monate in der normofraktionierten Gruppe. Bei den Patienten, die eine Response erreichten, war der Unterschied im medialen lokalen PFI signifikant besser in der Haupt- als in der normofraktionierten Gruppe.

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Response</b>				
hypofraktioniert	7,06	6,4 - 7,71	31 %	42
normofraktioniert	4,73		0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,048			
<b>PD</b>				
hypofraktioniert	4,33	1,82 - 6,84	6 %	16
normofraktioniert	2,3		0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,380			
<b>SD</b>				
hypofraktioniert	4,83	4,31 - 5,34	16 %	80
normofraktioniert	3,91	3,03 - 4,78	9 %	11
p-Wert (Log Rank)	0,383			

Tabelle 28: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Bestrahlungsergebnis Response, progressive disease (PD) bzw. stable disease (SD); med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### 3.4 Progression free survival

Das mediane progression free survival (progressionsfreies Überleben, PFS), das ist die Zeit bis zum Tod oder zur systemischen Progression, war in der hypofraktionierten Gruppe mit 3,99 Monaten (Median; Range 0 - 26,5) nur geringfügig länger als in der normofraktionierten Gruppe (Median 3,5 Monate; Range 1 - 10) ( $p = 0,053$ )

<b>PFS [Monate]</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SEM</b>	<b>Standardab.</b>
Gesamtkollektiv	3,99	0-26,5	5,7	0,4	5,1
hypofraktioniert	4,3	0-26,5	5,9	0,4	5,3
normofraktioniert	3,5	0,6-9,9	3,7	0,6	2,8
Sig.	0,053				

Tabelle 29: systemisches progression free survival; PFS: progression free survival; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz

### Das PFS in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die mediane Zeit bis zur systemischen Progression oder zum Tod war bei Männern und Frauen in der hypofraktionierten Gruppe in etwa gleich lang. In der normofraktionierten Gruppe lebten Frauen mit 3,91 Monaten (KI 0,65 - 7,17) etwas länger als die Männer mit 2,3 Monaten (KI 1,59 - 3). Die Männer der hypofraktionierten Gruppe lebten mit median 4,3 Monaten deutlich länger als die männlichen Patienten der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,042$ ).

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Männer</b>				
hypofraktioniert	4,3	2,99 - 5,61	16 %	112
normofraktioniert	2,3	1,59 - 3	0 %	12
p-Wert (Log Rank)	0,042			
<b>Frauen</b>				
hypofraktioniert	4,04	2,51 - 5,56	10 %	40
normofraktioniert	3,91	0,64 - 7,17	0 %	9
p-Wert (Log Rank)	0,772			

Tabelle 30: progression free survival (PFS) bei Männern und Frauen; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das PFS in Abhängigkeit vom Alter

In der normofraktionierten Gruppe hatten die jüngsten Patienten das längste systemisch progressionsfreie Überleben mit median 7,32 Monaten. Das PFS war entsprechend bei den ältesten Patienten am kürzesten mit 0,92 Monaten. In der hypofraktionierten Gruppe war das PFS bei den ältesten Patienten am längsten mit median 6,57 Monaten. Hier war auch der Unterschied zwischen der hypofraktionierten und der normofraktionierten Gruppe sehr ausgeprägt ( $p = 0,000001$ ).

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Alter 26,7 - 56,5</b>				
hypofraktioniert	3,35	2,27 - 4,42	15 %	47
normofraktioniert	7,32		0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,495			
<b>Alter 56,6 - 65,8</b>				
hypofraktioniert	2,95	1,77 - 4,13	6 %	35
normofraktioniert	3,48	2,59 - 4,37	0 %	6
p-Wert (Log Rank)	0,906			
<b>Alter 65,9 - 71,2</b>				
hypofraktioniert	5,52	4,2 - 6,83	6 %	32
normofraktioniert	3,91	2,65 - 5,16	0 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,421			
<b>Alter 71,3 - 86,6</b>				
hypofraktioniert	6,57	5 - 8,13	30 %	37
normofraktioniert	0,92	0,14 - 1,69	0 %	5
p-Wert (Log Rank)	0,000001			

Tabelle 31: progression free survival (PFS) in den vier Altersgruppen; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das PFS in Abhängigkeit vom ECOG-Performancestatus

Patienten mit einem ECOG-Score von 0 hatten in der hypofraktionierten Gruppe ein etwas besseres PFS als die mit einem höheren ECOG-Score. (ECOG 0: 4,83 Monate; ECOG 1+2 4,0 Monate). In der normofraktionierten Gruppe war das PFS bei Patienten mit einem ECOG von 1 oder 2 mit 2,69 Monaten etwas besser als bei denen mit einem ECOG von 0. Das PFS war bei Patienten, die in der hypofraktionierten Gruppe waren und einen ECOG von 0 hatten, deutlich besser als bei den entsprechenden Patienten der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,046$ ).

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>ECOG 0</b>				
hypofraktioniert	4,83	3,4 - 6,25	17 %	48
normofraktioniert	2,69	1,59 - 3,79	0 %	6
p-Wert (Log Rank)	0,046			
<b>ECOG 1+2</b>				
hypofraktioniert	4	3,16 - 4,84	14 %	96
normofraktioniert	3,48	1,84 - 5,12	0 %	13
p-Wert (Log Rank)	0,33			

Tabelle 32: progression free survival (PFS) bei ECOG 0 bzw. ECOG 1+2; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das PFS in Abhängigkeit vom MSKCC-Score

In beiden Gruppen war das PFS bei Patienten, die einen MSKCC-Risikoscore von 1 oder 2 hatten besser als bei Patienten mit einem ECOG von 3. Zwischen hypo- und normofraktionierter Gruppe gab es hier keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des PFS. (s. Tabelle A9 im Anhang)

### Das PFS in Abhängigkeit von der systemischen Therapie

Eine begleitende systemische Therapie mit TKI war in der hypofraktionierten Gruppe verbunden mit einem besseren PFS (4,3 Monate; mTOR-I.: 3,18 Monate). In der normofraktionierten Gruppe war das PFS bei den Patienten, die einen mTOR-Inhibitor erhielten, deutlich besser mit 7,32 Monaten. (TKI: 2,69 Monate). Damit war auch das PFS der Patienten der hypofraktionierten Gruppe, die einen TKI erhielten, erheblich besser als das der entsprechenden Patienten der normofraktionierten Gruppe (p = 0,007).

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>TKI</b>				
hypofraktioniert	4,3	3,05 - 5,55	16 %	110
normofraktioniert	2,69	1,55 - 3,83	0 %	17
p-Wert (Log Rank)	0,007			
<b>mTOR</b>				
hypofraktioniert	3,18	1,74 - 4,62	11 %	35
normofraktioniert	7,32	3,23 - 11,41	0 %	4
p-Wert (Log Rank)	0,345			

Tabelle 33: progression free survival (PFS) bei Tyrosinkinaseinhibitor oder mTOR-Inhibitor als systemische Therapie; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate

### Das PFS in Abhängigkeit von der bestrahlten Metastase

Wurde keine ossäre Metastase bestrahlt, so war das PFS bei Patienten der hypofraktionierten Gruppe besser (4,4 Monate), bei Patienten der normofraktionierten Gruppe schlechter (2,69 Monate) als bei denen, bei welchen eine ossäre Metastase bestrahlt wurde (hypofrakionierte Gruppe: 3,97 Monate; normofrakionierte Gruppe: 3,48 Monate). Zwischen hypo- und normofraktonierter Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des PFS. (s. Tabelle A10 im Anhang)

### Das PFS in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status

Patienten ohne Lymphknotenmetastasen hatten in der hypofraktionierten Gruppe ein besseres PFS als Patienten mit einer oder mehr LK-Metastasen (4,3 Monate versus 3,35 Monate). (s. Tabelle A11 im Anhang)

### Das PFS in Abhängigkeit vom histologischen Grading

War das histologische Grading 1 oder 2, so war das mediane PFS in der normofraktionierten Gruppe mit 4,6 Monaten länger als bei einem Grading von 3 oder 4 (2,3 Monate). In der hypofraktionierten Gruppe gab es diesbezüglich keinen relevanten Unterschied. Auch zwischen hypofraktionierter und normofraktionierter Gruppe war das PFS ohne bedeutende Unterschiede. (s. Tabelle A12 im Anhang)

### Das PFS in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Sowohl in der hypofraktionierten Gruppe als auch in der normofraktionierten Gruppe war das mediane PFS mit 4,04 Monaten bzw. 3,91 Monaten bei klarzelligem Tumoren länger als bei nicht klarzelligem Tumoren mit 3,71 bzw. 3,48 Monaten. Zwischen hypofraktionierter Gruppe und normofraktionierter Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede. (s. Tabelle A13 im Anhang)

### Das PFS in Abhängigkeit von der primären Metastasierung

Eine primär metastasierte Erkrankung war für Patienten der Haupt- sowie der normofraktionierten Gruppe mit einem schlechteren systemischen PFS verbunden. Die Werte waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. (s. Tabelle A14 im Anhang)

### Das PFS in Abhängigkeit von der primären Nephrektomie

Primär nephrektomierte Patienten hatten in der hypofraktionierten Gruppe ein in etwa gleich langes PFS wie die Patienten ohne primäre Nephrektomie. In der normofraktionierten Gruppe war das PFS bei primär nephrektomierten Patienten deutlich länger als bei denen ohne. Zwischen hypofraktionierter und normofraktionierter Gruppe bestand kein relevanter Unterschied. (s. Tabelle A15 im Anhang)

### Das PFS in Abhängigkeit von der Remission

Je besser das Bestrahlungsergebnis, desto besser das PFS in der hypofraktionierten Gruppe: konnte durch die Bestrahlung eine Response erzielt werden lag es bei 5,71 Monaten, bei einer stable disease bei 3,71 Monaten. War die Metastase nach RT progredient, fiel das PFS auf 2,26 Monate. In der normofraktionierten Gruppe war das PFS bei Response und stable disease in etwa gleich, bei PD lag es nur noch bei median 2,3 Monaten. Auch hier gab es keinen eindeutigen Unterschied zwischen hypo- und normofraktionierter Gruppe. (s. Tabelle A16 im Anhang)

## **3.5 OS und PFS bei Sunitinib-Patienten**

Das mediane Überleben betrug bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie 6,1 Monate (Range 0-54,5 Monate; Standardfehler 0,5; Standardabweichung 9,99).

Vergleicht man auch innerhalb dieser Subgruppe die hypofraktionierte Gruppe mit der normofraktionierten, so fällt auch hier ein signifikant längeres OS der Patienten auf, die eine hypofraktionierte Bestrahlung erhielten. Sie überlebten median 7 Monate (CI 4,0-10,0), während die Patienten mit normofraktionierter RT nur ein medianes OS von 4,6 Monaten hatten (CI 2,3-6,9) ( $p=0,001$ ). Nach einem Jahr lebten in der hypofraktionierten Gruppe 31,6%, nach 24 Monaten noch 11,9% der Patienten. In der normofraktionierten Gruppe waren nach 12 Monaten bereits alle Patienten verstorben.

<b>OS [Monate]</b>	<b>Median</b>	<b>Standardfe.</b>	<b>CI</b>	<b>Range</b>	<b>Standardab.</b>
Gesamte Sunitinib-Gru	6,1	0,5	5,2-7,1	0-54,5	9,99
hypofraktioniert	7,0	1,5	4,0-10,0	0-54,5	10,7
normofraktioniert	4,6	1,2	2,3-6,9	0,6-9,9	3,1

Tabelle 34: Over-all survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie; OS: over all survival; Standardfe.: Standardfehler; CI: Konfidenzintervall; Standardab.: Standardabweichung; gesamte Sunitinib-Gru.: gesamte Sunitinib-Gruppe

OS [Monate]	Median	1JÜR	2JÜR	Patienten (n)
hypofraktioniert	7,0	31,6%	11,9%	59
normofraktioniert	4,6	0%	0%	14
p-Wert (Log Rank)	0,001			

Tabelle 35: 1JÜR und 2JÜR des Over-all survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie; OS: over-all survival; 1JÜR: 1-Jahres-Überlebensrate; 2JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate

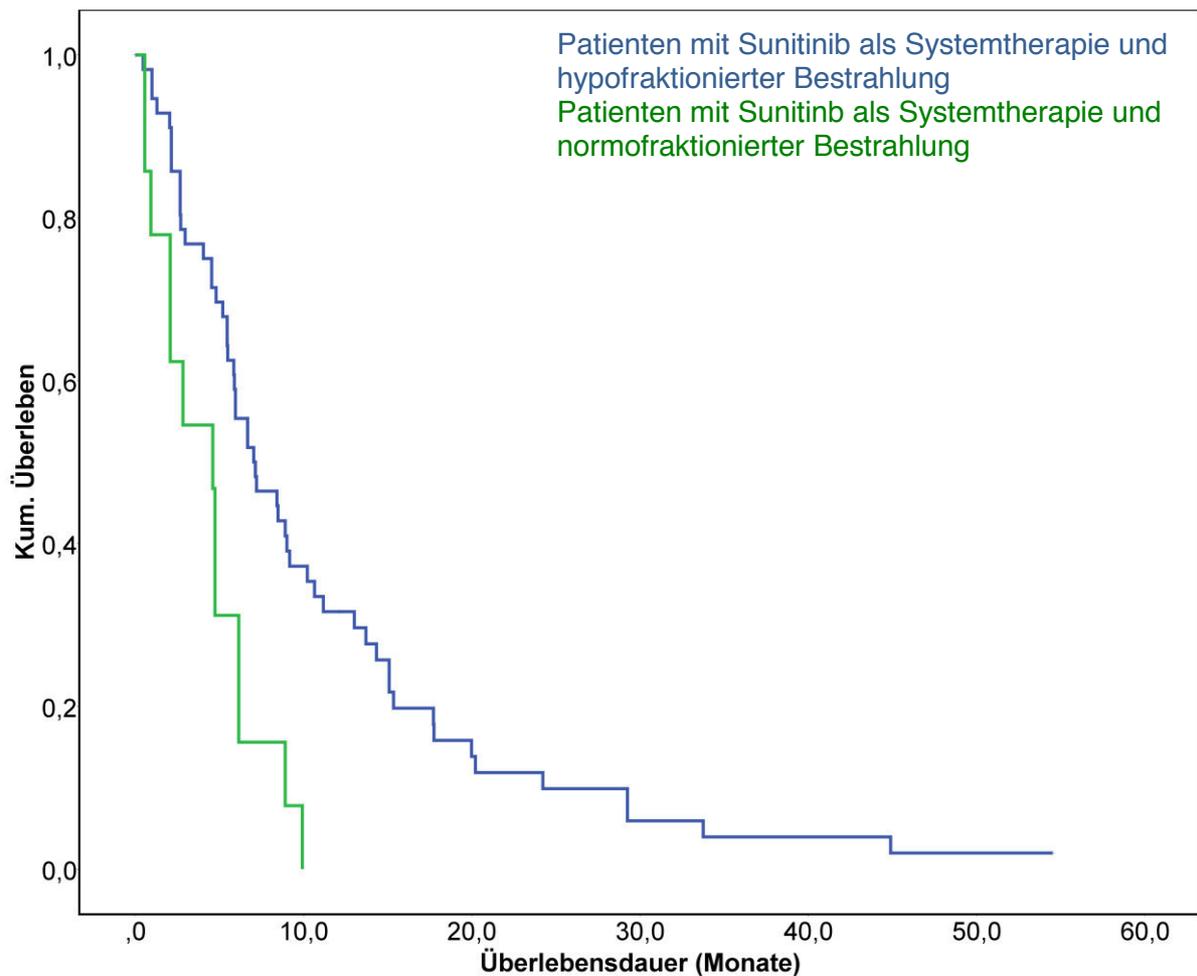


Abbildung 9: Over-all survival von Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie in der hypofraktionierten und normofraktionierten Gruppe

Das progression free survival (PFS) lag bei median 4,3 Monaten (Range 0,5-19,98 Monate; SEM 0,6; Standardabweichung 4,8).

Auch beim PFS gab es einen signifikanten Vorteil für Patienten mit hypofraktionierter Bestrahlung (p=0,014). Das PFS betrug bei hypofraktioniert bestrahlten Patienten 5,4 Monate (CI 4,2-6,5), bei der Gruppe mit normofraktionierter RT dagegen nur 2,3 Monate (CI 1,7-2,9). Die 1JÜR lag in der hypofraktionierten Gruppe bei 15,8%, in der normofraktionierten Gruppe waren nach 12 Monaten bereits alle Patienten verstorben. Nach 24 Monaten lebte in beiden Gruppen kein Patient mehr.

<b>PFS [Monate]</b>	<b>Median</b>	<b>CI</b>	<b>Range</b>	<b>SEM</b>	<b>Standardab.</b>
Gesamte Sunitinib-Gru	4,3	4,2-6,5	0,5-19,98	0,6	4,8
hypofraktioniert	5,4	1,7-2,9	0,5-19,98	0,6	4,97
normofraktioniert	2,3		0,6-9,9	0,8	2,9

Tabelle 36: progression free survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie; PFS: progression free survival [Monate]; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; gesamte Sunitinib-Gru.: gesamte Sunitinib-Gruppe; CI: Konfidenzintervall

<b>PFS [Monate]</b>	<b>Median</b>	<b>1JÜR</b>	<b>2JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
hypofraktioniert	5,4	15,8%	0%	57
normofraktioniert	2,3	0%	0%	13
p-Wert (Log Rank)	0,014			

Tabelle 37: 1JÜR und 2JÜR des progression free survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie; PFS: progression free survival [Monate]; 1JÜR: 1-Jahres-Überlebensrate; 2JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate

### 3.6 Time to Progression

Die Time to Progression (TTP) ist die Zeit vom Beginn der Bestrahlung bis zur Progression der bestrahlten Metastase (lokale TTP) oder bis zum Progress anderer Metastasen bzw. der Grunderkrankung (systemische TTP). Der Todeszeitpunkt wird hier nicht berücksichtigt.

Die Progression der bestrahlten Metastase erfolgte in der hypofraktionierten Gruppe im Median um 16 Wochen später als in der normofraktionierten Gruppe. Die mediane Zeit bis zur Progression der bestrahlten Metastase betrug in der hypofraktionierten Gruppe 26 Wochen (11 - 71) und in der normofraktionierten Gruppe 10 Wochen. ( $p = 0,012$ ).

TTP lok [Wochen]	Median	Range	Mittelwert	SEM	Standardab.
Gesamtkollektiv	24	10-71	26,3	3,4	14,9
hypofraktioniert	26	11-71	28,2	3,5	14,5
normofraktioniert	10	10-10	10	0	0
Sig.	0,012				

Tabelle 38: Time to progression der bestrahlten Metastase; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz; TTP lok: lokale time to progression

Die systemische Progression erfolgte in der hypofraktionierten Gruppe ebenfalls etwas später ( $p = 0,351$ ). Die Erkrankung war in der hypofraktionierten Gruppe nach im Median 16 Wochen (Range 7-93) progredient, in der normofraktionierten Gruppe dagegen nach 12,5 Wochen (Range 6-31).

TTP syst [Wochen]	Median	Range	Mittelwert	SEM	Standardab.
Gesamtkollektiv	15	6-93	20,8	1,9	16,8
hypofraktioniert	16	7-93	21,4	2,1	17,2
normofraktioniert	12,5	6-31	14,5	3,6	8,8
Sig.	0,351				

Tabelle 39: systemische Time to Progression in Wochen; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz; TTP syst: systemische time to progression

### 3.7 Disease-free Intervall, Time to Treatment, Duration of Response und Follow- up-Zeit

Die Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Metastasierung (disease free intervall, DFI) betrug median 46 Tage in der hypofraktionierten Gruppe bzw. 426 Tage in der normofraktionierten Gruppe (Range 0 Tage bis 23 Jahre, Gesamtkollektiv Median 92 Tage). Damit war das DFI in der normofraktionierten Gruppe deutlich länger als in der hypofraktionierten Gruppe. ( $p = 0,013$ )

DFI [Tage]	Median	Range	Mittelwert	SEM	Standardab.
Gesamtkollektiv	92	0-8354	760	105,9	1412,4
hypofraktioniert	46	0-8354	601,5	94,6	1158,6
normofraktioniert	426	0-8354	1609,1	413,3	2186,9
Sig.	0,013				

Tabelle 40: Disease-free Intervall; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz

Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der Bestrahlung war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,074$ ). Der Median der „time to treatment“ (TTT) betrug in der hypofraktionierten Gruppe 18 Monate mit einem Range von 0-280 Monaten und in der normofraktionierten Gruppe mit 31 Monaten etwas mehr (Range 0-274 Monate).

<b>TTT [Monate]</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SEM</b>	<b>Standardab.</b>
Gesamtkollektiv	21	0-280	45,7	4,3	59,4
hypofraktioniert	18	0-280	40,5	4,2	53,5
normofraktioniert	31	0-274	75,6	15,3	81,1
Sig.	0,074				

Tabelle 41: Time to treatment; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz; TTT: time to treatment

Die „duration of response“ (DOR), also die Zeit vom Ende der Bestrahlung bis zum Tod des Patienten lag im Gesamtkollektiv bei 6,3 Monaten mit einem Range von 0-68 Monaten. Die DOR der Patienten in der hypofraktionierten Gruppe war mit einem Median von 6,3 Monaten (Range 0-60 Monate) länger als in der normofraktionierten Gruppe (Median 5,6 Monate, Range 0-68 Monate). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,796$ ).

<b>DOR [Monate]</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SEM</b>	<b>Standardab.</b>
Gesamtkollektiv	6,3	0-68,2	11,9	0,99	13,5
hypofraktioniert	6,3	0-60,1	11,5	0,98	12,5
normofraktioniert	5,6	0-68,2	15,2	3,8	18,8
Sig.	0,796				

Tabelle 42: Duration of response; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz; DOR: duration of response

Die Follow-up Zeit in der hypofraktionierten Gruppe war mit 6 Monaten (Median, Range 0 - 55 Monate) deutlich länger als in der normofraktionierten Gruppe (Median 4 Monate, Range 1-17 Monate). ( $p = 0,01$ )

FollowUp [Monate]	Median	Range	Mittelwert	SEM	Standardab.
Gesamtkollektiv	5,7	0-54,5	8,7	0,66	9
hypofraktioniert	6	0-54,5	9,4	0,7	9,4
normofraktioniert	3,9	0,6-16,6	4,5	0,7	3,7
Sig.	0,01				

Tabelle 43: Follow-up-Zeit; SEM: standard error of the mean; Standardab.: Standardabweichung; Sig.: Signifikanz

### 3.8 Lokale Tumorkontrolle durch die Bestrahlung

In der hypofraktionierten Gruppe erzielten die meisten Bestrahlungen ein SD (54,7%, n=88). 29,2% der Bestrahlungen erreichten eine Remission der Metastase: 21,1% (n=34) erzielten eine partial remission (PR), 6,2% (n=10) eine minor response (MR). Es gab 3 Bestrahlungen (1,9%), durch die eine komplette Remission (CR) erreicht werden konnte. Bei 10,6% (n=17) blieb die Metastase größenprogredient (progressive disease, PD) und in 5,6% (n=9) konnte kein Ergebnis erhoben werden (NE).

In der normofraktionierten Gruppe konnte in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls ein SD erreicht werden (n=11, 39,3%). Bei 5 Fällen (17,8%) konnte eine Remission erzielt werden, davon 3 PR (10,7%), 2 MR (7,1%). Keine der Bestrahlungen ergab eine komplette Remission. In zwei Fällen waren die Metastasen nach der kombinierten Therapie progredient (7,1%), bei weiteren 10 (35,7%) konnte das Ergebnis nicht beurteilt werden.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Verteilung der Ergebnisse ( $p=0,001$ ). In der normofraktionierten Gruppe fehlt das Ergebnis prozentual gesehen häufiger als in der hypofraktionierten Gruppe (35,7% versus 5,6%).

Therapieergebnis	hypofraktioniert [n(%)]	normofraktioniert [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
CR	3 (1,9)	0	0,001
PR	34 (21,1)	3 (10,7)	
MR	10 (6,2)	2 (7,1)	
SD	88 (54,7)	11 (39,3)	
PD	17 (10,6)	2 (7,1)	
NE	9 (5,6)	10 (35,7)	

Tabelle 44: lokale Tumorkontrolle durch die hypofraktionierte und normofraktionierte Bestrahlung; CR: complete response; PR: partial remission; MR: minor response; SD: stable disease; PD: progressive disease; NE: not evaluable

### 3.9 Nebenwirkungen

Die Bestrahlungen wurden unter dem Aspekt der Nebenwirkungen untersucht.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen Übelkeit/Erbrechen (gesamt n=91, 26%; hypofraktionierte Gruppe n=74, 24%, normofraktionierte Gruppe n=17, 37,8%), gefolgt durch die Gruppe der Schleimhautreizung im Kopf-Hals-Bereich, repräsentiert durch Ösophagitis, Mukositis und Dysphagie (gesamt n=34, 9,6%, hypofraktionierte Gruppe n=30, 9,7%, normofraktionierte Gruppe n=4, 8,9%). In der hypofraktionierten Gruppe gab es 1 Grad 3 Nebenwirkung Übelkeit/Erbrechen, in der normofraktionierten Gruppe keine sowie 6 Grad 3 Nebenwirkungen Ösophagitis/Dysphagie in der hypofraktionierten Gruppe bzw. keine in der normofraktionierten Gruppe.

Zu den nächst häufigen Nebenwirkungen gehörten in der hypofraktionierten Gruppe Fatigue mit 8,1% (n=25), Diarrhoe mit 6,8% (n=21) gefolgt von Dysphagie und Appetitverlust mit jeweils 5,8% (n=18). In der Vergleichsgruppe war die zweithäufigste Nebenwirkung nach Übelkeit /Erbrechen Dysphagie mit 8,9% (n=4) gefolgt von Dermatitis und Hand-Fuß-Syndrom mit jeweils 6,7% (n=3). In der normofraktionierten Gruppe waren die Haut betreffende Nebenwirkungen anteilig gesehen deutlich häufiger als in der hypofraktionierten Gruppe: 6,7% (n=3) Dermatitis in der Neben-, 3,9% (n=12) in der hypofraktionierten Gruppe, HFS 6,7% (n=3) in der normofraktionierten Gruppe versus 1,3% (n=4) in der hypofraktionierten Gruppe. In

keiner Gruppe gab es Grad 4 Nebenwirkungen, auch Grad 3 Nebenwirkungen waren selten: 19 Grad 3 (III°) Nebenwirkungen traten in der hypofraktionierten Gruppe auf, davon 4 III° Leukopenien, 6 III° Schleimhautreaktionen, jeweils 2 III° Thrombopenien, Anämie und einmal III° Übelkeit/Erbrechen sowie eine Panzytopenie III° und ein Hand-Fuß-Syndrom III°. In der normofraktionierten Gruppe traten sogar gar keine Nebenwirkungen dritten Grades auf.

Gravierende Nebenwirkungen wie Panzytopenie III°, blutige Diarrhoe (n= 4, 1,3%) und Duodenalperforation (n=1) traten nur in der hypofraktionierten Gruppe auf.

Bei 17,9% (n=55) in der hypofraktionierten Gruppe und 26,7% (n=12) in der normofraktionierten Gruppe traten keine Nebenwirkungen auf.

Die Zuordnung der Nebenwirkungen zur Bestrahlung bzw. zur systemischen Therapie gestaltet sich retrospektiv teilweise als schwierig, da Symptome wie Übelkeit/Erbrechen und Mukositis teilweise auch durch die systemische Therapie ausgelöst werden können.

Mögliche akute Folgen der Bestrahlung können sein: Mukositis, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoen, Dermatitis und Alopezie sowie Fatigue („Strahlenkater“). Hierbei ist unbedingt die Bestrahlungslokalisation zu berücksichtigen. (22)

Sicher zu zuordnen waren das Hand-Foot-Syndrom und Blutbildveränderungen (Sunitinib), Übelkeit/Erbrechen (Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib), Fatigue (Pazopanib) sowie Dermatitis (Pazopanib und Sorafenib). Schwindel, Dyspnoe und RR-Anstieg traten augenscheinlich vorwiegend bei Therapie mit Sunitinib auf (s. Tabelle 46).

Nebenwirkung	Alle [n(%)]	hypofraktionierte Gruppe		normofraktionierte Gruppe	
		gesamt [n(%)]	Grade 3 [n]	gesamt [n(%)]	Grade 3 [n]
Übelkeit/Erbrechen	91 (26)	74 (24,0)	1	17 (37,8)	0
Fatigue	27 (7,6)	25 (8,1)	0	2 (4,4)	0
Dysphagie	22 (6,2)	18 (5,8)	3	4 (8,9)	0
Ösophagitis	4 (1,1)	4 (1,3)	3	0	0
Mukositis	8 (2,3)	8 (2,6)	0	0	0
Diarrhoe	21 (5,9)	21 (6,8)	0	0	0
Appetitverlust	20 (5,6)	18 (5,8)	0	2 (4,4)	0
Dermatitis/Rash	15 (4,2)	12 (3,9)	2	3 (6,7)	0
Schmerzen	15 (4,2)	15 (4,9)	0	0	0
Husten/Dyspnoe	13 (3,7)	11 (3,6)	0	2 (4,4)	0
Hand Foot Syndrom	7 (1,97)	4 (1,3)	1	3 (6,7)	0
Leukopenie	7 (1,97)	7 (2,3)	4	0	0
Thrombopenie	6 (1,7)	6 (1,9)	2	0	0
Alopezie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0
Ödem (Zungen-)	5 (1,4)	5 (1,6)	0	0	0
Gewichtsverlust	5 (1,4)	5 (1,6)	0	0	0
blutige Diarrhoe	4 (1,1)	4 (1,3)	k.A.	0	k.A.
Anämie	3 (0,8)	3 (0,97)	2	0	0
Meteorismus	3 (0,8)	3 (0,97)	k.A.	0	k.A.
RR-Anstieg	2 (0,6)	2 (0,6)	0	0	0
Schwindel	4 (1,1)	2 (0,6)	0	0	0
Duodenalperforation	1 (0,3)	1 (0,3)	k.A.	0	k.A.
Dysurie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0
Leberwerterhöhung	1 (0,3)	1 (0,3)	k.A.	0	k.A.
Panzytopenie	2 (0,6)	2 (0,6)	1	0	0
keine	67 (18,9)	55 (17,9)	-	12 (26,7)	-

Tabelle 45: Nebenwirkungen der hypofraktionierten und normofraktionierten Gruppe; k.A.: keine Angaben; RR-Anstieg: Blutdruckanstieg

<b>Medikament</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>hypofraktioniert [n]</b>	<b>normofraktioniert [n]</b>
Sunitinib	Leukopenie	4	-
	Anämie	2	-
	Thrombozytopenie	2	-
	Dyspnoe	4	-
	Schwindel	1	-
	RR-Anstieg	2	-
	Fatigue	3	-
	Zungenödem	1	-
	HFS	-	3
	Nausea	-	4
	Emesis	-	1
Pazopanib	Dermatitis	1	-
	Nausea	4	-
	Fatigue	4	-
	blutige Diarrhö	4	-
Sorafenib	Mukositis	1	-
	Dermatitis	1	-
	Ödem	1	-
	Nausea	1	-
	Emesis	1	-
	Diarrhö	1	-
	Appetitverlust	1	-

Tabelle 46: Nebenwirkungen Medikamenten-abhängig; RR: Blutdruck; HFS: Hand-Foot-Syndrom.

### **3.10 Todesursache**

Insgesamt verstarben aufgrund der fortgeschrittenen Tumorerkrankung 86 der insgesamt 97 Patienten (88,7%). Davon waren 72 in der hypofraktionierten Gruppe und 14 in der normofraktionierten Gruppe. 8 Patienten starben als Folge einer Sepsis, davon 3 septische Pneumonien und eine Urosepsis. Zwei Patienten verstarben aufgrund einer Gehirnblutung bzw. einer Einblutung der zerebralen Metastasen. Ein Todesfall aufgrund einer unstillbaren gastrointestinalen Blutung wurde berichtet. Die Todesursachen Sepsis, zerebrale und gastrointestinale Blutung traten alle allein in der hypofraktionierten Gruppe auf.

### 3.11 Multivariate Analyse

#### Over-all survival

Ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben lag bei drei Einflussfaktoren vor: Patienten mit einem MSKCC-Risikoscore von 3 (high risk) hatten ein 2,6 fach höheres Risiko zu versterben als Patienten mit einem MSKCC von 1 oder 2 (CI 1,65 - 4,12). Patienten, die eine normofraktionierte Bestrahlung erhielten, hatten ein 2,1 fach höheres Risiko zu versterben als die Patienten, die eine hypofraktionierte Bestrahlung erhielten (CI 1,34 - 3,39). Auch die primäre Metastasierung hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben: Patienten, die primär metastasiert waren, hatten ein 1,7 fach erhöhtes Risiko zu versterben (CI 1,22 - 2,29).

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Referenz</b>	<b>HR</b>	<b>Sign</b>	<b>CI</b>
Geschlecht	weiblich	1,1	0,587	0,77 - 1,58
Karnofsky-Index	>=70%	1,1	0,667	0,7 - 1,8
ECOG	<=1	1,0	0,828	0,73 - 1,48
MSKCC	low+intermediate	2,6	0,000	1,65 - 4,12
Grading	1+2	1,1	0,801	0,62 - 1,87
LK-Status	0	0,97	0,897	0,56 - 1,66
Line	1	1,3	0,201	0,89 - 1,75
Histologie	ccRCC	1,1	0,755	0,73 - 1,54
syst. Therapie	TKI	1,3	0,205	0,88 - 1,82
Fraktionierung	hypofraktioniert	2,1	0,001	1,34 - 3,39
primär metastasiert	nein	1,7	0,001	1,22 - 2,29
bestr. Metastase	ossär	1,1	0,48	0,8 - 1,6
Nephrektomie	ja	1,1	0,58	0,74 - 1,71

Tabelle 47: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf das Over-all survival; HR: Hazard Ratio; Sign: Signifikanz; CI: Konfidenzintervall; ECOG: European cooperative oncology group scoring scale; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risikoscore; LK-Status: Lymphknotenstatus.

### lokales progressionsfreies Intervall

Beim lokalen progressionsfreien Intervall (Zeit vom Beginn der Bestrahlung bis zur Progression der bestrahlten Metastase oder bis zum Tod, sofern die Metastase bis dahin nicht progredient war) konnten vier relevante Einflussfaktoren festgestellt werden: Patienten mit einem Karnofsky-Index von unter 70% hatten ein 3-fach erhöhtes Risiko (CI 1,9 - 4,9), Patienten mit einem MSKCC-Risikoscore von 3 hatten ein 2,5-fach erhöhtes Risiko (CI 1,61 - 3,99) für den lokalen Progress der bestrahlten Metastase bzw. Tod. Wurde die begleitende systemische Therapie als Zweit- oder Drittlinientherapie gegeben, so war das Risiko für einen lokalen Progress bzw. Tod 1,5-fach erhöht gegenüber der Erstlinientherapie (CI 1,07 - 2,1). Auch hier spielte die Fraktionierung der Bestrahlung eine gewichtige Rolle: Patienten, die eine normofraktionierte Bestrahlung erhielten, hatten ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für den lokalen Progress bzw. Tod (CI 1,16 - 2,97).

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Referenz</b>	<b>HR</b>	<b>Sign</b>	<b>CI</b>
Geschlecht	weiblich	0,9	0,674	0,64 - 1,34
Karnofsky-Index	>=70%	3,0	0,000	1,9 - 4,9
ECOG	<=1	1,1	0,725	0,75 - 1,52
MSKCC	low+intermediate	2,5	0,000	1,61 - 3,99
Grading	1+2	1,5	0,168	0,85 - 2,63
LK-Status	0	0,9	0,602	0,49 - 1,51
Line	1	1,5	0,019	1,07 - 2,1
Histologie	ccRCC	1,2	0,350	0,83 - 1,72
syst. Therapie	TKI	1,1	0,69	0,75 - 1,55
Fraktionierung	hypofraktioniert	1,9	0,010	1,16 - 2,97
primär metastasiert	nein	1,3	0,09	0,96 - 1,8
bestr. Metastase	ossär	1,4	0,058	0,98 - 2,0
Nephrektomie	ja	0,8	0,381	0,53 - 1,3

Tabelle 48: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf das lokale progressionsfreie Intervall; HR: Hazard Ratio; Sign: Signifikanz; CI: Konfidenzintervall; ECOG: European cooperative oncology group scoring scale; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risikoscore; LK-Status: Lymphknotenstatus.

### Progression free survival

Ähnlich war es auch beim progression free survival (Zeit vom Beginn der Bestrahlung bis zur systemisches Progression oder bis zum Tod). Hier konnte zusätzlich zu Karnofsky-Index, MSKCC, Line und Fraktionierung noch die primäre Metastasierung als relevanter Risikofaktor ausgemacht werden: ein Karnofsky-Index von unter 70% bedeutete eine 1,8 fache Risikoerhöhung (CI 1,18 - 2,85), ein MSKCC von 3 ein 2,1 fach höheres Risiko für den systemischen Progress bzw. Tod (1,38 - 3,28). Wurde die systemische Therapie als Zweit- oder Drittlinientherapie gegeben, so war das Risiko um das 1,5 fache gegenüber der Erstlinientherapie erhöht (1,09 - 2,12). Auch hier erhöhte die normofraktionierte Bestrahlung das Risiko für systemischen Progress oder Tod, in diesem Fall um das 1,6 fache (1 - 2,55). Das Risiko war auch für Patienten erhöht, die bereits primär metastasiert waren, es war gegenüber nicht metastasierten um das 1,4 fache gesteigert. (CI 1,02 - 1,88).

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Referenz</b>	<b>HR</b>	<b>Sign</b>	<b>CI</b>
Geschlecht	weiblich	0,96	0,799	0,67 - 1,36
Karnofsky-Index	>=70%	1,8	0,007	1,18 - 2,85
ECOG	<=1	1,2	0,439	0,81 - 1,63
MSKCC	low+intermediate	2,1	0,001	1,38 - 3,28
Grading	1+2	1,0	0,992	0,58 - 1,75
LK-Status	0	0,96	0,884	0,56 - 1,66
Line	1	1,5	0,015	1,09 - 2,12
Histologie	ccRCC	1,0	0,89	0,71 - 1,48
syst. Therapie	TKI	1,0	0,987	0,7 - 1,45
Fraktionierung	hypofraktioniert	1,6	0,049	1 - 2,55
primär metastasiert	nein	1,4	0,037	1,02 - 1,88
bestr. Metastase	ossär	1,3	0,187	0,9 - 1,8
Nephrektomie	ja	0,8	0,22	0,5 - 1,2

Tabelle 49: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf das progression free survival; HR: Hazard Ratio; Sign: Signifikanz; CI: Konfidenzintervall; ECOG: European cooperative oncology group scoring scale; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risikoscore; LK-Status: Lymphknotenstatus.

### Time to Progression

Als Einflussfaktor auf die Zeit bis zur lokalen Progression der bestrahlten Metastase (TTP: Zeit vom Beginn der Bestrahlung bis zur Progression der bestrahlten Metastase ohne Berücksichtigung des Todeszeitpunktes) stellte sich nur der MSKCC-Risikoscore heraus. Bei Patienten mit einem hohen Risikoscore (MSKCC 3) war das Risiko für die lokale Progression um das 15,2 fache erhöht gegenüber Patienten mit einem niedrigeren Risikoscore (CI 1,72 - 134,9).

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Referenz</b>	<b>HR</b>	<b>Sign</b>	<b>CI</b>
Geschlecht	weiblich	1,4	0,61	0,42 - 4,46
Karnofsky-Index	<70%	2,1	0,22	0,64 - 6,82
ECOG	<=1	1,8	0,34	0,53 - 6,33
MSKCC	low+intermediate	15,2	0,014	1,72 - 134,9
LK-Status	0	0,7	0,79	0,07 - 7,6
Line	1	0,6	0,508	0,16 - 2,51
Histologie	ccRCC	1,4	0,684	0,29 - 6,78
syst. Therapie	TKI	1,1	0,888	0,38 - 3,03
Fraktionierung	hypofraktioniert	650938,3	0,948	0 - xxx
primär metastasiert	nein	1,2	0,714	0,43 - 3,49
bestr. Metastase	ossär	0,7	0,444	0,22 - 1,94
Nephrektomie	ja	2,1	0,382	0,39 - 11,6

Tabelle 50: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf die Zeit bis zur lokalen Progression (TTP); HR: Hazard Ratio; Sign: Signifikanz; CI: Konfidenzintervall; ECOG: European cooperative oncology group scoring scale; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risikoscore; LK-Status: Lymphknotenstatus.

Auch für die systemische TTP (Zeit vom Beginn der Bestrahlung bis zum systemischen Progress der Grunderkrankung ohne Berücksichtigung des Todeszeitpunktes) war ein MSKCC-Score von 3 ein relevanter Risikofaktor. Progression der Erkrankung war ein MSKCC-Score von 3 ein relevanter Risikofaktor. Bei diesen Patienten war das Risiko für die systemische Progression um das 3,8 fache gegenüber Patienten mit einem niedrigeren Score erhöht (CI 1,96 - 7,37).

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Referenz</b>	<b>HR</b>	<b>Sign</b>	<b>CI</b>
Geschlecht	weiblich	1,1	0,86	0,6 - 1,8
Karnofsky-Index	>=70%	1,1	0,797	0,57 - 2,06
ECOG	<=1	1,5	0,172	0,84 - 2,52
MSKCC	low+intermediate	3,8	0,000	1,96 - 7,37
Grading	1+2	2,1	0,145	0,78 - 5,38
LK-Status	0	0,8	0,646	0,34 - 1,96
Line	1	0,8	0,497	0,51 - 1,39
Histologie	ccRCC	0,8	0,526	0,46 - 1,49
syst. Therapie	TKI	0,98	0,946	0,53 - 1,8
Fraktionierung	hypofraktioniert	1,5	0,38	0,63 - 3,43
primär metastasiert	nein	1,5	0,093	0,94 - 2,4
bestr. Metastase	ossär	0,8	0,256	0,46 - 1,23
Nephrektomie	ja	0,6	0,174	0,33 - 1,23

Tabelle 51: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf die Zeit bis zur systemischen Progression (TTP); HR: Hazard Ratio; Sign: Signifikanz; CI: Konfidenzintervall; ECOG: European cooperative oncology group scoring scale; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risikoscore; LK-Status: Lymphknotenstatus.

### 3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Over-all-survival war bei den Patienten, die eine hypofraktionierte Bestrahlung erhielten um 2,1 Monate signifikant länger als in der normofraktionierten Gruppe ( $p = 0,01$ ). Die Kombination der Bestrahlung mit einer medikamentösen Therapie mit einem TKI zeigte sich in der hypofraktionierten Gruppe der Therapie mit einem mTOR-Inhibitor als überlegen ( $p = 0,061$ ). In hypo- und normofraktionierter Gruppe war das Überleben bei den Patienten besser, die positive Einflussfaktoren aufwiesen wie z. B. primäre Nephrektomie, keine primäre Metastasierung, niedriger ECOG-Status und niedriger MSKCC-Risikoscore.

Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls in der hypofraktionierten Gruppe besser als in der normofraktionierten Gruppe. Das lokale PFI lag in der hypofraktionierten Gruppe bei median 5,4 Monaten, in der normofraktionierten Gruppe betrug es nur 3,6 Monate ( $p = 0,007$ ). Auch das PFS war in der hypofraktionierten Gruppe mit 3,99 Monaten etwas besser als in der normofraktionierten Gruppe (3,5 Monate) ( $p = 0,053$ ).

Das mediane Überleben betrug bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie 6,1 Monate, das progression free survival (PFS) lag bei median 4,3 Monaten. Auch hier lag der Überlebensvorteil bei der hypofraktionierten Gruppe, sowohl beim OS ( $p = 0,001$ ) als auch beim PFS ( $p = 0,014$ ).

Die bestrahlten Metastasen der Patienten der hypofraktionierten Gruppe blieben mit 26 Wochen deutlich länger progressionsfrei als die der Patienten der normofraktionierten Gruppe (10 Wochen) ( $p = 0,012$ ).

Die systemische Progression erfolgte in der normofraktionierten Gruppe ebenfalls etwas früher als in der hypofraktionierten Gruppe ( $p = 0,351$ ).

Nach einer hypofraktionierten Bestrahlung gab es prozentual gesehen mehr CR und PR als Bestrahlungsergebnis als nach der normofraktionierten Bestrahlung. Auch konnte die hypofraktionierte Bestrahlung in mehr Fällen eine SD erzielen.

Bei den Nebenwirkungen in der normofraktionierten Gruppe beschränkte sich der Schweregrad der Nebenwirkungen auf Grad I und II. In der hypofraktionierten Gruppe dagegen gab es einige Fälle von Grad III Blutbildveränderungen, Dysphagien und Ösophagitiden. Insbesondere die Blutbildveränderungen müssen im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie mit Sunitinib gesehen werden. Die häufigste Nebenwirkung in beiden Gruppen war Übelkeit bzw. Erbrechen mit einem prozentualen Anteil von 24% in der hypofraktionierten Gruppe und 37,8% in der normofraktionierten Gruppe. Es folgten Fatigue (8,1% in der hypofraktionierten Gruppe), Diarrhöen (6,8% in der hypofraktionierten Gruppe) und Appetitverlust (5,8% in der hypofraktionierten Gruppe) als häufigste Nebenwirkungen. 17,9% der Behandlungen hatten in der hypofraktionierten Gruppe keine Nebenwirkungen zur Folge, in der normofraktionierten Gruppe waren es 26,7%.

Für das OS sowie beim lokalen progressionsfreien Intervall und PFS und der lokalen und systemischen TTP ist ein niedriger MSKCC-Risikoscore ein negativer Prädiktor. Einen das Risiko für Tod bzw. Progress erhöhenden Einfluss hatten eine primäre Metastasierung und die normofraktionierte Bestrahlung. Beim lokalen und PFS steigerten zudem ein niedriger Karnofsky-Score und eine Zweit- oder Drittlinientherapie deutlich das Risiko für Tod bzw. Progress.

## 4. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung einer großen Patientengruppe gibt erstmals fundierte Hinweise auf die Überlegenheit der hypofraktionierten Bestrahlung gegenüber der normofraktionierten Bestrahlung.

Mit 97 Patienten und 189 bestrahlten Metastasen, davon 83 Patienten bzw. 161 Metastasen mit hypofraktionierter Bestrahlung, ist diese eine der bislang größten Patientengruppen, die eine Bestrahlung mit zeitgleicher systemischer Therapie erhielten. Bisher gab es vor allem Einzelfallberichte (23), bei denen eine hypofraktionierte Bestrahlung mit einer systemischen Therapie mit TKI kombiniert wurde. Staehler et al. lieferten 2012 die bis zum jetzigen Zeitpunkt größte vergleichbare Patientengruppe mit n=22, die eine kombinierte Therapie erhielt. (24)

In welcher Reihenfolge die Systemtherapie und die Bestrahlung gegeben werden sollten ist noch umstritten, beispielsweise berichten Plasteras et al., dass Sorafenib eine bessere Effektivität hatte, wenn es nach der Bestrahlung gegeben wurde. Gleichzeitige Gabe zur Bestrahlung ergab kein besseres Ergebnis als die Bestrahlung alleine. (18)

Zudem gab es einige Berichte über eine Kombination aus normofraktionierter Bestrahlung und zeitgleicher systemischer Therapie mit TKI (23) bzw. Everolimus (25).

Mit einem medianen OS von 6 Monaten und einem lokalen PFI von 5,7 Monaten sowie besseren lokalen Ergebnissen zeigt die hypofraktionierte Bestrahlung deutliche Vorteile gegenüber der normofraktionierten Bestrahlung bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil. Diese Feststellung lässt sich auch unter dem Einfluss von verschiedenen Risikofaktoren überwiegend bestätigen.

Das Gesamtüberleben (OS Over-all survival) lag im Gesamtkollektiv bei median 5,75 Monaten. In der hypofraktionierten Gruppe verstarben die Patienten nach median 6 Monaten (Range 0-54,5), in der normofraktionierten Gruppe dagegen schon nach 3,9 Monaten (Range 0,6-16,6). Die Überlebensrate nach 12 Monaten betrug in der hypofraktionierten Gruppe 30,8%, in der normofraktionierten Gruppe dagegen nur 4,6%. Nach 24 Monaten lebten in der hypofraktionierten Gruppe noch 12,3% der Patienten, in der normofraktionierten Gruppe waren bereits alle verstorben.

Bei den 22 Patienten einer Publikation von Staehler et al. 2012 wurde das mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Überleben während des Untersuchungszeitraumes noch nicht erreicht. Die Follow-up-Zeit betrug 4,5 - 34,6 Monate (median 14,3 Monate). (24)

In der Studie von Stinauer et al. betrug das mediane Overall Survival für alle Patienten (RCC und Melanom) 24,3 Monate. Patienten mit mehr als 3 Metastasierungsorten hatten ein OS von lediglich 12,3 Monaten, während das OS der Patienten mit weniger Metastasen in dem Beobachtungszeitraum nicht erreicht wurde. Das Überleben der Patienten mit RCC war statistisch länger als das der Melanom-Patienten. Bei diesen betrug das mediane OS 22,2 Monate ( $p=0,015$ ). (26) Die Überlebenszeiten der Patienten, über die in den Fallberichten berichtet wurde, reichten von einer Woche nach der Bestrahlungstherapie (27) bis zu über 10 Monaten (19). Stinauer et al. erreichten in der Follow-up Zeit von median 28 Monaten (Range 4-68 Monate) nicht das geschätzte mediane Überleben, bei Venton et al. lebte der Patient zum erfassten Zeitpunkt noch. (26) Seidel et al. und Chung et al. machten keine Angaben bezüglich des Überlebens der Patienten. (28)

Das mediane Überleben der Patienten von Staehler et al. mit spinalen Metastasen, welche mit Cyberknife und TKI behandelt wurden lag bei 17,4 Monaten. (29)

Kasibhatla et al. konnten ein gutes Überleben nach normofraktionierter Bestrahlung mit synchroner Gabe von Sorafenib zeigen: alle drei Patienten lebten nach 3, 6 bzw. 8 Monaten noch. (23)

Es wird hier ersichtlich, dass in den meisten Veröffentlichungen das mediane Überleben mit bis zu 24,3 Monaten deutlich besser ist als in der hier untersuchten Patientengruppe. Dies mag vor allem an der Patientenauswahl liegen, da diese in unsere Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, wenn sie keine weitere Therapiemöglichkeit mehr hatten und einen Krankheitsprogress. Entsprechend weit fortgeschritten war die Erkrankung jeweils und entsprechend viele Vortherapien hatten sie erhalten bzw. waren z. T. auch ohne Erfolg geblieben, was auch ein schlechtes Outcome einer neuerlichen Therapie implizieren könnte und somit eine eingeschränkte Überlebensdauer nach Therapie. In den oben zitierten Veröffentlichungen wurde die Patientenauswahl nicht so stark eingeschränkt.

Die lokale und systemische Kontrolle der Metastasen bzw. der systemischen Krebserkrankung wurde in den folgenden Analysen durch das lokale und

systemische progressionsfreie Überleben sowie die Rate der lokalen und systemischen Kontrolle nach 1 bzw. 2 Jahren und die Zeit bis zur Progression dargestellt. Das mediane lokale progressionsfreie Überleben betrug in der hypofraktionierten Gruppe 5,7 Monate (Range 0-54,5 Monate), in der normofraktionierten Gruppe dagegen nur 3,6 Monate (Range 0,6-16,6 Monate) ( $p=0,007$ ). Die lokale Kontrollrate (LC, LCR) lag in der hypofraktionierten Gruppe nach 6 Monaten bei 98,1%, in der normofraktionierten Gruppe bei 92%. Nach 12 Monaten war die LCR in der hypofraktionierten Gruppe bereits auf 25,9% gesunken, in der normofraktionierten Gruppe betrug sie lediglich 4,6%. Nach 24 Monaten war die LC in der hypofraktionierten Gruppe weiter auf 10,1% gefallen, in der normofraktionierten Gruppe war sie gleich 0. Diese Daten unterstützen die Annahme einer besseren lokalen Kontrolle durch eine hypofraktionierte Bestrahlung.

Die Zeit bis zur lokalen Progression war in der hypofraktionierten Gruppe deutlich länger als in der normofraktionierten Gruppe: im Median dauerte es in der hypofraktionierten Gruppe 26 Wochen (Range 11-71 Wochen) bis zur lokalen Progression und 10 Wochen in der normofraktionierten Gruppe ( $p=0,012$ ). Die Zeit bis zur systemischen Progression war nicht signifikant unterschiedlich in der hypofraktionierten und in der normofraktionierten Gruppe. Dieser sichtbare Unterschied bezüglich der TTP lokal vs. systemisch kann auch als Hinweis auf die verbesserte lokale Kontrolle durch die hypofraktionierte Bestrahlung gewertet werden.

Durch die hypofraktionierte Bestrahlung konnte in 47 Fällen ein Therapieansprechen erreicht werden, davon 34 PR (21,1% der Fälle), 10 MR (6,2%) und 3 CR (1,9%). In 88 Fällen (54,7%) resultierte eine stable disease (SD). Nur 17 Metastasen sprachen nicht auf die Therapie an (PD 10,6%). In der normofraktionierten Gruppe dagegen wurde keine CR durch die normofraktionierte Bestrahlung erreicht, auch gab es prozentual weniger PR (10,7%) und SD (39,3%). Hier kann also ein tendenziell besseres Ansprechen der behandelten Metastasen auf die hypofraktionierte Bestrahlung festgestellt werden. Auch Staehler et al. konnten durch die hypofraktionierte Bestrahlung in Kombination mit Sunitinib hohe Ansprechraten erreichen: von 22 hypofraktionierten Bestrahlungen ergaben 2 eine CR, 9 eine PR und 2 eine MR. In 8 Fällen konnte eine SD und damit eine lokale Kontrolle erreicht werden. (24)

Stinauer et al. berichten über eine LCR von 88% nach 18 Monaten bei Nierenzellkarzinom- und Melanompatienten. (26) In der univariaten Analyse waren eine höhere Einzeldosis und eine höhere SFED (single fraction equivalent dose) mit einer besseren lokalen Kontrolle korreliert, ebenso die biologic effective dose (BED). Die errechnete LC nach 24 Monaten lag bei 100% für eine SFED mit >45 Gy und bei 54% bei SFED mit <45 Gy. Zudem konnte gezeigt werden, dass um eine 2-Jahres LC rate von  $\geq 90\%$  mit einem 3-Fraktionen-Schema zu erreichen eine Gesamtdosis von mindestens 48 Gy erforderlich ist. Ein aggressives SBRT Schema mit einer SFED von  $\geq 45$  Gy ist effektiv, um Metastasen eines RCC und Melanoms zu kontrollieren. (26)

Syrios et al. erreichten mit einer hypofraktionierten Bestrahlung einer Wirbelsäulenmetastase und zeitgleicher Gabe von Everolimus eine stable disease für ein Jahr, dann erfolgte ein systemischer Progress der Erkrankung mit neuen pulmonalen Filiae. (30) Taussky et al. konnten durch die hypofraktionierte Bestrahlung einer Rippenmetastase und der zeitgleichen Gabe von Sunitinib eine partielle Remission erreichen. (31)

Bei Peters et al. (Hypofraktionierte Radiatio in Kombination mit Sorafenib) verstarb der Patient eine Woche nach der RT, sodass keine Aussage über das lokale Ergebnis gemacht werden konnte. (19)

Gay et al. berichten über ein sehr anschauliches Ergebnis der Bestrahlungstherapie einer kutanen Metastase eines RCC: durch die RT mit  $13 \times 3,75$  Gy konnte innerhalb von 4 Monaten eine CR der Hautmetastase erreicht werden. Zusätzlich erhielt der Patient eine Woche nach der RT eine systemische Therapie mit Sorafenib. (32)

Durch eine Cyberknifebestrahlung mit synchroner medikamentöser Therapie konnte eine lokale Kontrollrate nach 12 und 24 Monaten von 94 bzw. 90% bei den 105 behandelten spinalen Metastasen erreicht werden. (29) Zwei Läsionen konnten durch die Therapie stabilisiert werden, hier kam es zur PD.

Kasibhatla et al. berichten ebenfalls über ein gutes lokales Ansprechen, allerdings nach einer normofraktionierten Bestrahlung und zeitgleicher Gabe von Sorafenib: bei den drei berichteten Patienten konnte nach Bestrahlung mit  $10 \times 3$  Gy bzw.  $20 \times 2$  Gy zweimal SD und eine PR erzielt werden. Zudem waren Schmerzen deutlich rückläufig, es wurde weniger Analgesie benötigt. (23)

Das reine Ansprechen auf die Kombinationstherapie zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung vergleichbar gut wie in den bisher veröffentlichten Studien. Zudem

kommt der Unterschied zwischen normofraktionierter und hypofraktionierter Bestrahlung innerhalb dieses Kollektivs klar zum Ausdruck.

Die LCR sind initial, also nach bis zu 6 Monaten, ebenfalls vergleichbar gut. Jedoch fällt sie nach einem längeren Zeitraum deutlich ab, was jedoch mit dem ebenfalls deutlich kürzeren medianen OS zusammenhängen mag, dessen Ursache bereits oben diskutiert wurde.

Die mediane Bestrahlungsdosis lag in der hypofraktionierten Gruppe bei gesamt 40 Gy (Range 20-50 Gy) in 8 Fraktionen (Range 2-10) mit einer jeweiligen Einzeldosis von 5 Gy (Range 5-12 Gy). Die Patienten der normofraktionierten Gruppe dagegen erhielten lediglich eine mediane Gesamtdosis von 36 Gy (Range 30-46 Gy) in 13 Fraktionen (Range 9-23) mit einer medianen Einzeldosis von jeweils 3 Gy (Range 2-3 Gy). In den meisten aktuellen Fallstudien wurden die Metastasen mit geringeren Einzeldosen von bis zu 3,75 Gy bestrahlt, also einer normofraktionierten Bestrahlung entsprechend. Kasibhatla et al. gaben zeitgleich zur normofraktionierten RT Sorafenib (23), Kirova et al. berichten über einen Patienten, der zeitgleich mit der Bestrahlung von 10x3 Gy eine systemische Therapie mit Everolimus erhielt (25). Nur wenige Therapien wurden mit hypofraktionierter Bestrahlung durchgeführt: Staehler et al. führten 2012 ebenfalls eine hypofraktionierte Bestrahlung mit median 5 Gy in 8 Fraktionen durch (24), ebenso Taussky et al. mit 8 Gy in 2 Fraktionen (31). Syrios et al. behandelten Wirbelsäulenmetastasen mit 6 Fraktionen à 4 Gy. (30) Stinauer et al. berichteten über das Outcome von Patienten mit RCC und malignem Melanom, die eine stereotaktische Bestrahlung von Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen erhielten mit 8 bis 10 Gy in 5 Fraktionen oder 14 bis 20 Gy in 3 Fraktionen. (26) Ein Fallbericht von Peters et al. berichtet über eine Bestrahlung mit einer Fraktion von 8 Gy der Wirbelsäule (L4-5) unter Sorafenib Therapie vor und nach der Bestrahlung. (19) Bei Staehler, Taussky und Syrios erfolgte die medikamentöse Therapie zeitgleich zur Bestrahlung (31), die Patienten bei Stinauer et al. wurden vor oder nach der RT mit Sunitib oder Sorafenib behandelt, ein Patient erhielt die RT während die Therapie mit Sunitinib zwei Wochen davor und danach pausiert wurde. (26) Eine Sonderstellung nimmt die Veröffentlichung von Staehler et al. aus dem Jahre 2011 ein: hier wird über das Outcome von Patienten berichtet, die eine (einzeitige) Cyberknife-Bestrahlung von spinalen Metastasen sowie eine zeitgleiche Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib erhielten. Die Dosis lag hier bei 50-85% der Isodosis. Die

mediane Gesamtdosis lag bei den 105 behandelten spinalen Metastasen bei 20 Gy (Range 19-20 Gy). (29)

In dem vorliegenden Patientenkollektiv kam es bei den meisten Patienten zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen durch die Bestrahlung. Es traten einige Fälle von Grad 3 Nebenwirkungen in Form von Blutbildveränderungen auf, diese waren aber medikamentenassoziiert: 4 Fälle von Leukopenie, jeweils zwei Fälle von Anämie und Thrombozytopenie bei Sunitinib. Ein Fall von Grad 3 Panzytopenie unter Sunitinib konnte nicht sicher der systemischen Therapie zugeordnet werden ebenso ein Fall von schwerem Hand-Fuß-Syndrom unter Sorafenibtherapie. Des Weiteren gab es einen Fall von Grad 3 Übelkeit sowie jeweils 3 Fälle von drittgradiger Dysphagie und Ösophagitis und zwei Fälle von schwerer Dermatitis. In der normofraktionierten Gruppe wurden keine Grad 3 Nebenwirkungen registriert.

Bei einem Patienten kam es zu einer Duodenalperforation bei Bestrahlung des Peritoneums unter systemischer Therapie mit Sorafenib. Ein Patient verstarb an einer unstillbaren GI-Blutung unter Pazopanib. Zwei Patienten verstarben an Gehirnblutungen, die nicht in Verbindung mit der hier untersuchten Bestrahlung und systemischen Therapie standen.

Es existieren mehrere Fallberichte zu dem Thema Nebenwirkungen der Bestrahlung und Therapie mit Sorafenib bzw. Sunitinib.

Peters et al. berichten über eine 61-jährige Patientin, die eine Bestrahlung ihrer Wirbelkörpermetastasen mit einer einzelnen Dosis von 8 Gy erhielt. Die Therapie mit Sorafenib wurde 2 Tage vor der RT unterbrochen und 3 Tage danach wieder angesetzt. Eine Woche nach der Bestrahlung verstarb die Patientin an multiplen Perforationen des Kolon sigmoideum und transversum. (19) Ähnliches berichten Inoue et al.: eine 61-Jährige Patientin erhielt eine Bestrahlung des Acetabulums und Femurs mit 10x3 Gy, zugleich erhielt sie zusätzlich zu Interferon Sunitinib. Vier Wochen nach der Bestrahlung trat eine Perforation des Kolon sigmoideum auf und die Patientin verstarb am 29. postoperativen Tag. Auch ein 48-jähriger Patient, der eine Bestrahlung mit 10x3 Gy des Os ileum und eine medikamentöse Therapie mit Sorafenib erhielt, erlitt eine Perforation des Kolon sigmoideum zwei Monate nach RT. (33)

Basille et al. berichten über einen 40-jährigen Patienten, der eine Bestrahlung der mediastinalen Metastasen mit 10 Fraktionen à 3 Gy erhielt sowie eine Woche nach RT eine systemische Therapie mit Sunitinib. Zwei Woche nach der Bestrahlung

traten bei ihm Hämoptysen und Thoraxschmerzen auf: durch die drastische Verkleinerung des mediastinalen Tumors war eine bronchiale Fistel entstanden. (34) Zwei weitere Fallberichte zeigen späte Nebenwirkungen einer Bestrahlung nachdem zusätzlich eine TKI-Therapie begonnen wurde: Seidel et al. berichten über eine 49-jährige Patientin die an der Skapula mit einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt wurde und bei der drei Wochen nach der RT Sunitinib angesetzt wurde. Nach 3 Zyklen Sunitinib trat bei der Patientin ein trockener Husten auf, im CT zeigten sich milchglasartige Verdichtungen im linken Oberlappen der Lunge. Dies wurde aufgrund des langen zeitlichen Abstandes zur Bestrahlung nicht als direkte Bestrahlungspneumonitis gewertet sondern als Recall-Pneumonitis gesehen wie sie bisher vor allem im Zusammenhang mit mTOR-Inhibitoren bekannt ist. Dies ist der erste derartige Fall einer Recall-Pneumonitis unter Sunitinib-Therapie. (27) Chung et al. berichten über einen Fall von Recall-Dermatitis unter Sunitinib, das zehn Wochen nach Beendigung einer Bestrahlung von BWK 8-12 mit 10x3 Gy angesetzt worden war. Während der Bestrahlung trat eine °2 Dermatitis im Bestrahlungsgebiet auf die zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes mit Sunitinib vollständig abgeheilt war. Zwei Wochen nach der ersten Dosis Sunitinib trat erneut im Bereich der vorherigen Bestrahlungsdermatitis ein nicht juckender schmerzloser Ausschlag auf, welcher innerhalb von zwei Wochen ohne Therapie rückläufig war. (28)

Stinauer et al. berichten trotz hoher Einzeldosen über geringe Nebenwirkungen: es traten in ihrem Kollektiv keine akuten Nebenwirkungen auf, es gab nur zwei Grad 3 Nebenwirkungen: ein Patient litt an Hypoxie elf Monate nach der Behandlung wobei er in der Zwischenzeit multiple Lungenmetastasen entwickelt hatte. Ein weiterer Patient entwickelte eine °3 Bestrahlungspneumonitis, die erfolgreich mit Steroiden behandelt werden konnte. Sechs Patienten hatten Grad 1 Nebenwirkungen wie Schmerzen (n=3), Husten (n=2) und Dyspnoe (n=1). (26)

Staehler et al. konnten über keine verstärkte Toxizität durch die Kombinationstherapie aus hypofraktionierter Bestrahlung und während der Bestrahlung fortgeführter Therapie mit Sunitinib berichten. Es traten keine °3 Nebenwirkungen der Haut auf, bei einem Patienten wurde eine °4 Hypertension festgestellt, was im Nebenwirkungsspektrum von Sunitinib liegt. (24)

Auch eine Bestrahlung mittels Cyberknife und zeitgleicher systemischer Therapie mit einem TKI zog keine verstärkte Toxizität nach sich. Ein Krampfanfall und eine Hirnblutung jeweils zweiten Grades nach Bestrahlung von Hirnmetastasen ohne

verstärkte kutane Nebenwirkungen oder Verstärkung der Nebenwirkungen der Medikamente wurden beobachtet. (29)

Bei Syrios und Taussky fehlten die entsprechenden Angaben zu den Therapienebenwirkungen. (30,31)

Bei der Fallgruppe, die eine normofraktionierte Bestrahlung mit zeitgleicher systemischer Therapie erhielt, war ebenfalls keine erhöhte Toxizität zu beobachten, es traten leichte Übelkeit und Magenbeschwerden auf, die medikamentös behandelbar waren, Spätfolgen wurden nicht beobachtet. (23)

Bezüglich der Nebenwirkungen lässt sich zusammenfassend sagen, dass keine erhöhte Toxizität bei einer Kombinationstherapie aus hypofraktionierter Bestrahlung und systemischer Therapie mit TKI oder mTOR-Inhibitor besteht. Es existieren zum aktuellen Zeitpunkt lediglich Einzelfallberichte über schwerwiegende Nebenwirkungen wie Darmperforationen, die sich jedoch nicht in größeren Fallstudien nachvollziehen ließen. (19) In diesen Fällen lässt sich allerdings ein Zusammenhang zu großen Bestrahlungsvolumina und hohen Dosen sowohl der Bestrahlung als auch der Chemotherapie erkennen.

Autor (Jahr)	Patientenzahl	NW	Abfolge syst Th/RT
Kasibhatla (2007)	3	leichte Übelkeit	zeitgleich
Taussky (2009)	1	k.A.	zeitgleich
Staehler (2011)	106	Keine Toxizität verstärkte	zeitgleich
Staehler (2012)	22	Keine Toxizität verstärkte	zeitgleich
Kirova (2012)	1	k.A.	zeitgleich
Syrios (2012)	1	k.A.	zeitgleich
Pouessel (2008)	2	Gehirnblutung	7 und 30 Tage nach RT
Kusuda (2011)	5	Keine Toxizität verstärkte	nach RT
Verma (2012)	81(41 nie TKI, 40 TKI)	Keine Toxizität verstärkte	keine Abfolge spezielle
Cochran (2012)	61(24 mit Targeted Therapie)	Keine Toxizität verstärkte	keine Abfolge spezielle
Gay (2007)	1	k.A.	1 Woche nach RT
Peters (2008)	1	intestinale Perforation	vor und nach RT
Seidel (2010)	1	recall Pneumonitis °2	3 Wochen nach RT
Basille (2010)	1	bronchiale Fistel	nach RT
Chung (2010)	1	recall Dermatitis	nach RT
Stinauer (2011)	14	2 Fälle mit °3 pulmonaler Toxizität	versch. Abfolgen
Venton (2012)	1	k.A.	vor und nach RT
Inoue (2012)	2	gastrointestinale Perforation	1 Woche nach RT / zeitgleich
Choi (2012)	1	k.A.	nach RT

Tabelle 52: Zusammenfassung der Literatur; NW=Nebenwirkungen, syst Th=systemische Therapie, RT=Radiotherapie, TKI=Tyrosinkinaseinhibitor, k.A.=keine Angabe; nach (14)

Die Bestrahlung von Hirnmetastasen bzw. die Kombinationstherapie bei Hirnmetastasen wird hier gesondert diskutiert. Im vorliegenden Kollektiv wurde lediglich eine Hirnmetastase bestrahlt. Es kam soweit eruierbar in diesem Fall weder zu einer intrazerebralen Blutungskomplikation noch zu einem Krampfanfall im Rahmen der Bestrahlungstherapie.

Bei Staehler et al. wurden neben spinalen Metastasen auch 51 Patienten mit insgesamt 135 zerebralen Metastasen mittels Cyberknife bestrahlt unter fortgeführter Therapie mit Sunitinib (n=22) bzw. Sorafenib (n=29). Drei Patienten hatten Krampfanfälle nach der Bestrahlung, bei zwei Patienten kam es zu einer symptomatischen Einblutung in die Metastase, die jedoch ohne klinische Relevanz blieb. Ein Patient erlitt drei Monate nach Bestrahlung unter Sunitinib eine letale Hirnblutung. Es traten keine Nekrosen der bestrahlten Metastasen auf. Nach 12 bzw. 24 Monaten lag die lokale Kontrollrate bei 100% und 96,6%. Das mediane OS lag bei 11,1 Monaten nach Bestrahlung. Hier konnte die therapeutische Sicherheit der kombinierten Therapie mit TKI und SRS gezeigt werden ebenso wie ein sehr gutes medianes OS und LCR. (29)

Pouessel et al. berichten über eine Häufung von Hirnblutungen bei Patienten unter TKI-Therapie. (35) Fünf Patienten entwickelten eine intrazerebrale Blutung, nachdem eine Therapie mit einem TKI begonnen worden war. Davon wurden zwei mit Sunitinib und 3 mit Sorafenib behandelt. Zwei Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden, erhielten auch eine Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen mit 10 mal 3 Gy, jeweils 30 bzw. 7 Tage vor der Therapie mit Sorafenib. Ein Patient entwickelte 14 Tage nach Beginn der Sunitinib Therapie eine Hirnblutung, ohne dass vor Therapiebeginn Hirnmetastasen vorhanden gewesen waren. Die beiden anderen Patienten entwickelten 5 Tage bzw. 4 Tage nach Therapiebeginn mit Sunitinib eine intrazerebrale Blutung (intracerebral hemorrhage, ICH) ohne vorherige Hirnbestrahlung. Außerdem berichten Pouessel et al. über drei weitere Patienten mit multiplen Hirnmetastasen von einem RCC, die nach einer Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiotherapy, WBRT) bzw. stereotaktischen Bestrahlung von Hirnmetastasen eine Therapie mit TKI begannen (zwei davon Sunitinib 26 bzw. 90 Tage nach Ende der Bestrahlung und einmal Sorafenib 14 Tage nach Ende der RT) und keine ICH entwickelten. Bislang gibt es in der aktuellen

Literatur kaum einen Bericht über ICH unter TKI-Therapie. Vorhandene Hirnmetastasen mögen einen Risikofaktor hierfür darstellen. Zudem ist durchaus auch eine präventive Funktion der Hirnbestrahlung für ICH zu diskutieren, da auffällt, dass die drei Patienten ohne ICH jeweils eine Bestrahlung der bekannten Hirnmetastasen erhielten. (35)

Auch in einer Publikation von Kusuda et al. zu diesem Thema traten bei fünf Patienten mit Hirnmetastasen nach RT und unter Sunitinib Therapie keine ICH auf. (36) Berichtet wurde hier über fünf Patienten mit RCC, die sofort nach Feststellung der Hirnmetastasen eine WBRT (n=1) bzw. eine Bestrahlung mittels Gammaknife erhielten. Anschließend wurde eine Therapie mit Sunitinib begonnen. Bei jeweils zwei Patienten wurde ein CR bzw. eine SD erzielt, ein Patient erreichte eine PR. Im Verlauf trat bei vier Patienten eine PD disease auf, entweder durch neue Hirnmetastasen oder durch Größenprogredienz der bestrahlten Metastase. Diese vier Patienten wurden erneut mit Gammaknifesurgery behandelt. Grad 3 Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (n=3), Hypertension (n=2), Fatigue (n=2) und Hypothyreose (n=1). Die Autoren schlagen statt der standardmäßigen WBRT von Hirnmetastasen bei RCC einen aggressiveren Ansatz - beispielsweise mit Gammaknife - vor, da das RCC bekannterweise relativ strahlenresistent ist. Es konnte hier außerdem gezeigt werden, dass die Kombination mit Sunitinib und Hochdosisradiatio keine erhöhte Toxizität nach sich zieht und gefahrlos angewendet werden kann. Dieses Ergebnis stimmt mit den Feststellungen in der vorliegenden Studie sowie den anderen bisherigen Veröffentlichungen zu diesem Thema überein. (36)

Verma et al. betrachteten retrospektiv den Verlauf von 81 Patienten mit insgesamt 216 Hirnmetastasen. (37) 89 Metastasen wurden mit stereotaktischer Bestrahlung therapiert, 19 wurden chirurgisch reseziert und 24 mit einer WBRT behandelt. 75 Läsionen wurden nicht lokal therapiert. Die Patienten, die einen Progress der Metastase unter TKI-Therapie oder gar keinen TKI erhielten, hatten ein signifikant schlechteres Überleben als diejenigen, die nach Feststellung einer Hirnmetastase die TKI-Therapie begannen: 4,41 Monate (0,2-39) bzw. 2,08 Monate (0,29-14) versus 23,6 Monate (1,8-78),  $p = 0,0001$ . (37)

Vergleicht man die Gruppen bezüglich der lokalen Kontrolle, so ergaben sich für die Patienten, die einen TKI erhielten LC Raten nach einem Jahr von 69% im Vergleich zu 55% für Patienten, die keinen TKI erhielten. Nach Stereotaxie lagen die LCR nach einem Jahr bei 75% mit TKI und bei 73,7% ohne TKI. (37)

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle konnte zudem ein - allerdings nicht signifikanter - Vorteil für die Stereotaxie und die chirurgische Resektion verglichen mit der WBRT beobachtet werden: nach einem Jahr lag die LCR nach OP bei 83,6%, nach Stereotaktischer Bestrahlung bei 75,6%. Nach einer WBRT betrug die LCR lediglich 53,3%, nach alleiniger Beobachtung nur 36,4%. Sowohl die chirurgische Resektion als auch die Stereotaxie waren somit der Beobachtung ohne lokale Therapie klar überlegen ( $p = 0,002$  bzw.  $p < 0,0001$ ). (37)

Vier Patienten entwickelten eine Nekrose im Bestrahlungsgebiet, davon waren je zwei in der TKI- bzw. der kein TKI-Gruppe.

Somit wurde hier festgestellt, dass TKI einen lebensverlängernden Einfluss haben können, allerdings keinen signifikanten Vorteil bei der lokalen Kontrolle haben und daher wohl eher einen geringen Effekt auf das Management von Hirnmetastasen bei RCC haben. Der Überlebensvorteil wird wohl eher durch eine bessere systemische Kontrolle erzielt. Stereotaxie und OP führen zu einer hohen lokalen Kontrollrate. Hier können jedoch Selektionseffekte eine Rolle spielen. (37)

Eine weitere Publikation zu diese Thema berichtet von einem retrospektiv untersuchten Patientenkollektiv, bei dem die Hirnmetastasen alle mit Gammaknifesurgery (GKS) behandelt wurden. Unterschiedliche systemische Therapien wurden angewendet. Die 1JÜR betrug 38%, die 2- und 3-JÜR nur noch 17% bzw. 9%. die lokale Kontrollrate war nach einem Jahr 74%, nach zwei Jahren 61% und nach drei Jahren 40% bezogen auf die Überlebenden. 27% der Patienten verstarben aufgrund einer neurologischen Ursache. Patienten die eine Targeted Therapie erhielten, hatten OS von 16,6 Monaten verglichen mit 7,2 Monaten bei Patienten ohne Targeted Therapie ( $p = 0,01$ ). Eine multivariate Analyse zeigte, dass nur die Therapie mit Targeted Agents einen signifikanten positiven Einfluss auf das Überleben hatte. (38)

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurde von 6 Patienten berichtet, die nach GKS ein Ödem oder Nekrosen erlitten, was mit Glukokortikoiden behandelt werden musste. Drei dieser Patienten hatten zuvor Targeted Agents erhalten, drei nicht. Zwei

Patienten erlitten eine Blutung in der Bestrahlungsregion, die jedoch nicht operiert werden musste. Zusammenfassend lässt sich bei diese Studie sagen, dass auch hier ein Überlebensvorteil unter Therapie mit Targeted Agents (wie TKIs) besteht und auch die lokale Kontrolle zusammen mit GKS. Verglichen mit älteren Untersuchungsreihen mit WBRT scheint auch die Wahrscheinlichkeit, an einer neurologischen Ursache zu versterben, nach GKS niedriger zu sein. (38)

Mögliche Probleme und Einschränkungen in der statistischen Auswertung und Bewertung ergeben sich zum einen durch die retrospektive Datenerhebung, wodurch beispielsweise die genauen Nebenwirkungen teilweise nicht vollständig erhoben werden können bzw. die genaue Ursache (Bestrahlung oder Medikament insbesondere bei Übelkeit/Erbrechen) nicht mehr nachvollzogen werden kann. Auch fehlt es stellenweise an der Vollständigkeit der Daten hinsichtlich z. B. lokales Bestrahlungsergebnis (kein follow-up CT), Todesdatum etc.

Zum anderen ist das gesamte Patientenkollektiv sehr heterogen, woraus der unmittelbare Vergleich der Patienten nur bedingt möglich ist und das Ergebnis der Auswertung Confoundern bzw. Bias wie auch unbekanntem Einflussgrößen unterliegt, die hier nicht ausgeschaltet werden konnten.

Es kommt hinzu, dass die normofraktionierte Gruppe in der Anzahl der Patienten der hypofraktionierten Gruppe deutlich unterlegen ist, wodurch hier unbekannte Einflussgrößen mehr zum Tragen kommen können und auch die statistische Auswertung aufgrund der kleinen Fallzahlen teilweise nur wenig valide ist, wodurch die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen weiter eingeschränkt wird.

Dennoch zeigt sich eine gewisse Datenkonsistenz, vor allem in der multivariaten Analyse: hier zeigen sich bestimmte Einflussfaktoren als erwartungsgemäß positiv bzw. negativ. Beispielsweise ergibt sich aus einem hohen Risikoscore ein hohes Risiko für Tod bzw. Progress, ein nicht primär metastasierter Patient hat ein niedrigeres Risiko für Tod bzw. Progress als ein Patient, der primär metastasiert war.

Durch die Analysen des over-all-survivals und der TTP sowie PFS konnten in der vorliegenden Arbeit Hinweise darauf gefunden werden, dass die hypofraktionierte Bestrahlung in Kombination mit der medikamentösen Therapie der normofraktionierten Bestrahlung hinsichtlich dieser Parameter überlegen sein kann.

Dies wird durch die multivariate Analyse untermauert, in der sich die normofraktionierte Bestrahlung als signifikanten Faktor für ein höheres Risiko für Tod bzw. Progression erwies.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der aktuell noch fehlenden validierten Therapiemöglichkeiten für Patienten, die bereits alle weiteren Therapie ausgeschöpft haben, vermittelt die vorliegende Arbeit anhand einer großen Kohorte erstmals einen guten und ermutigenden Eindruck davon, welchen Vorteil die hypofraktionierte Bestrahlung in Kombination mit einer gleichzeitigen medikamentösen Therapie haben kann. Allerdings ist es notwendig, anhand einer prospektiven, randomisierten Studie das Outcome dieser Therapieform sowie die Nebenwirkungen eingehender zu evaluieren, um valide Aussagen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit treffen zu können.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit soll die Wirkung einer lokalen hypofraktionierten Bestrahlung mit zeitgleicher systemischer Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersuchen. Die Indikation zur Bestrahlung wurde bei symptomatischen Metastasen ohne weitere Therapieoptionen gestellt. Dafür liegen ihr die Daten von 97 Patienten zugrunde, die von April 2010 bis Januar 2013 in der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Großhadern behandelt wurden. Insgesamt wurden 83 Patienten mit 161 Metastasen mit einer hypofraktionierten Bestrahlung behandelt, 14 Patienten erhielten eine normofraktionierte Bestrahlung von insgesamt 28 Metastasen.

Es zeigten sich in der statistischen Auswertung ein signifikant besseres Gesamtüberleben (over-all-survival, OS) für Patienten nach hypofraktionierter Bestrahlung ( $p = 0,01$ ), ebenso ein besseres progression free survival (PFS) ( $p = 0,007$ ) und ein geringfügig längeres lokales progressionsfreies Intervall (PFI) als bei den Patienten, die eine normofraktionierte Bestrahlung erhielten.

In der Gruppe von Patienten mit hypofraktionierter Bestrahlung erwies sich die Kombination mit einem TKI der mit einem mTOR-Inhibitor hinsichtlich des OS überlegen.

In der Multivariatanalyse erwiesen sich als positive Prädiktoren für das OS in beiden Gruppen die primäre Nephrektomie, keine primäre Metastasierung, ein niedriger ECOG-Score und ein niedriger MSKCC-Risikoscore.

Negative Prädiktoren für das OS, das lokale progressionsfreie Intervall sowie das progression free survival waren ein niedriger MSKCC, eine primäre Metastasierung und eine normofraktionierte Bestrahlung. Für das lokale PFI sowie das PFS zählten außerdem ein niedriger Karnofsky-Score und eine Zweit- oder Drittlinientherapie zu den negativen Prädiktoren.

Die lokale Kontrolle der Tumore nach hypofraktionierter Radiatio zeigt einen Vorteil gegenüber der normofraktionierten Bestrahlung. Durch die hypofraktionierte

Bestrahlung konnte signifikant häufiger eine komplette oder partielle Remission oder eine Krankheitsstabilität erzielt werden.

Zudem waren die bestrahlten Metastasen nach der hypofraktionierten Bestrahlung länger stabil als nach einer normofraktionierten.

In beiden Gruppen war die häufigste Nebenwirkung Übelkeit bzw. Erbrechen gefolgt von Fatigue, Diarrhö und Appetitverlust. Während es in der normofraktionierten Gruppe keine Grad III Nebenwirkungen gab, traten in der hypofraktionierten Gruppe drittgradige Blutbildveränderungen, Dysphagien und Ösophagitiden auf. Dabei ist eine verstärkte Knochenmarkstoxizität in der Kombination mit der systemischen Therapie zu vermuten.

Zusammenfassend ist die hypofraktionierte Bestrahlung der normofraktionierten Bestrahlung bei akzeptablen Nebenwirkungen hinsichtlich der lokalen Effektivität und dem Überleben überlegen.

Diese Ergebnis stimmt mit der aktuellen Literatur überein, die ebenfalls Vorteile – längeres OS und progressionsfreies Überleben – dokumentiert, während befürchtete Nachteile, insbesondere toxische Nebenwirkungen, meist nicht dominieren.

## 6. Anhang

### 6.1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

#### 6.1.1 Abbildungen

<b>Abbildung 1:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in der hypofraktionierten Gruppe und der normofraktionierten Gruppe	31
<b>Abbildung 2:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in den Gruppen: MSKCC 1+2 hypofrakionierte Gruppe und MSKCC 1+2 normofrakionierte Gruppe sowie MSKCC 3 hypofrakionierte Gruppe und MSKCC 3 normofrakionierte Gruppe	35
<b>Abbildung 3:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in den Gruppen: nicht primär metastasiert hypofrakionierte Gruppe und nicht primär metastasiert normofrakionierte Gruppe sowie primär metastasiert hypofrakionierte Gruppe und primär metastasiert normofrakionierte Gruppe	38
<b>Abbildung 4:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in den Gruppen: primär nephrektomiert hypofrakionierte Gruppe und primär nephrektomiert normofrakionierte Gruppe sowie nicht primär nephrektomiert hypofrakionierte Gruppe und nicht primär nephrektomiert normofrakionierte Gruppe	40
<b>Abbildung 5:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in den Gruppen: TKI hypofrakionierte Gruppe und TKI normofrakionierte Gruppe sowie mTOR-Inhibitor hypofrakionierte Gruppe und mTOR-Inhibitor normofrakionierte Gruppe	43
<b>Abbildung 6:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in den Gruppen: Response hypofrakionierte Gruppe und Response normofrakionierte Gruppe sowie progressive disease hypofrakionierte Gruppe und progressive disease normofrakionierte Gruppe	46
<b>Abbildung 7:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in den Gruppen: stable disease hypofrakionierte Gruppe und stable disease normofrakionierte Gruppe sowie progressive disease hypofrakionierte Gruppe und progressive disease normofrakionierte Gruppe	47
<b>Abbildung 8:</b> Kaplan-Meier-Kurve des Over-all-survival in den Gruppen: Grading 1+2 hypofrakionierte Gruppe und Grading 1+2 normofrakionierte Gruppensowie Grading 3+4 hypofrakionierte Gruppe und Grading 3+4 normofrakionierte Gruppe	49
<b>Abbildung 9:</b> Over all survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie in der hypofraktionierten und normofraktionierten Gruppe	68

## 6.1.2 Tabellen

Tabelle 1: TNM-Einteilung des Nierenzellkarzinoms	7
Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung	7
Tabelle 3: ECOG Eastern cooperative oncology group scoring scale	9
Tabelle 4: Motzer-Score mit Überlebenszeiten	9
Tabelle 5: Vortherapien	19
Tabelle 6: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs Teil 1	25
Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs Teil 2	26
Tabelle 8: Tumorcharakteristika	27
Tabelle 9: Charakteristika der Strahlentherapie	28
Tabelle 10: Charakteristika der systemischen Therapie	29
Tabelle 11: Over-all survival	30
Tabelle 12: Überleben in den Altersgruppen 1 – 4	32
Tabelle 13: Überleben in den Gruppen ECOG=0 und ECOG=1 bzw. 2	33
Tabelle 14: Überleben in den Gruppen MSKCC low und intermediate (1+2) und MSKCC high (3)	34
Tabelle 15: Überleben bei Männern und Frauen	36
Tabelle 16: Überleben in den Gruppen primär metastasiert und nicht primär metastasiert	38
Tabelle 17: Überleben in den Gruppen primär nephrektomiert und nicht primär nephrektomiert	39
Tabelle 18: Überleben in den Gruppen TKI bzw. mTOR-Inhibitor als systemische Therapie	42

Tabelle 19: Überleben in den Gruppen lokales Ergebnis der Therapie Response, partial remission (PR), progressive disease (PD) bzw. stable disease (SD)	45
Tabelle 20: Überleben in den Gruppen bestrahlte Metastase ossär bzw. andere	51
Tabelle 21: lokales progression free survival	52
Tabelle 22: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Männern und Frauen	53
Tabelle 23: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) in den vier Altersgruppen	54
Tabelle 24: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei ECOG = 0 bzw. ECOG=1+2	55
Tabelle 25: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) oder mTOR-Inhibitor als systemischer Therapie	56
Tabelle 26: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei primär metastasierten Patienten bzw. nicht primär metastasierten Patienten	58
Tabelle 27: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei primär nephrektomierten Patienten bzw. nicht primär nephrektomierten Patienten	59
Tabelle 28: lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Bestrahlungsergebnis Response, progressive disease (PD) bzw. stable disease (SD)	60
Tabelle 29: systemisches progression free survival	61
Tabelle 30: progression free survival (PFS) bei Männern und Frauen	62
Tabelle 31: progression free survival (PFS) in den vier Altersgruppen	63
Tabelle 32: progression free survival (PFS) bei ECOG 0 bzw. ECOG 1+2	64
Tabelle 33: progression free survival (PFS) bei Tyrosinkinaseinhibitor oder mTOR-Inhibitor als systemische Therapie	65
Tabelle 34: Over all Survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie	67

Tabelle 35: 1JÜR und 2 JÜR des Over all survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie	68
Tabelle 36: Progression free survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie	69
Tabelle 37: 1JÜR und 2JÜR des progression free survival bei Patienten mit Sunitinib als Systemtherapie	69
Tabelle 38: Time to progression der bestrahlten Metastase	70
Tabelle 39: systemische Time to Progression in Wochen	70
Tabelle 40: Disease-free Interval	71
Tabelle 41: Time to treatment	72
Tabelle 42: Duration of response	72
Tabelle 43: Follow-up-Zeit	73
Tabelle 44: lokale Tumorkontrolle durch die hypofraktionierte und normofraktionierte Bestrahlung	74
Tabelle 45: Nebenwirkungen der hypofraktionierten und normofraktionierten Gruppe	76
Tabelle 46: Nebenwirkungen Medikamenten-abhängig	77
Tabelle 47: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf das Over-all-survival	79
Tabelle 48: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf das lokale progressionsfreie Intervall	80
Tabelle 49: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf das progression free survival	81
Tabelle 50: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf die Zeit bis zur lokalen Progression (TTP)	82

Tabelle 51: Multivariate Analyse für Einflussfaktoren auf die Zeit bis zur systemischen Progression (TTP)	83
Tabelle 52: Zusammenfassung der Literatur	94

### 6.1.3 ergänzende Tabellen

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>Grading 1+2</b>					
hypofraktioniert	5,65	3,39 - 7,90	33,80 %	5,70 %	57
normofraktioniert	4,6	0 - 9,49	0,00 %	0,00 %	7
p-Wert	0,1310				
<b>Grading 3+4</b>					
hypofraktioniert	6,6	5,24 - 7,95	21,80 %	0 %	68
normofraktioniert	4,73	2,07 - 7,39	9,10 %	0,00 %	11
p-Wert	0,1450				

Tabelle A1: Überleben in den Gruppen Grading 1+2 bzw. 3+4; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>N 0</b>					
hypofraktioniert	4,89	3,86 - 5,92	17,10 %	0 %	42
normofraktioniert	6,14	6,08 - 6,20	0,00 %	0 %	4
p-Wert	0,8190				
<b>N &gt;=1</b>					
hypofraktioniert	5,94	3,48 - 8,41	23,60 %	6 %	33
normofraktioniert	7,78		0 %	0 %	1
p-Wert	0,9340				

Tabelle A2: Überleben in den Gruppen Lymphknotenstatus N = 0 bzw. N >=1; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	3JÜR	Patienten (n)
<b>ccRCC</b>					
hypofraktioniert	5,88	4,2 - 7,55	33 %	1 %	105
normofraktioniert	3,91	3,0 - 4,81	7 %	0 %	17
p-Wert	0,1000				
<b>nccRCC</b>					
hypofraktioniert	6,66	4,93 - 8,40	17 %	5 %	43
normofraktioniert	4,73	2,68 - 6,77	0,00 %	0,00 %	5
p-Wert	0,1400				

Tabelle A3: Überleben in den Gruppen klarzelliger Tumor und nicht klarzelliger Tumor; med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI: Konfidenzintervall; 1JÜR: ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: drei-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>MSKCC 1+2</b>				
hypofraktioniert	6,6	5,7 - 7,5	25 %	102
normofraktioniert	3,9	3,63 - 4,19	10 %	10
p-Wert (Log Rank)	0,1030			
<b>MSKCC high</b>				
hypofraktioniert	3,12	2,26 - 3,97	0 %	25
normofraktioniert	4,6	0,047 - 9,15	0 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,8180			

Tabelle A4 lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei MSKCC niedrig oder intermediate bzw. hoch; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>ossäre Met</b>				
hypofraktioniert	4,99	3,67 - 6,31	20 %	49
normofraktioniert	3,9	3,48 - 4,33	50 %	20
p-Wert (Log Rank)	0,0890			
<b>andere Met</b>				
hypofraktioniert	5,65	4,75 - 6,56	20 %	94
normofraktioniert	2,69		0 %	1
p-Wert (Log Rank)	0,1800			

Tabelle A5 lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei ossären Metastasen bzw. anderen Metastasen; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate; Met: Metastasen

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>LK 0</b>				
hypofraktioniert	4,83	4,34 - 5,31	10 %	39
normofraktioniert	2,3		0 %	3
p-Wert (Log Rank)	0,7530			
<b>LK 1+2</b>				
hypofraktioniert	5,19	0,91 - 9,46	14 %	29
normofraktioniert	7,78		0 %	1
p-Wert (Log Rank)	0,5750			

Tabelle A6 lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Lymphknotenstatus (LK) gleich 0 oder 1+2; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>Grading 1+2</b>				
hypofraktioniert	4,46	2,93 - 6	18 %	49
normofraktioniert	4,6	0 - 9,49	0 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,5840			
<b>Grading 3+4</b>				
hypofraktioniert	5,48	4,7 - 6,27	12 %	61
normofraktioniert	2,82	0,78 - 4,86	10 %	10
p-Wert (Log Rank)	0,1690			

Tabelle A7 lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei Grading 1+2 bzw. 3+4; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>ccRCC</b>				
hypofraktioniert	5,45	4,53 - 6,37	24 %	97
normofraktioniert	3,91	3,56 - 4,25	7 %	14
p-Wert (Log Rank)	0,1350			
<b>nccRCC</b>				
hypofraktioniert	5,94	4,26 - 7,63	11 %	38
normofraktioniert	4,73	3,11 - 6,34	0 %	4
p-Wert (Log Rank)	0,2770			

Tabelle A8 lokales progressionsfreies Intervall (PFI) bei klarzelliger (ccRCC) bzw. nicht klarzelliger (nccRCC) Tumorphistologie; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>MSKCC 1+2</b>				
hypofraktioniert	4,79	3,71 - 5,87	17 %	106
normofraktioniert	3,91	3,63 - 4,19	0 %	10
p-Wert (Log Rank)	0,279			
<b>MSKCC 3</b>				
hypofraktioniert	2,3	1,74 - 2,85	0 %	28
normofraktioniert	3,48	2,09 - 4,86	0 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,556			

Tabelle A9 progression free survival (PFS) bei MSKCC 1+2 bzw. MSKCC 3; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

Faktor	med Ü	KI	1JÜR	Patienten (n)
<b>ossäre Meta</b>				
hypofraktioniert	3,97	2,83 - 5,11	15 %	54
normofraktioniert	3,48	1,56 - 5,4	0 %	20
p-Wert (Log Rank)	0,168			
<b>andere Meta</b>				
hypofraktioniert	4,4	3,01 - 5,79	14 %	98
normofraktioniert	2,69		0 %	1
p-Wert (Log Rank)	0,277			

Tabelle A10 progression free survival (PFS) bei ossären bzw. anderen bestrahlten Metastasen; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate; Meta: Metastasen

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>LK 0</b>				
hypofraktioniert	4,3	3,43 - 5,17	5 %	41
normofraktioniert	2,3		0 %	3
<b>LK 1+2</b>				
hypofraktioniert	3,35	2,53 - 4,17	13 %	31
normofraktioniert	7,78		0 %	1

Tabelle A11 progression free survival (PFS) bei Lymphknotenstatus (LK) gleich 0 bzw. 1+2; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Grading 1+2</b>				
hypofraktioniert	3,41	2,17 - 4,65	6 %	54
normofraktioniert	4,6	0 - 9,49	0 %	7
p-Wert (Log Rank)	0,786			
<b>Garding 3+4</b>				
hypofraktioniert	3,71	2,68 - 4,74	11 %	64
normofraktioniert	2,3	1,2 - 3,39	0 %	10
p-Wert (Log Rank)	0,152			

Tabelle A12 progression free survival (PFS) bei Differenzierungsgrad 1+2 bzw. 3+4; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>ccRCC</b>				
<b>ccRCC</b>				
hypofraktioniert	4,04	3,09 - 4,98	15 %	102
normofraktioniert	3,91	3,56 - 4,25	0 %	14
p-Wert (Log Rank)	0,52			
<b>nccRCC</b>				
hypofraktioniert	3,71	2,05 - 5,37	13 %	40
normofraktioniert	3,48	1,86 - 5,1	0 %	4
p-Wert (Log Rank)	0,497			

Tabelle A13 progression free survival (PFS) bei Tumorhistologie klarzellig (ccRCC) bzw. nicht klarzellig (nccRCC); med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>prim. meta</b>				
hypofraktioniert	3,02	2,48 - 3,56	11 %	70
normofraktioniert	2,3	1,33 - 3,27	0 %	8
p-Wert (Log Rank)	0,113			
<b>nicht prim. meta</b>				
hypofraktioniert	4,83	3,91 - 5,74	17 %	82
normofraktioniert	3,91	3,57 - 4,24	0 %	13
p-Wert (Log Rank)	0,243			

Tabelle A14 progression free survival (PFS) bei primär metastasierten bzw. nicht primär metastasierten Patienten; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate; prim. meta: primär metastasiert

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>prim. nephrekt</b>				
hypofraktioniert	4,3	3,36 - 5,24	11 %	117
normofraktioniert	3,48	2,2 - 4,75	0 %	18
p-Wert (Log Rank)	0,198			
<b>nicht prim. nephrekt</b>				
hypofraktioniert	4,4	1,57 - 7,23	24 %	29
normofraktioniert	0,55		0 %	3
p-Wert (Log Rank)	0,203			

Tabelle A15 progression free survival (PFS) bei primär nephrektomierten bzw. nicht primär nephrektomierten Patienten; med Ü = medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate; prim. nephrekt: primär nephrektomiert

<b>Faktor</b>	<b>med Ü</b>	<b>KI</b>	<b>1JÜR</b>	<b>Patienten (n)</b>
<b>Response</b>				
hypofraktioniert	5,71	4,52 - 6,91	16 %	43
normofraktioniert	3,48		0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,162			
<b>PD</b>				
hypofraktioniert	2,26	1,91 - 2,62	0 %	17
normofraktioniert	2,3		0 %	2
p-Wert (Log Rank)	0,935			
<b>SD</b>				
hypofraktioniert	3,71	2,78 - 4,64	15 %	87
normofraktioniert	3,91	2,74 - 5,07	0 %	11
p-Wert (Log Rank)	0,369			

Tabelle A16 progression free survival (PFS) bei lokalem Bestrahlungsergebnis Response, progressive disease (PD) bzw. stable disease (SD); med Ü: medianes Überleben [Monate]; KI = Konfidenzintervall; 1JÜR = ein-Jahres-Überlebensrate; 3JÜR: 3-Jahres-Überlebensrate

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

ccRCC	clear cell renal cell carcinoma/klarzelliges Nierenzellkarzinom
CI	Konfidenzintervall
CR	complete response
DNS	Desoxyribonukleinsäure
GKS	Gammaknife-Surgery
ICH	intracranial hemorrhage
IGRT	Image guided Radiotherapy, Bildgesteuerte Strahlentherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Konfidenzintervall
LC	local control
LCR	local control rate
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
nccRCC	non clear cell renal cell carcinoma/nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom
NE	not evaluated
OP	Operation
OS	overall survival
PD	progressive disease
PFI	progressionsfreies Intervall
PFS	progression free survival
PR	partial response
RCC	renal cell carcinoma
RT	Radiotherapie, Strahlentherapie
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SD	stable disease
SRS	stereotactic radio surgery
UICC	Union for international cancer control
1JÜR	1-Jahres Überlebensrate
3JÜR	3-Jahres-Überlebensrate
5JÜR	5-Jahres-Überlebensrate

## 6.3 Literaturverzeichnis

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA: a cancer journal for clinicians. 1999;49(1):8-31, 1.
2. Krebs in Deutschland 2007/2008: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); Berlin, 2012.
3. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 2012.
4. Treiber U, Zaak D, editors. Manual Urogenitale Tumore. München: München [i.e. Germering]; Wien; New York, NY : Zuckschwerdt; 2008.
5. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nature reviews Urology. 2010;7(5):245-57.
6. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(3):454-63.
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55.
8. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? European urology. 2010;58(4):588-95.

9. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(3):193-205.
10. Grunwald V, Merseburger AS. The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors - Is there more to come? *European journal of cancer*. 2013; 49, 2504– 2511
11. Mazon R, Anderson B, Supiot S, Paris F, Deutsch E. Current state of knowledge regarding the use of antiangiogenic agents with radiation therapy. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(6):476-86.
12. Orth M, Lauber K, Niyazi M, Friedl AA, Li M, Maihofer C, et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiation and environmental biophysics*. 2014;53(1):1-29.
13. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;34(1):251-66.
14. Weiss C, Schulze B, Ottinger A, Rodel C. To combine or not combine: the role of radiotherapy and targeted agents in the treatment for renal cell carcinoma. *World journal of urology*. 2013; DOI 10.1007/s00345-013-1068-5
15. Walsh L, Stanfield JL, Cho LC, Chang CH, Forster K, Kabbani W, et al. Efficacy of ablative high-dose-per-fraction radiation for implanted human renal cell cancer in a nude mouse model. *European urology*. 2006;50(4):795-800;
16. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC. CyberKnife radiosurgery for brain metastases. *Progress in neurological surgery*. 2012;25:201-9.
17. Lee CG, Heijn M, di Tomaso E, Griffon-Etienne G, Ancukiewicz M, Koike C, et al. Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer research*. 2000;60(19):5565-70.

18. Plastaras JP, Kim SH, Liu YY, Dicker DT, Dorsey JF, McDonough J, et al. Cell cycle dependent and schedule-dependent antitumor effects of sorafenib combined with radiation. *Cancer research*. 2007;67(19):9443-54.
19. Peters NA, Richel DJ, Verhoeff JJ, Stalpers LJ. Bowel perforation after radiotherapy in a patient receiving sorafenib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(14):2405-6.
20. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03 2010.
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
22. Strahlentherapie. Wannenmacher M, Wenz F, Debus J, editors. Berlin Heidelberg: Springer; 2013.
23. Kasibhatla M, Steinberg P, Meyer J, Ernstoff MS, George DJ. Radiation therapy and sorafenib: clinical data and rationale for the combination in metastatic renal cell carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2007;5(4):291-4.
24. Staehler M, Haseke N, Stadler T, Nuhn P, Roosen A, Stief CG, et al. Feasibility and effects of high-dose hypofractionated radiation therapy and simultaneous multi-kinase inhibition with sunitinib in progressive metastatic renal cell cancer. *Urologic oncology*. 2012;30(3):290-3.
25. Kirova YM, Servois V, Chargari C, Amessis M, Zerbib M, Beuzeboc P. Further developments for improving response and tolerance to irradiation for advanced renal cancer: concurrent (mTOR) inhibitor RAD001 and helical tomotherapy. *Investigational new drugs*. 2012;30(3):1241-3.

26. Stinauer MA, Kavanagh BD, Scheffer TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiation oncology (London, England)*. 2011;6:34.
27. Seidel C, Janssen S, Karstens JH, Welte T, Morgan M, Ganser A, et al. Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(10):2119-20.
28. Chung C, Dawson LA, Joshua AM, Brade AM. Radiation recall dermatitis triggered by multi-targeted tyrosine kinase inhibitors: sunitinib and sorafenib. *Anti-cancer drugs*. 2010;21(2):206-9.
29. Staehler M, Haseke N, Nuhn P, Tullmann C, Karl A, Siebels M, et al. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU international*. 2011;108(5):673-8.
30. Syrios J, Kechagias G, Tsavaris N. Prolonged survival after sequential multimodal treatment in metastatic renal cell carcinoma: two case reports and a review of the literature. *Journal of medical case reports*. 2012;6(1):303.
31. Taussky D, Soulieres D. Hypofractionated radiotherapy with concomitant sunitinib - is there a radiosensitizing effect? *The Canadian journal of urology*. 2009;16(2):4599-600.
32. Gay HA, Cavalieri R, Allison RR, Finley J, Quan WD, Jr. Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy. *Dermatology online journal*. 2007;13(4):6.
33. Inoue T, Kinoshita H, Komai Y, Kawabata T, Kawa G, Uemura Y, et al. Two cases of gastrointestinal perforation after radiotherapy in patients receiving tyrosine kinase inhibitor for advanced renal cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:167.

34. Basille D, Andrejak M, Bentayeb H, Kanaan M, Fournier C, Lecuyer E, et al. Bronchial fistula associated with sunitinib in a patient previously treated with radiation therapy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010;44(2):383-6.
35. Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *European urology*. 2008;53(2):376-81.
36. Kusuda Y, Miyake H, Behnsawy HM, Fukuhara T, Inoue TA, Fujisawa M. Prognostic prediction in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib based on expression levels of potential molecular markers in radical nephrectomy specimens. *Urologic oncology*. 2013;31(1):42-50.
37. Verma J, Jonasch E, Allen PK, Weinberg JS, Tannir N, Chang EL, et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *American journal of clinical oncology*. 2013;36(6):620-4.
38. Cochran DC, Chan MD, Aklilu M, Lovato JF, Alphonse NK, Bourland JD, et al. The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery. *Journal of neurosurgery*. 2012;116(5):978-83.

## **Danksagung**

Herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. Michael Staehler für das Anvertrauen des Themas

und die stets tatkräftige Hilfe während der Entstehung dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Max Wiedemann vom Tumorregister sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der urologischen Klinik und Poliklinik in

Großhadern für die Hilfe bei der Vervollständigung der Daten.

Mein Dank gilt zudem dem Team der Strahlentherapie im MVZ InnMed Oberaudorf

für die freundliche Zusammenarbeit.

Meinen Eltern danke ich für ihre Großzügigkeit, die mir dieses Studium ermöglicht

hat und für ihr Verständnis und ihre Unterstützung in allen Lebenslagen.

## Eidesstattliche Versicherung

Behr, Lisa Franziska

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Outcome der lokalen hypofraktionierten Bestrahlung mit zeitgleicher  
systemischer Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin