

Aus der urologischen Klinik und Poliklinik Großhadern

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Stellenwert der stereotaktischen Radiochirurgie  
bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tina Katharina Artmayr

aus Salzburg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Staehler

Mitberichterstatter: PD Dr. Heike Pohla

--

PD Dr. med. Sabine Brookman-May

--

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	6
1.1	<b>Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms</b>	6
1.2	<b>Pathogenese des Nierenzellkarzinoms</b>	7
1.2.1	Klarzellige Nierenzellkarzinome	7
1.2.2	Nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome	8
1.3	<b>Risikofaktoren</b>	9
1.3.1	Modifizierbare Risikofaktoren	9
1.3.2	Nicht-modifizierbare Risikofaktoren	10
1.4	<b>Klassifikation des Nierenzellkarzinoms</b>	10
1.4.1	Histologische Klassifikation der Nierenzellkarzinome	10
1.4.2	TNM-Klassifikation	14
1.4.3	UICC-Stadieneinteilung	16
1.5	<b>Klinisches Bild</b>	17
1.6	<b>Prognostische Faktoren</b>	17
1.6.1	Karzinomspezifisches Überleben von Patienten nach Nephrektomie in Abhängigkeit der Tumorhistologie	19
1.6.2	MSKCC Modell	19
1.6.3	IDC Modell	19
1.6.4	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Anzahl an Risikofaktoren	19
1.7	<b>Therapie</b>	20
1.7.1	Therapie lokalisierter und lokal fortgeschrittener Nierenzellkarzinome	20
1.7.2	Lokale Therapieoptionen des metastasierten Nierenzellkarzinoms	24
1.7.3	Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	29
1.8	<b>Fragestellung</b>	39
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	40
2.1	<b>Patientenkollektiv</b>	40
2.2	<b>Datenerhebung</b>	40
2.3	<b>Statistische Analyse</b>	41
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	43
3.1	<b>Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs</b>	43
3.1.1	Patienten	43
3.1.2	Primärtumor	43
3.1.3	Metastasen	44
3.1.4	Therapie	44
3.1.5	Zusammenfassung deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	47

<b>3.2</b>	<b>Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit kombinierter Cyberknife-Radiochirurgie und Systemtherapie</b> .....	52
3.2.1	Patienten .....	52
3.2.2	Primärtumor .....	52
3.2.3	Metastasen.....	52
3.2.4	Therapie.....	53
<b>3.3</b>	<b>Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit alleiniger Cyberknife-Radiochirurgie</b> ...	54
3.3.1	Patienten .....	54
3.3.2	Primärtumor .....	54
3.3.3	Metastasen.....	54
3.3.4	Therapie.....	55
<b>3.4</b>	<b>Zusammenfassung deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen</b> .....	56
<b>3.5</b>	<b>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</b> .....	60
3.5.1	OS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften.....	61
3.5.2	OS in Abhängigkeit des Primärtumors.....	64
3.5.3	OS in Abhängigkeit der Metastasen .....	67
3.5.4	OS in Abhängigkeit der Therapie .....	74
<b>3.6</b>	<b>Lokales progressionsfreies Intervall (Lokales PFI)</b> .....	81
3.6.1	Lokales PFI in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften .....	82
3.6.2	Lokales PFI in Abhängigkeit des Primärtumors .....	84
3.6.3	Lokales PFI in Abhängigkeit der Metastasen.....	87
3.6.1	Lokales PFI in Abhängigkeit der Therapie.....	94
<b>3.7</b>	<b>Systemisches progressionsfreies Überleben (Systemisches Progression Free Survival/PFS)</b> .....	100
3.7.1	Systemisches PFS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften .....	101
3.7.2	Systemisches PFS in Abhängigkeit des Primärtumors.....	102
3.7.3	Systemisches PFS in Abhängigkeit der Metastasen .....	105
3.7.4	Systemisches PFS in Abhängigkeit der Therapie .....	114
<b>3.8</b>	<b>Bestes lokales Therapieansprechen</b> .....	117
<b>3.9</b>	<b>Time to Treatment (TTT)</b> .....	118
<b>3.10</b>	<b>Follow-Up-Zeit</b> .....	119
<b>3.11</b>	<b>Multivariate Analyse</b> .....	120
3.11.1	Overall Survival.....	120
3.11.2	Lokales progressionsfreies Intervall .....	121
3.11.3	Systemisches progressionsfreies Überleben.....	122
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	123
<b>4.1</b>	<b>Diskussion der Methoden</b> .....	123

<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b> .....	124
4.2.1	Overall Survival.....	124
4.2.2	Lokales PFI und lokale Kontrollrate .....	127
4.2.3	Systemisches PFS.....	131
<b>4.3</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	132
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	133
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	135
<b>6.1</b>	<b>Tabellen und Abbildungsverzeichnis</b> .....	135
6.1.1	Abbildungen .....	135
6.1.2	Tabellen .....	138
6.1.3	Ergänzende Tabellen .....	140
<b>6.2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	141
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	143
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	153

# 1. Einleitung

Mit ca. 85% stellt das Nierenzellkarzinom die häufigste maligne Neoplasie der Niere dar. Weitere mögliche Formen sind mit ca.10% das Urothelkarzinom, welches vom Nierenbecken ausgeht, Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome sowie die im Kindesalter vorkommenden Nephroblastome, auch als Wilms-Tumoren bekannt. [1]

## 1.1 Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms

Mit einem Anteil von 3,8% der neu diagnostizierten Malignome bei Männern und 2,4% bei Frauen stellt das Nierenzellkarzinom in Deutschland eine eher seltene Tumorentität dar. Bei isolierter Betrachtung der urogenitalen Tumore liegt das Nierenzellkarzinom hinsichtlich der Prävalenz nach dem Prostatakarzinom an zweiter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 67 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren, wobei Männer doppelt so häufig erkranken wie Frauen. [2]

Bei den Männern stieg die Anzahl der Neuerkrankungen seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, bei den Frauen hingegen konnte seit 2009 ein Rückgang beobachtet werden. Im Jahr 2014 betrug in Deutschland die Neuerkrankungszahl für Männer 9.480 und für Frauen 5.480, was einer europastandardisierten Erkrankungsrate von 16,5/100.000 bzw. 7,8/100.000 entspricht. [2]

So können ca. drei Viertel (75% bei den Männern und 77% bei den Frauen) aller Tumoren bereits in relativ frühen Stadien (T1 und T2) diagnostiziert werden. T4-Tumoren finden sich bei beiden Geschlechtern bei Erstdiagnose bei 2%. [2]

Im internationalen Vergleich liegt Deutschland bezüglich der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms bei Männern an vierter und bei Frauen an fünfter Stelle. Die höchsten Neuerkrankungszahlen konnten in den Jahren 2013/2014 bei Männern in Tschechien, den USA und England, bei Frauen ebenso in Tschechien, den USA, England und in Finnland verzeichnet werden. [2]

In der europäischen Union wurde für das Jahr 2018 die Zahl der Neuerkrankungen auf ca. 99.200 und für Deutschland auf ca. 16.400 geschätzt. [3]

Für Deutschland wurden für das Jahr 2018 für Männer 9.900 und für Frauen 5.200 Neuerkrankungen prognostiziert. Dies entspricht einer Erkrankungsrate von 24,5/100.000 (2014: 23,9) für Männer und 12,4/100.000 (2014: 13,3) für Frauen. Die standardisierte Erkrankungsrate wäre für Männer mit 16,3/100.000 weitgehend konstant und für Frauen mit 12,6/100.000 weiterhin tendenziell fallend. [2]

Hinsichtlich der altersspezifischen Sterberaten konnte sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein leicht rückläufiger Trend beobachtet werden. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 3.306 Sterbefälle

bei Männer und 2.106 Sterbefälle bei Frauen verzeichnet, dies entspricht einer europastandardisierten Sterberate von 5,0/100.000 für Männer und 2,2/100.000 für Frauen. [2]

Die relative 5-Jahresüberlebensrate liegt für beide Geschlechter bei 77%. Somit ist die Prognose des Nierenzellkarzinoms vergleichsweise günstig. [2] Es konnte eine stetige Steigerung und damit Verbesserung des Überlebens in den vergangenen Jahren beobachtet werden. So lag die 5-Jahres-Überlebensrate im Jahr 2000 für Männer noch bei 65% und für Frauen bei 67% [4]. Insgesamt ist jedoch zu beachten, dass die 5-Jahres-Überlebensrate stark vom Erkrankungsstadium abhängt. So sinkt diese von 97% im Stadium I, über 87% in Stadium II und 69% im Stadium III auf lediglich 14% im Stadium IV. [5]

Trotz der steigenden Inzidenz von Nierenzellkarzinomen in frühen Stadien, liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits bei 25-30% der Patienten Metastasen vor [6]. Auch nach zunächst kurativer Entfernung des Primärtumors kommt es in 20-30% der Fälle im weiteren Verlauf zur Metastasierung [7, 8].

## 1.2 Pathogenese des Nierenzellkarzinoms

Die Pathophysiologie des Nierenzellkarzinoms ist durch die Dysregulation verschiedener Signalwege auf molekularer Ebene gekennzeichnet. Das Wissen um diese genetischen Veränderungen und das damit gewonnene Verständnis bezüglich Entstehung und Verhalten der Tumorzellen ist äußerst wichtig, da sie nicht nur eine diagnostische und prognostische Relevanz haben, sondern auch die Grundlagen neuer medikamentöser Therapieoptionen bilden. [9]

### 1.2.1 Klarzellige Nierenzellkarzinome

Typischerweise lässt sich beim sporadisch auftretenden Nierenzellkarzinom der Verlust oder die Inaktivierung des kurzen Arms am Chromosom 3 (3p) nachweisen [10]. In ca. 80% der Fälle kann eine funktionelle Inaktivierung des von-Hippel-Lindau-Gens (VHL), welches an der Region 3p25–26 des Chromosoms 3 lokalisiert ist, nachgewiesen werden [10, 11]. Die beschriebenen Veränderungen am VHL-Gen finden sich nicht nur beim sporadisch auftretenden Nierenzellkarzinom (hier in ca. 60% der Fälle), sondern treten auch bei der hereditären Form im Rahmen der autosomal-dominant vererbten Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) auf [1, 10]. Neben dem klarzelligen Nierenzellkarzinom zählen Angiome der Retina, Hämangioblastome des ZNS, Phäochromozytome sowie das Pankreaskarzinom zu den häufigsten Tumorlokalisationen im Rahmen des Syndroms. Mit einem durchschnittlichen Alter von 49 Jahren erkranken Betroffene früher. Typischerweise tritt das Nierenzellkarzinom im Rahmen

des Syndroms bilateral auf. Weiterhin gibt es die Häufigkeit betreffend keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. [10]

Beim VHL-Gen handelt es sich um ein Tumorsuppressorgen, dessen Genprodukt mit dem hypoxieinduzierten Faktor 1 $\alpha$  (HIF 1 $\alpha$ ) in Interaktion tritt. Durch die Bindung des VHL-Genprodukts an HIF 1 $\alpha$  wird der sauerstoffabhängige Abbau von HIF 1 $\alpha$  gefördert. Die Inaktivierung des VHL-Proteins führt zum Wegfall des physiologischen Abbaus und somit zur Akkumulation von HIF 1 $\alpha$  und zu einer Bindung mit HIF 1 $\beta$ . Der entstandene Komplex führt zu einer Steigerung der Synthese verschiedener Wachstumsfaktoren wie VEGF, PDGF, bFGF, TGF- $\alpha$  und Erythropoetin. Durch die Bindung der genannten Faktoren an ihre Rezeptoren kommt es zur Aktivierung nachgeschalteter Rezeptotyrosinkinasen, was letztendlich zu einer übermäßigen Proliferation und Angiogenese der Tumorzellen führt. [1, 8]

Weitere Mutationen, die in Zusammenhang mit der Entstehung des klarzelliges Nierenzellkarzinoms stehen, betreffen das PBRM1-, das SETD2- und das BAP1-Gen [12].

Zudem konnte eine weitere, beim Nierenzellkarzinom übermäßig aktive, Signalkaskade, die mTOR-Signalkaskade, identifiziert werden. Die gesteigerte Aktivität dieser Signalkaskade resultiert letztendlich ebenfalls in erhöhten HIF-1 $\alpha$ -Spiegeln. Bei mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) handelt es sich um eine Serin-Threonin-Kinase, die über die PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskade eine regulatorische Funktion hinsichtlich Zellmetabolismus und –wachstum sowie Proliferation und Angiogenese einnimmt. Durch Mutation oder Überexpression verschiedener Rezeptoren (u.a. HER 1-4, PDGFR/KIT oder IGFR) an der Zellmembran kommt es zu einer Aktivierung von PI3K. Über Phosphorylierung aktiviert PI3K die AKT-Kinase, welche wiederum die mTOR-Kinase aktiviert. Dies führt letztendlich zur Translation verschiedener Schlüsselproteine wie cMYC, Cyclin D1 und HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$ , die für die Angiogenese, Proliferation und Apoptosehemmung der Tumorzellen verantwortlich sind. [13]

### 1.2.2 Nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome

Beim papillären Nierenzellkarzinom, welches häufig multifokal und bilateral auftritt, wird zwischen Typ 1 und Typ 2 unterschieden [10]. Typische Veränderungen für die sporadisch auftretende Form sind Allelduplikationen in Form einer Trisomie 7 und 17 sowie der Verlust des Y-Chromosoms bei männlichen Patienten. Der seltenen, autosomal-dominant vererbten hereditären Form des papillären Nierenzellkarzinoms (HRPC), liegt eine Missense-Mutation des MET-Protoonkogens auf dem Chromosom 7 (7q31) zugrunde [10, 11]. Es besteht eine hohe Penetranz, sodass der Großteil der betroffenen Patienten ein HRPC Typ 1 entwickelt. Auch die sporadisch auftretende Form des

papillären Nierenzellkarzinoms ist mit Alterationen des MET-Protoonkogens assoziiert. [10] Das HRPC Typ 2 findet man häufig bei Patienten mit einem hereditären Leiomyomatosis-Nierenzellkarzinom-Syndrom. Weiterhin haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für uterine und kutane Leiomyome. Das ursächliche Gen, welches für die Fumarathydratase im Krebszyklus codiert, konnte auf Chromosom 1 lokalisiert werden. [10] Selten treten auch Sammelrohrkarzinome oder klarzellige Nierenzellkarzinome im Rahmen des Syndroms auf. HRPC Typ 2 sind die aggressivsten innerhalb der Gruppe der familiären Typen und metastasieren früh. [1] Zudem können papilläre Nierenzellkarzinome vom Typ 2 genetisch in drei prognostisch relevante Subgruppen unterschieden werden – Patienten mit CDKN2A-Mutation, Patienten mit SETD2-, BAP1- und PBRM1-Mutationen und der CpG Island Methylator Phänotyp (CIMP) [14].

Das chromophobe Nierenzellkarzinom ist mit dem Verlust spezifischer Chromosomen (1, 2, 6, 10, 13, 17, 21), sowie p53-Mutationen und einer Kürzung der Telomere assoziiert. [10, 11] Zudem tritt es gehäuft im Rahmen des seltenen, autosomal-dominant vererbten Birt-Hogg-Dubé-Syndroms (BHD-Syndrom) auf. Betroffene sind durch Tumoren der Haarfollikel, welche v.a. im Gesicht und Nacken auftreten, charakterisiert. 20-30% der Patienten entwickeln Nierentumoren, v.a. chromophobe und onkozytäre Nierenzellkarzinome und Onkozytome. [10] Das BHD-Gen, welches für das Protein Follikulin codiert, das vermutlich als Tumorsuppressor fungiert, konnte am kurzen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert werden [1, 10].

## 1.3 Risikofaktoren

### 1.3.1 Modifizierbare Risikofaktoren

Basierend auf den Ergebnissen der verfügbaren epidemiologischen Studien gelten Tabakrauchen, Adipositas, chronische Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie und die Einnahme von antihypertensiver Medikation als Risikofaktoren für die Entstehung des Nierenzellkarzinoms. Zudem stellen die berufliche Exposition zu Asbest, Lösungsmitteln, Dieselabgasen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Blei und eine langjährige Röntgenbelastung ein Risiko dar. Weiterhin werden die Dialyse bei chronischer Niereninsuffizienz, die polyzystische Nierenerkrankung und Immunsuppression infolge einer Transplantation diskutiert. [1, 10, 15, 16]

### 1.3.2 Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

Verschiedene Syndrome erhöhen das Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken. So stellen z.B. das von Hippel-Lindau-Syndrom eine genetische Prädisposition für das klarzellige und das Birt-Hogg-Dubé Syndrom für das chromophobe Nierenzellkarzinom dar. Weitere Syndrome, die mit dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen vergesellschaftet sind, sind die Tuberoöse Sklerose oder die Hereditäre Leiomyomatose. [1, 10]

## 1.4 Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom kann nach verschiedenen Gesichtspunkten unterteilt werden. So erfolgt die Klassifikation in verschiedene histologische Subtypen, nach der anatomischen Ausbreitung des Karzinoms oder nach dem Tumorstadium.

### 1.4.1 Histologische Klassifikation der Nierenzellkarzinome

Das Nierenzellkarzinom umfasst ein breites Spektrum an histopathologischen Entitäten die zuletzt im Jahr 2016 in der WHO-Klassifikation beschrieben wurden. Hierbei wurde zwischen 3 Haupttypen, dem klarzelligen, dem papillären und dem chromophoben Nierenzellkarzinom unterschieden. [17, 18]

Den Großteil der Nierenzellkarzinome macht mit 70-80% das klarzellige Nierenzellkarzinom aus. Ausgehend von den proximalen Zellen des Nierentubulus ist es meist unilokulär im Bereich des Nierenkortex lokalisiert. In 4% der Fälle tritt es multifokal in einer Niere und in 0,5-3% der Fälle auch bilateral auf. In der Regel umgibt das Nierenzellkarzinom eine Pseudokapsel und es kann eine enorme Größe mit einem Durchmesser von bis zum 15cm entwickeln. Makroskopisch kann sich die Schnittfläche von goldgelb über beige und weißlich bis hin zu braun und schwarz präsentieren. [1] Dieses bunte Schnittbild ist durch Nekrosen, Einblutungen, zystische Degenerationen oder Kalzifikationen bedingt. [1, 18] Zudem ist die Ausbildung von Tumorzapfen, die bis ins Lumen der V. renalis bzw. der V. cava oder sogar in den rechten Vorhof reichen können, möglich. Mikroskopisch zeichnet sich das klarzellige Nierenzellkarzinom durch ein helles Vakuom-Zytoplasma aus, welches durch Herauslösen lipid- und glykogenreichen Zytoplasmas im Rahmen der histologischen Präparationsmethoden entsteht. Bezüglich des architektonischen Musters sind azinäre, tubuläre (alveoläre), zystische oder solide Formen möglich. [1]

Bei der zweithäufigsten Tumorentität, die ebenfalls von den Zellen des proximalen Tubulus ausgehen, handelt es sich um das papilläre Nierenzellkarzinom [1, 18, 19]. Dieser Typ tritt häufig multifokal (39% der Fälle) und bilateral (4% der Fälle) auf. Das papilläre Nierenzellkarzinom ist von einer dicken Pseudokapsel umgeben, ist typischerweise auf die Nierenrinde begrenzt und häufig

peripher an einem Pol gelegen [1]. Oftmals zeigen sich Einblutungen, Nekrosen und zystische Degenerationen [19]. Makroskopisch ist das papilläre Nierenzellkarzinom durch eine blasse bis gelbe Schnittfläche gekennzeichnet. Auf Grundlage der morphologischen Charakteristika wird bei dieser Tumorentität zwischen Typ 1 und Typ 2 differenziert, welche auch als unabhängige Prognosefaktoren angesehen werden und der Typ 2 mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. In Typ 1 Tumoren finden sich typischerweise kleine Zellen mit blassem Zytoplasma und kleinen Nuclei und unauffälligen Nucleoli, wohingegen in Typ 2 Tumoren die Zellen größer, eosinophil und pseudo-geschichtet sind und größere Kerne mit prominenten Nucleoli besitzen. [1]

Das chromophobe Nierenzellkarzinom entwickelt sich aus zwischen den Sammelrohren gelegenen Zellen [1]. Mikroskopisch ist es durch große, blasse Zellen mit retikulärem Zytoplasma und einer prominenten Zellmembran charakterisiert [19]. Nekrosen oder Einblutungen kommen in der Regel nicht vor [1]. Makroskopisch imponiert es orange, wobei die Farbe nach Fixation sich zu gräulich bis sandfarben ändert [19]. Im Vergleich zu den anderen Entitäten besitzt das chromophobe Nierenzellkarzinom eine günstige Prognose [1, 19].

Das Sammelrohrkarzinom stellt eine sehr seltene Tumorentität dar und zeichnet sich durch ein hoch variables morphologisches Muster aus. Es zeigt einen aggressiven klinischen Verlauf und ist bereits bei Diagnosestellung häufig metastasiert. Typischerweise im Nierenmark gelegen, zeigt es ein verdrängendes Wachstumsmuster und weist irreguläre Ausdehnung in die benachbarte Nierenrinde auf. Makroskopisch präsentiert sich das Sammelrohrkarzinom in der Regel weiß-grau und fest, manchmal auch zystisch. Mikroskopisch besteht es aus tubulären Strukturen, die mehr oder weniger stark dilatiert sind, gelegentlich finden sich auch papilläre Strukturen. [1]

Beim medullären Nierenzellkarzinom handelt es sich um eine äußerst schnell wachsende Tumorentität. Typischerweise findet sich dieser Tumor bei jungen, dunkelhäutigen Männern (mittleres Erkrankungsalter 22 Jahre), die sich mit Hämaturie, Flankenschmerzen, einem palpablen Tumor und Gewichtsverlust präsentieren. Häufig werden die initialen Symptome, die letztendlich zur Diagnose führen, jedoch bereits durch Metastasen hervorgerufen. Das medulläre Nierenzellkarzinom besitzt eine schlechte Prognose. [19]

Für das multilokulär zystische Nierenzellkarzinom mit niedriger Malignität wurde bisher kein Rezidiv im Zustand nach Nephrektomie bzw. kein Auftreten von Metastasen beschrieben. Diese Tumorentität ist durch zahlreiche Zysten mit einem niedrigen Grading charakterisiert. Die Zysten sind von einer einzelnen Schicht aus Tumorzellen mit reichlich hellem Zytoplasma umsäumt. [18]

Bis 2015 wurden Tumoren  $\leq 0,5\text{cm}$  als papilläre Adenome bezeichnet. In der aktuellen WHO Klassifikation werden kapsellose Tumoren mit papillärer oder tubullärer Architektur, niedrigem Grading und einem Durchmesser  $\leq 1,5\text{cm}$  als papilläre Adenome klassifiziert. [18]

In die aktuelle WHO Klassifikation wurden auch neue Tumorentitäten, wie das Hereditäre-Leiomyomatosis-assoziierte-Nierenzellkarzinom, aufgenommen. Hierbei handelt es sich um eine seltene Tumorentität, die sich histologisch durch eine papilläre Architektur mit reichlich eosinophilem Zytoplasma, großen Zellkernen und prominenten Nucleoli auszeichnet. Es besitzt eine schlechte Prognose. [18]

Ebenso wurde das Succinat-Dehydrogenase-defiziente Nierenzellkarzinom neu in die Klassifikation aufgenommen. Es ist aus vakuolisierten eosinophilen oder klaren Zellen aufgebaut.

Immunhistochemische Verfahren können für diagnostische Zwecke genutzt werden, da sich diese Tumorentität durch die fehlende Expression von SDHB auszeichnet. Diese Art des Nierenzellkarzinoms tritt vor allem bei jungen Erwachsenen auf, von denen der Großteil eine Keimbahnmutation im SDH-Gen aufweist. Meist handelt es sich um solide Tumoren, die makroskopisch eine braune, manchmal auch eine rote Schnittfläche zeigen. Zu den markantesten Eigenschaften dieser Tumorentität zählen zytoplasmatische Vakuolen. Das Succinat-Dehydrogenase-defiziente Nierenzellkarzinom hat grundsätzlich eine gute Prognose, welche sich jedoch beim Vorhandensein von sarkomatoider Differenzierung oder von Nekrosen verschlechtert. [18]

Weiterhin wurde das Tubulozystische Nierenzellkarzinom neu in die Klassifikation integriert. Dieses setzt sich aus multiplen kleinen bis mittelgroßen Zysten zusammen und zeichnet sich makroskopisch durch eine schwammartige Oberfläche aus. Mikroskopisch fallen vergrößerte Nucleoli auf und die Zellen besitzen eine eosinophilen bzw. okozytomähnlichen Charakter. Diese Tumorentität zeigt ein relativ geringes Metastasierungspotential. In 4 von 70 dokumentierten Fällen kam es zu einem metastatischen Befall von Skelett, Leber oder Lymphknoten. [18]

Eine weitere der „neuen“ Tumorentitäten ist das erworbene zystische Nierenzellkarzinom, welches bei terminaler Niereninsuffizienz u.a. im Rahmen der polyzystischen Nierenerkrankung auftritt. Histologisch zeichnet sich dieser Tumor durch ein breites Spektrum mit kribiformer, mikrozystischer oder siebartiger Architektur aus. Er ist durch ein eosinophiles und/oder klares Zytoplasma mit prominenten Nucleoli gekennzeichnet. Zudem zeigen sich häufig Ablagerungen von Kalziumoxalatkristallen. Typischerweise wird CK7 nicht exprimiert. Der Großteil dieser Tumoren weist ein indolentes Verhalten auf. [18]

Das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom, welches ebenso neu in die WHO Klassifikation aufgenommen wurde, tritt häufig im Rahmen des VHL-Syndroms und im Endstadium einer

chronischen Niereninsuffizienz auf. Die Tumorzellen zeigen typischerweise diffuse CK7- und Carboanhydrase-IX-Positivität und eine nestartige Anordnung, CD10 zeigt sich in der Regel negativ. Dem aktuellen Wissensstand zufolge, weist auch diese Tumorentität ein indolentes Verhalten auf. [18]

Weitere seltene Entitäten innerhalb des Nierenzellkarzinoms sind das MiT familiäre Translokationskarzinom der Niere und das unklassifizierbare Nierenzellkarzinom [18].

Das sarkomatoid entartete Nierenzellkarzinom kann aus allen Formen des Nierenzellkarzinoms entstehen und wird nicht mehr als eigene Tumorentität angesehen [19]. In der Regel zeigen diese Tumoren ein besonders aggressives Verhalten und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert, da bei Diagnosestellung bereits häufig Lungen- oder Knochenmetastasen vorliegen [1, 20].

Typischerweise stellen sich die sarkomatoid entarteten Zellen weiß dar, sind schlecht definiert und reich an Einblutungen und Nekrosen. Mikroskopisch zeigen die oftmals atypischen Zellen ein spindelförmiges, sarkomatös erscheinendes Zytoplasma. [1]

#### 1.4.1.1 Übersicht Histopathologische Klassifikation der Nierenzellkarzinome

Histopathologische Entität	Häufigkeit [%]
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80
Papilläres Nierenzellkarzinom, Typ I und II	Ca. 15
Multilokulär zystisches Nierenzellkarzinom niedriger Malignität	Jeweils ≤ 1
Hereditäre-Leiomyomatosis-assoziiertes Nierenzellkarzinom	
Chromophobes Nierenzellkarzinom	
Ductus Bellini (Sammelrohr) Karzinom	
Medulläres Nierenzellkarzinom	
MiT familiäres Translokationskarzinom der Niere	
Succinat-Dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom	
Tubulozystisches Nierenzellkarzinom	
Erworbenes zystisches Nierenzellkarzinom	
Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom	
Nierenzellkarzinom, unklassifizierbar	
Papilläres Adenom	

Tabelle 1: Histopathologische Klassifikation des Nierenzellkarzinoms; nach [18]

#### 1.4.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist das weltweit am häufigsten verwendete System zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms und wird üblicherweise von der UICC (Union for International Cancer Control) herausgegeben. [21, 22]

Die T-Kategorie wird primär durch die Tumorgröße, die Infiltration des perirenenalen Fettgewebes und die Veneninfiltration präoperativ bzw. am histologischen Präparat festgelegt. Diese Parameter gelten als wesentliche prognostische Faktoren. Aufgrund der eher guten Prognose des unilateralen Tumors von  $\leq 4$ cm wurde dieser als T1a klassifiziert. Diese Größe wurde auch lange Zeit als Grenze für die organerhaltende Tumoresektion angesehen. Für die lokale Ausdehnung des Lymphknotenbefalls (N-Kategorie) konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden, wobei ein präoperativ vermuteter Befall, der schließlich durch die Lymphadenektomie bestätigt werden konnte, bei M0-Patienten ein ungünstiger unabhängiger prognostischer Faktor ist. Hierbei sind die Anzahl der befallenen Lymphknoten ( $\geq 4$ ) und die Lymphknotendichte ( $\geq 60\%$ ) von prognostischer Relevanz. Durch die M-Kategorie wird das Vorhandensein von Fernmetastasen klassifiziert, welches in der Regel mit anderen ungünstigen, durch den lokalen Tumor bestimmten Faktoren, einhergeht. [10]

### 1.4.2.1 Übersicht TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome

<b>T (Tumor)</b>	<b>TX</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
	<b>T1</b>	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
	T1a	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor > 4 cm bis 7 cm
	<b>T2</b>	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
	T2a	Tumor > 7 cm bis 10 cm
	T2b	Tumor >10cm
	<b>T3</b>	Tumor breitet sich in die größeren Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Fettgewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenen und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena Cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena Cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der V. cava
<b>T4</b>	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)	
<b>Lymphknoten (regionale LKs)</b>	<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
	<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	<b>N1</b>	1 regionale Lymphknotenmetastase
	<b>N1</b>	≥ 1 regionale Lymphknotenmetastase
<b>M (Metastasen)</b>	<b>MX</b>	Fernmetastasen nicht beurteilbar
	<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
	<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome; nach [21, 22]

### 1.4.3 UICC-Stadieneinteilung

Auf Grundlage der T-, N- und M-Situation wird zwischen 4 UICC-Stadien unterschieden. Stadium I bzw. Stadium II entspricht einem T1- oder einem T2-Stadium ohne dass regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen. Das Stadium III beschreibt einen T3-Tumor ohne regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen bzw. einen T1-T3-Tumor, bei dem maximal eine regionäre Lymphknotenmetastase vorhanden ist. Alle anderen, fortgeschritteneren Tumoren werden dem Stadium IV zugeordnet. [21]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T1a		
	T1b		
<b>II</b>	T2	N0	M0
	T2a		
	T2b		
<b>III</b>	T3a	N0	M0
	T3b		
	T3c		
<b>IV</b>	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung; nach [21]

## 1.5 Klinisches Bild

Viele Nierenzellkarzinome bleiben über einen langen Zeitraum asymptomatisch. Mögliche lokal bedingte Symptome sind eine schmerzlose Hämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder bei männlichen Patienten eine neu aufgetretene Varikozele. Zudem können Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Anämie, Gewichtsverlust, Fieber unklarer Genese, sowie Neuropathie oder eine Hyperkalziämie auftreten. Bei 30% der Patienten finden sich auch paraneoplastische Syndrome wie eine Polyzythämie. Weiterhin kann es durch bereits aufgetretene Metastasen zu Symptomen wie Knochenschmerzen bei Skelettbefall, Husten und Dyspnoe bei pulmonalen Metastasen und zu neurologische Ausfällen bei zerebraler bzw. spinaler Manifestation kommen. [1, 16, 17]

In den letzten Jahren wurden bis zu 50% der Nierenzellkarzinome zufällig im Rahmen abdomineller Bildgebungen aus einer anderen Indikation entdeckt. Diese asymptomatischen Karzinome befinden sich häufig noch in einem früheren Stadium. [1, 16, 17]

## 1.6 Prognostische Faktoren

Neben anatomischen Faktoren wie der Tumorgöße, der Tumorausdehnung, der Tumorfiltration sowie dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Organmetastasen, welche durch die TNM-Klassifikation erfasst werden, spielen klinische Parameter wie die Tumorkachexie, der Performance-Status (z.B. Karnofsky- oder Eastern-Cooperative-Oncology-Group(ECOG)-Index), lokale Symptome und diverse Laborparameter eine Rolle. [8] Weiterhin konnte die prognostische Relevanz histologischer Merkmale nachgewiesen werden. So sind die verschiedenen histologischen Subtypen mit deutlich unterschiedlichen Prognosen verknüpft. [23] Zudem wurden u.a. die mikrovaskuläre Invasion, eine sarkomatoide Differenzierung und ein hoher Nekroseanteil als prognostisch relevanter histologischer Faktor identifiziert [24]. Des Weiteren wurden molekulare Marker, u.a. die Carboanhydrase IX, Ki67, das C-reaktive Protein und E-Cadherin, als prognostisch relevant erfasst. Diese haben im klinischen Alltag jedoch noch keinen Stellenwert in der Routinediagnostik. [8] Zudem konnte in mehreren retrospektiven Studien gezeigt werden, dass Mutationen im BAP1- und im PBRM1-Gen als unabhängige, ungünstige Prognosefaktoren anzusehen sind [25–27]. Weiterhin ist die BAP1-Mutation im Vergleich zur PBRM1-Mutation mit einem schlechteren Outcome assoziiert [25].

Hinsichtlich einer individualisierten, zielgerichteten Therapieentscheidung und in Hinblick auf eine adäquate Patientenaufklärung die Prognose betreffend, ist eine prognostische Einordnung des individuellen Risikos durchaus sinnvoll [8].

Zu den am weitesten verbreiteten Prognosemodellen zählt das Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center(MSKCC)-Modell, welches auf 5 unabhängigen Faktoren beruht und Patienten in 3

Risikogruppen (niedrig, intermediär, hoch) teilt. Zu den Risikofaktoren zählen ein niedriger Karnofsky-Index (<80%), ein Serumhämoglobin unter der Normgrenze, eine erhöhte Laktatdehydrogenase (>1,5-fach des oberen Normwerts), ein erhöhtes Serumkalzium (>10mg/dl) sowie eine Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Beginn einer medikamentösen Therapie im Rezidiv von weniger als einem Jahr. Patienten mit 0 Risikofaktoren wurden in die Gruppe mit niedrigem Risiko, jene mit 1-2 Risikofaktoren in die Gruppe mit intermediärem Risiko und Patienten mit 3 oder mehr Risikofaktoren in die Hochrisikogruppe eingeteilt. [8] Für diese Gruppen konnten nicht nur durch den Erstbeschreiber sondern in Folge auch durch weitere Arbeitsgruppen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied bezüglich des Überlebens gezeigt werden [28]. In der Niedrigrisikogruppe ergab sich ein medianes Überleben von 30 Monaten, in der Gruppe mit intermediärem Risiko eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten und in der Hochrisikogruppe von nur mehr 5 Monaten [29].

Nach Etablierung der Target-Therapeutika untersuchten Heng et al. erneut prognostische Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens und entwickelten schließlich ein neues Modell, das International-Database-Consortium(IDC)-Modell, welches ebenfalls auf der Kombination mehrere Faktoren basiert. Anhand eines Patientenguts von 645 Personen mit metastasiertem Nierenzellkarzinoms, welche von August 2004 bis Juli 2008 eine zielgerichtete Therapie erhielten, konnten 6 unabhängige Faktoren mit ungünstiger prognostischer Relevanz identifiziert werden. [9, 30] Es konnte gezeigt werden, dass 4 der 5 Risikofaktoren des MSKCC-Scores - Serumhämoglobin unter der Normgrenze, korrigiertes Serumkalzium über der Normgrenze, Karnofsky-Index <80% sowie die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit dem Target-Therapeutikum von <1 Jahr – unabhängige Prognosefaktoren für ein kürzeres Überleben waren. Zudem konnten zwei weitere unabhängige, prognostisch ungünstige Faktoren – Neutrophile- und Thrombozytenzahlen > oberen Normwert – identifiziert werden. Auch für dieses Modell wurden 3 Risikogruppen (0 Risikofaktoren  $\triangleq$  niedrigem Risiko; 1-2 Risikofaktoren  $\triangleq$  intermediärem Risiko;  $\geq$  3 Risikofaktoren  $\triangleq$  hohem Risiko), welche hinsichtlich des Überlebens einen signifikanten Unterschied zeigten, ermittelt. So wurde in der Niedrigrisikogruppe das Gesamtüberleben während des Beobachtungszeitraums nicht erreicht, das 2-Jahres Gesamtüberleben für diese Gruppe betrug 75%. Patienten mit intermediärem Risiko hatte ein mittleres Überleben von 27 Monaten, das 2-Jahres Gesamtüberleben betrug 53%. Für Hochrisikopatienten lag das mittlere Überleben bei 8,8 Monaten und das 2-Jahres Gesamtüberleben bei gerade einmal 7%. [9, 30]

### 1.6.1 Karzinomspezifisches Überleben von Patienten nach Nephrektomie in Abhängigkeit der Tumorhistologie

Histologie	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]	15-JÜR [%]	20-JÜR [%]
Klarzelliges NZK	71 (69-73)	62 (60-64)	56 (53-58)	52 (49-55)
Papilläres NZK	91 (88-94)	86 (82-89)	85 (81-89)	83 (78-88)
Chromobphobes NZK	88 (83-94)	86 (80-92)	84 (77-91)	81 (72-90)

Tabelle 4: Karzinomspezifisches Überleben nach Nephrektomie in Abhängigkeit von der Tumorhistologie (in % [95%-KI]); modifiziert nach [17, 23]

### 1.6.2 MSKCC Modell

Karnofsky Performace Status (KPS)	<80%
Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv	< 1 Jahr
Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes	
Kalzium (korrigiert) >2,5mmol/l (>10mg/dl)	
LDH > 1,5 des oberen Normwertes	

Tabelle 5: MSKCC-Kriterien zur Risikogruppeneinteilung; modifiziert nach [8]

### 1.6.3 IDC Modell

Karnofsky Performace Status (KPS)	<80%
Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv	< 1 Jahr
Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes	
Kalzium (korrigiert) >2,5mmol/l (>10mg/dl)	
Absolute Neutrophilenzahl über Normwert	
Absolute Thrombozytenzahl über Normwert	

Tabelle 6: IDC-Kriterien zur Risikogruppeneinteilung; modifiziert nach [9,27]

### 1.6.4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Anzahl an Risikofaktoren

Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median)	2-JÜR
0	Günstig	43,2 Monate	63-81%
1-2	intermediär	22,5 Monate	40-50%
3-6	Ungünstig	7,8 Monate	9-14%

Tabelle 7: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Anzahl an Risikofaktoren; modifiziert nach [9, 27]

## 1.7 Therapie

Im metastasierten Stadium erfolgt die Therapie i.d.R. unter palliativen Gesichtspunkten. Hierbei stellt die systemische medikamentöse Therapie die zentrale Behandlungsform dar. Zudem spielen operative Therapieoptionen wie die zytoreduktive bzw. palliative Tumornephrektomie sowie die Metastasen Chirurgie im Gesamtkonzept der Behandlung eine Rolle. [8]

### 1.7.1 Therapie lokalisierter und lokal fortgeschrittener Nierenzellkarzinome

#### 1.7.1.1 Operative Therapie

##### 1.7.1.1.1 Operative Therapie bei lokal begrenzten Stadien

Beim lokal begrenzten Nierenzellkarzinom besteht die Therapie der Wahl in der chirurgischen Resektion mit kurativem Ansatz. Zu den lokal begrenzten Tumoren werden T1- bzw. T2-Tumoren ohne regionäre Lymphknoten und ohne Fernmetastasierung gezählt. [16, 17]

Grundsätzlich stehen die partielle und radikale Nephrektomie als mögliche operative Therapiemaßnahmen zur Verfügung, wobei das Ziel der partiellen Nephrektomie im Erhalt von funktionsfähigem Nierengewebe besteht. Der ehemalige Goldstandard war die offene, radikale Nephrektomie inkl. Resektion der Gerota-Faszie, der regionären Lymphknoten sowie der ipsilateralen Nebenniere. [16]

Zahlreiche retrospektive sowie eine prospektive Studie, in die Patienten mit lokal begrenzten Stadien eingeschlossen wurden, zeigten ein vergleichbares Ergebnis hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens für die beiden Operationsmethoden [31–34]. Zudem konnte postoperativ für die partielle Nephrektomie ein besserer Erhalt der Nierenfunktion gezeigt werden, was langfristig die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen reduziert [35–37]. Bezugnehmend auf die genannten Daten empfiehlt die EAU die partielle Nephrektomie bei T1-Tumoren [17].

Im T2-Stadium ist der Erfolg einer partiellen Nephrektomie maßgeblich von einer sorgfältigen Patientenselektion sowie der Expertise des Operateurs abhängig [16]. In eine weitere Studie wurden Patienten mit einer Tumorgroße  $\geq 7$ cm eingeschlossen. Auch hier konnte für die Patienten mit partieller Nephrektomie ein Vorteil im medianen Overall Survival und im medianen tumorspezifischen Überleben gezeigt werden. [38] Für die partielle Nephrektomie bei cT1b- und cT2-Tumoren konnte ein Vorteil gegenüber der radikalen Nephrektomie bezüglich Rezidivwahrscheinlichkeit und tumorspezifischer Mortalität gezeigt werden. Jedoch waren die Wahrscheinlichkeit für intraoperative Komplikationen sowie der intraoperative Blutverlust bei der partiellen Nephrektomie höher. [39]

Zusammenfassend lassen sich folgende Indikationen für eine partielle Nephrektomie nennen: eine anatomische oder funktionelle Einzelniere, ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz anderer Genese (u.a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus), ein hereditäres Nierenzellkarzinom-Syndrom und ein T1-Stadium. [35] Grundsätzlich sollte, soweit onkologisch vertretbar, dem Nierenerhalt mittels partieller Nephrektomie der Vorzug gegenüber dem radikalen Verfahren gegeben werden [16].

Auf eine partielle Nephrektomie sollte im Falle einer Nierenvenenthrombose oder bei zu geringem verbleibendem verbleibende Nierenvolumen, um postoperativ eine suffiziente Nierenfunktion zu gewährleisten, auch bei lokal begrenzten Stadien, verzichtet werden. In diesem Fall stellt die vollständige Resektion der tumortragenden Niere die Therapie der Wahl dar. [17]

Beide OP-Verfahren können offen oder endoskopisch (retroperitoneoskopisch, laparoskopisch, Roboter-assistiert) durchgeführt werden [16]. Durch die geringere Invasivität der laparoskopischen Nephrektomie kann das Risiko perioperativer Morbidität reduziert werden [40]. Es gilt jedoch zu erwähnen, dass große randomisierte Studien zur Gleichwertigkeit der offenen und laparoskopischen Nephrektomie unter onkologischen Gesichtspunkten fehlen.

Im lokalisierten Stadium wird eine Adrenalectomie nur bei intraoperativem oder durch die Bildgebung begründetem Verdacht auf Tumordinfiltration oder Metastasen durchgeführt [41]. Die standardmäßige Durchführung einer Lymphonodektomie hat keinen Einfluss auf die Prognose des Patienten. Im Rahmen der EORTC-Studie, welche speziell zur Evaluierung der Sinnhaftigkeit der Lymphonodektomie konzipiert wurde, lag die Inzidenz von unerwarteten Lymphknoten-Metastasen bei lediglich 3,3%. [42] Die Durchführung einer Lymphonodektomie wird nur bei bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Infiltration zur Sicherung des TNM-Stadiums und bei lokalen Symptomen empfohlen [16].

#### 1.7.1.1.2 Operative Therapie beim lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Die Inzidenz für Lymphknotenmetastasen liegt bei 20%, wobei betroffene Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 11-35% eine deutlich schlechtere Prognose als nicht-metastasierte Patienten aufweisen [1]. Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenbefall ist die Lymphonodektomie indiziert, bezüglich des Ausmaßes der Lymphonodektomie gibt es jedoch keine eindeutige Empfehlung [17].

Aktuell stehen für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Befunden, bei denen eine R0-Resektion aufgrund der Bildgebung fraglich erscheint, nur wenig evidenzbasierte Daten zur Verfügung. Die Effektivität der neueren Substanzen hat zu Konzepten der primären, neoadjuvanten

Systemtherapie zur Volumenreduktion des Tumors mit anschließender Operation geführt. [16] Dieser Ansatz ist bisher jedoch noch experimentell und sollte nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden [17]. Zudem gibt es bisher noch keine konkreten Empfehlungen, welcher der verfügbaren Substanzen der Vorzug zu geben wäre [16].

Die Inzidenz für venöse Tumorzapfen, welche sich bis in den rechten Vorhof erstrecken können, liegt bei 4-9%. Grundsätzlich sind alle Größen und Ausdehnungen der Tumorzapfen operabel, wobei ausgedehnte Befunde in spezialisierten Zentren therapiert werden sollten [1]. Die EAU empfiehlt definitiv die operative Therapie bei nicht-metastasierten Patienten mit akzeptablem Performance Status, wobei für keine der OP-Methoden ein Vorteil bezüglich des onkologischen Outcomes gezeigt werden konnte. Die Wahl des OP-Verfahrens richtet sich dabei nach der Größe und Ausdehnung des Thrombus sowie nach dem Grad der Okklusion der Vena cava inferior. [17]

#### **1.7.1.2 Adjuvante Therapie**

In einer aktuellen Übersichtsarbeit, in der die z.T. konträren Ergebnisse der 3 momentan verfügbaren Studien (ASSURE, S-TRAC, PROTECT) zur adjuvanten Systemtherapie zusammengefasst werden, konnte für den Einsatz von VEGF-Inhibitoren kein signifikant verbessertes krankheitsfreies oder Gesamtüberleben gezeigt werden [43]. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird eine adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom derzeit nicht empfohlen [17].

#### **1.7.1.3 Alternative Therapieansätze**

##### **1.7.1.3.1 Surveillance**

Bei älteren Patienten mit Komorbiditäten und einem zufällig entdeckten, kleinen Nierenzellkarzinom kann die Active Surveillance als Therapieoption angeboten werden. Dabei wird die Größe des Tumors durch regelmäßige Bildgebung überwacht und erst bei Größenzunahme interveniert. Zuvor sollte zur Sicherung der Diagnose eine Biopsie durchgeführt werden. [17]

##### **1.7.1.3.2 Embolisation**

Durch die Durchführung einer Embolisation vor geplanter Nephrektomie konnte kein Benefit gezeigt werden [44, 45]. Bei inoperablen Tumoren oder bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Operation geeignet sind, besteht durch dieses Verfahren die Möglichkeit zur Symptomkontrolle, um Beschwerden wie Hämaturie oder Flankenschmerzen zu reduzieren [46–48]. Zudem wird die Embolisation in Kombination mit der Radiofrequenzablation bei größeren Tumoren eingesetzt [10].

### 1.7.1.3.3 Minimal-invasive, ablativ Verfahren

Hierzu werden die laparoskopische bzw. perkutane Kryotherapie, die Radiofrequenzablation, der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU), Mikrowellenablation und die Lasertherapie gezählt, wobei die drei zuletzt genannten noch als experimentelle Verfahren anzusehen sind. Auch diese Therapieformen kommen bei kleinen Tumoren bei älteren, komorbiden Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung zum Einsatz. [1, 10, 17] Für die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation konnten Tumorkontrollraten von bis zu 85% nach einem Jahr erzielt werden, die Lasertherapie und der hochintensive fokussierte Ultraschall scheinen weniger effektiv zu sein. Auch hier sollte im Vorfeld eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose erfolgen. [16]

Für die Kryoablation kann ein perkutaner oder laparoskopischer Zugang gewählt werden. Verschiedene Studien verglichen die partielle Nephrektomie (offener, laparoskopischer oder Roboter-assistierter Zugang) mit der perkutanen bzw. laparoskopischen Kryoablation. Es zeigten sich gemischte Ergebnisse hinsichtlich des onkologischen Outcomes. In einigen der Studien gab es keinen Unterschied das Gesamt-, das tumorspezifische und das rezidivfreie Überleben, sowie die lokale oder systemische Progression betreffend, in anderen wiederum war die partielle Nephrektomie einige der Endpunkte betreffend überlegen. [49–54]

Aufgrund der geringen Invasivität und der Möglichkeit der gezielten Zerstörung von Tumorgewebe unter Schonung von funktionsfähigem Nierengewebe stellt die Radiofrequenzablation eine alternative Therapieoption für Patienten mit hohem Narkoserisiko und hoher Begleitmorbidität dar [1]. In einer Studie wurde die (perkutane oder laparoskopische) Radiofrequenzablation mit der partiellen Nephrektomie bei T1a-Tumoren verglichen und hinsichtlich des onkologischen Outcomes gab es bei einer Mindestnachsorgezeit von 2 Jahren keinen Unterschied [10]. In einer weiteren Studie konnte für T1a-Tumoren eine lokale Kontrollrate von 91% und ein krebspezifisches und metastasenspezifisches Überleben von 100% bei einer medianen Nachsorgezeit von 61 Monaten durch die RFA erzielt werden [55].

## 1.7.2 Lokale Therapieoptionen des metastasierten Nierenzellkarzinoms

### 1.7.2.1 Zytoreduktive Nephrektomie

Die zytoreduktive Nephrektomie kann bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom zur Regression von Metastasen führen. Dies wurde jedoch bei weniger als 2% der Patienten beobachtet [16]. Für Patienten im metastasierten Zustand, bei denen die gesamte Tumorlast entfernt und nur solitäre oder wenige Metastasen vorliegen, die simultan oder konsekutiv entfernt werden können, stellt die zytoreduktive Nephrektomie einen kurativen Therapieansatz dar. Für all jene, bei denen keine komplette Entfernung der Tumorlast möglich ist, ist im Anschluss an die Operation eine Systemtherapie im palliativen Setting notwendig. [17]

Einige Daten zum Benefit der primären zytoreduktiven Nephrektomie stammen noch aus der Ära der Immuntherapie mit Interferon. In der SWOG-Studie wurde das onkologische Outcome von Patienten mit Nephrektomie und anschließender Interferon-Therapie gegen jenes von Patienten mit alleiniger Interferon-Therapie verglichen. Hierbei konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (11 vs. 8 Monate) für die Gruppe mit Nephrektomie gezeigt werden. [56] In einer weiteren Studie mit gleichen Therapiearmen wie in der SWOG-Studie zeigte sich ebenfalls in der Therapiegruppe, die nephrektomiert wurde, ein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (17 vs. 7 Monate; HR 0,54; 95%-KI 0,31-0,94) und der Zeit bis zur Progression (5 vs. 3 Monate; HR 0,6; 95%-KI 0,36-0,97) [57].

In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie aus dem Jahr 2018, in die metastasierte Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko eingeschlossen wurden und die alleinige Systemtherapie mit Sunitinib mit der palliativen Tumornephrektomie und anschließender Systemtherapie mit Sunitinib verglichen wurde, war die alleinige Therapie mit Sunitinib nicht unterlegen. Es zeigte sich sogar eine Tendenz im Gesamtüberleben zugunsten der alleinigen Therapie mit Sunitinib (18,4 vs. 13,9 Monate; HR 0,89; 95%-KI 0,71-1,10). [58]

Der Stellenwert der sequentiellen Nephrektomie im metastasierten Stadium wird durch die Daten der SURTIME Studie hervorgehoben. Obwohl der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, nicht erreicht wurde, konnte für Patienten mit verzögerter Tumornephrektomie ein Trend für ein günstigeres Überleben gezeigt werden. Durch die Selektion von Patienten, die auf eine Therapie mit TKI ansprachen, konnte die Belastung einer zusätzlichen Operation für jene Patienten, die eine ungünstige Prognose im Sinne einer Progression innerhalb von 4 Monaten aufwiesen, vermieden werden. [59] Dies untermauert den Nutzen eines sequentiellen Vorgehens von Systemtherapie und anschließender Nephrektomie bei Patienten mit synchroner Metastasierung aus der intermediären oder hohen Risikogruppe [16].

Die zytoreduktive Tumornephrektomie sollte damit ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand, intermediärer Prognose, großem Primärtumor und einer geringen Metastasenlast vorbehalten bleiben. Für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von <12 Monaten,  $\geq 4$  IMDC-Risikofaktoren, kleinen Tumoren, sarkomatoider Komponente oder hoher Metastasenlast wird sie nicht empfohlen. [16, 17, 57–59]

### *1.7.2.2 Lokale Therapie von Metastasen*

Zum Zeitpunkt der Metastasierung weisen 15% der Patienten in einem Organsystem, 30% in 2 und 55% in mehr als 2 Organsystemen metastatische Läsionen auf [10]. Zu den häufigsten Metastasenlokalisationen zählen neben der Lunge (50-60% der Patienten mit Metastasen), das Skelett (30-40%), die Leber (30-40%) sowie das Gehirn (5%) [6].

Nach R0-Resektion von Metastasen, vor allem in Lunge, Leber und Gehirn, konnten langandauernde Remissionen beobachtet werden. Deshalb wird bei kurativer Intention, nach sorgfältigem Staging und kompletter Resektabilität, die chirurgische Therapie von Metastasen empfohlen. [16, 60–62] Der Entschluss zur operativen Entfernung der Metastasen ist individuell zu treffen und es sollten Komorbiditäten, die Prognose sowie der Wunsch des Patienten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Vor der Metastasenresektion sollte eine Verlaufskontrolle zur Detektion von möglichen neu aufgetretenen Metastasen und zur Abschätzung der Krankheitsdynamik durchgeführt werden. Grundsätzlich sollte das Ziel eine R0-Resektion sein, eine Debulking-Operation sollte nur zur Symptomkontrolle oder bei drohenden bzw. bei bereits eingetretenen Komplikationen in Betracht gezogen werden. Auch durch sekundäre Resektion von Metastasen nach zielgerichteter Systemtherapie konnte ein langfristiges therapiefreies Intervall erzielt werden. Aktuell wird eine additive Systemtherapie nach kompletter Entfernung der Tumorlast außerhalb von Studien nicht empfohlen. [16, 60]

### *Bestrahlung*

Hierbei werden die Tumorzellen vor allem durch Induktion von Doppelstrangbrüchen in der DNA zerstört. Dies geschieht zum einen durch direkte Interaktion mit DNA-Molekülen und zum anderen indirekt durch die Radiolyse von Wasser, was letztendlich zur Entstehung von freien Radikalen führt, welche wiederum mit der DNA interagieren. Geschieht dies in einer oxygenierten Umgebung, fungiert der Sauerstoff als Radiosensitizer, indem er mit den freien Radikalen interagiert und so den Effekt verstärkt. [63]

Anders verhält es sich bei hochdosierten Einzelfractionen, welche für die stereotaktische Radiochirurgie typisch sind. Einzeldosen von 15-20 Gray induzieren eine massive endotheliale

Apoptose, was wiederum innerhalb von 2-3 Tagen zum Tumorzelltod führt. Im weiteren Signalweg spielt die saure Sphingomyelinase (ASMase) eine Schlüsselrolle. Durch die ASMase kommt es nach Translokation von intra- nach extrazellulär, zur Hydrolyse von Sphingolipid, was letztendlich über die Aktivierung verschiedener Faktoren und Rezeptoren (u.a. TNF, FAS-FASL, DR5/TRAILR2) zur Apoptose und infolgedessen zum Tumorzelltod führt. Man geht davon aus, dass die 1,8-3,0 Gray, die in der konventionellen Radiotherapie pro Fraktion verwendet werden, nicht ausreichen, um eine adäquate endotheliale Apoptose für einen Tumorzelltod zu induzieren. [64]

Beim Cyberknife-System handelt es sich um einen Linearbeschleuniger, der auf einem Roboterarm befestigt ist und die Applikation von hohen Bestrahlungsdosen in ein bis fünf Fraktionen ermöglicht. Durch die Präzisionsrobotik ist das System deutlich flexibler und somit effektiver in der Handhabung als konventionelle Geräte. Ein weiterer Vorteil des Cyberknife-Systems im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie besteht im computergesteuerten Bildführungssystem, welches eine exakte Lokalisation des Tumors während der gesamten Behandlung ermöglicht und dadurch kleinere Patientenbewegungen automatisch ausgeglichen werden können. Somit kann auf die Notwendigkeit einer Sedierung bzw. auf eine starre Fixation des Kopfes in einem Spezialrahmen verzichtet werden. Weiterhin können bewegliche Tumoren durch die Atmungskompensation des Cyberknife-Systems, welches Organbewegungen (v.a. durch die Atmung bedingt) in Echtzeit ausgleicht, mit hoher Präzision erfasst und therapiert werden. Somit wird die Strahlung, unter Schonung des umliegenden, gesunden Gewebes, exakt im Tumor bzw. der Metastase platziert. [65]

Die IROCK verglich Daten aus insgesamt 9 SRS-Zentren weltweit zum Therapieerfolg des Nierenzellkarzinoms mittels stereotaktischer Radiochirurgie und es zeigten sich lokale Kontrollraten von 97,8%, ein karzinomspezifisches Überleben von 95,7% und ein progressionsfreies Überleben von 77,4% nach 2 Jahren. Nach 4 Jahren lag die lokale Kontrollrate weiterhin bei 97,8%, das CSS bei 91,9% und das PFS bei 65,4%. [66] Weiterhin konnte auch bei nur mehr singulärer Niere postinterventionell eine akzeptable Nierenfunktion gezeigt werden, wodurch die SRS bei exzellenten lokalen Ansprechraten durchaus eine Therapiealternative zur Operation darstellt, um eine postoperative Hämodialyse zu verhindern [67].

In einer prospektiven Studie mit 40 Patienten, bei denen die Indikation zur Nephrektomie und anschließender Hämodialyse bestand, wurde alternativ mit einer Einzelfraktion der SRS behandelt. Auch hier konnten nach 9 Monaten hervorragende lokale Kontrollraten von 98% erzielt werden. Bei 38 der 45 therapierten Tumoren konnte eine signifikante Größenreduktion und bei 19 sogar eine komplette Remission beobachtet werden. Zudem zeigte sich beim gesamten Kollektiv eine stabile Nierenfunktion und bei allen Patienten konnte eine Nephrektomie umgangen werden. [68].

Die Strahlentherapie hat aktuell in der Behandlung des rezidierten bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms nur bei Oligometastasierung und nicht komplett resektablen Metastasen bzw. bei Inoperabilität aufgrund von Komorbiditäten des Patienten einen Stellenwert. In diesem Fall besteht die Möglichkeit einer hochdosierten Radiotherapie oder einer stereotaktischen Radiochirurgie [1, 60]. Dies betrifft zum Beispiel lokale Tumorrezidive, bei denen auch multimodale Therapiekonzepte mittels Resektion, intra- und postoperativer Radiotherapie sowie begleitender Systemtherapie zum Einsatz kommen. Hierbei handelt es sich jedoch um eine individuelle Entscheidung, die interdisziplinär, z.B. im Rahmen einer Tumorkonferenz, getroffen werden sollte. [1] Vor allem für zerebrale und ossäre Metastasen hat sich neben der operativen Sanierung die Radiotherapie als sinnvolle Therapieoption etabliert. Bei Hirnmetastasen umfasst dies sowohl die Ganzhirnbestrahlung als auch die stereotaktische Radiochirurgie bzw. eine Kombination aus beiden Verfahren. Auch für ossäre Metastasen stehen sowohl die konventionelle Radiatio als auch die stereotaktische Radiochirurgie zur Verfügung. [17, 60]

#### *Pulmonale Metastasen*

Für solitäre bzw. auch für multiple resektable pulmonale Metastasen konnte in mehreren Studien nach radikaler Metastasenresektion ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden. Als prognostisch günstig erwiesen sich hierbei eine R0-Resektion, eine solitäre Metastasierung sowie ein langes zeitliches Intervall zwischen Nephrektomie und dem Auftreten der Metastasierung. [1, 69]

#### *Ossäre Metastasen*

Ossäre Metastasen gehen neben ihrer ungünstigen prognostischen Bedeutung häufig mit einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik einher. Solitäre Metastasen sollten grundsätzlich mit dem Ziel einer R0-Resektion operativ saniert werden. Da oftmals eine zuverlässige, vollständige Resektion nicht möglich ist, wird postoperativ eine Radiatio der betroffenen Region empfohlen. Weiterhin kommt die perkutane Radiatio bei inoperablen Patienten im palliativen Setting zur Symptomkontrolle im Sinne einer Schmerzlinderung oder zur Besserung neurologischer Symptome bei spinaler Kompression zum Einsatz. Zudem besteht bei (drohenden) pathologischen Frakturen die Möglichkeit der internen oder externen Stabilisierung mittels Fixateur nach Laminektomie. [1]

### *Zerebrale Metastasen*

Bei Hirnmetastasen besteht die Indikation zur operativen Therapie bei möglicher R0-Resektion oder zur stereotaktischen Radiochirurgie [1]. Hierbei konnten lokale Kontrollraten von bis zu 95% erzielt werden [70]. Eine Alternative bzw. eine weitere mögliche Therapieoption im Verlauf stellt die Ganzhirnbestrahlung dar [1]. In einer dreiarmligen Studie wurden die alleinige SRS mit der Ganzhirnbestrahlung und einer Kombination aus beiden Therapieverfahren verglichen. Hier konnte durch die zusätzlich zur SRS durchgeführte Ganzhirnbestrahlung die intrazerebrale Kontrolle verbessert werden, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Auf Grundlagen dieser Daten wird zur Verbesserung der intrazerebralen Kontrolle die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung bei 1-3 Hirnmetastasen empfohlen. Für die alleinige SRS konnte eine sehr gute lokale Kontrolle gezeigt werden. Die Ganzhirnbestrahlung wird in dieser Studie für Patienten mit multiplen Metastasen und schlechter Prognose empfohlen. [71] Eine erste Maßnahme bei symptomatischer zerebraler Metastasierung stellt die Gaben von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems dar [16].

### 1.7.3 Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

In den vergangenen Jahren kam es in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Einführung der sog. Target-Therapeutika zu einem enormen Fortschritt. Zuvor galten Zytokine wie Interferon-Alpha oder Interleukin-2 als einzige Therapieoption für das chemotherapieresistente Nierenzellkarzinom. [7] Durch Einführung der Target-Therapeutika konnte die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im metastasierten Stadium von 20% auf ca. 60% gesteigert werden. [8]

#### 1.7.3.1 Immuntherapie

##### 1.7.3.1.1 Unspezifische Immuntherapie

Hierbei handelt es sich um eine zytokinbasierte Therapie mit Interferon-Alpha (IFN- $\alpha$ ) bzw. Interleukin-2- (IL-2). Diese Substanzen verbessern die Erkennung von Tumorzellen durch zytotoxische T-Lymphozyten, indem sie die lytische Kapazität natürlicher Killerzellen stimulieren und die Expression von Major-Histocompatibility-Class(MHC)-I-Antigenen auf den Tumorzellen hochregulieren. Weiterhin zeigen sie direkte antiproliferative Effekte und hemmen in niedriger Dosierung zusätzlich die Angiogenese. [8]

In größeren Studien konnten Ansprechraten auf IFN- $\alpha$  im Bereich von 8-29% erreicht werden. Es gilt jedoch zu erwähnen, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um partielle Remissionen handelte. Komplette Remissionen konnten in 2-7% der Fälle erzielt werden. So stellte die IFN- $\alpha$ -basierte Therapie bei insgesamt guter Verträglichkeit und nachgewiesenem Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber verschiedenen Kontrollen (Chemotherapie, Hormontherapie) lange Zeit die Standardtherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom dar. [8]

IL-2 wird seit 1985 zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt [17]. Hierbei konnten Ansprechraten zwischen 7-27% erreicht werden [17, 72–74]. Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten konnte sogar ein komplettes und dauerhaftes Ansprechen durch hochdosierte Bolusgaben von IL-2 erzielt werden [17, 75].

Im Zeitalter der Targettherapeutika ist IFN-  $\alpha$  die favorisierte Vergleichssubstanz bei der Erprobung der zielgerichteten Substanzen. Weiterhin findet es Anwendung in der Kombinationstherapie mit Bevacizumab. [8]

#### 1.7.3.1.2 Impfungen und zielgerichtete Immuntherapie

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie konnte für die Impfung mit dem Tumor-Antigen 5T4 in Kombination mit der Firstline-Standardtherapie wie Sunitinib, IL-2 oder IFN-  $\alpha$  kein Vorteil bezüglich dem Überleben im Vergleich zur Standardtherapie in Kombination mit Placebo gezeigt werden [76]. Weitere Studien diesbezüglich sind noch am Laufen.

Zudem laufen aktuell Phase-III-Studien zu monoklonalen Antikörpern gegen das PD-1-Protein bzw. dessen Liganden (PD-L1), welche bereits Wirksamkeit bei akzeptabler Toxizität zeigten [77].

#### 1.7.3.1.3 Checkpoint-Inhibitoren

Zu den Checkpoint-Inhibitoren werden Ipilimumab und Nivolumab gezählt.

Bei Ipilimumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der gegen das Protein CTLA-4 gerichtet ist. Durch Ipilimumab kann eine negative Immunregulation durch CTLA-4 aufgehoben und durch T-Zell-Stimulation ein anti-tumoraler Effekt erreicht werden. Zur Evaluierung der Wirkung beim Nierenzellkarzinom wurde Ipilimumab in Anlehnung an Studien bei anderen Tumoren, vor allem dem Melanom, in Kombination mit Nivolumab bereits in einer Phase III Studie getestet. Aufgrund der nicht-tumorspezifischen Wirkung kann es zu schweren autoimmunvermittelten Reaktionen kommen, welche ohne entsprechende Gegenmaßnahmen tödlich verlaufen können. [16]

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, der die Apoptose aktivierter T-Zellen blockiert und gleichzeitig die autologe Immunreaktion verstärkt [16]. Durch Nivolumab konnte in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus eine Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,73; Median 5,4 Monate), eine Steigerung der Remissionsrate und eine Verlängerung der Zeitspanne bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik erreicht werden. Eine signifikante Verlängerung des PFS konnte jedoch nicht gezeigt werden. Weiterhin war die Rate an schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen unter Nivolumab deutlich geringer, ebenso die Rate an Therapieabbrüchern. [16, 78]

In der CheckMate 214 Studie, wurde die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab gegen Sunitinib in der Erstlinientherapie verglichen. Für Patienten aus der Mittel- bis Hochrisikogruppe konnten durch die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab höhere Ansprechraten und eine Verlängerung des PFS (HR 0,82; Median 3,2 Monate) erzielt werden. [126]

### 1.7.3.2 Zielgerichtete Therapeutika

Durch Etablierung der Targettherapeutika haben sich die Therapieoptionen für das metastasierte Nierenkarzinom massiv verbessert und erweitert, was vor allem durch das verbesserte Verständnis verschiedener Signaltransduktionswege innerhalb der Zelle und deren gezielte Beeinflussung durch die neuen Substanzen möglich wurde [8].

Durch die Targettherapeutika, zu denen verschiedene Tyrosinkinaseinhibitoren, mTOR-Inhibitoren, der VEGF-Antikörper Bevacizumab (in Kombination mit IFN- $\alpha$ ) sowie die neueren, bereits beschriebenen Checkpoint-Inhibitoren zählen, konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der früheren Standardtherapie mit IFN erreicht werden. [8, 16]

#### 1.7.3.2.1 Tyrosinkinaseinhibitoren

Zu den aktuell verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitoren zählen Axitinib, Cabozanitinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib und Tivozanib.

#### *Axitinib*

Axitinib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor der zweiten Generation, der selektiv die VEGF-Rezeptoren 1-3 blockiert. Axitinib wurde ursprünglich als Zweitlinientherapie evaluiert und im Rahmen der AXIS-Studie mit Sorafenib verglichen. Die in die Studie aufgenommenen Patienten waren zuvor mit Zytokinen oder einer zielgerichteten Therapie, meist Sunitinib, behandelt worden. Das PFS lag für Axitinib über dem der Sorafenib-Gruppe, wobei der größte Unterschied für jene Patientengruppe gezeigt werden konnte, die zuvor eine Zytokin-basierte Therapie erhalten hatten. Nach Therapieversagen von Sunitinib konnte durch Axitinib ebenfalls ein längeres PFS als durch Sorafenib erreicht werden. Bezüglich des OS konnte in der finalen Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen festgestellt werden. [79]

In einer randomisierten Phase-III-Studie in der Axitinib und Sorafenib in der Firstlinientherapie gegenübergestellt wurden, konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen PFS gezeigt werden [80]. Aufgrund dieser Studie wird Axitinib nicht als First-Line-Medikament empfohlen [17, 127, 128].

### *Cabozantinib*

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor, der neben den VEGFR 1-3-Kinasen auch AXL und MET hemmt. Es existiert eine Zulassung als Monotherapie in der Erstlinie (nicht in der Schweiz) für Patienten mit intermediärem oder hohem Risikoprofil sowie in der Zweitlinie. [16] Im Rahmen der METEOR-Studie konnte für Patienten nach VEGF-basierter Therapie gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Überlebens (21,4 Monate; [95% KI 18,7-nicht bestimmbar] vs. 16,5 Monate [95% KI 14,7-18,8]), des PFS (HR 0,58; Median 3,6 Monate) und eine Steigerung der Remissionsrate beobachtet werden [16, 81, 82].

Im Vergleich zu Sunitinib in der Erstlinientherapie für Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko konnte durch Cabozantinib eine signifikante Verlängerung des PFS (8,2 vs. 5,6 Monate) und eine höhere Ansprechrate (33% [95% KI 23-44%] vs. 12% [95% KI 5,4-21%]) erzielt werden. Das Gesamtüberleben zeigte jedoch nur einen Trend zugunsten von Cabozantinib. [83, 84]

### *Lenvatinib*

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor, der neben den VEGFR 1-3-Kinasen auch FGFR1-4, PDGFR- $\alpha$ , RET und KIT hemmt. Es ist in der Secondline als Kombinationstherapie mit Everolimus zugelassen. Es wurde zuletzt in einer randomisierten Phase-II-Studie in Kombination mit Everolimus gegen Everolimus oder Lenvatinib alleine untersucht. Hierbei führte die Kombination aus den beiden Substanzen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,51; Median 10,1 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,40; Median 9,1 Monate) und der Remissionsrate. [16, 17]

### *Pazopanib*

Pazopanib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor. In die Zulassungsstudie wurden sowohl Patienten in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie eingeschlossen. Im Vergleich zu Placebo konnte eine signifikante Verbesserung im PFS (9,2 vs. 4,2 Monate im Gesamtkollektiv; 11,2 vs. 2,8 Monate in der Erstlinientherapie; 7,4 vs. 4,2 Monate in der Zweitlinientherapie nach Zytokinen) und der RR (30% vs. 3%) beobachtet werden. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. [85]

Im Rahmen der COMPARZ-Studie wurde Sunitinib mit Pazopanib verglichen und Pazopanib als weitere mögliche Erstlinientherapie etabliert. Hinsichtlich des Toxizitätsprofils zeigten sich Unterschiede zugunsten von Pazopanib und auch die QoL betreffend zeigte sich Pazopanib Sunitinib überlegen. [86]

Diese Ergebnisse konnten in der PISCES-Studie bestätigt werden, in der Pazopanib gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von den Patienten präferiert wurde (70% vs. 22%) [87].

#### *Sorafenib*

Sorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor und hemmt u.a. VEGF Rezeptoren, PDGFRB, Flt-3 und c-KIT. Zudem blockiert es im MAPK Weg Serin-Threonin-Kinasen der Raf-Familie. [16, 17] In der bisher größten Studie mit Sorafenib wurde dieses als Secondline-Therapie bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risikoprofil eingesetzt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich das PFS signifikant verlängert (HR 0,44; Median 2,7 Monate). [88] In der Erstlinientherapie konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Remissionsrate und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu IFN- $\alpha$  erzielt werden [16, 17].

#### *Sunitinib*

Sunitinib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor mit anti-tumoraler und anti-angiogenetischer Wirkung. In der Zulassungsstudie konnte durch Sunitinib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu IFN- $\alpha$  (HR 0,42; Median 6 Monate) erzielt werden. Auch bezüglich des OS zeigte Sunitinib (26,4 Monate) im Vergleich zu IFN- $\alpha$  (21,8 Monate) einen Vorteil. Die Ansprechrate für Sunitinib lag in der Endauswertung bei 47%, für IFN- $\alpha$  bei 12%. [89, 90] In der Zweitlinientherapie erreichten 34-40% der Patienten eine partielle Response und 27-29% der Patienten eine Stable Disease für >3 Monate [17, 91].

#### *Tivozanib*

Tivozanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, der selektiv VEGFR1-3 hemmt. In der Zulassungsstudie wurde Tivozanib gegenüber Sorafenib in der Erstlinientherapie getestet und führte zu einer Verlängerung des PFS (Median 11,9 vs. 9,1 Monate; HR 0,797; 95% KI 0,639-0,993). Ebenso konnte die Remissionsrate auf 33,1% gegenüber 23,4% gesteigert werden. Eine Verlängerung des OS konnte durch Tivozanib nicht erzielt werden, aufgrund einer Switching-(Crossover)Rate von 61% aus dem Sorafenib in den Tivozanib-Arm bei Progression sind die Daten jedoch nur eingeschränkt bewertbar. Tivozanib ist in der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen. Die EAU zieht aufgrund der geringen Datenlage jedoch andere Substanzen in der Firstline vor. [16, 17, 92]

#### 1.7.3.2.2 Monoklonale Antikörper gegen zirkulierende VEGF

Bevacizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper mit antiangiogenetischer Wirkung. In der doppelblind durchgeführten AVOREN-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit IFN- $\alpha$  gegenüber einer Monotherapie mit IFN- $\alpha$  getestet. Durch die Kombination aus Bevacizumab und IFN- $\alpha$  konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 10,2 Monate gegenüber der Monotherapie mit IFN- $\alpha$  (5,4 Monate) erreicht werden. Ebenso zeigten sich für die Kombinationstherapie höhere Ansprechraten. Zudem ergab die Analyse nach prognostischen Subgruppen einen Gewinn für jene Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risikoprofil. [16, 17, 93, 94]

In einer weiteren Studie lag die progressionsfreie Überlebenszeit für die Kombinationstherapie ebenfalls über jener der Monotherapie mit IFN- $\alpha$  (8,5 Monate [95% KI 7,5-9,7] vs. 5,2 Monate [95% KI 3,1-5,6]). Ebenso zeigte sich die Ansprechrate für die Kombination aus Bevacizumab und IFN- $\alpha$  höher (25,5% [95% KI 20,9-30,6] vs. 13,1% [95% KI 9,5-17,3]). [93, 95]

#### 1.7.3.2.3 mTOR-Inhibitoren

Everolimus und Temozolomid sind Inhibitoren der beim Nierenzellkarzinom übermäßig aktiven PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskade. Durch Bindung von intrazellulärem FKBP12 wird der mTOR1-Komplex, welcher sonst die Transkription von HIF1 $\alpha$  induziert, gehemmt. [13] So wird letztendlich die Stimulation von Tumor- und Endothelzellen zur Proliferation, Angiogenese und zum Wachstum gehemmt [7].

##### *Everolimus*

Bei Everolimus handelt es sich um einen oralen mTOR-Inhibitor. Die RECORD 1 Studie wurde bei Patienten in der zweiten oder einer späteren Therapielinie nach Vorbehandlung mit Sorafenib und/oder Sunitinib durchgeführt. Hierbei wurde Sunitinib plus BSC gegen Placebo plus BSC verglichen. In der initialen Analyse lag das PFS für Everolimus über der Placebo-Kontrollgruppe (4 Monate [95% KI 3,7-5,5] vs. 1,9 Monate [95% KI 1,8-1,9]). [96] In der finalen Analyse konnte das PFS für Everolimus auf 4,9 Monate verlängert werden (HR 0,33) [97]. In der Subgruppenanalyse von Patienten, die zuvor nur eine andere Therapielinie erhalten hatten, betrug das mediane PFS 5,4 Monate [98].

### *Temsirolimus*

Temsirolimus ist ein mTOR-Inhibitor, der intravenös appliziert wird. Die Wirksamkeit in der Erstlinie wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie untersucht, in der Temsirolimus gegen IFN- $\alpha$  bzw. in einem dritten Arm gegen eine Kombination aus Temsirolimus + IFN- $\alpha$  getestet wurde. Das mittlere PFI sowie das mediane OS waren signifikant gegenüber der Monotherapie mit IFN- $\alpha$  verlängert. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug für Temsirolimus 10,9 Monate, für IFN- $\alpha$  7,3 Monate und für die Kombination aus den beiden Substanzen 8,4 Monate. Die Kombinationstherapie ergab keinen Gewinn gegenüber der Monotherapie mit Temsirolimus, jedoch konnte die Temsirolimus-Dosis auf 15mg pro Woche reduziert werden. [99]

Im Rahmen der INTORSECT-Studie wurde Temsirolimus gegen Sorafenib in der Zweitlinie nach Therapieversagen von Sunitinib getestet. Bezüglich PFS und Ansprechrate zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Für Sorafenib konnte jedoch eine signifikante Verlängerung des OS gezeigt werden (HR 1,31; 95% KI 1,05-1,63). Das mediane OS betrug für Sorafenib 16,6 Monate und für Temsirolimus 12,3 Monate. [100] Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird Temsirolimus nicht für die Secondlinientherapie bei VEGFR-refraktären Verläufen empfohlen [17].

#### 1.7.3.2.4 Sequenztherapie

##### *Erstlinientherapie*

Inzwischen sind viele Substanzen zur Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen. Der Großteil der Erstlinienstudien schlossen jedoch nur klarzellige Nierenzellkarzinome ein, weshalb die Evidenz für nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome, aufgrund der deutlich niedrigeren Anzahl der Studien und innerhalb dieser der deutlich kleineren Fallzahlen, gering ist. [16]

Die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab gilt als Standardtherapie für Patienten mit intermediärem oder hohem Risikoprofil. Als mögliche Alternativen für dieses Patientengut gelten Cabozanitib, Pazopanib und Sunitinib. Für Patienten mit niedrigem Risiko wird Sunitinib oder Pazopanib in der Erstlinientherapie empfohlen. Zudem besteht die Möglichkeit einer Therapie mit Bevacizumab + IFN- $\alpha$  bei niedrigem oder intermediärem Risikoprofil. Es gilt jedoch zu erwähnen, dass diese Kombination bisher nicht gegen Ipilimumab und Nivolumab getestet wurde und auch der Stellenwert für subsequente Therapielinien unklar ist. Dies gilt auch für die Erstlinientherapie mit Temsirolimus für Hochrisikopatienten, weshalb als Alternative zu Ipilimumab und Nivolumab die oben genannten Substanzen empfohlen werden. [17] Aktuelle Daten einer Phase-II-Studie, welche Cabozanitib und Sunitinib in der Mittel- und Hochrisikogruppe gegenüberstellten, zeigen einen signifikanten Vorteil bezüglich Ansprechraten und PFS für Cabozanitib. Für das OS konnte jedoch nur ein Trend zugunsten von Cabozanitib nachgewiesen werden. [84] Dies unterstreicht die Wirksamkeit

von Cabozanitinib, aufgrund von aktuell fehlenden randomisierten Phase III-Studien favorisiert die EAU jedoch Cabozanitinib noch nicht gegenüber Sunitinib oder Pazopanib [17].

#### *Zweitlinientherapie*

Viele Substanzen der Erstlinientherapie sind auch in der Secondline wirksam, andere Medikamente wurden wiederum nur bei bereits vorbehandelten Patienten getestet. Die Empfehlung für die weitere Therapie richtet sich vor allem nach Art der Vorbehandlung und nach dem Allgemeinzustand des Patienten.

Mit Ipilimumab und Nivolumab als neuen Standard in der Firstline-Therapie gibt es derzeit keine evidenzbasierten Daten für die weitere Therapiesequenz [17]. Grundsätzlich können nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen in den nachfolgenden Therapielinien eingesetzt werden.

Von der EAU wird bei Progress unter Ipilimumab und Nivolumab bevorzugt eine gegen VEGF-gerichtete Substanz empfohlen. Innerhalb dieser Gruppe wird jedoch keine spezifische Substanz favorisiert [17]. Möglich wäre z.B. Axitinib, welches in einer Phase-III-Studie gegenüber Sorafenib bei Patienten mit nachgewiesener Progression getestet wurde. Es konnte eine signifikante Verbesserung des PFS und der Ansprechrate gezeigt werden, nicht jedoch der Gesamtüberlebenszeit. [79, 101] Weitere Optionen wären Cabozanitinib, Sunitinib oder Pazopanib [17]. Weniger beliebt und auch eingesetzt sind Sorafenib, Tivozanib und Bevacizumab plus IFN- $\alpha$  [102]. Eine Zweitlinientherapie mit mTOR-Inhibitoren wird von der EAU lediglich bei Kontraindikationen gegen VEGF-gerichtete Substanzen empfohlen [17]. Zur weiteren Therapie nach mTOR-Inhibitoren gibt es keine ausreichenden Daten, mögliche Therapieoptionen sind TKIs oder Checkpointinhibitoren [16].

#### *Weitere Therapielinien*

Bezüglich der Wahl der Substanz in der Drittlinien- bzw. weiteren Therapielinien nach Ipilimumab plus Nivolumab und anschließend einer gegen VEGF-gerichteten Therapie gibt es keine klaren Richtlinien. Die EAU empfiehlt eine Substanz, die für VEGF-refraktäre Verläufe etabliert und zugelassen ist, mit Ausnahme von einer wiederholten Gabe von Nivolumab. Cabozanitinib ist aktuell die einzige Substanz für die bei VEGFR-refraktären Verläufen in einer Phase-III-Studie ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte, weshalb es bevorzugt eingesetzt werden sollte. [17] Für Axitinib konnten bezüglich des PFS positive Verläufe gezeigt werden [79]. Auch wenn es für Lenvatinib plus Everolimus aktuell nur Phase-II-Daten gibt, gilt die Kombination als mögliche Therapieoption [103]. Aktuell empfiehlt die EAU, aufgrund von fehlenden Daten für die weitere Therapiesequenz, nur die einmalige Gabe von Checkpoint-Inhibitoren [17].

*Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom*

Bisher gab es keine Phase-III-Studien, in die nur Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurden. Bis dato hat sich die Therapie auf die Behandlung mit Temsirolimus, Everolimus, Sorafenib und Sunitinib fokussiert. Für die weitere Therapiesequenz gibt es aktuelle keine konkreten Empfehlungen bezüglich spezifischer Substanzen. [17]

Übersicht Sequenztherapie

<b>Erstlinientherapie</b>		
<i>Niedriges Risiko</i>	<i>Intermediäres Risiko</i>	<i>Hohes Risiko</i>
Bevacizumab + IFN- $\alpha$ Pazopanib Sunitinib	Ipilimumab + Nivolumab <u>Alternativen:</u> Bevacizumab + IFN- $\alpha$ Cabozanitib Pazopanib Sunitinib	Ipilimumab + Nivolumab <u>Alternativen:</u> Cabozanitib Pazopanib Sunitinib
<b>Zweitlinientherapie</b>		
<i>Niedriges Risiko</i>	<i>Intermediäres Risiko</i>	<i>Hohes Risiko</i>
Cabozanitib Nivolumab	Cabozanitib Nivolumab andere gg. VEGF-gerichtete Substanz (Axitinib, Pazopanib, Sunitinib)	Cabozanitib Nivolumab andere gg. VEGF-gerichtete Substanz (Axitinib, Pazopanib, Sunitinib)
<b>Drittlinientherapie</b>		
<i>Niedriges Risiko</i>	<i>Intermediäres Risiko</i>	<i>Hohes Risiko</i>
Cabozanitib Nivolumab	Cabozanitib Nivolumab andere gg. VEGF-gerichtete Substanz (u.a. Axitinib, Sunitinib) Lenvatinib + Everolimus	Cabozanitib Nivolumab andere gg. VEGF-gerichtete Substanz (u.a. Axitinib, Sunitinib) Lenvatinib + Everolimus

Tabelle 8: Empfehlungen zur Systemtherapie bei metastasiertem (klarzelligem) Nierenzellkarzinom, modifiziert nach [17]

## 1.8 Fragestellung

Der Stellenwert der stereotaktischen Radiochirurgie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom sollte untersucht werden. Hierzu wurde retrospektiv anhand eines Patientenkollektivs, welches sich von Februar 2006 bis September 2014 am Europäischen Cyberknife-Zentrum München Großhadern in Therapie befand, der Einfluss folgender Faktoren auf das Therapieergebnis evaluiert:

- Alter bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- Nephrektomie
- Primäre Metastasierung
- Art und Anzahl der Metastasenlokalisationen
- Art der bestrahlten Metastase
- Regionärer Lymphknotenstatus
- Histologie
- Histologisches Grading
- pT-Stadium

Dabei wurde der Effekt der stereotaktischen Radiochirurgie auf das Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Es erfolgte eine Gegenüberstellung zu Daten mit konventioneller Bestrahlung als Therapieansatz aus der Literatur. Zudem wurde der Einfluss der alleinigen stereotaktischen Radiochirurgie gegen eine zusätzliche Systemtherapie untersucht. Das Outcome wurde anhand des Overall-Survivals, des besten lokalen Behandlungserfolges, des lokalen progressionsfreien Intervalls sowie des systemischen progressionsfreien Überlebens bewertet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Aus allen Patienten des Europäischen Cyberknife Zentrums in München wurden jene ausgewählt, die sich von Februar 2006 bis September 2014 dort in Behandlung befanden und an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern oder an einem externen Klinikum die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms erhalten hatten. Die Indikation zur stereotaktischen Radiochirurgie mittels Cyberknife war durch lokalen Progress des Primarius bzw. durch Progress vorhandener Metastasen ohne weitere Therapieoption gegeben.

### 2.2 Datenerhebung

Sämtliche benötigte Daten wurden retrospektiv den Patientenakten und Mikrofilmen des medizinischen Zentralarchivs des Klinikum Großhaderns bzw. der CGM ALBIS Software im Europäischen Cyberknife Zentrum entnommen. Der Zeitraum des Follow-Ups erstreckte sich bis einschließlich Mai 2016.

Erhoben wurden patientenbezogene Daten wie Alter zum Diagnosezeitpunkt, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose und Todesdatum. Weiterhin wurden Faktoren wie die Histologie des Primarius, das TNM-Stadium, das histologische Grading und Anzahl bzw. Lokalisation von Metastasen erfasst. Zudem wurden Daten zu Therapie und Verlauf erhoben. Bezüglich der Art der Therapie wurde zwischen operativer, medikamentöser und anderen Therapieoptionen wie etwa der konventionellen Radiatio differenziert. Innerhalb der Systemtherapie erfolgte eine Unterscheidung bezüglich der Substanzklassen bzw. der einzelnen Substanzen innerhalb der Erst-, Zweit-, Dritt-, Viert- und Fünftlinientherapie. Ferner wurden die CK-Therapie betreffende Daten wie Lokalisation und Anzahl der bestrahlten Metastasen, Therapiedatum, Einzel- und Gesamtdosis, Volumen und Anzahl der Fraktionen erhoben.

Weiterhin wurde der Zeitpunkt von lokaler bzw. systemischer Progression unter Therapie erfasst und das lokale Therapieansprechen des Tumors bzw. der Metastase beurteilt, wobei das beste erreichte Ergebnis in der Auswertung berücksichtigt wurde. Konnte der Tumor bzw. die Metastase nicht mehr nachgewiesen werden, wurde dies als complete response (CR) bewertet. Eine Größenabnahme um mindestens 20% wurde als partial remission (PR), eine Größenänderung unter 30% wurde als stable disease (SD) bzw. no change (NC) gewertet. Da zwischen PR und NC eine relative große Spanne liegt, wurde zur differenzierteren Bewertung des Behandlungserfolges und zur Erfassung kleinerer Therapieansprechen, eine Größenabnahme zwischen 10 und 30% als minor response (MR) bewertet. Als progressive disease (PD) wurde eine Größenzunahme des größten Durchmessers um >30%

beurteilt. Konnte aufgrund fehlender CT-Untersuchungen bzw. aufgrund von Artefakten das Ergebnis nicht bewertet werden, wurde dies als not evaluable (NE) bezeichnet.

### 2.3 Statistische Analyse

Die Erfassung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel für Mac 2011. Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25 von IBM durchgeführt.

Zur deskriptiven Beschreibung des Patientenkollektivs wurden absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane sowie Standardabweichungen verwendet. Die relativen Häufigkeits- und Prozentangaben beziehen sich hierbei ausschließlich auf jene Patienten, von denen die jeweiligen Parameter erhoben werden konnten. Zum Vergleich der einzelnen Subgruppen wurden Kreuztabellen und weitere vergleichende Testverfahren herangezogen.

Das Overall Survival (OS, Gesamtüberleben) wurde als die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Tod bzw. Zeitpunkt des letzten Follow-Ups, falls die Patienten während des Beobachtungszeitraums noch nicht verstorben waren, berechnet. Analog hierzu wurde das systemische progressionsfreie Überleben (PFS, Progression Free Survival) als die Zeitspanne zwischen der Cyberknife-Therapie und systemischer Progression bzw. Zeitpunkt des letzten Follow-Ups, falls während des Beobachtungszeitraums kein Fortschreiten der Erkrankung bzw. der Tod des Patienten verzeichnet wurde, berechnet. Zur Bestimmung des lokalen progressionsfreien Intervalls (PFI) wurde der Zeitraum von Beginn der CK-Radiochirurgie bis zum Progress der bestrahlten Metastase bzw. bis zum Tod des Patienten, falls die Metastase bis dahin nicht progredient war, herangezogen. Die lokale Kontrollrate (LCR) ergab sich wiederum aus dem Anteil jener Patienten am Gesamtkollektiv, welche keinen lokalen Progress zeigten. Da die verfügbaren Follow-Up-Daten nicht immer genau das gewünschte Zeitintervall beinhalteten, wurde eine gewisse Unschärfe erlaubt. So wurde für die LCR nach 6 Monaten Daten aus dem Zeitraum zwischen 5-8 Monaten, für die LCR nach 12 Monaten Daten aus dem Zeitraum zwischen 10-14 Monaten, für die LCR nach 18 Monaten Daten aus dem Zeitraum zwischen 16-20 Monaten, für die LCR nach 24 Monaten Daten aus dem Zeitraum zwischen 22-26 Monaten und für die LCR nach 36 Monate wurden die Daten aus dem Zeitraum zwischen 34-38 Monaten herangezogen. Zudem wurde für fehlende Daten, wenn für das folgende Zeitintervall eine lokale Kontrolle dokumentiert war, ebenfalls eine Kontrolle angenommen. Die Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Beginn der stereotaktischen Bestrahlung wurde als Time To Treatment (TTT) bezeichnet. Die Follow-Up-Zeit wurde als Zeitspanne zwischen CK-Therapie und letztem Follow-Up bzw. Tod des Patienten berechnet.

Der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf das OS, das PFS und das lokale PFI wurde zunächst univariat mittels Log-Rank-Test getestet und anschließend mittels Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung gebracht. Das Signifikanzniveau ( $\alpha$ ) wurde dabei auf 5% festgelegt und die verschiedenen Einflussfaktoren als signifikant bewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 0,05 betrug. Zudem wurden multivariate Analysen mittels Cox-Regression für OS, das PFS und das lokale PFI durchgeführt, um die Abhängigkeitsstruktur der einzelnen Parameter zu überprüfen. Hierbei wurden nur jene Parameter in die multivariate Analyse eingeschlossen, welche zuvor in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben gezeigt hatten.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Da jeder bestrahlten Metastasenlokalisation ein eigener Fall zugeordnet wurde, steht der Fallzahl von insgesamt 363 eine Patientenzahl von 241 gegenüber.

Im Folgenden beziehen sich die Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs auf die Patientenzahlen, nicht auf die Fallzahlen.

#### 3.1.1 Patienten

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 58,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,9 Jahren (Range 30-86 Jahre).

Von den insgesamt 241 Patienten waren 170 Männer (70,5%) und 71 Frauen (29,5%), was einer Geschlechterverteilung von nahezu 2,5:1 entspricht.

#### 3.1.2 Primärtumor

Unter den 167 Tumoren (69,3 %), von denen die Histologie verfügbar war, handelte es sich bei 85,6% (n=143) mit Abstand am häufigsten um das klarzellige Nierenzellkarzinom. Am zweithäufigsten war mit 6,0% (n=10) das papilläre Nierenzellkarzinom vertreten. Je 2,4% (n=4) wiesen ein chromophobes, sarkomatoides oder eine Mischform des Nierenzellkarzinoms auf. Bei je 0,6% (n=1) handelte es sich um ein Ductus-Bellini- bzw. ein Adenokarzinom. In einem weiteren Fall (0,6%) konnte der Tumor nicht näher klassifiziert werden. Insgesamt machten alle nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome 15% (n=25) der Tumoren aus.

9,3 % (n=11) der Nierenzellkarzinome, von denen das histologische Grading bekannt war (n=118), waren gut differenziert (G1), 49,2% (n=58) waren mäßig differenziert (G2) und 41,5% (n=49) zeigten eine geringe Differenzierung (G3).

Bezüglich der Tumorausdehnung zeigte sich bei 28,8% (n=38) der Patienten ein pT1-Stadium, bei 18,9% (n=25) ein pT2-Stadium, bei 50,8% (n=67) ein pT3-Stadium und bei 1,5% (n=2) ein pT4-Stadium. Somit blieb bei 47,7% der Patienten der Tumor auf die Niere beschränkt, bei den übrigen 50,3% der Patienten zeigte sich ein organüberschreitendes Wachstum. Bei insgesamt 109 Patienten waren diesbezüglich keine Daten vorhanden.

### 3.1.3 Metastasen

39,7% (n=73) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert.

Im Median hatte der Primärtumor in 3 Organsystemen Metastasen gebildet (Range 1-6, Standardabweichung 1,4). Bei 17,8% (n=43) der Patienten hatte der Primarius in ein Organsystem, bei 22,0% (n=53) der Patienten in 2, bei 26,1% (n=63) der Patienten in 3, bei 19,9% (n=48) der Patienten in 4, bei 10,8% (n=26) der Patienten in 5 und bei 3,3% (n=8) der Patienten hatte der Tumor in 6 Organsysteme gestreut.

Am häufigsten fanden sich mit 26,7% (n=189) Metastasen, die in der Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst wurden. Hierzu zählten u.a. Pankreas-, Nieren-, Nebennieren- Weichteil und spinale Metastasen. Am zweithäufigsten zeigte sich die Lunge mit 22,3% (n=158) von Metastasen betroffen. 15,7% (n=111) waren ossär metastasiert, 14,7% (n=104) wiesen eine zerebrale, 13,7% (n=97) eine nodale und 6,9% (n=49) eine hepatische Metastasierung auf.

### 3.1.4 Therapie

#### 3.1.4.1 Operative Therapie

93,8% (n=210) des Patientenkollektivs erhielten eine Nephrektomie, bei 6,3% (n=14) wurde keine Nephrektomie durchgeführt. Bei 17 Patienten fehlten die entsprechenden Angaben.

#### 3.1.4.2 Systemtherapie

58,9% (n=142) des Gesamtkollektivs erhielten eine Systemtherapie, wobei von 2 Patienten keine entsprechenden Daten verfügbar waren. 121 Patienten (85,2%) erhielten eine zielgerichtete Therapie mit einem TKI, einem mTOR-Inhibitor oder einem monoklonalen Antikörper. 27 Patienten (19,0%) wurden mit anderen Substanzen wie z.B. Zytokinen oder einer Chemotherapie behandelt. Bei weiteren 9 Patienten (6,3%) war die Substanz, mit der sie therapiert wurden, unbekannt.

#### *Erstlinie*

Mit Abstand am häufigsten wurden als Firstline-Therapie Tyrosinkinase-Inhibitoren eingesetzt (n=95; 66,9%). Innerhalb dieser Gruppe war mit deutlichem Abstand Sunitinib (n=74; 52,1%) am häufigsten, gefolgt von Pazopanib (n=10; 7,0%) und Sorafenib (n=10; 7,0%), vertreten. Nur 1 Patient (0,7%) erhielt Axitinib. Insgesamt erhielten 28 Patienten (19,6%) keine zielgerichtete Therapie in der Firstline, diese wurden mit Zytokinen (Interferon und/oder Interleukin-2) oder einer Chemotherapie bzw. einer Kombination aus den beiden genannten Substanzklassen behandelt. Lediglich 8 Patienten (5,6%) erhielten einen mTor-Inhibitor in der Firstline, davon 6 (4,2%) Temsirolimus und 2 (1,4%)

Everolimus. 2 Patienten (1,4%) erhielten einen monoklonalen Antikörper (Bevacizumab), wobei dieser einmal in Kombination mit einem Zytokin gegeben wurde. In 6,3% der Fälle (n=9) war die Substanz, mit der sie therapiert wurden, nicht bekannt.

#### *Zweitlinie*

33,8% der Patienten (n=48) mit Systemtherapie erhielten subsequent zur Erstlinien- eine Zweitlinientherapie. Dies entspricht knapp einem Fünftel (19,9%) des Gesamtkollektivs. In knapp drei Viertel der Fälle (n=35; 72,9%) wurde ein TKI eingesetzt, ein weiteres Viertel (n=12; 25,0%) erhielt einen mTOR-Inhibitor und lediglich ein Patient erhielt Bevacizumab. In der Gruppe der TKIs war erneut Sunitinib (n=14) am häufigsten, gefolgt von Sorafenib (n=12), Pazopanib (n=5) und Axitinib (n=1), vertreten. In der Gruppe der mTOR-Inhibitoren wurden 9 Patienten mit Everolimus und 3 mit Temsirolimus behandelt.

#### *Drittlinie*

Insgesamt erhielten 19 Patienten eine Drittlinientherapie. Dies entspricht 13,4% der Patienten mit Systemtherapie und 7,9% des Gesamtkollektivs. Auch in der Drittlinie war die Gruppe der TKIs mit 73,7% (n=14) am häufigsten vertreten, wobei 5 Patienten Sorafenib, 4 Pazopanib, 3 Patienten Sunitinib und 2 Patienten Axitinib erhielten. Weitere 4 Patienten wurden mit einem mTOR-Inhibitor behandelt, davon 3 mit Everolimus und einer mit Temsirolimus. Lediglich ein Patient erhielt in der Thirdline Bevacizumab.

#### *Viertlinie*

Nur mehr 3 Patienten erhielten eine Viertlinientherapie, wobei 2 Patienten mit einem TKI, nämlich Pazopanib, und ein Patient mit einem mTOR-Inhibitor, Temsirolimus, behandelt wurden.

#### *Fünftlinie*

Lediglich ein einziger Patient erhielt eine Fünftlinientherapie in Form eines TKIs, nämlich Axitinib.

#### **3.1.4.3 Konventionelle Radiatio**

Bei 11,9% (n=28) des Patientenkollektivs wurde zusätzlich zur CK-Radiochirurgie eine konventionelle Bestrahlung der betroffenen Metastasen durchgeführt. Bei insgesamt 6 Patienten waren entsprechende Angaben nicht verfügbar.

#### 3.1.4.4 Cyberknife

Im Folgenden beziehen sich die Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs auf die Fallzahlen, nicht auf die Patientenzahlen.

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden Metastasen durch stereotaktische Radiochirurgie mittels Cyberknife (CK) behandelt. Insgesamt wurden 363 Metastasen therapiert, am häufigsten erfolgte die Bestrahlung von zerebralen (36,6%, n=133) und spinalen (32%, n=116) Metastasen.

Weiterhin kam die CK-Radiochirurgie im Lokalrezidiv bzw. bei nur mehr singulärer Niere zum Erhalt der Nierenfunktion (12,9%, n= 47), sowie bei pulmonalen(7,4%, n=27) und ossären (6,1%, n=22) Metastasen zum Einsatz. In 5,0% (n=18) der Fälle erfolgte die stereotaktische Radiochirurgie an einer anderen Metastasenlokalisierung, nämlich Nebenniere (n=8), Weichteile (n=5), Pankreas (n=3) und Leber (n=2).

Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 20,0 Gy pro Einzelfraktion (Range 7,0-26,0; Standardabweichung 3,0). Die Patienten erhielten im Median 1 Fraktion (Range 1-5, Standardabweichung 0,6) und somit eine mediane Gesamtdosis von 21,0 Gy (Range 16,5-40,0; Standardabweichung 3,3). Das mediane Bestrahlungsvolumen lag bei 14,1 (Range 0,1-165,4; Standardabweichung 27,1).

### 3.1.5 Zusammenfassung deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Anzahl Patienten		241	
Anzahl Fälle		363	
Alter	Mittelwert	58,58	
	Median	57	
	Standardabweichung	11,865	
	Range	30-86	
Geschlecht	m	170	70,5
	w	71	29,5
Primär metastasiert	Ja	73	39,7
	Nein	111	60,3
Nephrektomiert	Ja	210	93,8
	Nein	14	6,3
Konventionelle Radiatio	Ja	28	11,9
	Nein	207	88,1

Tabelle 9: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs, Teil 1 (Patientenbezogen)

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Histologie	Klarzellig	143	85,6
	Papillär	10	6,0
	Chromophob	4	2,4
	Sarkomatoid	4	2,4
	Ductus-Bellini-Karzinom	1	0,6
	Nicht näher klassifizierbar	1	0,6
pT-Stadium	T1	38	28,8
	T2	25	18,9
	T3	67	50,8
	T4	2	1,5
Histologisches Grading	G1	11	9,3
	G2	58	49,2
	G3	49	41,5
Lymphknotenstatus	N0	50	70,4
	N1	8	11,3
	N2	13	18,3

Tabelle 10: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs, Teil 2 (Patientenbezogen)

<b>Variable</b>		<b>Patienten [n]</b>	<b>Prozente [%]</b>
Anzahl Metastasen- lokalisationen	1	43	17,8
	2	53	22,0
	3	63	26,1
	4	48	19,9
	5	26	10,8
	6	8	3,3
Sonstige Metastasen	Ja	189	78,4
	Nein	52	21,6
Pulmonal	Ja	158	65,6
	Nein	83	34,4
Ossär	Ja	111	46,1
	Nein	130	53,9
Zerebral	Ja	104	43,2
	Nein	137	56,8
Nodal	Ja	97	40,2
	Nein	144	59,8
Hepatisch	Ja	49	20,3
	Nein	192	79,7

*Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs, Teil 3 (Patientenbezogen)*

<b>Variable</b>		<b>Patienten [n]</b>	<b>Prozente [%]</b>
Zielgerichtete Systemtherapie	ja	121	50,6
	ja, unbekannte Substanz	9	3,8
	Nein	109	45,6
	keine Daten vorhanden	2	0,8
Andere Systemtherapie	ja	27	11,3
	ja, unbekannte Substanz	9	3,8
	nein	203	84,9
	keine Daten vorhanden	2	0,8
Erstlinie Substanzklasse  n=142 (58,9%)	Zytokine	7	4,9
	TKI	95	66,9
	mTOR-Inh.	8	5,6
	monoklonaler AK	1	0,7
	Zytokine + CHT	10	7,0
	CHT	11	7,7
	Zytokine + monoklonaler AK	1	0,7
	unbekannte Substanz	9	6,3
Erstlinie Substanz  n=142 (58,9%)	Zytokine + CHT	10	7,0
	Sunitinib	74	52,1
	Sorafenib	10	7,0
	Axitinib	1	0,7
	Everolimus	2	1,4
	Temsirolimus	6	4,2
	Zytokine	7	4,9
	CHT	11	7,7
	Bevacizumab	1	0,7
	Pazopanib	10	7,0
	Interferon + Bevacizumab	1	0,7
Zweitlinie (n=48; 19,9%) Substanzklasse	TKI	35	72,9
	mTOR-Inh.	12	25,0
	monoklonaler AK	1	2,1
Zweitlinie n=48; 19,9%) Substanz	Sunitinib	14	29,2
	Sorafenib	12	25,0
	Axitinib	4	8,3
	Everolimus	9	18,8
	Temsirolimus	3	6,3
	Bevacizumab	1	2,1
	Pazopanib	5	10,4

Drittlinie (n=19; 7,9%) Substanzklasse	TKI	14	73,7
	mTOR-Inh.	4	21,1
	monoklonaler AK	1	5,3
Drittlinie (n=19; 7,9%) Substanz	Sunitinib	3	15,8
	Sorafenib	5	26,3
	Axitinib	2	10,5
	Everolimus	3	15,8
	Temsirolimus	1	5,3
	Bevacizumab	1	5,3
	Pazopanib	4	21,1
Viertlinie (n=3; 1,2%) Substanzklasse	TKI	2	66,7
	mTOR-Inh.	1	33,3
Viertlinie (n=3; 1,2%) Substanz	Temsirolimus	1	66,7
	Pazopanib	2	33,3
Fünftlinie (n=1; 0,4%)			
Substanzklasse	TKI	1	100
Substanz	Axitinib	1	100

*Tabelle 12: Systemische Therapie Gesamtkollektiv (Patientenbezogen)*

<b>Variable</b>		<b>Median</b>	<b>Range</b>
CK-Therapie	Dosis pro Fraktion	20,0	7,0-26,0
	Fraktionen	1,0	1-5
	Gesamtdosis	21,0	16,5-40,0
	Volumen	14,1	0,05-165,4
<b>Bestrahlte Metastase</b>			
<b>Bestrahlte Metastase</b>		<b>Patienten [n]</b>	<b>Prozente [%]</b>
Zerebral	Ja	133	36,6
	nein	230	63,4
Spinal	Ja	116	32,0
	nein	247	68,0
Körper	Ja	114	31,4
	nein	249	68,6
	Niere	47	12,9
	Leber	2	0,6
	Lunge	27	7,4
	Knochen	18	5,0
	Pankreas	3	0,8
	Leber	2	0,6
	Nebenniere	8	2,2
Weichteile	5	1,4	

*Tabelle 13: Charakteristika CK-Therapie Gesamtkollektiv (Fallbezogen)*

## 3.2 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit kombinierter Cyberknife-Radiochirurgie und Systemtherapie

Im Folgenden beziehen sich die Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs auf die Patientenzahlen, nicht auf die Fallzahlen.

### 3.2.1 Patienten

Die größere der beiden Vergleichsgruppen (n=142; 58,9%) wurde von jenen Patienten gebildet, die zusätzlich zur stereotaktischen Radiochirurgie mittels Cyberknife eine systemische Therapie erhielten. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug in dieser Gruppe 55,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,9 Jahren (Range 30-81 Jahre). 29,6% (n=42) der Patienten waren weiblich und 70,4% (n=100) waren männlich.

### 3.2.2 Primärtumor

Hinsichtlich der Tumorhistologie handelte es sich bei 86,7% (n=98) der Patienten um ein klarzelliges und bei 13,3% (n=15) um ein nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom.

9,0% (n=7) der Nierenzellkarzinome, von denen das histologische Grading innerhalb dieser Gruppe bekannt war (n=78), waren gut differenziert (G1), 48,7% (n=38) waren mäßig differenziert (G2) und 42,3% (n=33) zeigten eine geringe Differenzierung (G3).

Bezüglich der Tumorausdehnung zeigte sich bei 29,9% (n=26) der Patienten ein pT1-Stadium, bei 13,8% (n=12) ein pT2-Stadium, bei 54,0% (n=47) ein pT3-Stadium und bei 2,3% (n=2) ein pT4-Stadium.

### 3.2.3 Metastasen

44,2% (n=53) der Patienten mit zusätzlicher Systemtherapie waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert.

Im Median waren in dieser Gruppe 3 Organsysteme von metastatischen Läsionen betroffen (Range 1-6, Standardabweichung 1,3). Bei 4,9% (n=7) der Patienten hatte der Primarius in ein Organsystem, bei 19,0% (n=27) der Patienten in 2, bei 26,8% (n=38) der Patienten in 3, bei 27,5% (n=39) der Patienten in 4, bei 16,2% (n=23) der Patienten in 5 und bei 5,6% (n=8) der Patienten hatte der Tumor in 6 Organsysteme gestreut.

Wie auch im Gesamtkollektiv zeigten sich innerhalb dieser Vergleichsgruppe Metastasen am häufigsten (79,6%; n=113) an Lokalisationen die als „Sonstige“ (u.a. spinale Metastasen, Pankreas,

Nieren, Nebennieren, Weichteilmetastasen) zusammengefasst wurden. Am zweithäufigsten zeigte sich die Lunge mit 76,8% (n=109) von Metastasen betroffen. 61,3% (n=87) der Patienten waren ossär metastasiert, 53,5% (n=76) wiesen eine nodale, 50,0% (n=71) eine zerebrale und 26,8% (n=38) eine hepatische Metastasierung auf.

### 3.2.4 Therapie

#### 3.2.4.1 Operative Therapie

Fast alle Patienten (97,1%; n=135) der Patienten mit Systemtherapie wurden auch nephrektomiert.

#### 3.2.4.2 Konventionelle Radiatio

Bei 16,4% (n=23) der Patienten wurde zusätzlich zur CK-Radiochirurgie eine konventionelle Bestrahlung der betroffenen Metastasen durchgeführt.

#### 3.2.4.3 Cyberknife

Im Folgenden beziehen sich die Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs auf die Fallzahlen, nicht auf die Patientenzahlen.

Am häufigsten erfolgte die Bestrahlung von zerebralen (40,9%, n=99) und spinalen (36,4%, n=88) Metastasen. Zudem kam die SRS zur Behandlung der Niere (8,3%, n=20) sowie bei pulmonalen (6,2%, n=15) und ossären (5,4%, n=13) Metastasen zum Einsatz. In 2,9% (n=7) der Fälle erfolgte die stereotaktische Radiochirurgie an einer anderen Metastasenlokalisierung.

Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 20,0 Gy pro Einzelfraktion (Range 7,0-26,0; Standardabweichung 2,9). Die Patienten erhielten im Median 1 Fraktion (Range 1-5, Standardabweichung 0,6) und somit eine mediane Gesamtdosis von 20,0 Gy (Range 16,5-40,0; Standardabweichung 3,3). Das mediane Bestrahlungsvolumen lag bei 12,6 (Range 0,1-165,4; Standardabweichung 26,3).

### 3.3 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit alleiniger Cyberknife-Radiochirurgie

Im Folgenden beziehen sich die Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs auf die Patientenzahlen, nicht auf die Fallzahlen.

#### 3.3.1 Patienten

Diese Gruppe (n=97; 40,2%) wurde von jenen Patienten gebildet, die keine zusätzliche Systemtherapie zur stereotaktischen Radiochirurgie mittels Cyberknife erhielten.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug in dieser Gruppe 62,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,3 Jahren (Range 34-86 Jahre). 29,9% (n=29) der Patienten waren weiblich und 70,1% (n=68) waren männlich.

#### 3.3.2 Primärtumor

83,3% (n=45) der Patienten waren an einem klarzelligen und 16,7% (n=9) an einem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom erkrankt.

10,0 % (n=4) der Nierenzellkarzinome, von denen das histologische Grading innerhalb dieser Gruppe bekannt war (n=40), waren gut differenziert (G1), 50,0% (n=20) waren mäßig differenziert (G2) und 40,0% (n=16) zeigten eine geringe Differenzierung (G3).

Bezüglich der Tumorausdehnung zeigte sich bei 26,7% (n=12) der Patienten ein pT1-Stadium, bei 28,9% (n=13) ein pT2-Stadium, bei 44,4% (n=20) ein pT3-Stadium und bei keinem der Patienten ein pT4-Stadium.

#### 3.3.3 Metastasen

31,7% (n=20) der Patienten mit alleiniger SRS wiesen eine primäre Metastasierung auf.

Im Median hatte der Primärtumor in dieser Gruppe in 2 Organsystemen Metastasen gebildet (Range 1-5, Standardabweichung 1,1). Bei 35,1% (n=34) der Patienten fanden sich in einem, bei 26,8% (n=26) der Patienten in 2, bei 25,8% (n=25) der Patienten in 3, bei 9,3% (n=9) der Patienten in 4, bei 3,1% (n=3) der Patienten in 5 und bei keinem der Patienten in 6 Organsystemen metastatische Läsionen.

Am häufigsten (77,3%; n=75) fanden sich auch in dieser Gruppe Metastasen, deren Lokalisation in der Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst wurde. Ebenso waren am zweithäufigsten pulmonale Metastasen (50,5%; n=49). 33,0% (n=32) wiesen eine zerebrale, 24,7% (n=24) eine ossäre, 21,6% (n=21) eine nodale und 11,3% (n=11) eine hepatische Metastasierung auf.

### 3.3.4 Therapie

#### 3.3.4.1 Operative Therapie

89,3% (n=75) der Patienten erhielten eine Nephrektomie.

#### 3.3.4.2 Konventionelle Radiatio

Lediglich 5 Patienten (5,3%) wurden zusätzlich durch eine konventionelle Radiatio behandelt.

#### 3.3.4.3 Cyberknife

Im Folgenden beziehen sich die Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs erneut auf die Fallzahlen, nicht auf die Patientenzahlen.

In dieser Gruppe erfolgte am häufigsten die Bestrahlung von Körpermetastasen (48,7%; n=58), welche sich bezüglich ihrer Lokalisation wiederum in Niere (21,8%; n=26), gefolgt von pulmonalen (10,1%, n=12), sonstigen (9,2%, n=11) und ossären (7,6%, n=9) Metastasen teilten. Zudem kam die SRS bei zerebralen (27,7%, n=33) und spinalen (23,5%, n=28) Metastasen zum Einsatz.

Die mediane Bestrahlungsdosis innerhalb dieser Gruppe betrug 21,0 Gy pro Einzelfraktion (Range 7,0-26,0; Standardabweichung 3,2). Die Patienten erhielten im Median 1 Fraktion (Range 1-5, Standardabweichung 0,5) und somit eine mediane Gesamtdosis von 22,0 Gy (Range 17,0-40,0; Standardabweichung 3,3). Das mediane Bestrahlungsvolumen lag bei 17,0 (Range 0,1-112,4; Standardabweichung 28,0).

### 3.4 Zusammenfassung deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen

	<b>Kombinierte Therapie [n(%)]</b>	<b>Alleinige SRS [n(%)]</b>	<b>Summe</b>
<b>Anzahl Fälle</b>	242 (67,0%)	119 (33,0%)	361
<b>Anzahl Patienten</b>	142 (58,9%)	97 (40,0%)	239
<b>Alter</b>			
Mittelwert	55,91	62,57	
Median	56	61	
Standardabweichung	10,869	12,273	
Range	30-81	34-86	
<b>Geschlecht</b>			
m	100 (70,4%)	68 (70,1%)	168
w	42 (29,6%)	29 (29,9%)	71
<b>Primär metastasiert</b>			
Ja	53 (44,2%)	20 (31,7%)	73
Nein	67 (55,8%)	43 (68,3%)	110
<b>Nephrektomiert</b>			
Ja	135 (97,1%)	75 (89,3%)	210
Nein	4 (2,9%)	9 (10,7%)	13
<b>Konventionelle Radiatio</b>			
Ja	23 (16,4%)	5 (5,3%)	28
Nein	117 (83,6%)	90 (94,7%)	207

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen, Teil 1 (Patientenbezogen)

	<b>Kombinierte Therapie [n(%)]</b>	<b>Alleinige SRS [n(%)]</b>	<b>Summe</b>
<b>Histologie</b>			
Klarzelliges NZK	96 (86,7%)	45 (83,3%)	142
Nicht-Klarzelliges NZK	15 (13,3%)	9 (16,7%)	25
<b>pT-Stadium</b>			
T1	26 (29,9%)	12 (26,7%)	38
T2	12 (13,8%)	13 (28,9%)	25
T3	47 (54,0%)	20 (44,4%)	67
T4	2 (2,3%)	0 (0,0%)	2
<b>Histologisches Grading</b>			
G1	7 (9,0%)	4 (10,0%)	11
G2	38 (48,7%)	20 (50%)	58
G3	33 (42,3%)	16 (40,0%)	49
<b>Lymphknotenstatus</b>			
N0	35 (66,0%)	15 (83,3%)	50
N1	6 (11,3%)	2 (11,1%)	8
N2	12 (22,6%)	1 (5,6%)	13

*Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen, Teil 2 (Patientenbezogen)*

	<b>Kombinierte Therapie [n(%)]</b>	<b>Alleinige SRS [n(%)]</b>	<b>Summe</b>
<b>Anzahl Metastasenlokalisationen</b>			
1	7 (4,9%)	34 (35,1%)	41
2	27 (19,0%)	26 (26,8%)	53
3	38 (26,8%)	25 (25,8%)	63
4	39 (27,5%)	9 (9,3%)	48
5	23 (16,2%)	3 (3,1%)	26
6	8 (5,6%)	0 (0,0%)	8
<b>Sonstige Metastasen</b>			
Ja	113 (79,6%)	75 (77,3%)	188
Nein	29 (20,4%)	22 (22,7%)	51
<b>Pulmonal</b>			
Ja	109 (76,8%)	49 (50,5%)	158
Nein	33 (23,2%)	48 (49,5%)	81
<b>Ossär</b>			
Ja	87 (61,3%)	24 (24,7%)	111
Nein	55 (38,7%)	73 (75,3%)	128
<b>Zerebral</b>			
Ja	71 (50%)	32 (33,0%)	103
Nein	71 (50%)	65 (67,0%)	136
<b>Nodal</b>			
Ja	76 (53,5%)	21 (21,6%)	98
Nein	66 (46,5%)	76 (78,4%)	142
<b>Hepatisch</b>			
Ja	38 (26,8%)	11 (11,3%)	49
Nein	104 (73,2%)	86 (88,7%)	190

Tabelle 16: Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen, Teil 3 (Patientenbezogen)

	<b>Kombinierte Therapie (Median + Range)</b>	<b>Alleinige SRS (Median + Range)</b>	
<b>CK-Therapie</b>			
Dosis pro Fraktion	20,0 (7,0-26,0)	21,0 (7,0-26,0)	
Fraktionen	1,0 (1-5)	1,0 (1-5)	
Gesamtdosis	20,0 (16,5-40,0)	22,0 (17,0-40,0)	
Volumen	12,6 (0,11-165,25)	17,0 (0,05-112,39)	
<b>Bestrahlte Metastasen</b>			
	<b>Kombinierte Therapie [n(%)]</b>	<b>Alleinige SRS [n(%)]</b>	<b>Summe</b>
<b>Zerebral</b>			
Ja	99 (40,9%)	33 (27,7%)	132
nein	143 (59,1%)	86 (72,3%)	229
<b>Spinal</b>			
Ja	88 (36,4%)	28 (23,5%)	116
nein	154 (63,6%)	91 (76,5%)	245
<b>Körper</b>			
Ja	55 (22,7%)	58 (48,7%)	113
nein	187 (77,3%)	61 (51,3%)	248
Niere	20 (8,3%)	26 (21,8%)	46
Lunge	15 (6,2%)	12 (10,19%)	27
Knochen	13 (5,4%)	9 (7,6%)	22
Andere	7 (2,9%)	11 (9,2%)	18

Tabelle 17: Charakteristika CK-Therapie Vergleichsgruppen (Fallbezogen)

### 3.5 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Zur Berechnung des OS wurde der Zeitraum zwischen Beginn der CK-Radiochirurgie und dem Tod des Patienten bzw. dem letzten Follow-Up ermittelt. Die folgenden Berechnungen wurden fallbezogen durchgeführt.

Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 27,9 Monaten (95%-KI 23,9-31,8). Nach einem Jahr lebten noch 71,50% der Patienten, nach 2 Jahren 54,1% und nach 5 Jahren waren noch 28,3% der Patienten am Leben.

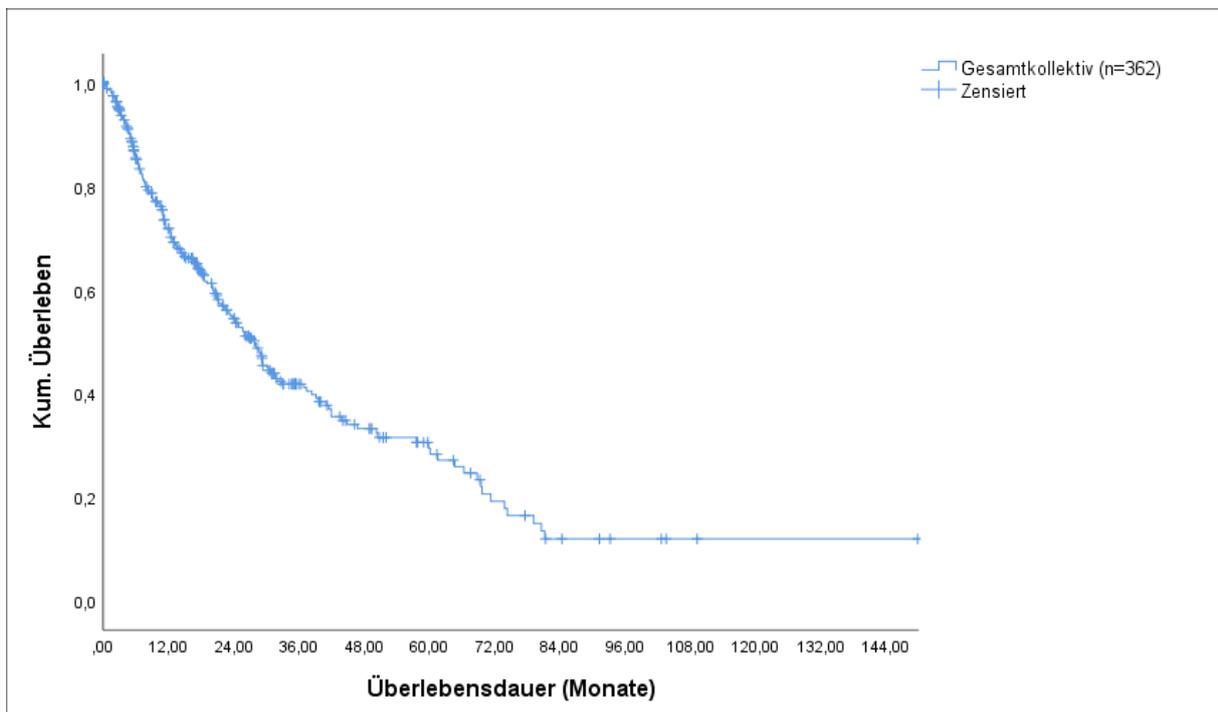


Abbildung 1: Overall Survival Gesamtkollektiv (Fallbezogen)

### 3.5.1 OS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

#### 3.5.1.1 Alter

Das Patientenkollektiv wurde in 4 Altersgruppen unterteilt - in die Altersgruppe 1 wurden Patienten bis 48 Jahre eingeschlossen, in die Altersgruppe 2 jene mit einem Alter >48-56 Jahre, in die Altersgruppe 3 Patienten mit einem Alter >56-64,25 Jahre und in die Altersgruppe 4 jene, die älter als 64,25 Jahre alt waren. Hierbei konnte ein signifikanter Einfluss zugunsten von jüngeren Patienten ( $p < 0,05$ ) gezeigt werden, wobei der signifikante Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 1-2 und jenen der Altersgruppe 3-4 bestand.

In der Altersgruppe 1 betrug die mediane Überlebenszeit 30,4 Monate (95%-KI 16,3-44,6), in der zweiten Altersgruppe 39,2 Monate (95%-KI 30,5-47,8), in der dritten Altersgruppe 21,1 Monate (95%-KI 14,9-27,3) und in der vierten Altersgruppe 21,3 Monate (95%-KI 13,4-29,2). Die 1-Jahresüberlebensraten für die 4 Altersgruppen betragen 75,7%, 76,5%, 60,7% und 64,4%, die 2-Jahresüberlebensraten 62,2%, 58,5%, 42,8% und 44,9% und die 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 36,4%, 29,5%, 16,7% und 0,0%.

#### 3.5.1.2 Geschlecht

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,656$ ). Das mediane Überleben der Männer lag bei 24,9 Monaten (95%-KI 20,3-29,6) und das der Frauen bei 28,8 Monaten (95%-KI 25,4-32,1). Für die Männer betrug die 1-JÜR 71,7%, die 2-JÜR 51,6% und die 5-JÜR 26,6%, die der Frauen lagen bei 69,9%, 59,2% und bei 28,8%.

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Alter</b>						
0-48 Jahre	100	30,4	16,3-44,6	75,7	62,2	36,4
>48-56 Jahre	88	39,2	30,5-47,8	76,5	58,5	29,5
>56-64,25 Jahre	81	21,1	14,9-27,3	60,7	42,8	16,7
>64,25 Jahre	89	21,3	13,4-29,2	64,4	44,9	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,002					
<b>Alter</b>						
0-56 Jahre	188	32,7	24,1-41,4	77,3	61,3	35,3
>56 Jahre	170	21,1	15,4-26,8	63,3	44,9	15,4
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Geschlecht</b>						
m	263	24,9	20,3-29,6	71,7	51,5	26,6
w	99	28,8	25,4-32,1	69,9	59,2	28,8
p-Wert (Log-Rank)	0,656					

Tabelle 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

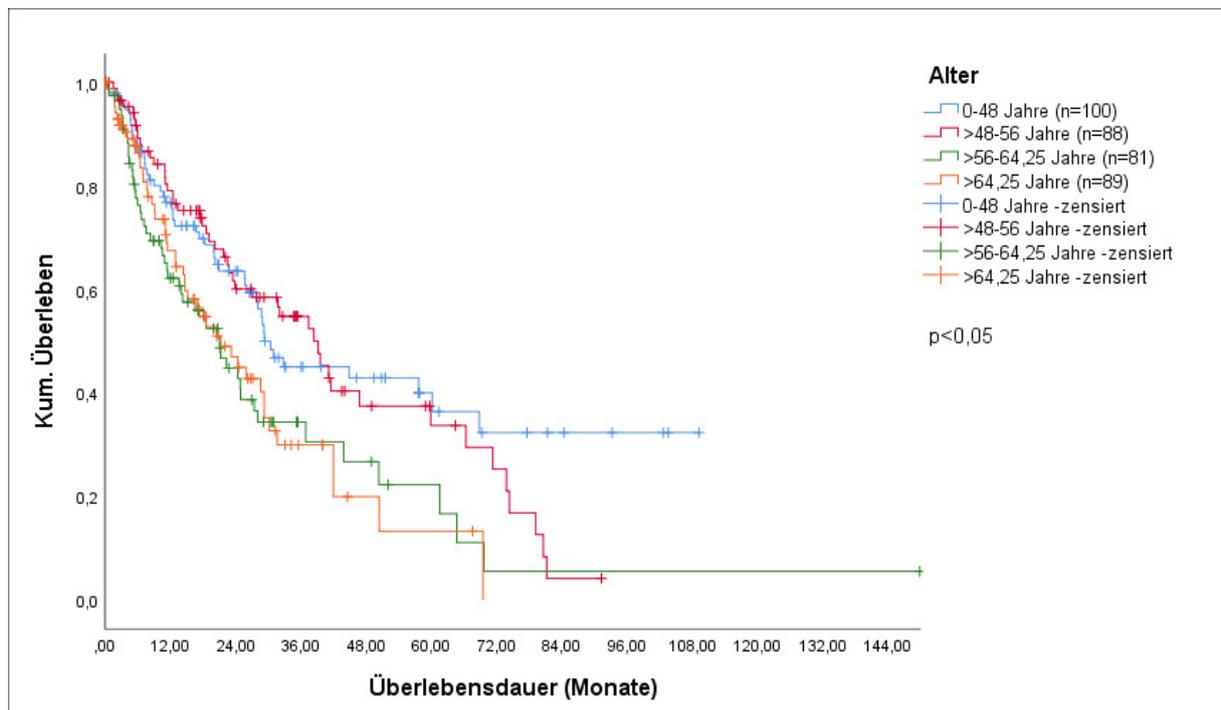


Abbildung 2: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 1 (Fallbezogen)

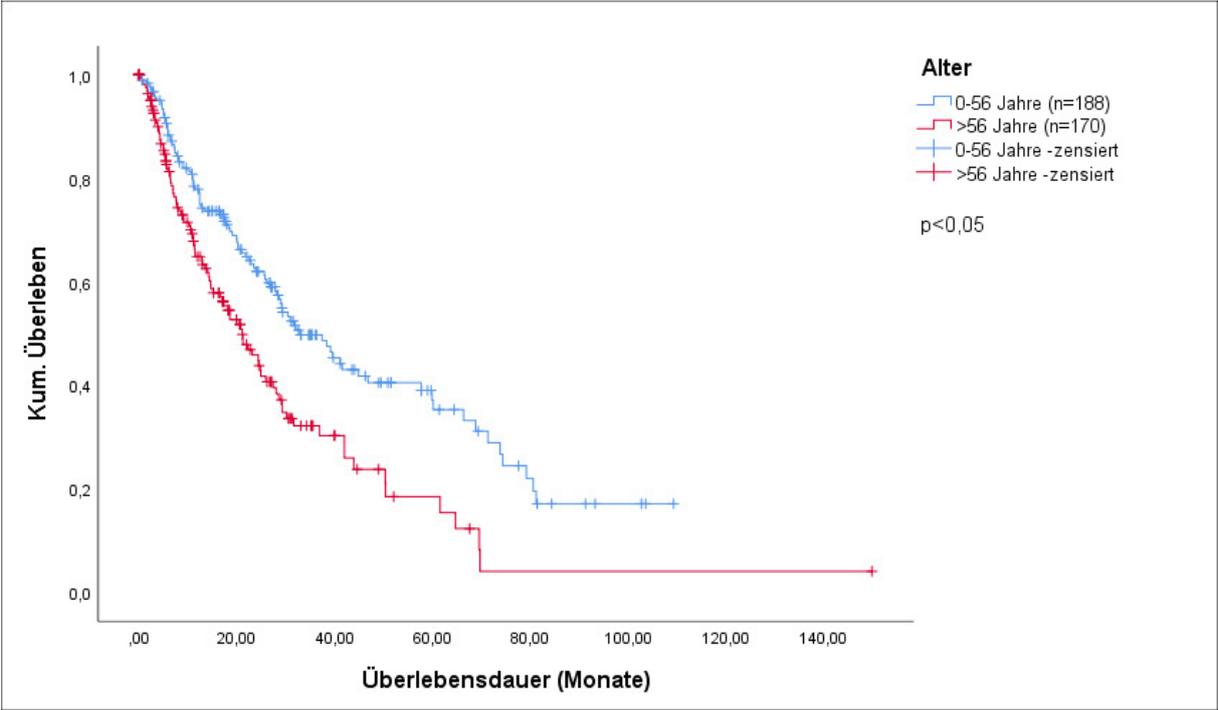


Abbildung 3: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 2 (Fallbezogen)

## 3.5.2 OS in Abhängigkeit des Primärtumors

### 3.5.2.1 Histologie

In der Gruppe der Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom betrug das mediane Gesamtüberleben 28,9 Monate (95%-KI 20,3-37,6), in der Gruppe mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom wurde das OS nicht erreicht.

### 3.5.2.2 pT-Stadium

Hinsichtlich des Überlebens hatte das pT-Stadium überraschenderweise keinen statistisch signifikanten Einfluss ( $p=0,294$ ) auf die Dauer des OS. Die mediane Überlebensdauer für Patienten mit einem pT1-Tumor lag bei 21,1 Monaten (95%-KI 16,4-25,8), für jene mit einem pT2-Tumor war sie mit 41,1 Monaten (95%-KI 27,9-53,4) am längsten, für Patienten mit einem pT3-Tumor betrug sie 24,9 Monate (95%-KI 18,8-31,1) und für jene mit einem pT4-Tumor lag sie bei gerade einmal 3,6 Monaten (95%-KI nicht ermittelbar).

### 3.5.2.3 Histologisches Grading

Im Vergleich der 3 möglichen Differenzierungen der Tumoren zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p<0,05$ ). Patienten mit gut differenzierten Tumoren (G1) lebten im Median 41,1 Monate (95%-KI 36,2-46,1), jene mit mäßig differenzierten Tumoren (G2) im Median 30,4 Monate (95%-KI 9,8-51,0) und für Patienten mit schlecht differenziertem Nierenzellkarzinom betrug das mediane OS 18,6 Monate (95%-KI 6,2-31,0). Bei G1-Tumoren konnte die 1-Jahresüberlebensrate nicht ermittelt werden, die 2-Jahresüberlebensrate lag bei 84,8% und die 5-Jahresüberlebensrate bei 14,1%. Für G2- bzw. G3-Tumoren betrug diese 76,3%, 60,6% und 39,1% bzw. 56,9%, 44,0% und 13,8%. In der weiteren Aufarbeitung der Daten zeigte sich, dass Patienten mit einem schlecht differenzierten Nierenzellkarzinom ein signifikant kürzeres Überleben ( $p<0,05$ ) hatten, als jene mit einem G1- oder G2-Tumor. So betrug das mediane Überleben für Patienten mit G1/G2-Tumoren 39,2 Monate (95%-KI 14,9-63,4) und für jene mit einem G3-Tumor nur 18,6 Monate (95%-KI 6,2-31,0).

### 3.5.2.4 Lymphknotenstatus

Das Vorliegen von regionalen Lymphknotenmetastasen zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p=0,337$ ). Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit NO-Status lag bei 19,2 Monaten (95%-KI 10,7-27,5) und für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (N1/N2) bei 12,4 Monaten (95%-KI 0,0-25,0). Die 1-, 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate für Patienten ohne regionale Lymphknotenmetastasen beträgt 59,9%, 40,3% und 16,9%, für nodalpositive Patienten liegt sie bei 49,4%, 27,7% und 6,9%.

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Histologie</b>						
Klarzelliges NZK	216	28,9	20,3-37,6	69,7	54,4	29,0
Nicht-klarzelliges NZK	33	Nicht erreicht	nicht ermittelbar	75,3	64,5	nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,027					
<b>pT-Stadium</b>						
pT1	55	21,1	16,4-25,8	70,4	40,0	19,8
pT2	37	41,1	27,9-53,4	Nicht ermittelbar	64,6	Nicht ermittelbar
pT3	106	24,9	18,8-31,1	63,6	50,6	23,6
pT4	2	3,6	nicht ermittelbar	nicht ermittelbar	nicht ermittelbar	nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,294					
<b>Histologisches Grading</b>						
G1	17	41,1	36,2-46,1	Nicht ermittelbar	84,8	14,1
G2	92	30,4	9,8-51,0	76,3	60,6	39,1
G3	78	18,6	6,2-31,0	56,9	44,0	13,8
p-Wert (Log-Rank)	0,010					
G1/G2	109	39,2	14,9-63,4	78,9	64,2	37,4
G3	78	18,6	6,2-31,0	56,9	44,0	13,8
p-Wert (Log-Rank)	0,003					
<b>Nodalstatus</b>						
N0	75	19,1	10,7-27,5	59,9	40,3	16,9
N1/N2	12,4	0,0-25,0	49,4	27,7	6,9	53,2
p-Wert (Log-Rank)	0,843					

Tabelle 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

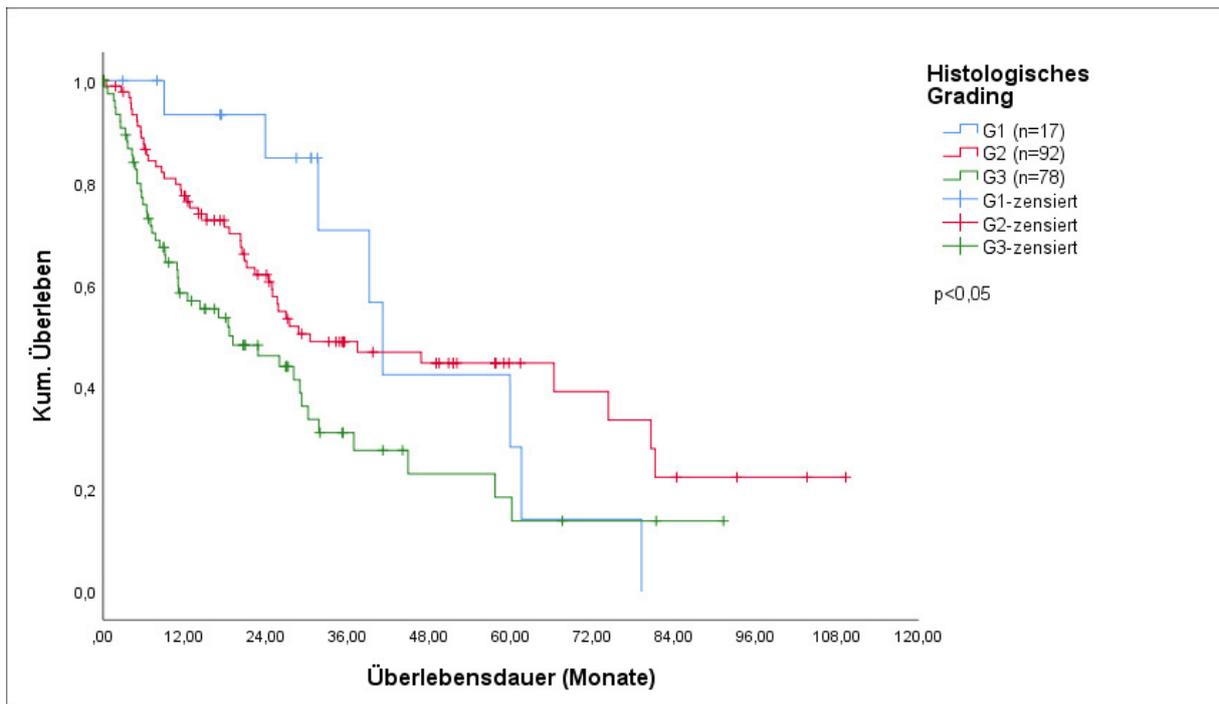


Abbildung 4: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings, Teil 1 (Fallbezogen)

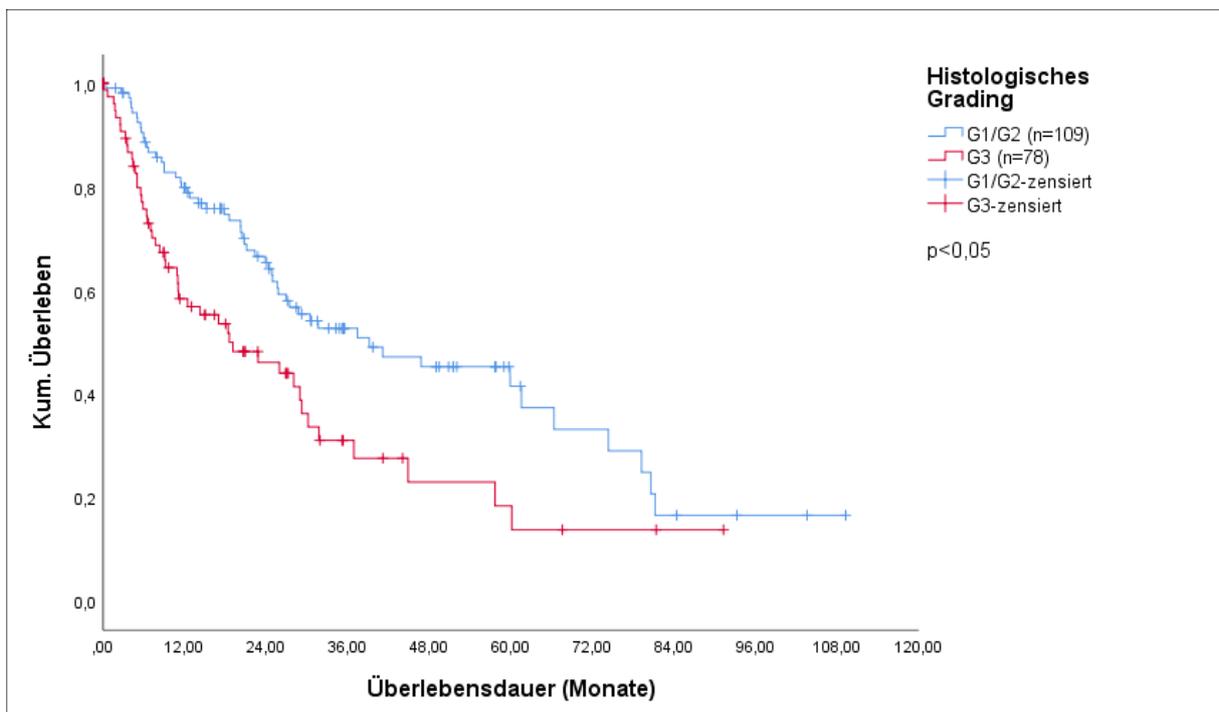


Abbildung 5: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings, Teil 2 (Patientenbezogen)

### 3.5.3 OS in Abhängigkeit der Metastasen

#### 3.5.3.1 Primäre Metastasierung

Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose metastasiert waren, zeigten eine signifikant kürzere Überlebensdauer ( $p < 0,05$ ) als jene Patienten ohne primäre Metastasierung. Patienten mit primärer Metastasierung lebten im Median 17,9 Monate (95%-KI 9,2-26,5), jene ohne primäre Metastasierung 39,6 Monate (95%-KI 31,4-47,7). Die 1-/2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate für die Patientengruppe mit primärer Metastasierung betrug 55,4%, 41,7% und 14,2%, für jene ohne primäre Metastasierung lagen diese bei 84,4%, 67,0% und 36,7%.

#### 3.5.3.2 Anzahl der Metastasenlokalisationen

Die Anzahl der Metastasenlokalisationen hatte einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf das Gesamtüberleben. So lebten Patienten mit 1-3 verschiedenen Metastasenlokalisationen signifikant länger (medianes 43,9 Monate [95%-KI 25,9-61,9]) als jene mit  $\geq 4$  (medianes OS 24,4 Monate [95%-KI 19,0-29,8]). Für die erste Gruppe lagen die 1-/2- bzw. 5-Jahresüberlebensraten bei 73,6%, 57,2% und 37,7% und für Patienten mit  $\geq 4$  Metastasenlokalisationen bei 68,2%, 49,3% und 15,4%.

#### 3.5.3.3 Metastasenlokalisation

Das Vorhandensein von Lymphknoten-, pulmonalen oder zerebralen Metastasen hatte einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten. So hatten Patienten mit zerebralen Metastasen das kürzeste Überleben (medianes OS 18,6 Monate; [95%-KI 13,5-23,7]), gefolgt von jenen mit pulmonalen (medianes OS 23,2 Monate; [95%-KI 18,0-28,4]) und Lymphknotenmetastasen (medianes OS 31,6 Monate; [95%-KI 16,7-28,8]). Für Patienten mit zerebraler Metastasierung betrugen die 1-/2- und 5-Jahresüberlebensrate 61,3%, 41,7% und 16,4%, für jene mit pulmonaler Metastasierung 66,2%, 47,7% und 23,5% und für Patienten mit metastatischem Befall der Lymphknoten lagen diese bei 66,8%, 47,3% und 16,6%. Hepatische ( $p = 0,407$ ) oder ossäre Metastasen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des OS.

#### 3.5.3.4 Bestrahlte Metastasenlokalisation

Die Lokalisation der bestrahlten Metastase hatte einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf die Überlebenszeit der Patienten. So lebten Patienten, bei denen zerebrale Metastasen bestrahlt wurden, im Median 18,1 Monate (95%-KI 12,3-24,9) und somit signifikant kürzer als jene Patienten bei denen spinale Metastasen (medianes OS 27,9 Monate; 95%KI 20,6-35,2) oder Körpermetastasen (medianes OS 50,3 Monate; 95%KI 36,8-63,9) bestrahlt wurden. Innerhalb der Körpermetastasen gab

es zwischen ossären, pulmonalen, Metastasen/Rezidiven in der Nieren und anderen Körpermetastasen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,143$ ) bezüglich des Überlebens, wobei Patienten, bei denen ossäre Metastasen bestrahlt wurden das längste mediane OS mit 64,7 Monaten (95%-KI 44,7-84,6) aufwiesen. Für Patienten, bei denen zerebrale Metastasen bestrahlt wurden, betrug die 1-Jahresüberlebensrate 59,9%, die 2-Jahresüberlebensrate 37,0% und die 5-Jahresüberlebensrate 19,5%. Für Patienten, bei denen spinale Metastasen bestrahlt wurden lagen diese bei 68,8%, 53,9% und 26,1% und bei Patienten mit Bestrahlung von Körpermetastasen bei 85,0%, 73,2% und 35,5%.

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Primäre Metastasierung</b>						
Ja	109	17,9	9,2-26,5	55,4	41,7	14,2
Nein	181	39,6	31,4-47,7	84,4	67,0	36,7
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Anzahl Metastasen-lokalisierung</b>						
1	50	Nicht erreicht	Nicht ermittelbar	83,0	69,0	Nicht ermittelbar
2	67	46,8	18,7-74,8	73,9	Nicht ermittelbar	31,2
3	86	25,6	15,1-36,2	65,6	48,8	35,0
4	91	27,9	24,0-31,7	75,4	56,8	16,7
5	49	12,8	3,9-21,6	49,2	32,0	8,0
6	19	20,3	7,9-32,6	70,5	40,1	8,0
p-Wert (Log-Rank)	0,001					
<b>1-2</b>						
1-2	117	50,3	33,9-66,7	77,8	62,8	35,8
≥3	245	24,4	19,6-29,2	67,8	49,7	23,7
p-Wert (Log-Rank)	0,002					
<b>1-3</b>						
1-3	203	43,9	25,9-61,9	73,6	57,2	37,7
≥ 4	159	24,4	19,0-29,8	68,2	49,3	15,4
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>1-4</b>						
1-4	294	29,6	22,4-36,1	74,6	57,6	32,1
≥5	68	18,1	11,4-24,9	56,8	36,8	10,8
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Metastasen-lokalisierung</b>						
<b>Cranial</b>						
Ja	183	18,6	13,5-23,7	61,3	41,7	16,4
Nein	179	50,3	29,0-71,1	80,5	67,4	41,3
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Hepatisch</b>						
Ja	83	24,9	19,0-30,7	70,7	49,3	22,3
Nein	279	29,3	23,5-35,0	71,4	54,9	28,3
p-Wert (Log-Rank)	0,407					
<b>Nodal</b>						
Ja	156	22,8	16,7-28,8	66,8	47,3	16,6
Nein	206	31,6	17,8-45,5	74,0	58,4	35,0

p-Wert (Log-Rank)	0,001					
<b>Ossär</b>						
Ja	196	28,1	24,7-31,4	72,1	55,6	25,8
Nein	166	24,4	14,2-34,7	70,1	50,9	29,4
p-Wert (Log-Rank)	0,944					
<b>Pulmonal</b>						
Ja	252	23,2	18,0-28,4	66,2	47,7	23,5
Nein	110	46,8	24,7-68,8	83,9	68,7	32,8
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Bestrahlte Metastasenlokalisation</b>						
Cranial	132	18,1	12,3-24,0	59,9	37,0	19,5
Spinal	116	27,9	20,6-35,2	68,8	53,9	26,1
Körper	114	50,3	36,8-63,9	85,0	73,2	35,5
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Ossär</b>						
Ossär	22	64,7	44,7-84,6	85,7	69,1	40,3
Pulmonal	27	28,1	16,7-39,5	70,1	60,1	Nicht ermittelbar
Niere	47	46,8	30,2-63,3	84,4	68,6	18,8
Andere Körpermetastasen	18	36,9	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar	68,8	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,143					

Tabella 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den Metastasen; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

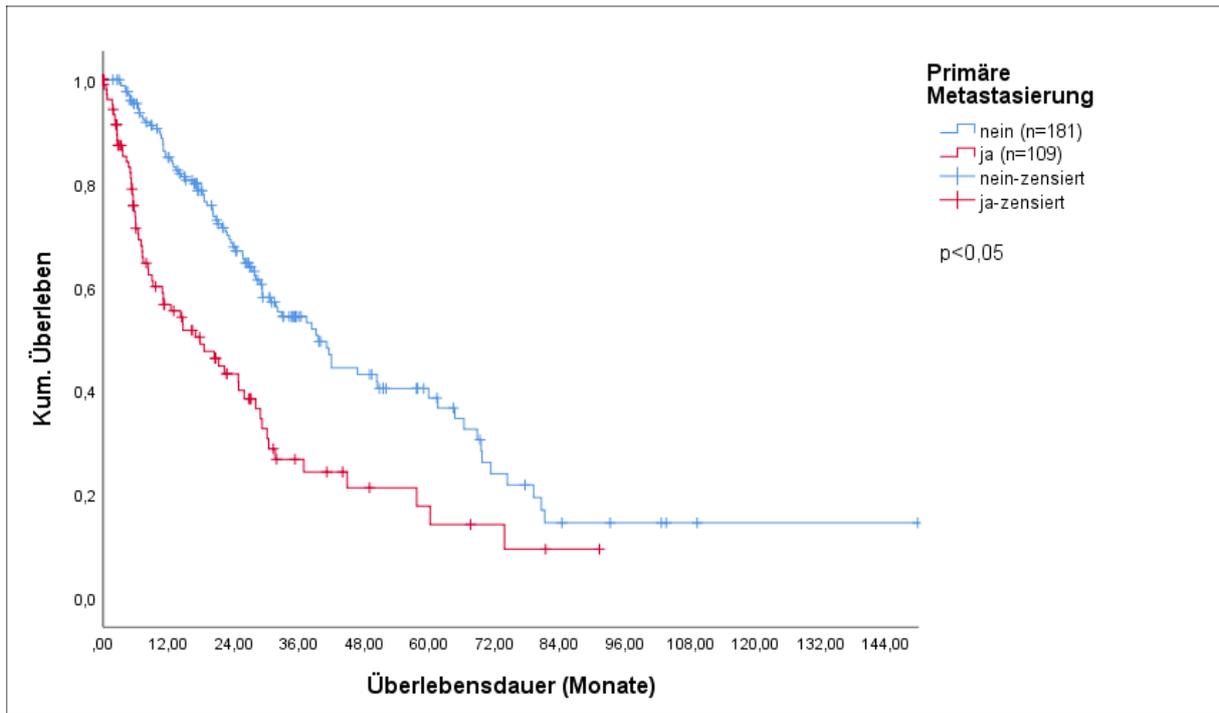


Abbildung 6: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der primären Metastasierung (Fallbezogen)

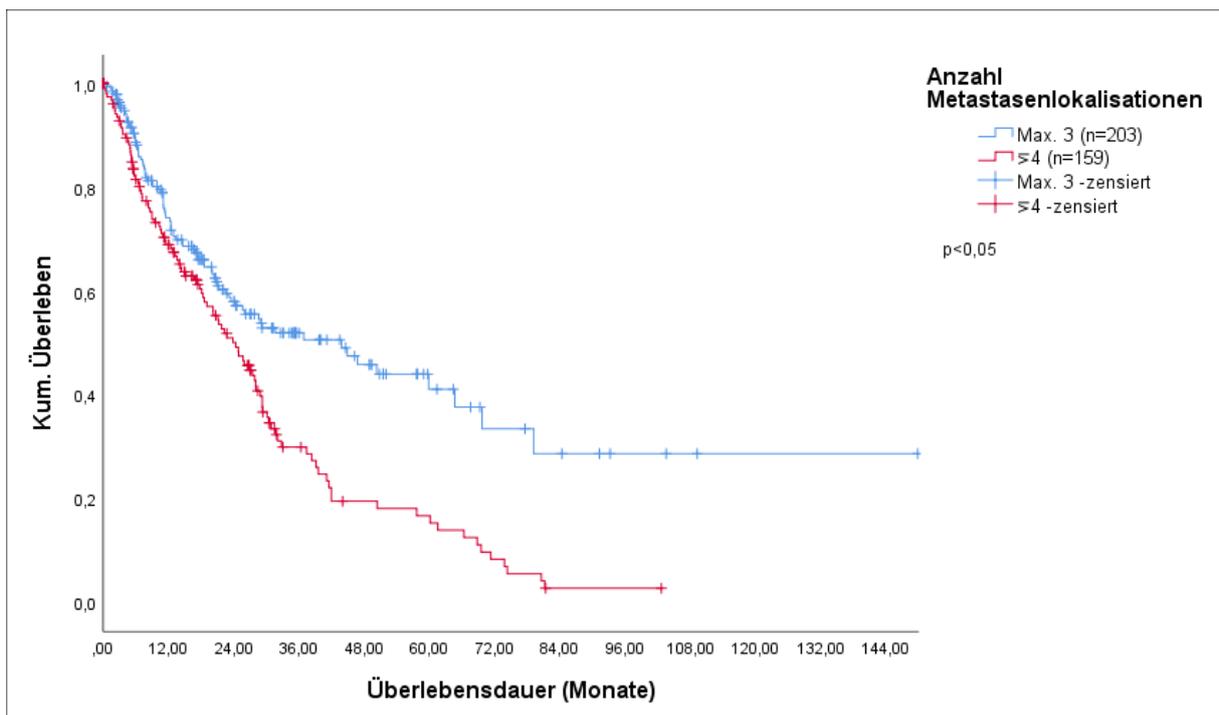


Abbildung 7: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen (Fallbezogen)

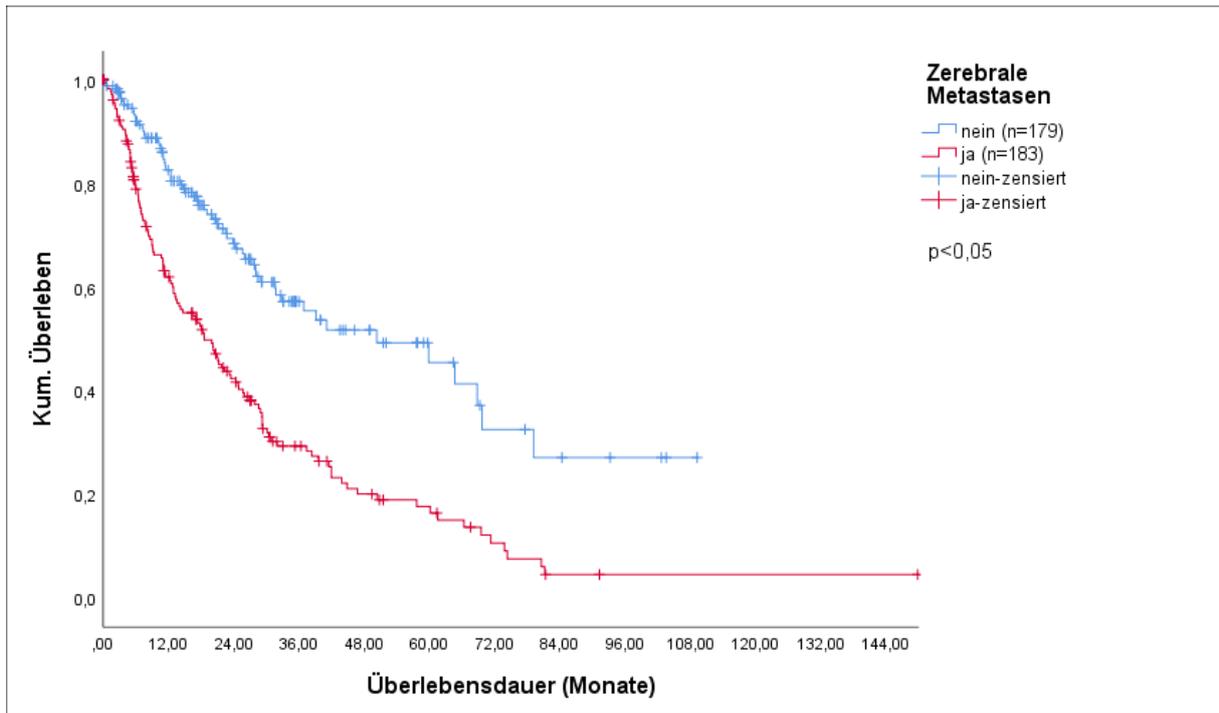


Abbildung 8: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 1 (Fallbezogen)

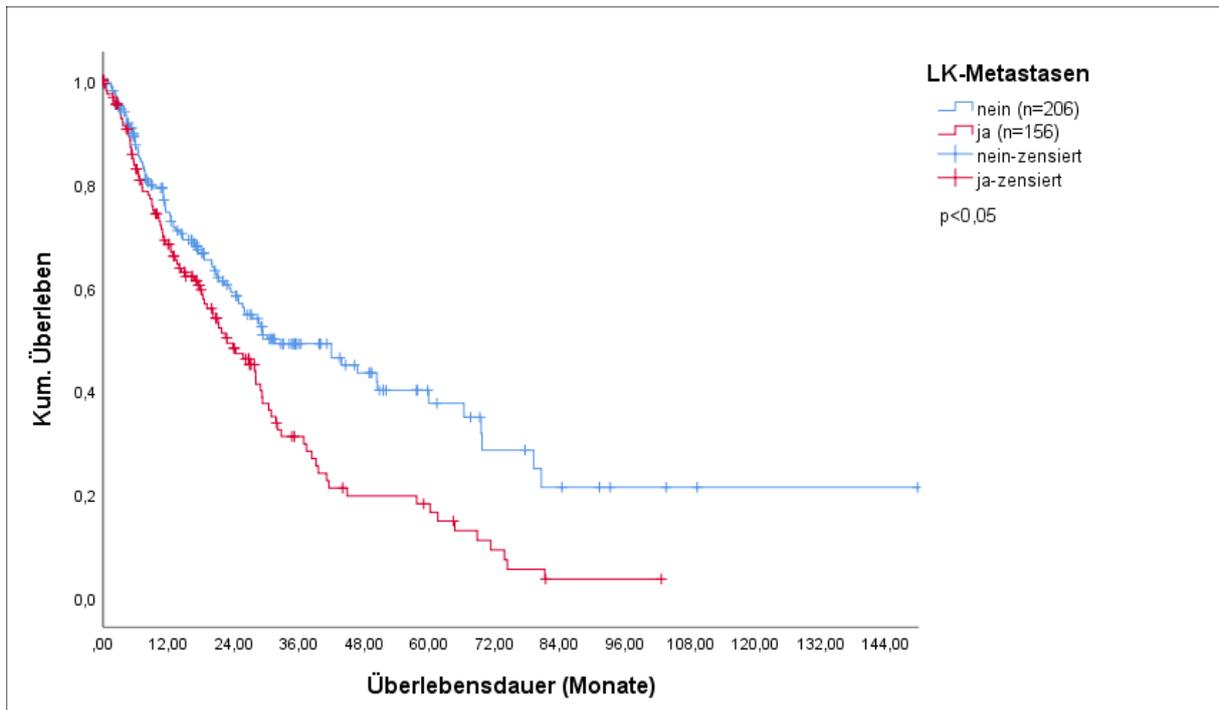


Abbildung 9: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 2 (Fallbezogen)

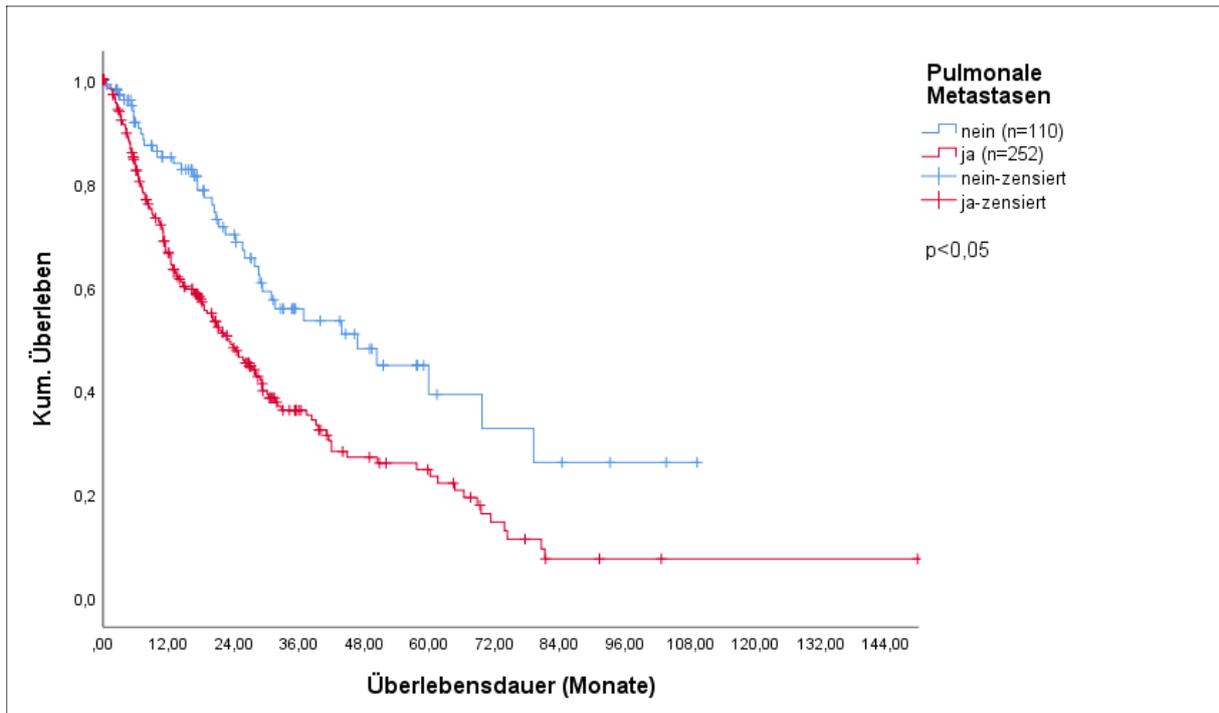


Abbildung 10: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 3 (Fallbezogen)

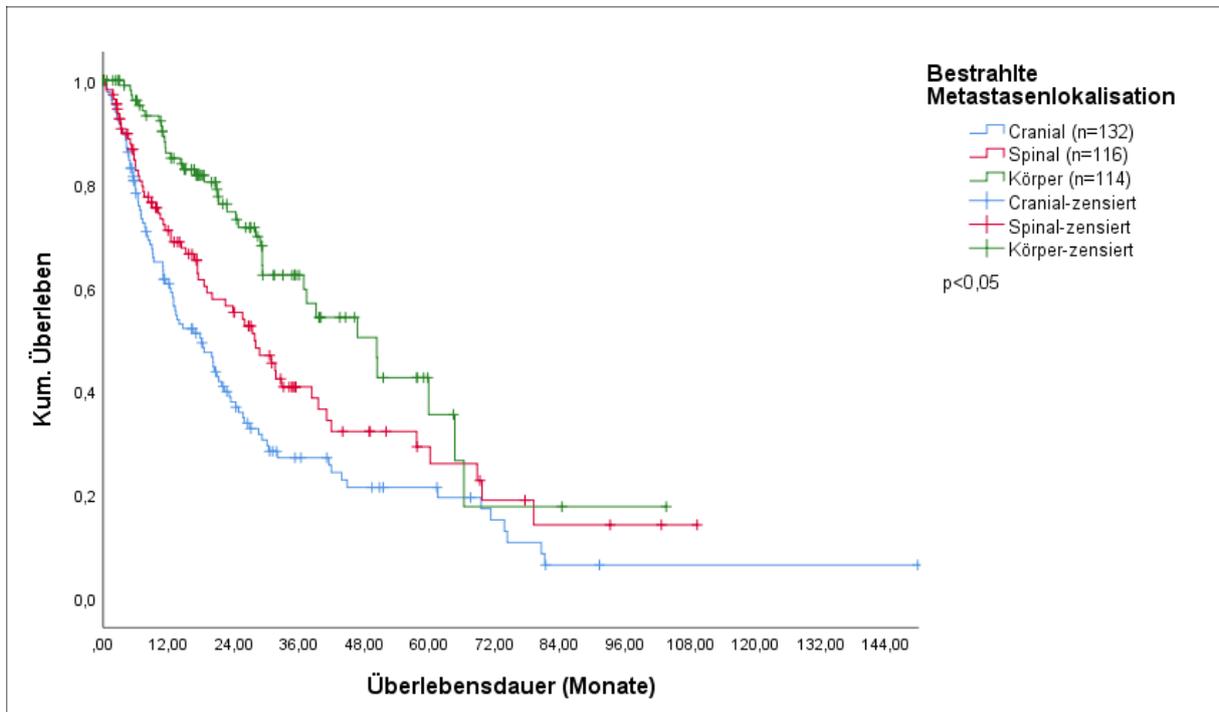


Abbildung 11: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Bestrahlungslokalisierung (Fallbezogen)

### 3.5.4 OS in Abhängigkeit der Therapie

Die folgenden Auswertungen wurden ebenfalls fallbezogen durchgeführt.

#### 3.5.4.1 Nephrektomie

Die operative Entfernung des Primärtumors mittels kompletter oder partieller Nephrektomie hatte einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf das Überleben zugunsten der nephrektomierten Patienten. So lag deren mediane Überlebenszeit bei 28,0 Monaten (95%-KI 23,9-32,2) und die der nicht-nephrektomierten Patienten bei 12,3 Monaten (95%-KI 9,7-14,8). Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten für nephrektomierte Patienten betragen 70,1%, 54,7% und 28,2%, die der nicht-nephrektomierten lagen bei 48,0%, 10,7% und 0,0%.

#### 3.5.4.2 Konventionelle Radiatio

Die zusätzliche Durchführung einer konventionellen Radiatio hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,903$ ) auf die Überlebensdauer der Patienten.

#### 3.5.4.3 Systemtherapie

Ob die Patienten eine systemische Therapie erhielten oder nicht, machte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,367$ ) hinsichtlich der Überlebensdauer. So betrug die mediane OS für Patienten, die eine Systemtherapie erhielten 25,9 Monate (95%-KI 21,5-30,4) und für jene ohne Systemtherapie 42,0 Monate (95%-KI 23,3-60,7). Jedoch hatte der Erhalt einer subsequenten Systemtherapie einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf das OS zugunsten jener Patienten, die lediglich eine Erstlinientherapie erhielten. Deren mediane Überlebensdauer lag bei 28,8 Monaten (95%-KI 16,8-40,8), die der Patienten, die eine subsequente Systemtherapie erhielten bei 24,4 Monaten (95%-KI 18,4-30,4). Auch im Vergleich der am häufigsten in der Firstline verwendeten TKIs (Sunitinib vs. Sorafenib bzw. Pazopanib) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) bezüglich der Überlebensdauer zugunsten der Patienten, die mit Pazopanib therapiert wurden. Deren medianes OS betrug 44,9 Monate (95%-KI 16,7—73,0), das der Patienten, die Sunitinib erhielten 27,9 Monate (95%-KI 23,3-32,5) und das der Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden betrug lediglich 10,3 Monate (95%-KI 8,1-12,5).

#### **3.5.4.4 Bestes lokales Ansprechen**

In Abhängigkeit des besten lokalen Tumoransprechens zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten. So betrug das mediane Überleben von Patienten mit lokalem Ansprechen auf die CK-Therapie (CR/PR/MR) 42,0 Monate (95%-KI 32,1-51,8) und von jenen mit unverändertem Befund bzw. lokaler Progression 21,8 Monate (95%-KI 13,2-30,4). Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten für die Patientengruppe mit lokalem Ansprechen lag bei 86,4%, 69,8% und 38,9% für jene mit NC bzw. PD als beste lokale Ansprechraten bei 70,8%, 43,3% und 0,0%. Auch bei differenzierter Betrachtung der Patienten mit lokalem Ansprechen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen jener Gruppe mit CR und jenen mit PR oder MR. Für Erstere betrug die mediane Überlebensdauer 64,7 Monate (95%-KI 34,3-95,0) und die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten 94,1%, 81,0% und 46,9%. Patienten mit PR bzw. MR als beste lokale Ansprechraten lebten im Median 30,4 Monate (95%-KI 22,9-38,0) und die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten lag bei 75,8%, 55,2% und 27,1%.

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Nephrektomie</b>						
Ja	326	28,0	23,9-32,3	70,1	54,7	28,2
Nein	15	12,3	9,7-14,8	48,0	10,7	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,002					
<b>Konventionelle Radiatio</b>						
Ja	40	30,1	18,5-41,8	73,5	51,9	18,6
Nein	316	27,9	24,3-31,5	71,2	54,2	28,6
p-Wert (Log-Rank)	0,903					
<b>Systemtherapie</b>						
Ja	241	25,9	21,5-30,4	69,6	52,6	26,6
Nein	119	42,0	23,3-60,7	73,2	55,5	25,3
p-Wert (Log-Rank)	0,367					
<b>Subsequente Systemtherapie</b>						
Ja	85	24,4	18,4-30,4	66,8	48,7	13,1
Nein	144	28,8	16,8-40,8	70,9	54,8	35,1
p-Wert (Log-Rank)	0,010					
<b>Häufigste TKIs</b>						
Sunitinib	127	27,9	23,3-32,5	70,0	55,2	31,4
Pazopanib	26	44,9	16,7-73,0	86,8	70,7	Nicht ermittelbar
Sorafenib	14	10,3	8,1-12,5	33,3	Nicht ermittelbar	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,011					
<b>Bestes lokales Ansprechen</b>						
CR	111	64,7	44,7-84,6	85,7	69,1	40,3
PR	68	36,9	23,8-50,0	76,2	60,9	31,1
MR	28	20,0	15,1-24,9	69,3	33,6	Nicht ermittelbar
NC	40	26,0	11,4-40,7	69,1	46,3	0,0
PD	2	12,9	Nicht ermittelbar	50	0	0
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
CR/PR/MR	207	42,0	32,1-51,8	86,4	69,8	38,9
NC/PD	42	21,8	13,2-30,4	70,8	43,3	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,001					

CR	111	64,7	44,7-84,6	85,7	69,1	40,3
PR/MR	96	30,4	22,9-38,0	75,8	55,2	27,1
p-Wert (Log-Rank)	0,000					

Tabelle 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

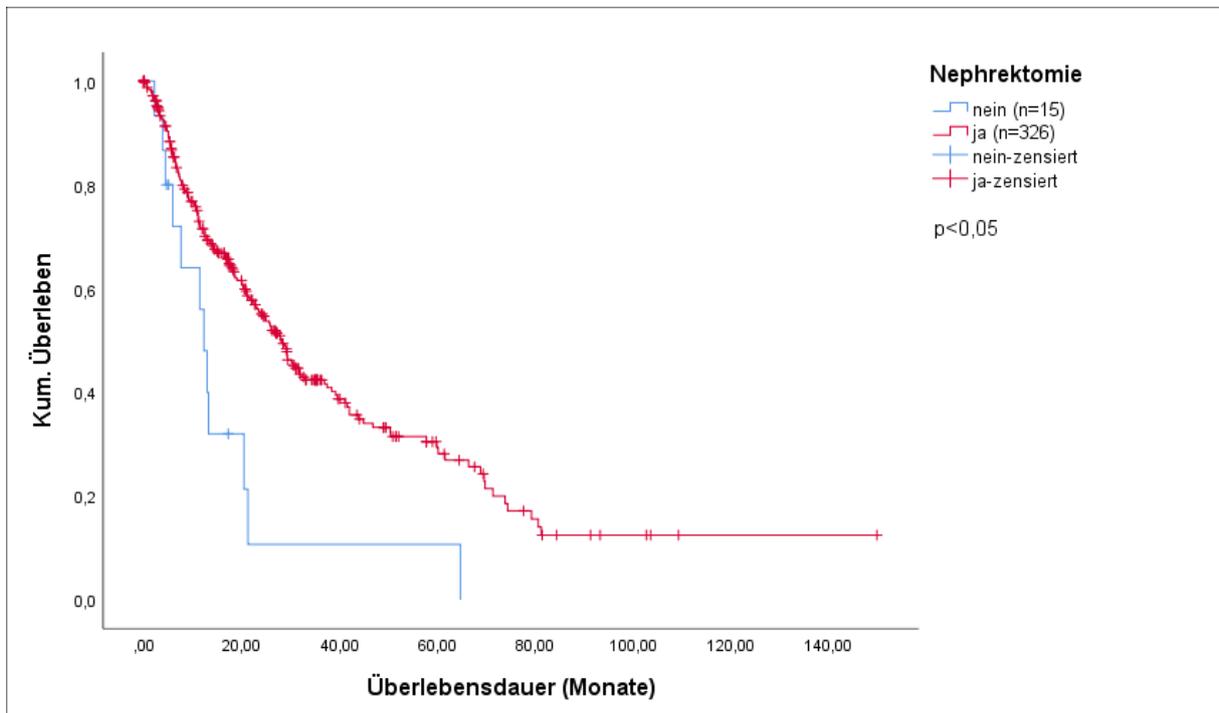


Abbildung 12: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Nephrektomie (Fallbezogen)

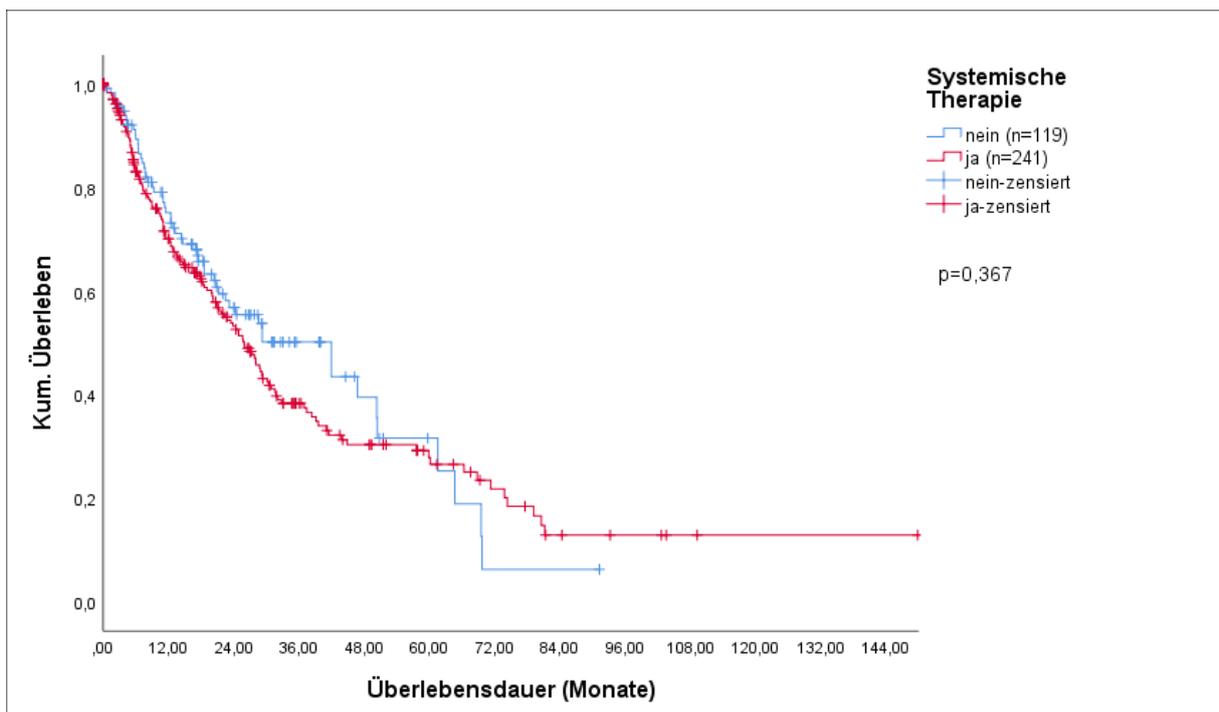


Abbildung 13: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Systemtherapie (Fallbezogen)

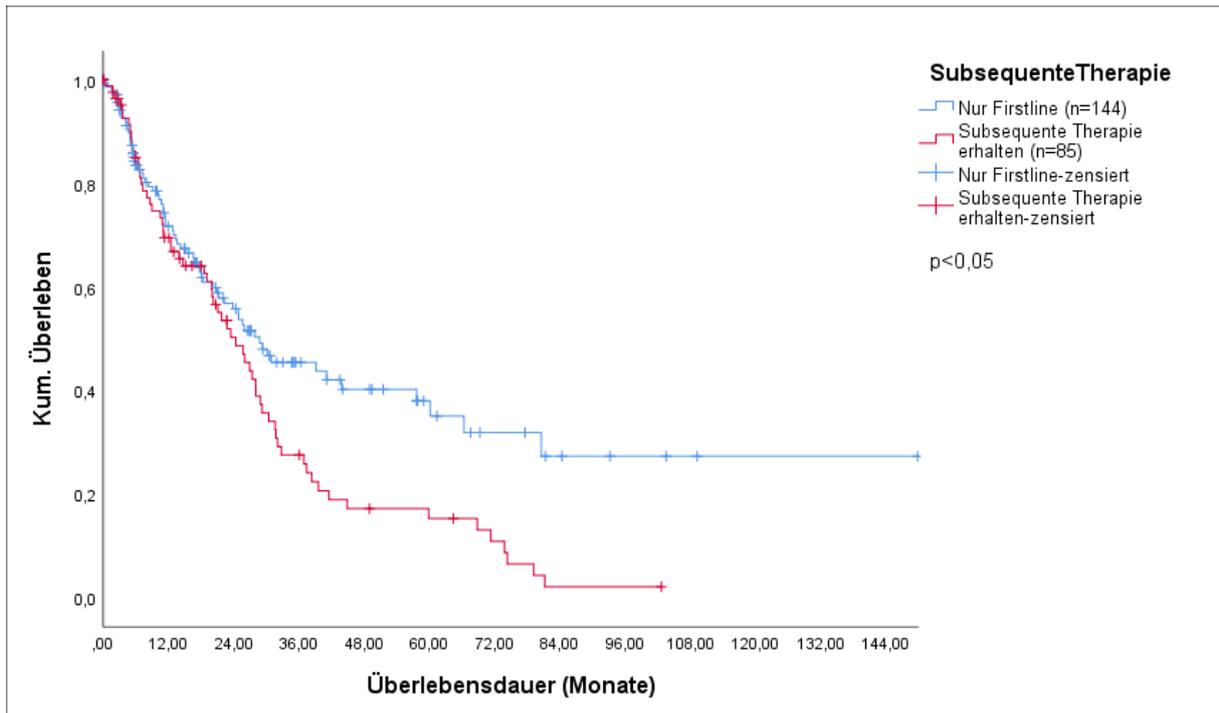


Abbildung 14: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der subsequenteren Systemtherapie (Fallbezogen)

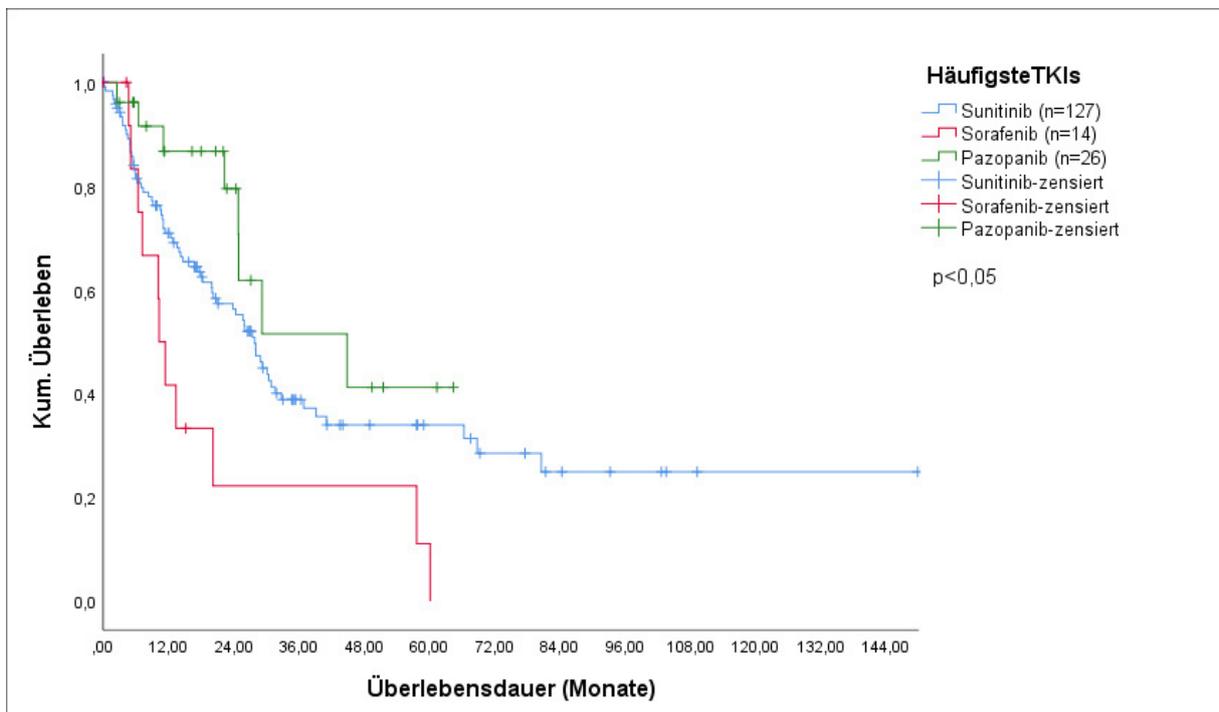


Abbildung 15: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der am häufigsten verwendeten TKIs (Fallbezogen)

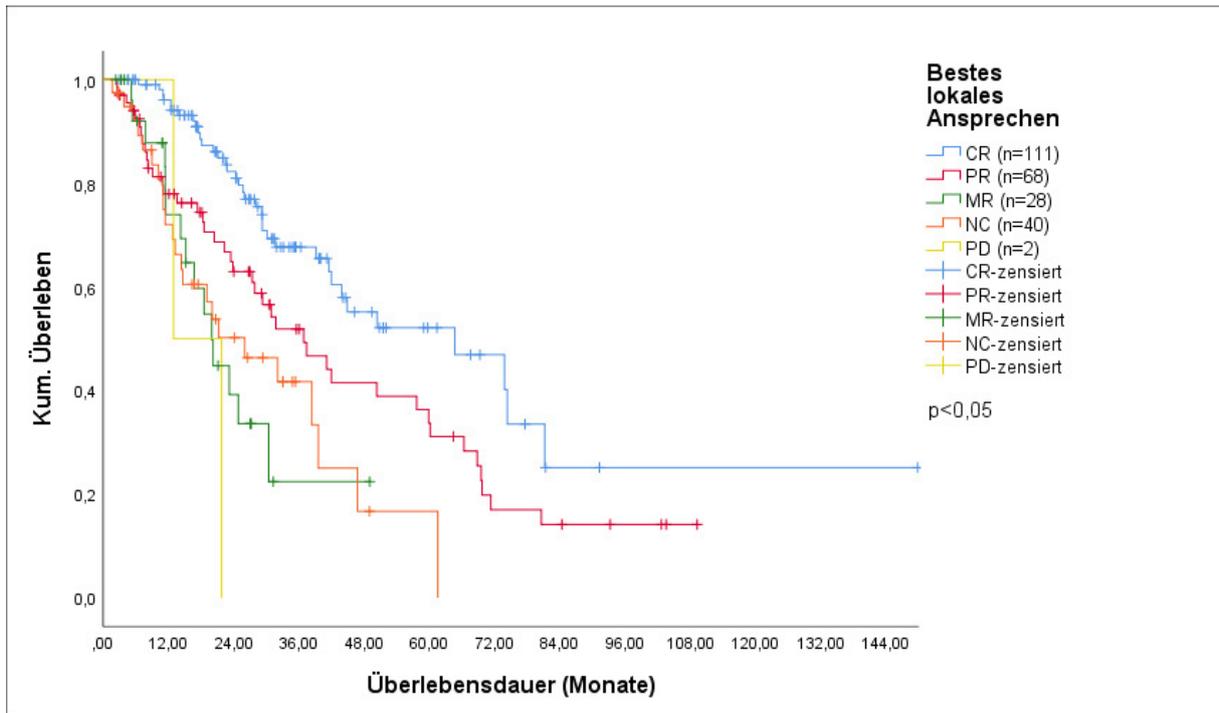


Abbildung 16: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 1 (Fallbezogen)

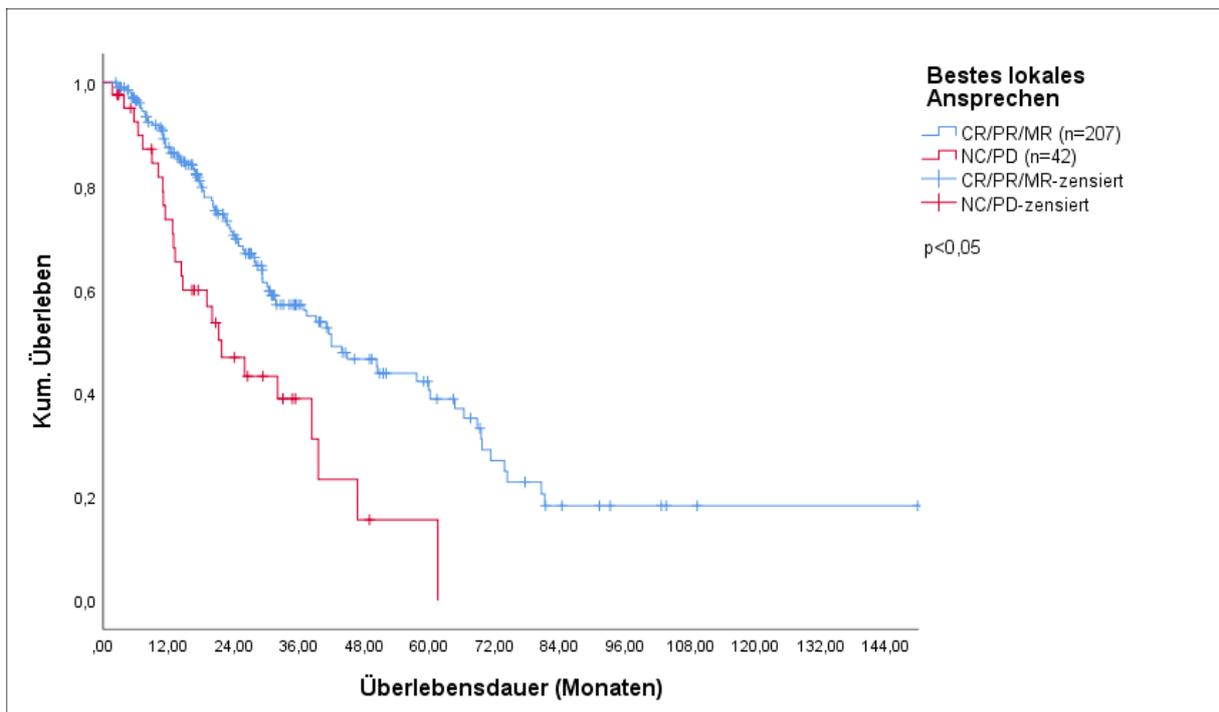


Abbildung 17: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von des besten lokalen Ansprechens, Teil 2 (Fallbezogen)

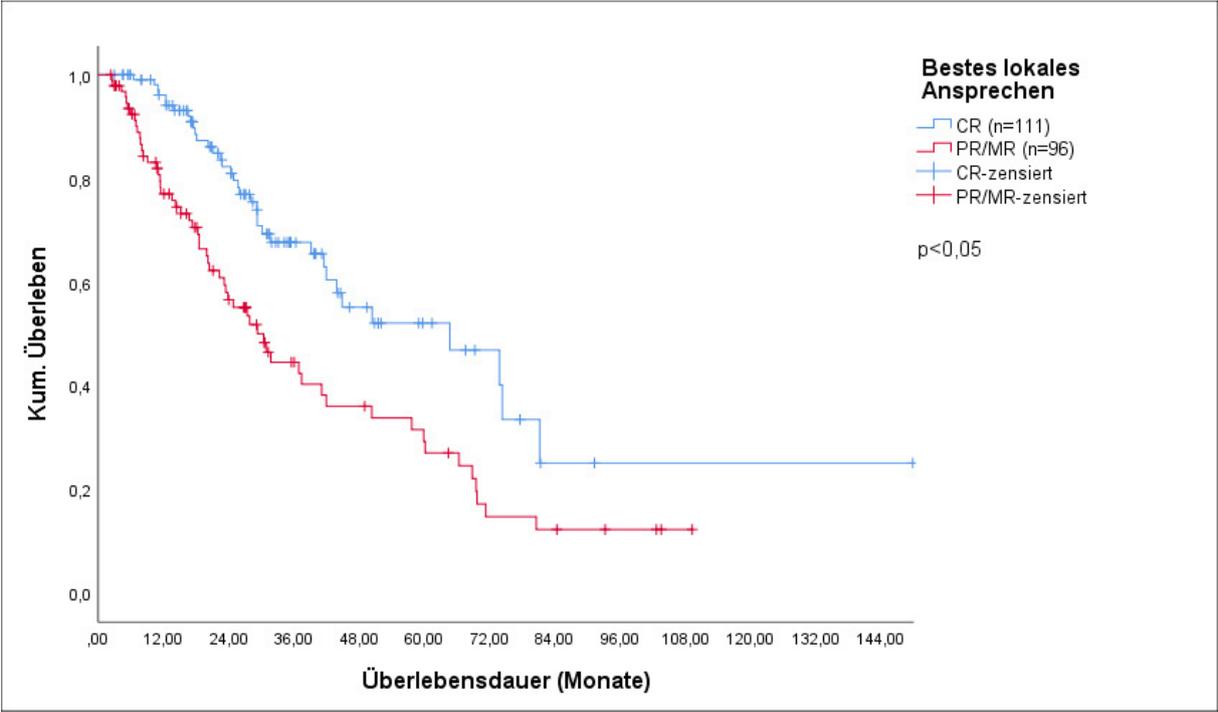


Abbildung 18: Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 3 (Fallbezogen)

### 3.6 Lokales progressionsfreies Intervall (Lokales PFI)

Die folgenden Berechnungen erfolgten fallbezogen.

Zur Berechnung des lokalen progressionsfreien Intervalls wurde der Zeitraum vom Beginn der CK-Radiochirurgie bis zum Progress der bestrahlten Metastase bzw. bis zum Tod des Patienten, falls die Metastase bis dahin nicht progredient war, herangezogen.

Das mediane lokale progressionsfreie Intervall für das Gesamtkollektiv lag bei 21,1 Monaten (95%-KI 17,1-25,1). Nach 1 Jahr zeigten sich 65,8% der Patienten ohne lokale Progression, nach 2 Jahren 46,0% und nach 5 Jahren lediglich 22,0%.

Die lokale Kontrollrate (LCR) lag nach 6 Monaten (n=187) bei 96,3%, nach 12 Monaten (n=147) bei 93,2%, nach 18 Monaten (n=109) bei 89,0%, nach 24 Monaten (n=78) bei 80,8% und nach 36 Monaten (n=51) bei 66,7%. Im Vergleich zwischen den Patientengruppen, die zusätzlich zur SRS eine Systemtherapie erhielten und jenen, die durch alleinige CK-Radiochirurgie behandelt wurden, zeigte sich ein Trend zugunsten der Gruppe ohne Systemtherapie. So lagen deren lokale Kontrollraten bei 98,5%, 96,2%, 95,3%, 83,9% und 77,8% (nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten). In der Gruppe mit der kombinierten Therapie betrug diese 95,0%, 91,5%, 84,8%, 78,7% und 66,7%.

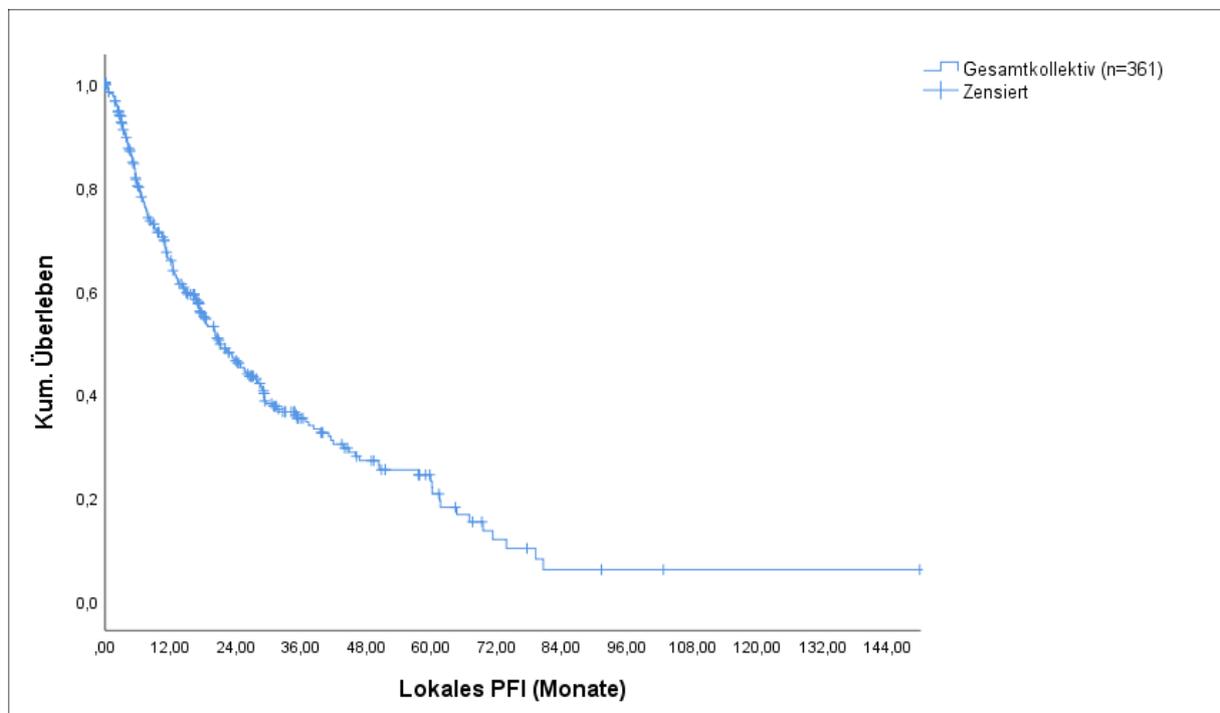


Abbildung 19: Lokales progressionsfreies Intervall Gesamtkollektiv (Fallbezogen)

### 3.6.1 Lokales PFI in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

#### 3.6.1.1 Alter

Hinsichtlich des lokalen PFIs zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zugunsten der jüngeren Patienten. So lag dies bei den Patienten im Alter von 0-56 Jahren im Median bei 26,3 Monaten (95%-KI 19,9-32,7) und bei den älteren Patienten bei 17,0 Monaten (95%-KI 12,1-21,9).

#### 3.6.1.2 Geschlecht

Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,092$ ) in der Dauer des lokalen progressionsfreien Überlebens.

Variable	Patienten [n]	Lok. PFI [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Alter</b>						
0-48 Jahre	100	26,0	18,7-33,4	69,6	52,6	26,6
>48-56 Jahre	88	26,3	10,6-42,0	73,2	50,0	25,2
>56-64,25 Jahre	81	18,1	10,8-25,5	57,0	36,3	8,8
>64,25 Jahre	88	17,0	10,0-24,0	57,4	35,6	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,023					
0-56 Jahre	188	26,3	19,9-32,7	71,8	52,2	28,0
>56 Jahre	169	17,0	12,1-21,9	57,9	38,1	10,8
p-Wert (Log-Rank)	0,002					
<b>Geschlecht</b>						
m	262	20,3	16,5-24,0	65,1	42,3	18,2
w	99	28,0	17,9-38,2	66,7	54,7	27,1
p-Wert (Log-Rank)	0,092					

Tabelle 22: Lokales PFI in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

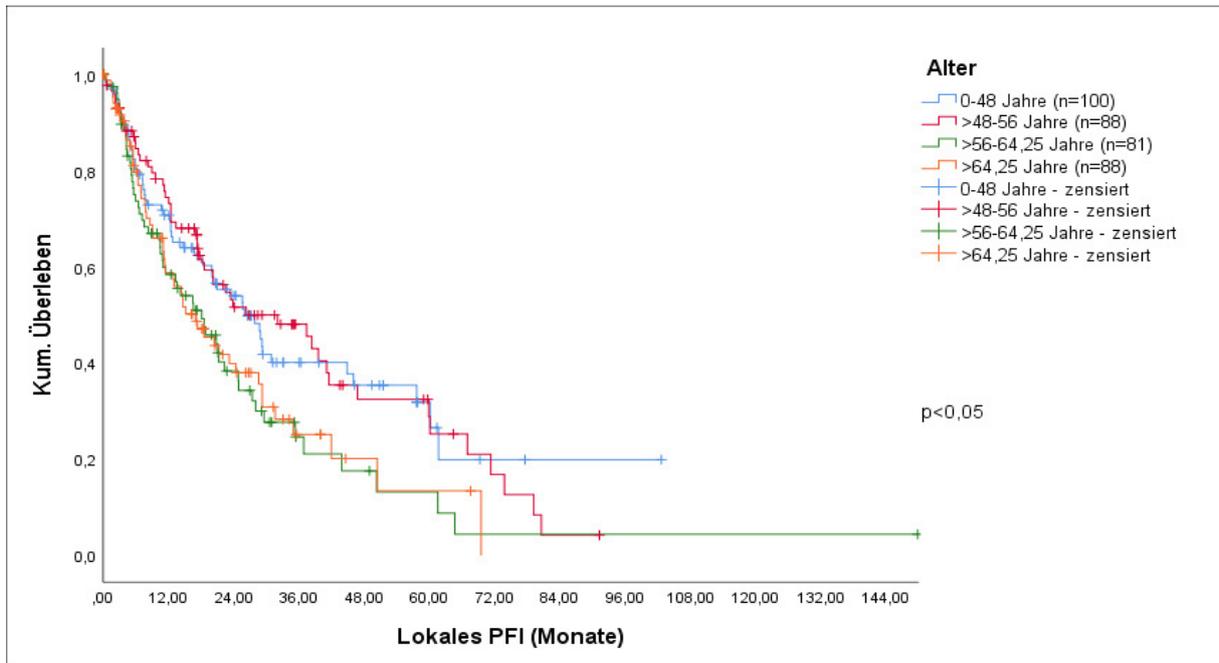


Abbildung 20: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 1 (Fallbezogen)

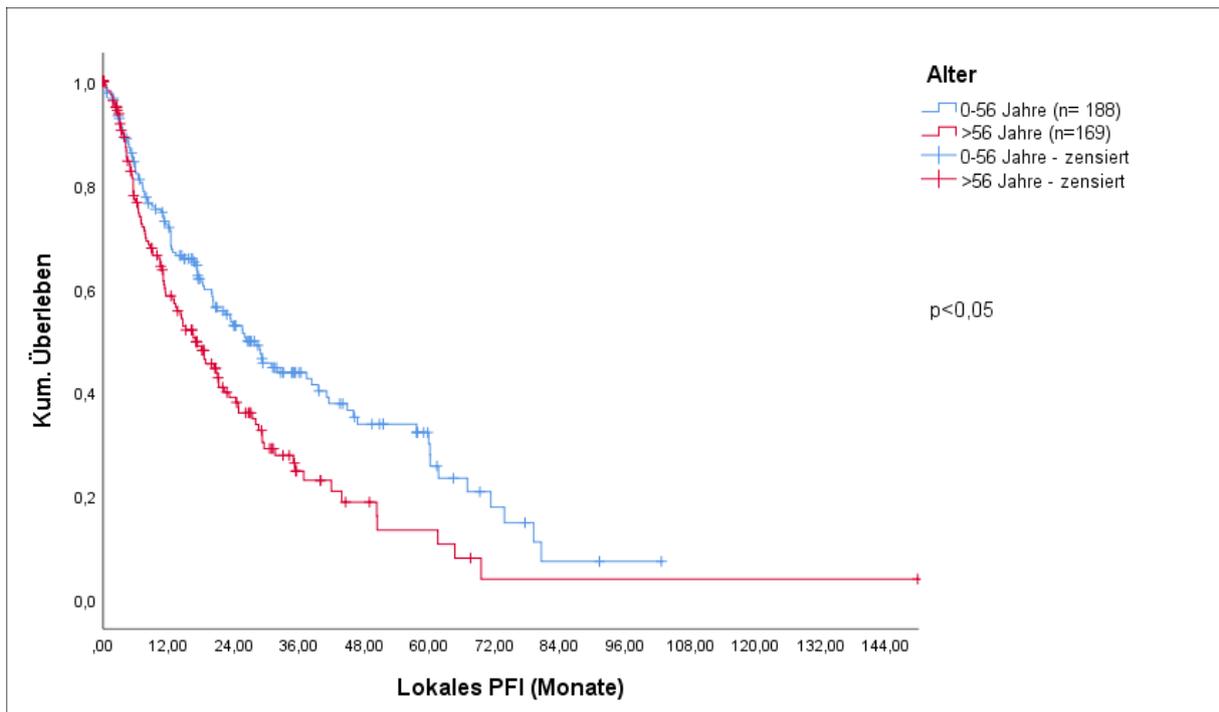


Abbildung 21: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 2 (Fallbezogen)

## 3.6.2 Lokales PFI in Abhängigkeit des Primärtumors

### 3.6.2.1 Histologie

Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom hatten ein längeres lokales progressionsfreies Intervall (medianes lokales PFI 21,3 Monate; [95%-KI 14,9-27,7]) als jene mit einem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom (medianes lokales PFI 7,4 Monate; [95%-KI 9,0-37,8]). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,94$ ).

### 3.6.2.2 pT-Stadium

Auch das pT-Stadium hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,281$ ) auf die Dauer des lokalen progressionsfreien Intervalls.

### 3.6.2.3 Histologisches Grading

Das histologische Grading hatte einen signifikanten Einfluss ( $p<0,05$ ) auf die Dauer des lokalen progressionsfreien Intervalls zugunsten jener Patienten mit guten (G1) oder mäßig (G2) differenzierten Tumoren (medianes lokales PFI 24,9 Monate; [95%-KI 17,7-32,0]). Das mediane lokale PFI für Patienten mit G3-Tumoren lag bei 13,0 Monaten (95%-KI 6,7-19,3).

### 3.6.2.4 Lymphknotenstatus

Patienten, bei denen kein Befall der regionären Lymphknoten vorlag, hatten ein längeres lokales progressionsfreies Intervall (medianes lokales PFI 17,0 Monate; [95%-KI 10,3-23,7]) als jene mit positivem Nodalstatus (medianes lokales PFI 10,9 Monate; [95%-KI 0,0-22,0]). Der Unterschied verfehlte jedoch die Signifikanzschwelle ( $p=0,664$ )

Variable	Patienten [n]	Lok. PFI [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Histologie</b>						
Klarzelliges NZK	215	21,3	14,9-27,7	64,8	47,3	22,8
Nicht-klarzelliges NZK	33	7,4	9,0-37,8	60,6	41,2	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,94					
<b>pT-Stadium</b>						
pT1	55	16,8	11,0-22,5	61,1	30,3	Nicht ermittelbar
pT2	37	41,1	23,8-58,5	70,0	57,2	Nicht ermittelbar
pT3	105	20,4	12,3-28,6	59,3	43,9	20,3
pT4	2	3,6	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,281					
<b>Histologisches Grading</b>						
G1/G2	109	24,9	17,7-32,0	72,3	49,7	25,1
G3	77	13,0	6,7-19,3	50,7	36,5	8,2
p-Wert (Log-Rank)	0,015					
<b>Nodalstatus</b>						
N0	75	17,0	10,3-23,7	54,6	35,3	11,5
N1/N2	30	10,9	0,0-22,0	45,4	28,0	7,0
p-Wert (Log-Rank)	0,664					

Abbildung 22: Lokales PFI in Abhängigkeit des Primärtumors; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

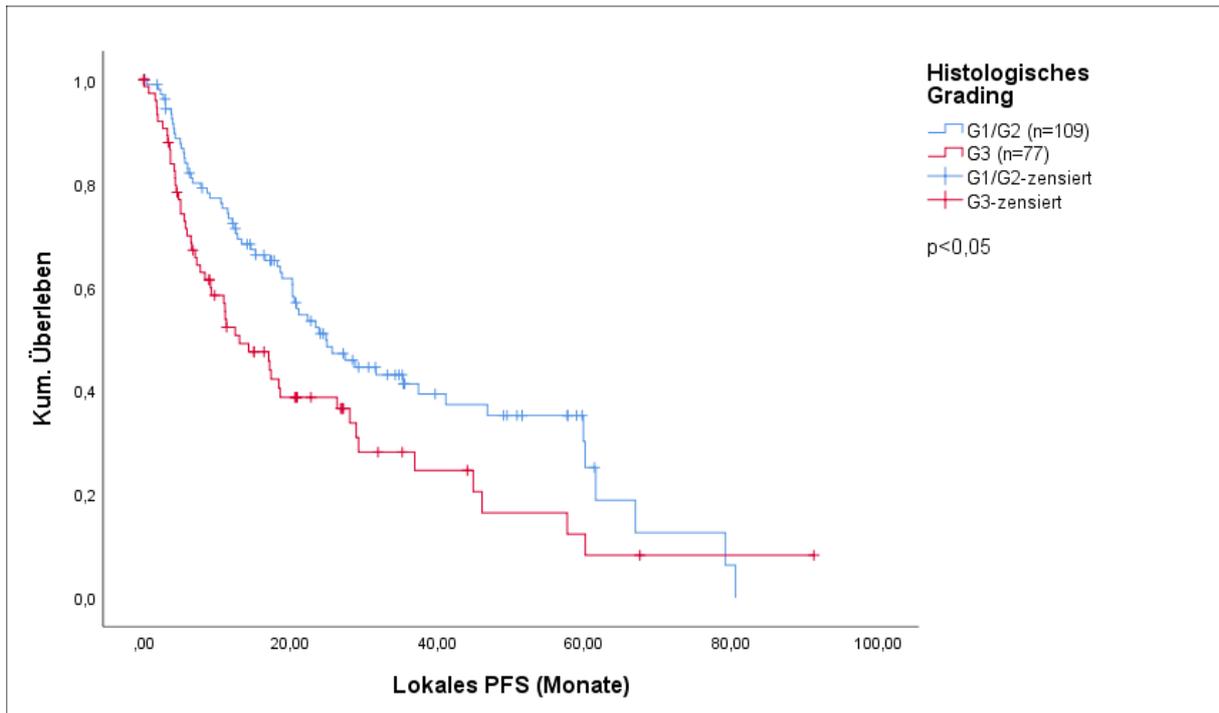


Abbildung 23: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings (Fallbezogen)

### 3.6.3 Lokales PFI in Abhängigkeit der Metastasen

#### 3.6.3.1 Primäre Metastasierung

Patienten, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung vorlag, hatten ein signifikant kürzeres ( $p < 0,05$ ) lokales PFI als jene ohne primäre Metastasierung. So lag das mediane lokale PFI für Patienten mit primärer Metastasierung bei 11,2 Monaten (95%-KI 7,2-15,0) und für Patienten ohne primäre Metastasierung bei 29,6 Monaten (95%-KI 21,5-37,6).

#### 3.6.3.2 Anzahl der Metastasenlokalisationen

Ebenso hatte die Anzahl der Metastasenlokalisationen einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf die Dauer des lokalen PFI. So hatten Patienten mit 1 oder 2 Metastasenlokalisationen ein signifikant längeres lokales PFI (medianes lokales PFI 43,9 Monate; [95%-KI 23,7-64,0]) als jene mit  $\geq 3$  Metastasenlokalisationen (medianes lokales PFI 17,4 Monate; [95%-KI 23,7-64,0]).

#### 3.6.3.3 Metastasenlokalisationen

Das kürzeste lokale PFI hatten, analog zum OS, Patienten mit zerebralen Metastasen (medianes lokales PFI 13,6 Monate; [95%-KI 8,9-18,3]), gefolgt von jenen mit Metastasen in der Leber (medianes lokales PFI 15,2 Monate; [95%-KI 8,3-22,1]), jenen mit pulmonalen Metastasen (medianes lokales PFI 17,3 Monate; [95%-KI 13,0-21,6]) und Patienten mit Lymphknoten-Befall (medianes lokales PFI 18,2 Monate; [95%-KI 13,3-23,0]). Das längste lokale PFI hatten mit 18,6 Monaten (95%-KI 13,9-23,2) Patienten mit ossären Metastasen.

#### 3.6.3.4 Bestrahlte Metastasenlokalisationen

Auch die Lokalisation der bestrahlten Metastasen hatte einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf das lokale PFI. Das längste mediane lokale PFI hatten Patienten, bei denen Metastasen im Körper bestrahlt wurden (medianes lokales PFI 46,8 Monate; [95%-KI 26,6-67,0]), gefolgt von jenen mit Bestrahlung von spinalen Metastasen (medianes lokales PFI 20,1 Monate; [95%-KI 12,6-27,5]) und jenen mit Bestrahlung von cranialen Metastasen (medianes lokales PFI 12,8 Monate; [95%-KI 9,8-15,7]). Innerhalb der Gruppe der Körpermetastasen hatte die Lokalisation keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,218$ ) auf die Dauer des lokalen PFI, wobei Patienten innerhalb dieser Gruppe, bei denen die Niere bestrahlt wurde, das längste lokale PFI aufwiesen.

Variable	Patienten [n]	Lok. PFI [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Primäre Metastasierung</b>						
Ja	108	11,2	7,2-15,0	45,1	31,4	9,1
Nein	181	29,6	21,5-37,6	78,7	57,8	28,9
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Anzahl Metastasenlokalisation</b>						
1	50	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar	80,5	69,4	Nicht ermittelbar
2	66	36,9	11,2-62,6	73,2	50,5	22,1
3	86	20,0	11,2-28,8	61,9	41,0	23,1
4	91	22,3	15,2-29,4	67,2	46,2	15,1
5	49	9,0	4,7-13,2	38,8	25,3	3,2
6	19	13,	6,8-20,3	60,2	16,0	8,0
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
1-2	116	43,9	23,7-64,0	77,5	59,8	29,4
≥ 3	245	17,4	13,0-21,7	60,2	39,7	17,6
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
1-3	202	28,6	19,1-38,1	71,2	52,0	27,6
≥4	159	17,3	13,0-21,6	57,8	38,0	12,3
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Metastasenlokalisation</b>						
<b>Cranial</b>						
Ja	182	13,6	8,9-18,3	54,4	34,0	12,0
Nein	179	31,6	20,0-43,2	77,6	59,0	30,3
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Hepatisch</b>						
Ja	83	15,2	8,3-22,1	59,1	32,2	10,8
Nein	279	24,4	18,4-30,5	67,4	49,6	23,5
p-Wert (Log-Rank)	0,002					
<b>Nodal</b>						
Ja	156	18,2	13,3-23,0	60,3	40,1	15,3
Nein	205	24,4	18,6-30,3	68,3	49,8	27,7
p-Wert (Log-Rank)	0,006					
<b>Ossär</b>						
Ja	196	18,6	13,9-23,2	63,4	43,1	16,0
Nein	165	23,5	17,1-29,8	68,0	48,5	28,4
p-Wert (Log-Rank)	0,038					
<b>Pulmonal</b>						
Ja	252	17,3	13,0-21,6	59,5	39,1	19,5
Nein	110	30,9	22,2-39,6	80,8	62,2	23,1
p-Wert (Log-Rank)	0,001					

<b>Bestrahlte Metastasenlokalisation</b>						
Cranial	131	12,8	9,8-15,7	52,2	28,8	17,0
Spinal	116	20,1	12,6-27,5	64,8	45,2	15,6
Körper	114	46,8	26,6-67,0	80,3	66,0	24,6
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
Ossär	22	50,3	28,1-72,6	76,6	54,3	0,0
Pulmonal	27	24,9	9,3-40,4	67,0	44,5	Nicht ermittelbar
Niere	47	46,8	24,3-69,3	82,1	66,7	18,2
Andere Körpermetastase	18	36,9	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar	68,8	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,218					

Abbildung 24: Lokales PFI in Abhängigkeit der Metastasen; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

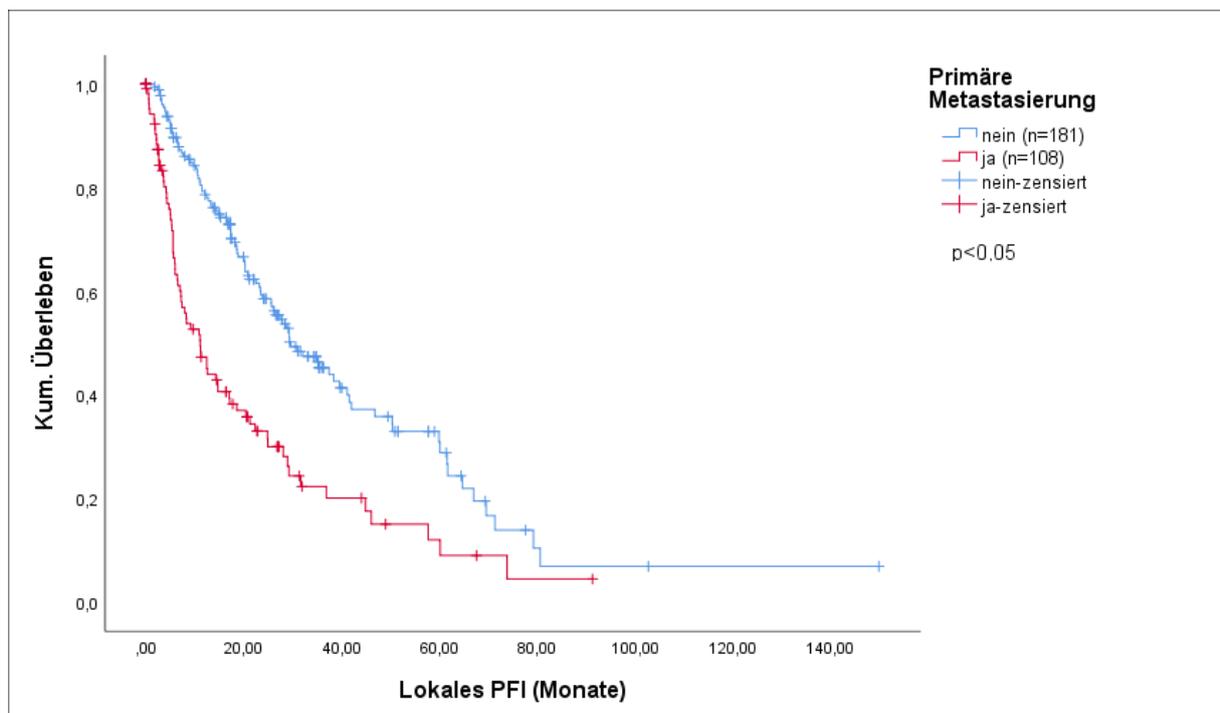


Abbildung 25: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der primären Metastasierung (Fallbezogen)

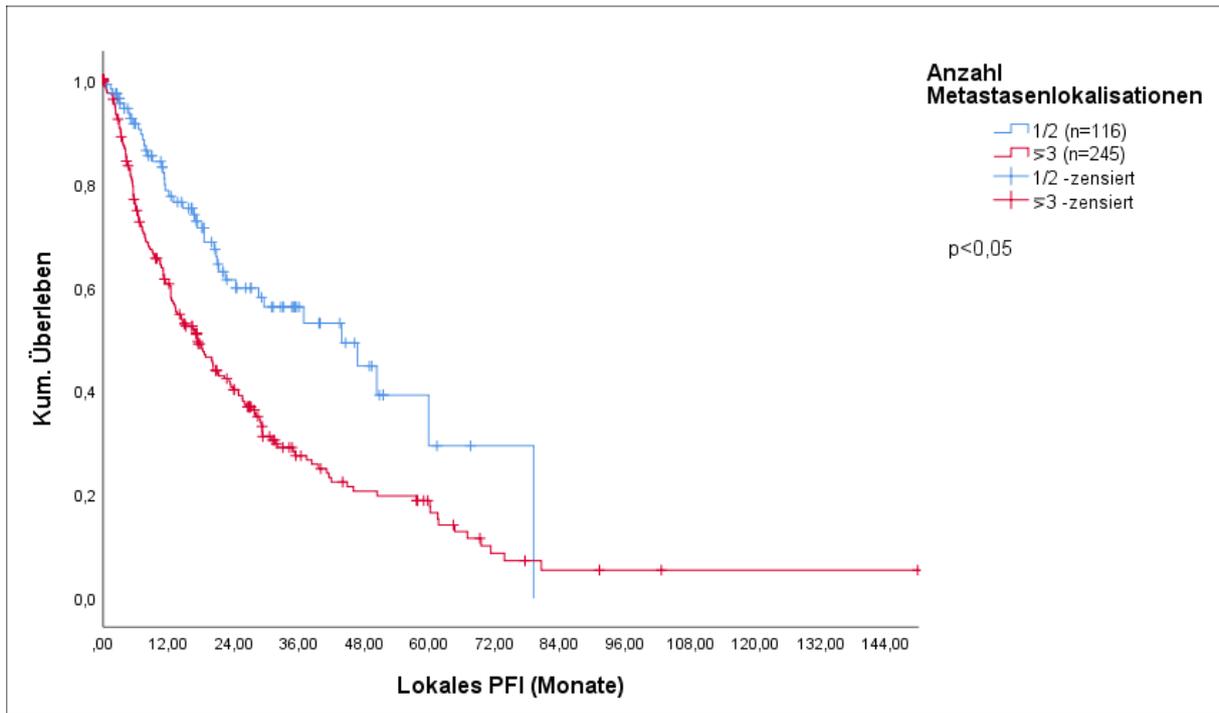


Abbildung 26: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 1 (Fallbezogen)

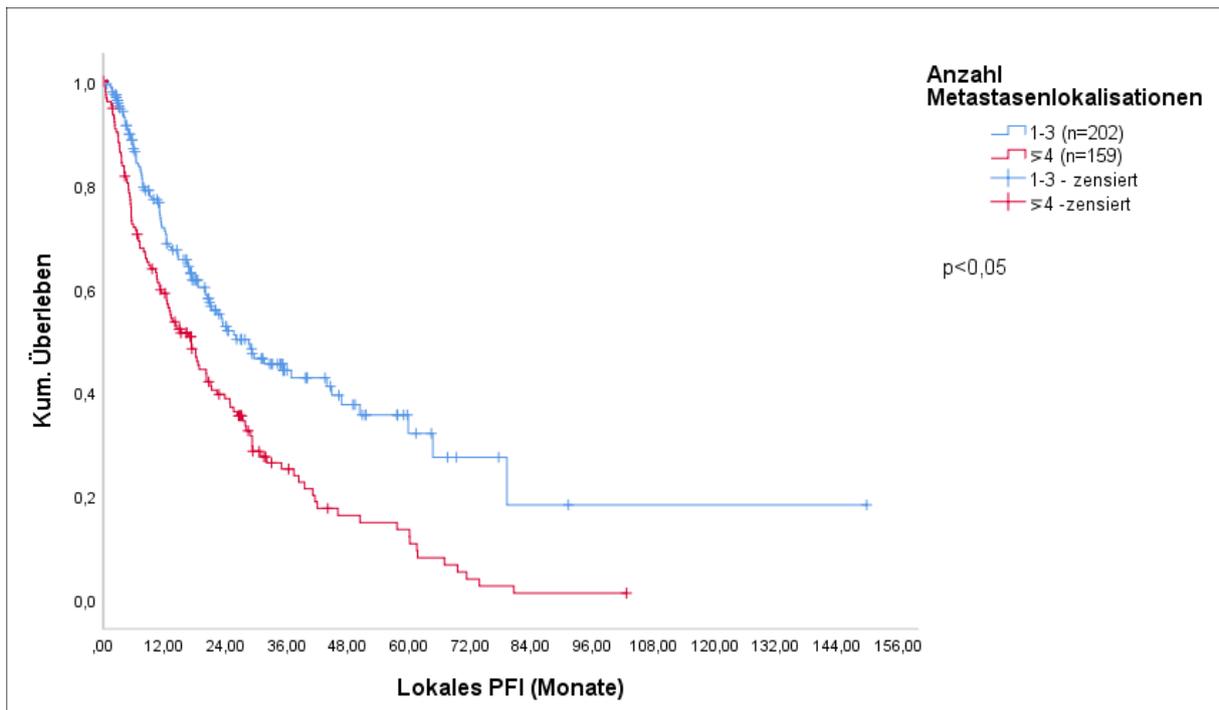


Abbildung 27: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 2 (Fallbezogen)

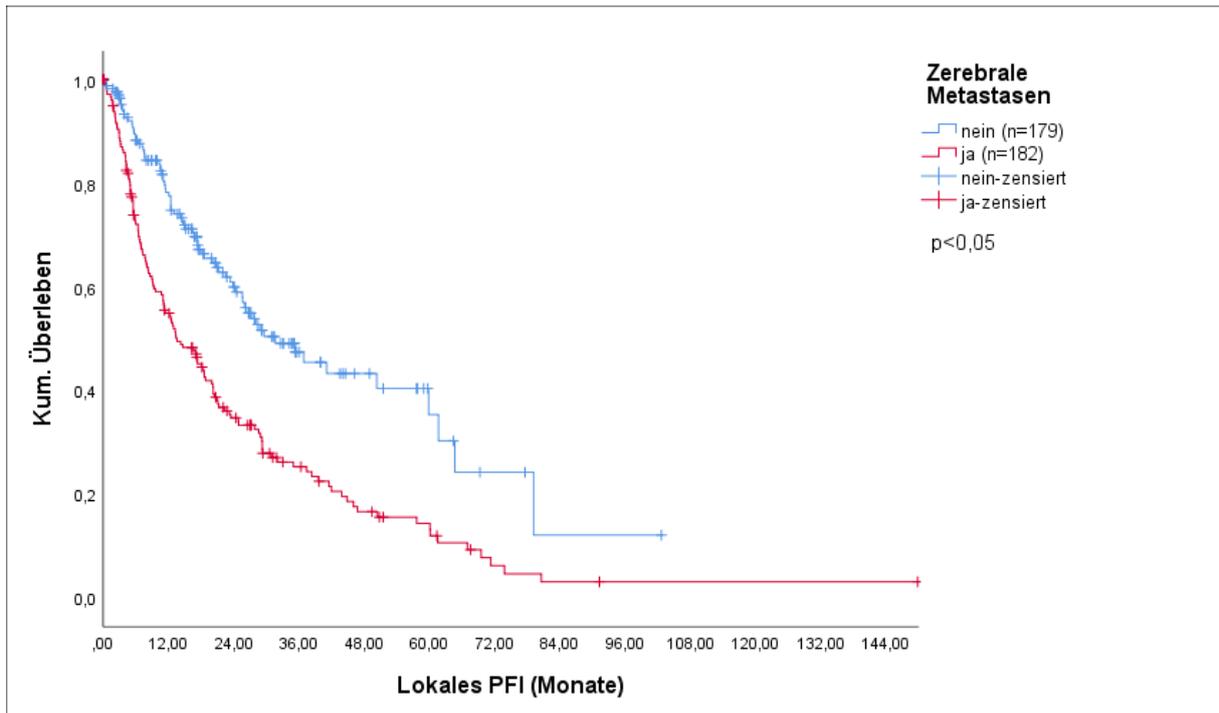


Abbildung 28: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 1 (Fallbezogen)

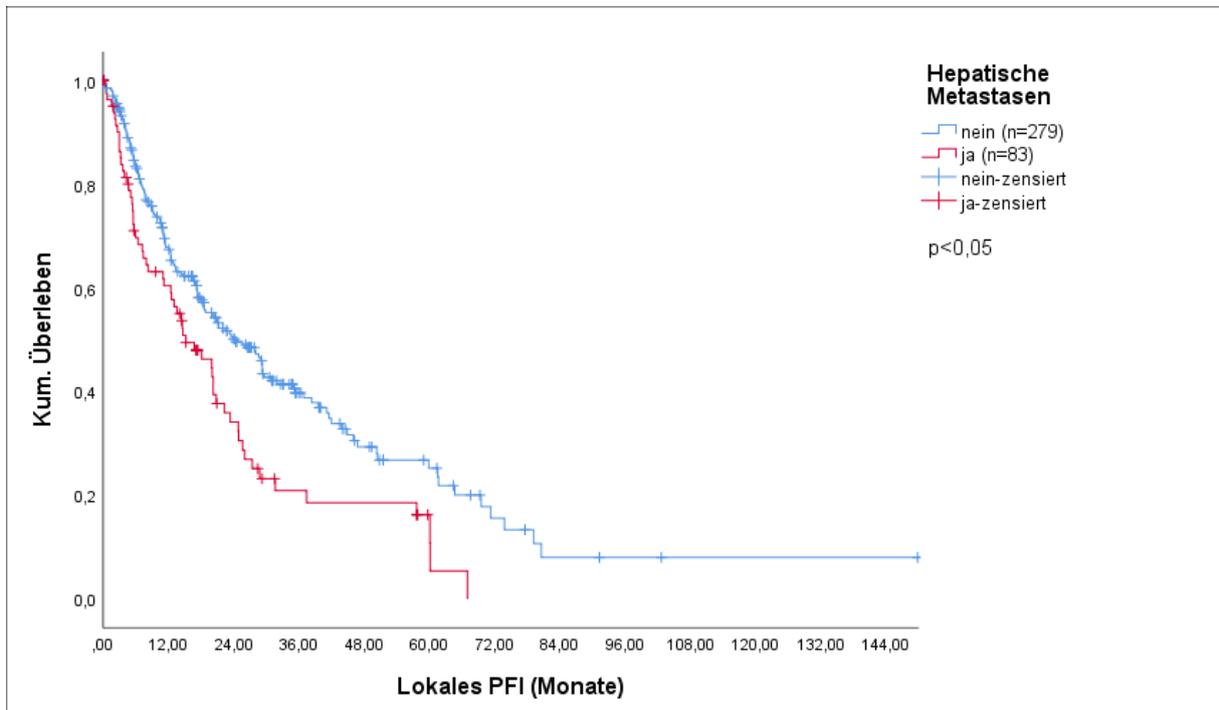


Abbildung 29: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 2 (Fallbezogen)

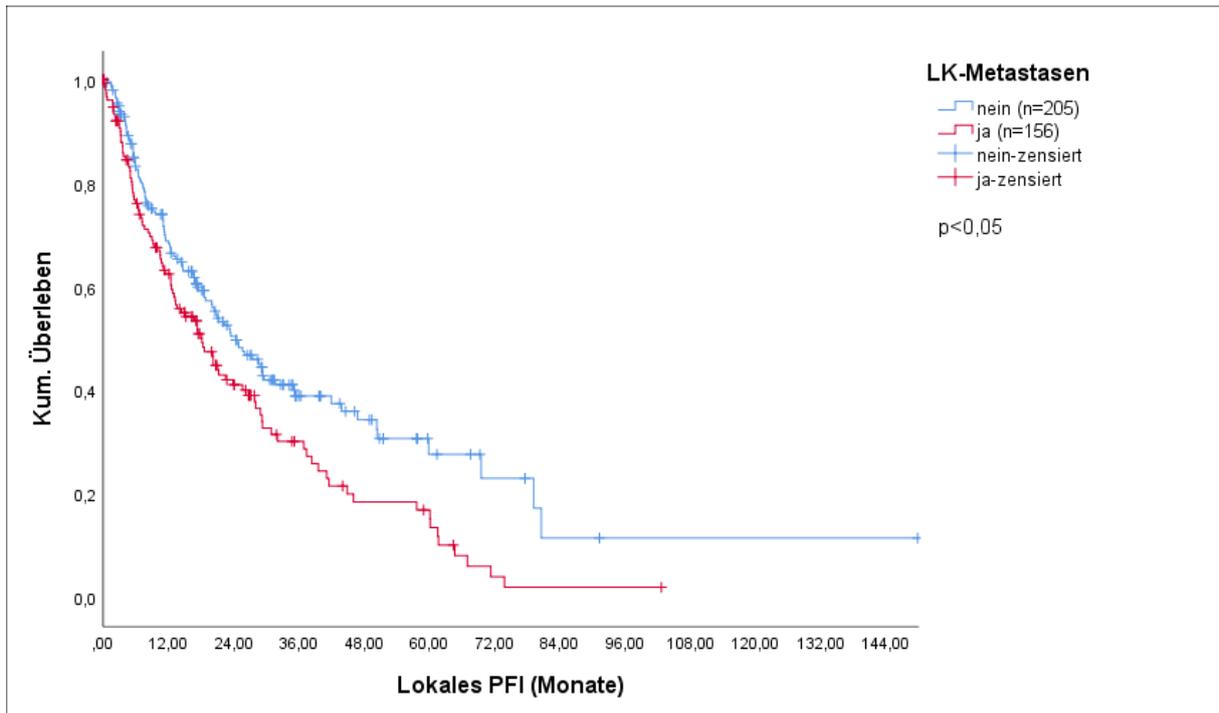


Abbildung 30: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisationen, Teil 3 (Fallbezogen)

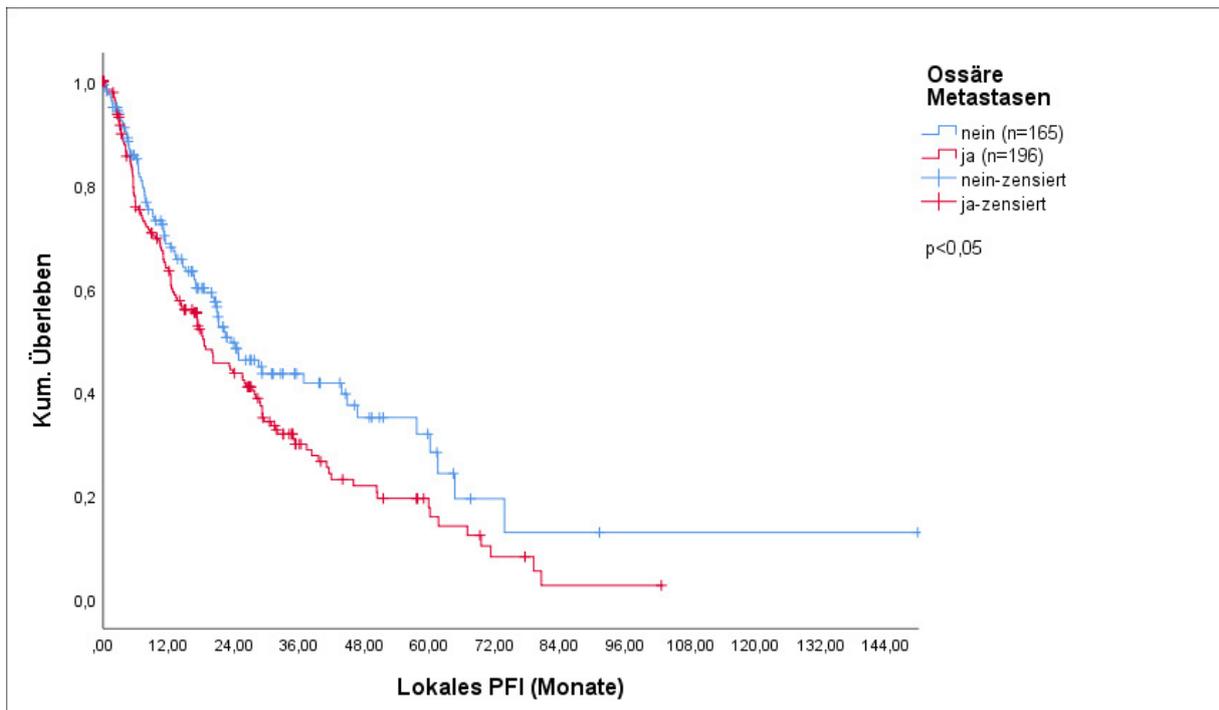


Abbildung 31: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 4 (Fallbezogen)

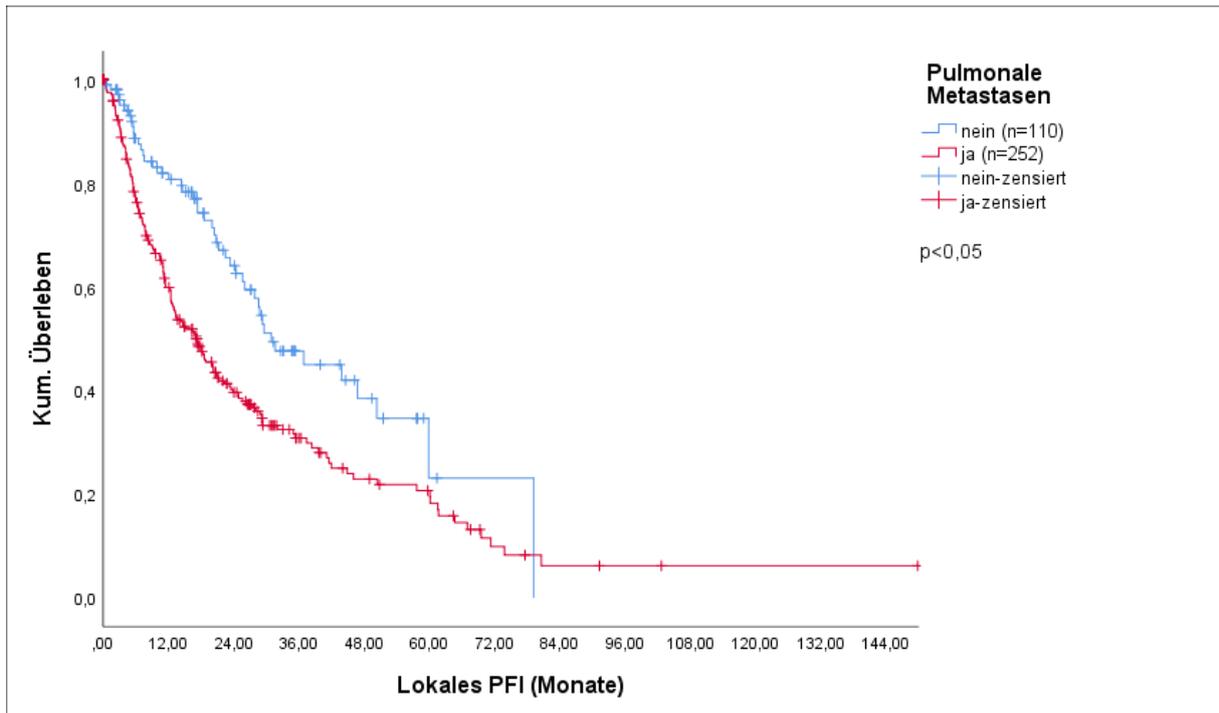


Abbildung 32: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 5 (Fallbezogen)

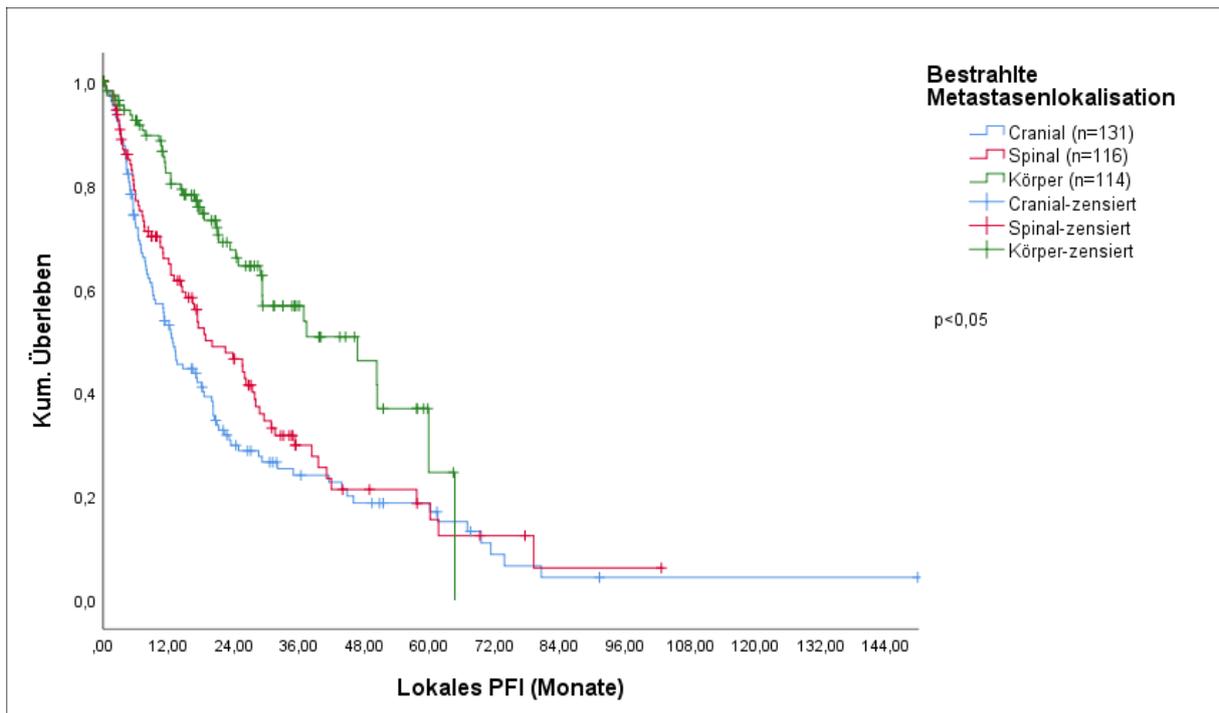


Abbildung 33: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der bestrahlten Metastasenlokalisierung (Fallbezogen)

### 3.6.1 Lokales PFI in Abhängigkeit der Therapie

#### 3.6.1.1 Nephrektomie

Bezüglich des lokalen PFIs zeigte sich ein signifikanter Vorteil ( $p < 0,05$ ) zugunsten von Patienten, bei denen eine partielle oder radikale Nephrektomie durchgeführt wurde (medianes lokales PFI 21,3 Monate; [95%-KI 16,9-25,6]), im Vergleich zu jener Patientengruppe, die nicht nephrektomiert waren (medianes lokales PFI 11,4 Monate; [95%-KI 3,5-19,3]).

#### 3.6.1.2 Konventionelle Radiatio

Ob Patienten zusätzlich zur CK-Therapie eine konventionelle Radiatio erhielten, hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,860$ ) auf die Dauer des lokalen progressionsfreien Intervalls.

#### 3.6.1.3 Systemtherapie

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben hatte der Erhalt einer Systemtherapie einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf die Dauer des lokalen PFI, überraschenderweise zugunsten der Patienten, die keine Systemtherapie erhielten. Deren medianes lokales PFI betrug 29,3 Monate (95%-KI 15,1-43,4), das der Patienten mit Systemtherapie lag bei 18,2 Monaten (14,1-22,2).

Ob Patienten eine subsequente Systemtherapie erhielten, hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss ( $p = 0,164$ ) auf die Dauer des lokalen progressionsfreien Überlebens. Es zeigte sich jedoch ein Trend zugunsten der Patienten mit subsequenter Therapie (medianes lokales PFI 20,0 Monate [95%-KI 13,1-26,8] vs. 18,4 Monate [95%-KI 12,8-24,0]).

Auch die Wahl des TKIs in der Erstlinientherapie bewirkte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,157$ ) die Dauer des lokalen PFIs betreffend. So betrug das mediane lokale PFI der Patienten, die mit Pazopanib in der Erstlinie behandelt wurden 24,9 Monate (95%-KI 17,6-32,2) gefolgt von Sunitinib mit einem medianen lokalen PFI von 18,1 Monaten (95%-KI 13,0-23,3). Das mediane lokale PFI für Sorafenib lag bei lediglich 10,3 Monaten (95%-KI 3,9-16,7 Monate).

#### 3.6.1.4 Beste lokale Ansprechrate

In Abhängigkeit vom besten lokalen Ansprechen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) in Bezug auf das lokale progressionsfreie Intervall der Patienten. So betrug das mediane lokale PFI von Patienten mit lokalem Ansprechen auf die CK-Therapie (CR/PR/MR) 30,9 Monate (95%-KI 24,1-37,7) und von jenen mit unverändertem Befund bzw. lokaler Progression 21,3 Monate (95%-KI 7,2-35,4). Auch bei differenzierter Betrachtung der Patienten mit lokalem Ansprechen zeigte sich ein

signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen jener Gruppe mit CR und jenen mit PR oder MR. Für Erstere betrug das mediane lokale PFI 44,9 Monate (95%-KI 36,2-53,5) und für Patienten mit PR bzw. MR als beste lokale Ansprechrate 23,2 Monate (95%-KI 18,5-28,0).

Variable	Patienten [n]	Lok. PFI [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Nephrektomie</b>						
Ja	325	21,3	16,9-25,6	66,6	46,8	21,8
Nein	15	11,4	3,5-19,3	40,4	Nicht ermittelbar	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,021					
<b>Konventionelle Radiatio</b>						
Ja	39	18,6	9,6-27,5	61,7	39,9	13,6
Nein	119	29,3	15,1-43,4	72,3	54,8	22,0
p-Wert (Log-Rank)	0,860					
<b>Systemtherapie</b>						
Ja	240	18,2	14,1-22,2	61,4	41,0	18,8
Nein	119	29,3	15,1-43,4	72,3	54,8	22,0
p-Wert (Log-Rank)	0,010					
<b>Subsequente Systemtherapie</b>						
Ja	85	20,0	13,1-26,8	58,4	39,7	13,1
Nein	143	18,4	12,8-24,0	61,4	41,4	22,4
p-Wert (Log-Rank)	0,164					
<b>Häufigste TKIs</b>						
Sunitinib	127	18,1	13,0-23,3	61,5	40,1	20,7
Pazopanib	25	24,9	17,6-32,2	Nicht ermittelbar	54,8	Nicht ermittelbar
Sorafenib	14	10,3	3,9-16,7	33,0	Nicht ermittelbar	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,157					
<b>Bestes lokales Ansprechen</b>						
CR	111	44,9	36,2-53,5	83,3	68,7	39,4
PR	68	26,3	20,0-32,6	71,7	49,3	16,5
MR	28	18,6	12,0-25,2	70,0	23,7	Nicht ermittelbar
NC	40	26,0	6,7-45,3	66,6	47,0	0,0
PD	2	4,9	Nicht ermittelbar	0,0	0,0	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>CR/PR/MR</b>						
CR/PR/MR	207	30,9	24,1-37,7	80,1	58,2	28,6
<b>NC/PD</b>						
NC/PD	42	21,3	7,2-35,4	65,8	44,2	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,044					

CR	111	44,9	36,2-53,5	83,3	68,7	39,4
PR/MR	96	23,2	18,5-28,0	72,7	44,1	14,5
p-Wert (Log-Rank)	0,000					

Tabelle 23: Lokales PFI in Abhängigkeit der Therapie; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

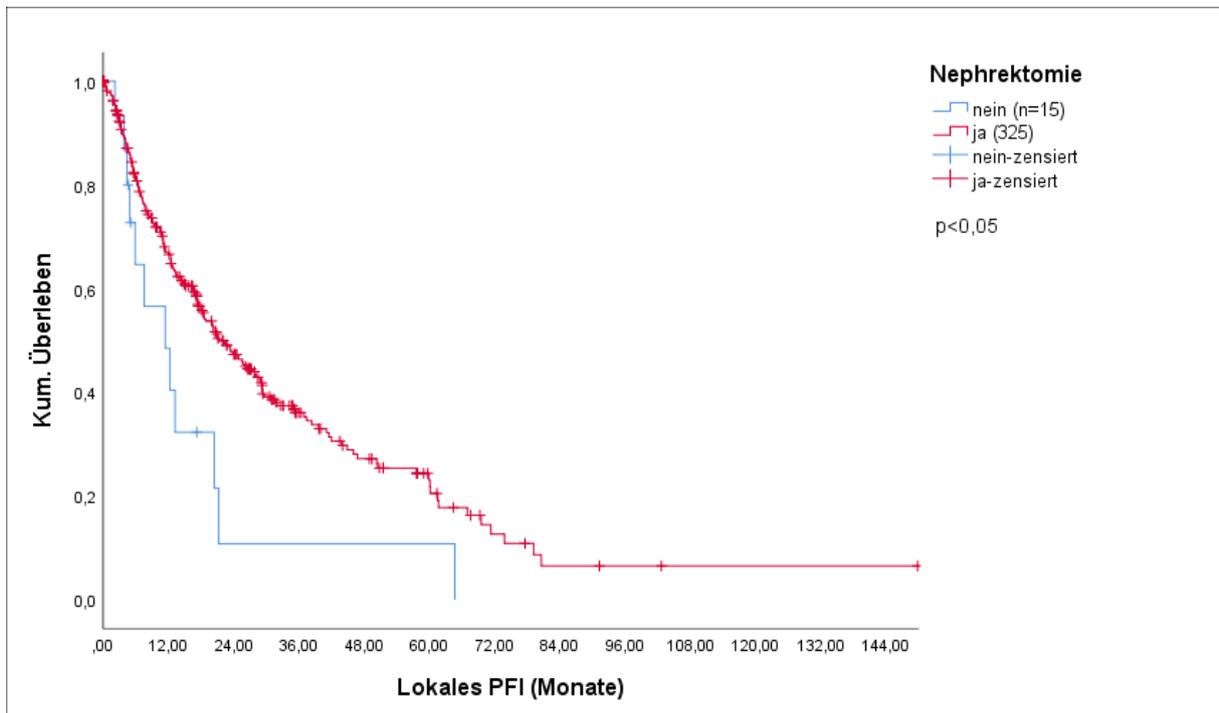


Tabelle 24: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Nephrektomie (Fallbezogen)

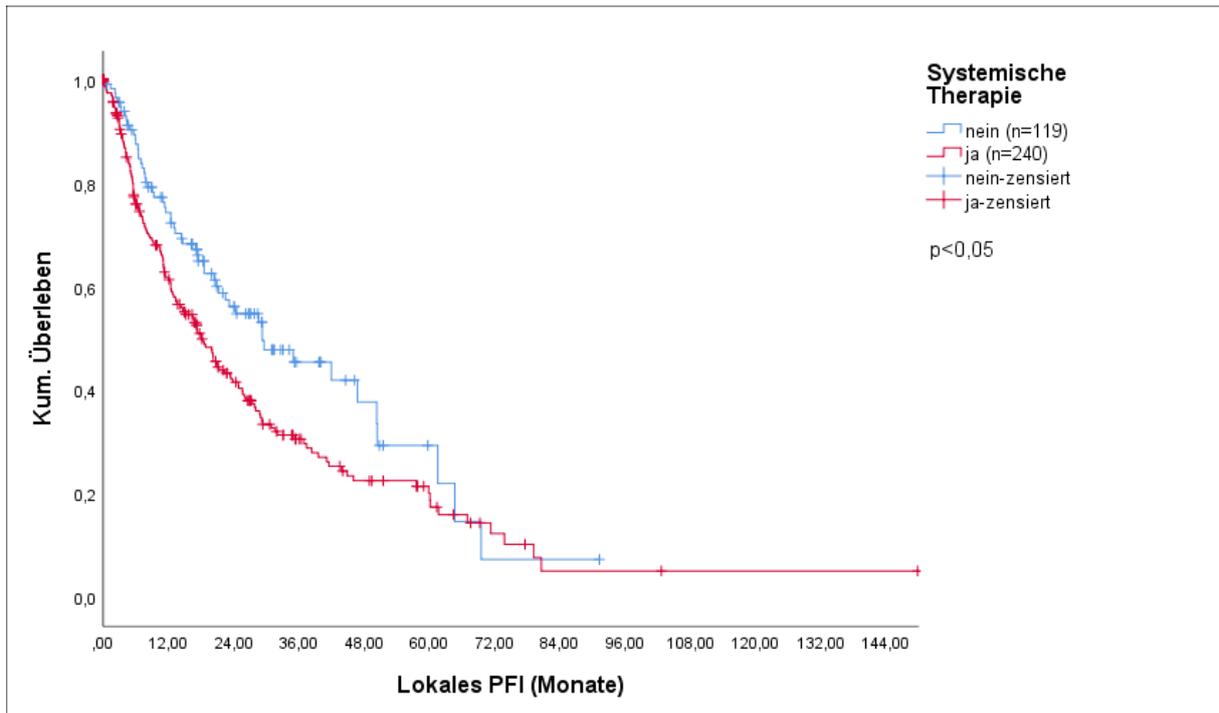


Tabelle 25: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Systemtherapie (Fallbezogen)

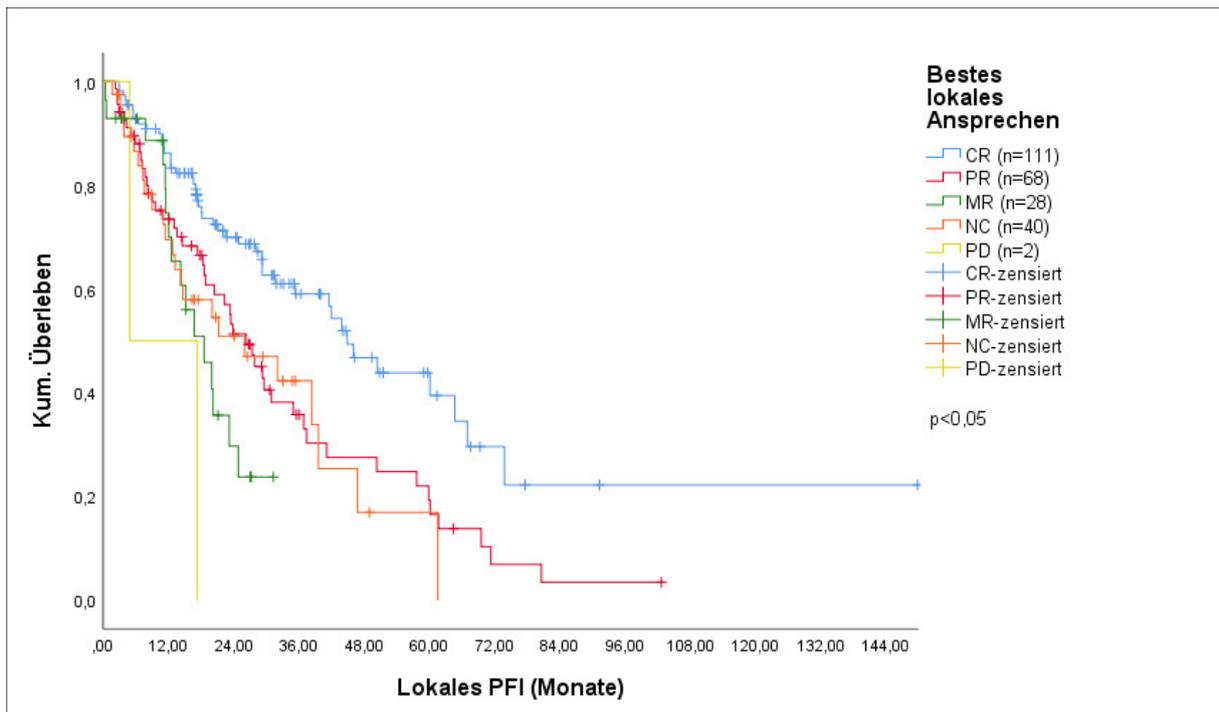


Abbildung 34: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 1 (Fallbezogen)

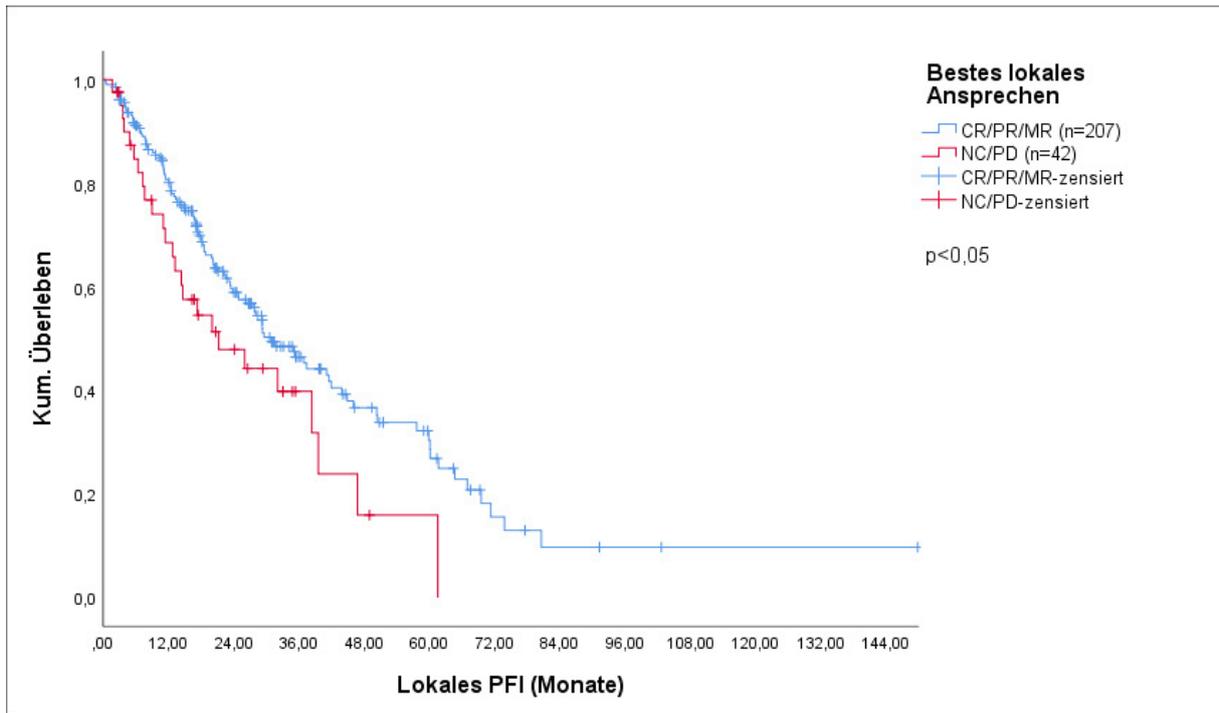


Abbildung 35: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 2 (Fallbezogen)

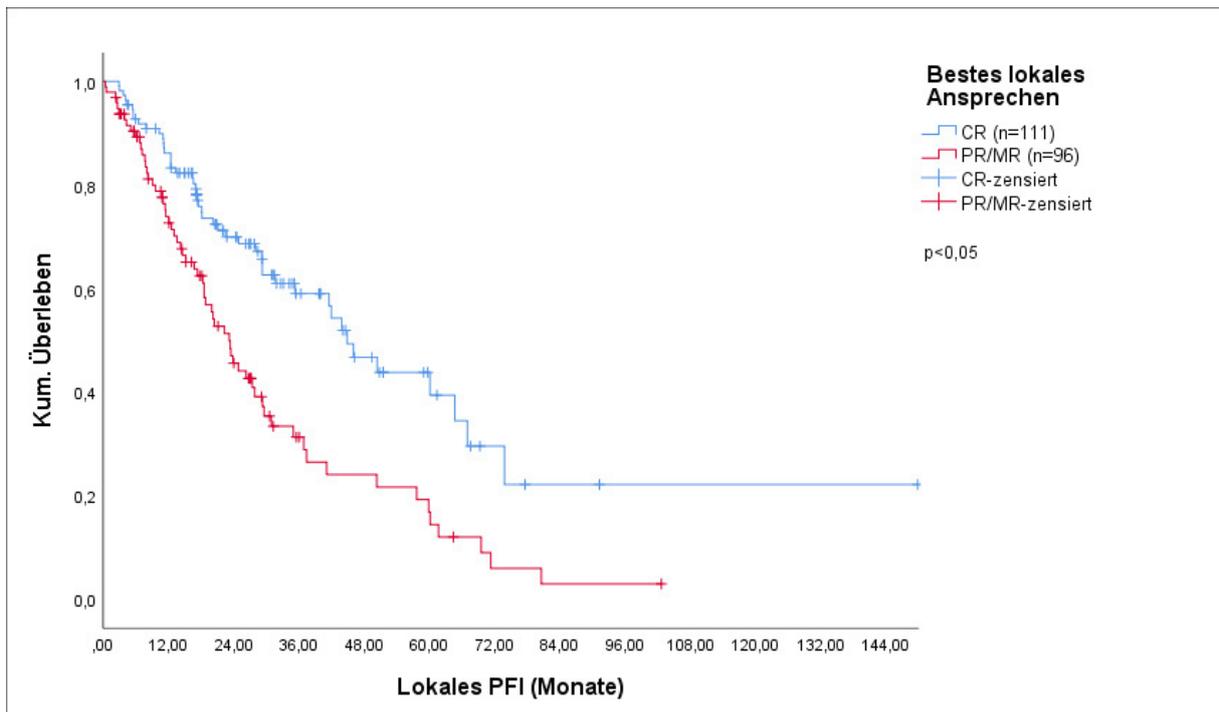


Abbildung 36: Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 3 (Fallbezogen)

### 3.7 Systemisches progressionsfreies Überleben (Systemisches Progression Free Survival/PFS)

Die folgenden Berechnungen erfolgten fallbezogen.

Zur Berechnung des systemischen progressionsfreien Überlebens (Systemisches Progression Free Survival/PFS) wurde der Zeitraum vom Beginn der CK-Radiochirurgie bis zur systemischen Progression bzw. bis zum Tod des Patienten bei fehlendem systemischem Progress herangezogen.

Das mediane systemische progressionsfreie Überleben für das Gesamtkollektiv lag bei 7,7 Monaten (95%-KI 6,1-9,3). Nach 1 Jahr zeigten sich 36,0% der Patienten ohne systemische Progression, nach 2 Jahren 17,7% und nach 5 Jahren lediglich 3,0%.

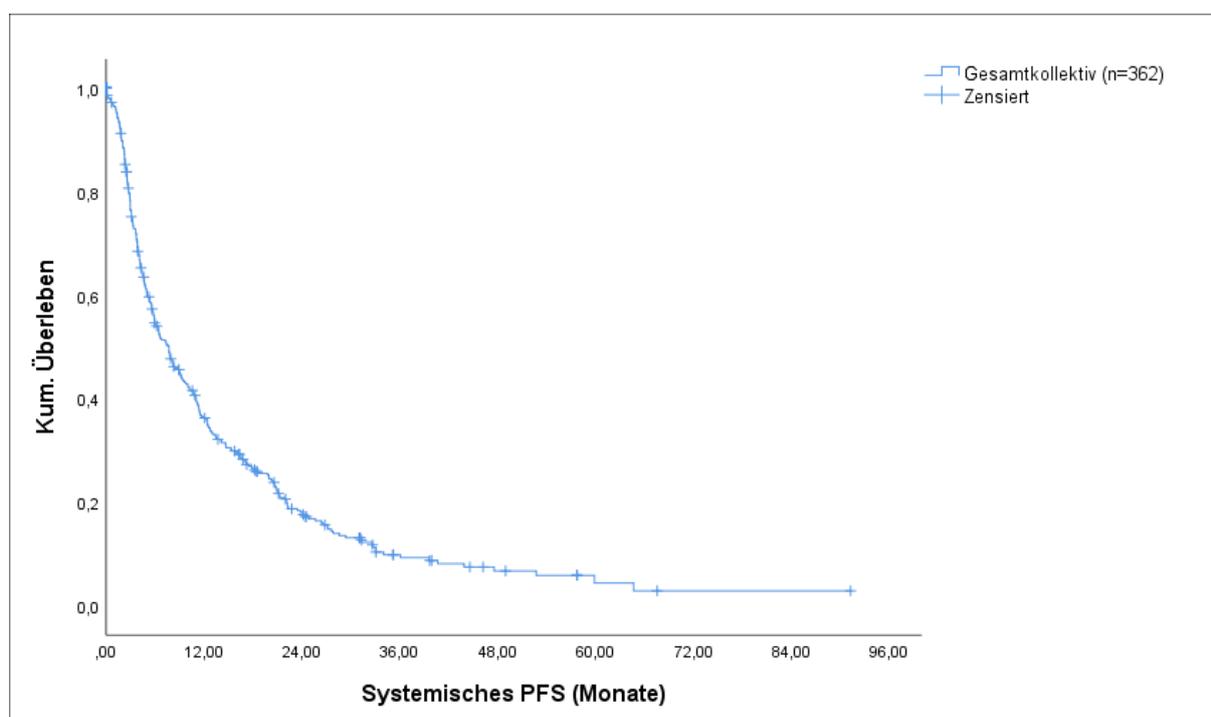


Abbildung 37: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv (Fallbezogen)

### 3.7.1 Systemisches PFS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

#### 3.7.1.1 Alter

Das Alter der Patienten hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss ( $p=0,519$ ) auf die Dauer des systemischen progressionsfreien Überlebens. Interessanterweise zeigte sich ein Trend zugunsten der älteren Patienten.

#### 3.7.1.2 Geschlecht

Auch das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,340$ ) auf die Dauer des systemischen PFS.

Variable	Patienten [n]	Syst. PFS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Alter</b>						
0-48 Jahre	100	6,0	2,8-8,1	32,1	18,0	Nicht ermittelbar
>48-56 Jahre	88	7,8	5,2-10,5	30,1	15,1	2,3
>56-64,25 Jahre	81	5,3	3,5-7,2	32,1	15,0	0,0
>64,25	89	11,3	7,6-15,0	45,9	15,5	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,519					
<b>Geschlecht</b>						
m	263	7,6	6,1-9,0	33,5	15,3	2,1
w	99	8,4	5,5-11,3	39,4	23,4	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,340					

*Tabelle 26: Systemisches PFS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)*

## 3.7.2 Systemisches PFS in Abhängigkeit des Primärtumors

### 3.7.2.1 Histologie

Zwischen Patienten mit klarzelligem und nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,307$ ) die Dauer des systemischen PFS betreffend.

### 3.7.2.2 pT-Stadium

Auch das pT-Stadium hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,430$ ) auf die Dauer des systemischen progressionsfreien Überlebens.

### 3.7.2.3 Histologisches Grading

Das histologische Grading hingegen hatte einen signifikanten Einfluss ( $p<0,05$ ) auf das systemische PFS zugunsten der Patienten mit einem G1- bzw. G2-Tumor (medianes systemisches PFS 8,2 Monate; [95%-KI 4,9-11,4]). Für Patienten mit einem schlecht differenzierten (G3) Nierenzellkarzinom lag das mediane systemische PFS bei lediglich 4,4 Monaten (95%-KI 3,4-5,5).

### 3.7.2.4 Lymphknotenstatus

Der regionäre Lymphknotenstatus hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,422$ ) auf das systemische PFS.

Variable	Patienten [n]	Syst. PFS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Histologie</b>						
Klarzelliges NZK	216	6,8	5,3-8,3	32,0	16,5	0,0
Nicht-klarzelliges NZK	33	5,7	1,1-10,3	32,0	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,307					
<b>pT-Stadium</b>						
pT1	55	7,8	3,9-11,6	30,9	12,2	Nicht ermittelbar
pT2	37	7,7	5,0-10,3	Nicht ermittelbar	21,0	Nicht ermittelbar
pT3	106	5,3	3,8-6,9	30,1	14,1	2,2
pT4	2	3,6	Nicht ermittelbar	0,0	0,0	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,430					
<b>Histologisches Grading</b>						
G1/G2	109	8,2	4,3-6,8	35,8	17,3	0,0
G3	78	4,4	3,4-5,5	17,8	8,5	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,013					
<b>Nodalstatus</b>						
N0	75	6,0	4,3-7,7	25,6	10,2	Nicht ermittelbar
N1/N2	30	4,5	3,0-6,0	24,2	4,0	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,422					

Tabelle 27: Systemisches PFS in Abhängigkeit des Primärtumors; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

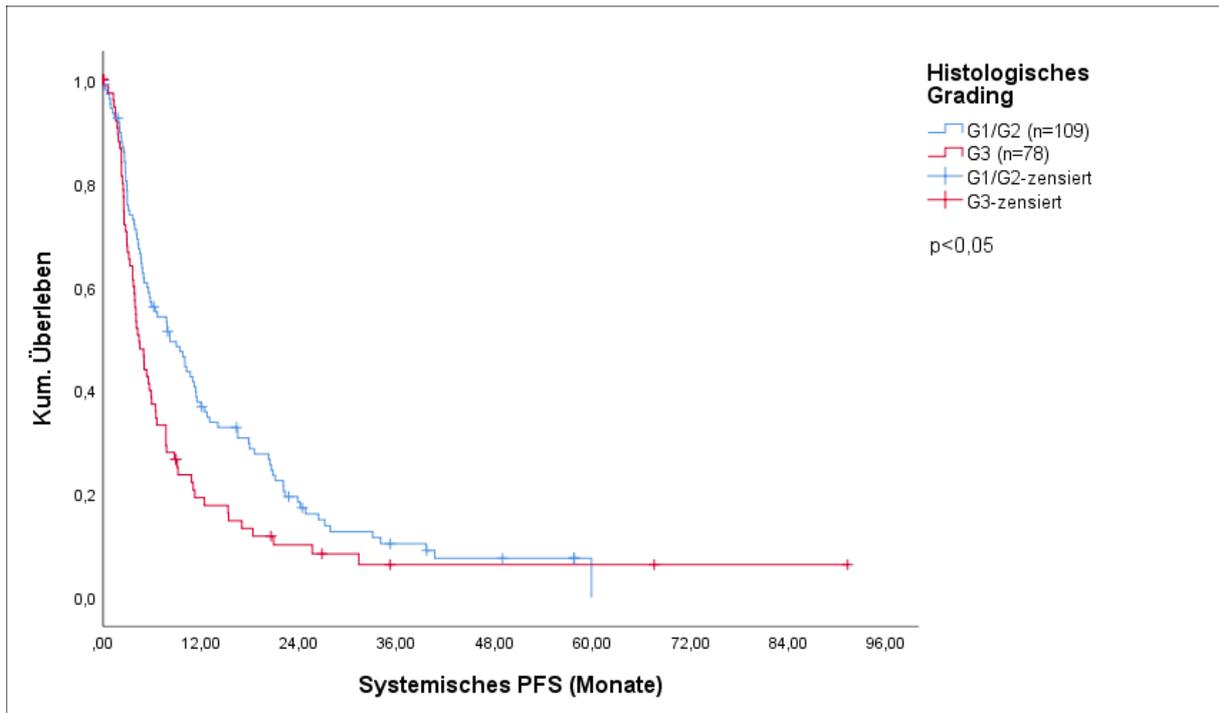


Abbildung 38: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings (Fallbezogen)

### 3.7.3 Systemisches PFS in Abhängigkeit der Metastasen

#### 3.7.3.1 Primäre Metastasierung

Das Vorliegen einer primären Metastasierung hatte einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf die Dauer des systemischen PFS zugunsten jener Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht metastasiert waren (medianes systemisches PFS 8,9 Monate; [95%-KI 6,8-11,1]). Für Patienten mit primärer Metastasierung lag das mediane systemische PFS bei 4,0 Monaten (95%-KI 2,8-5,2).

#### 3.7.3.2 Anzahl der Metastasenlokalisationen

Auch die Anzahl der Metastasenlokalisationen spielte eine statistisch signifikante Rolle ( $p < 0,05$ ) die Dauer des systemischen progressionfreien Überlebens betreffend. So zeigte sich bereits zwischen Patienten mit lediglich einer Metastasenlokalisation (medianes systemisches PFS 24,4 Monate; [95%-KI 17,1-31,8]) und jenen mit  $\geq 2$  Metastasenlokalisationen (medianes systemisches PFS 6,0 Monate; [95%-KI 4,8-7,3]) ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ).

#### 3.7.3.3 Metastasenlokalisationen

Auch das PFS betreffend zeigten Patienten, bei denen ein metastatischer Befall des jeweiligen Organsystems vorlag, eine signifikant kürzere ( $p < 0,05$ ) Dauer als jene ohne Metastasen. So wiesen Patienten mit zerebralen bzw. LK-Metastasen mit einer Dauer von 5 Monaten (95%-KI 4,0-6,0 bzw. 3,9-6,2) das kürzeste PFS auf, gefolgt von jenen mit ossären Metastasen (medianes systemisches PFS 5,9 Monate; [95%-KI 4,6-7,2]) und metastatischem Befall der Leber (medianes lokales PFI 9,1 Monate; [95%-KI 7,2-11,0]). Das längste mediane PFS hatten Patienten mit pulmonalen Metastasen (12,6 Monate; [95%-KI 5,9-19,3]).

#### 3.7.3.4 Bestrahlte Metastasenlokalisationen

Ebenso hatte die Lokalisation der bestrahlten Metastase einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf die Dauer des systemischen PFS. Das längste systemische PFS hatten Patienten, bei denen Körpermetastasen bestrahlt wurden mit einer medianen Dauer von 12,0 Monaten (95%-KI 8,6-15,4), gefolgt von jenen mit einer Bestrahlung von spinalen (medianes systemisches PFS 5,7 Monate; [95%-KI 4,1-7,2]) und cranialen (medianes systemisches PFS 5,6 Monate; [95%-KI 4,3-6,8]) Metastasen. Innerhalb der Gruppe der Körpermetastasen hatte die Lokalisation keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,228$ ) auf die Dauer des systemischen PFS, wobei Patienten innerhalb dieser Gruppe, bei denen die Niere bestrahlt wurde, das längste systemische progressionsfreie Überleben hatten.

Variable	Patienten [n]	Syst. PFS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Primäre Metastasierung</b>						
Ja	109	4,0	2,8-5,2	22,4	8,1	Nicht ermittelbar
Nein	181	8,9	6,8-11,1	39,5	19,1	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,02					
<b>Anzahl Metastasenlokalisierung</b>						
1	50	24,4	17,1-31,8	71,1	51,1	Nicht ermittelbar
2	67	11,4	7,4-15,4	46,4	27,5	5,9
3	86	7,8	4,8-10,8	34,2	11,3	4,1
4	91	5,0	3,1-7,0	23,8	8,3	0,0
5	49	3,8	2,7-5,0	10,2	4,1	0,0
6	19	5,4	2,9-8,0	11,6	0,0	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Metastasenlokalisierung</b>						
1	50	24,4	17,1-31,8	71,1	51,1	Nicht ermittelbar
≥ 2	312	6,0	4,8-7,3	29,3	12,6	2,1
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Metastasenlokalisierung</b>						
1/2	117	20,0	12,8-27,2	58,0	39,1	7,8
≥ 3	245	5,7	4,7-6,7	25,9	8,7	1,3
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Metastasenlokalisierung</b>						
Max. 3	203	12,0	10,3-13,7	48,0	26,6	6,2
≥ 4	159	4,3	3,5-5,1	19,5	6,7	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Metastasenlokalisierung</b>						
<b>Cranial</b>						
Ja	183	5,0	4,0-6,0	28,3	10,0	Nicht ermittelbar
Nein	179	11,0	8,4-13,6	42,3	25,8	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Hepatisch</b>						
Ja	83	4,3	2,9-5,8	18,2	5,2	0
Nein	279	9,1	7,2-11,0	41,0	21,2	2,9
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Nodal</b>						
Ja	156	5,0	3,9-6,2	23,2	8,7	0,0
Nein	206	11,0	8,0-14,0	44,5	24,1	7,2
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Ossär</b>						
Ja	196	5,9	4,6-7,2	27,0	11,0	0,0
Nein	166	11,3	8,0-14,6	46,7	25,4	6,8
p-Wert (Log-Rank)	0,000					

<b>Pulmonal</b>						
Ja	252	6,0	4,4-7,6	28,5	10,9	2,0
Nein	110	12,6	5,9-19,3	51,4	33,8	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Bestrahlte Metastasenlokalisierung</b>						
Cranial	132	5,6	4,3-6,8	31,3	10,7	Nicht ermittelbar
Spinal	116	5,7	4,1-7,2	27,8	11,2	Nicht ermittelbar
Körper	114	12,0	8,6-15,4	48,1	30,7	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
Ossär	22	8,0	3,1-12,9	39,2	24,5	0,0
Pulmonal	27	11,3	6,1-16,5	33,7	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar
Niere	47	19,8	7,2-32,5	53,6	40,0	0,0
Andere Körpermetastase	18	14,6	1,9-27,3	47,1	17,6	Nicht ermittelbar
p-Wert (Log-Rank)	0,228					

*Tabella 28: Systemisches PFS in Abhängigkeit der Metastasen; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)*

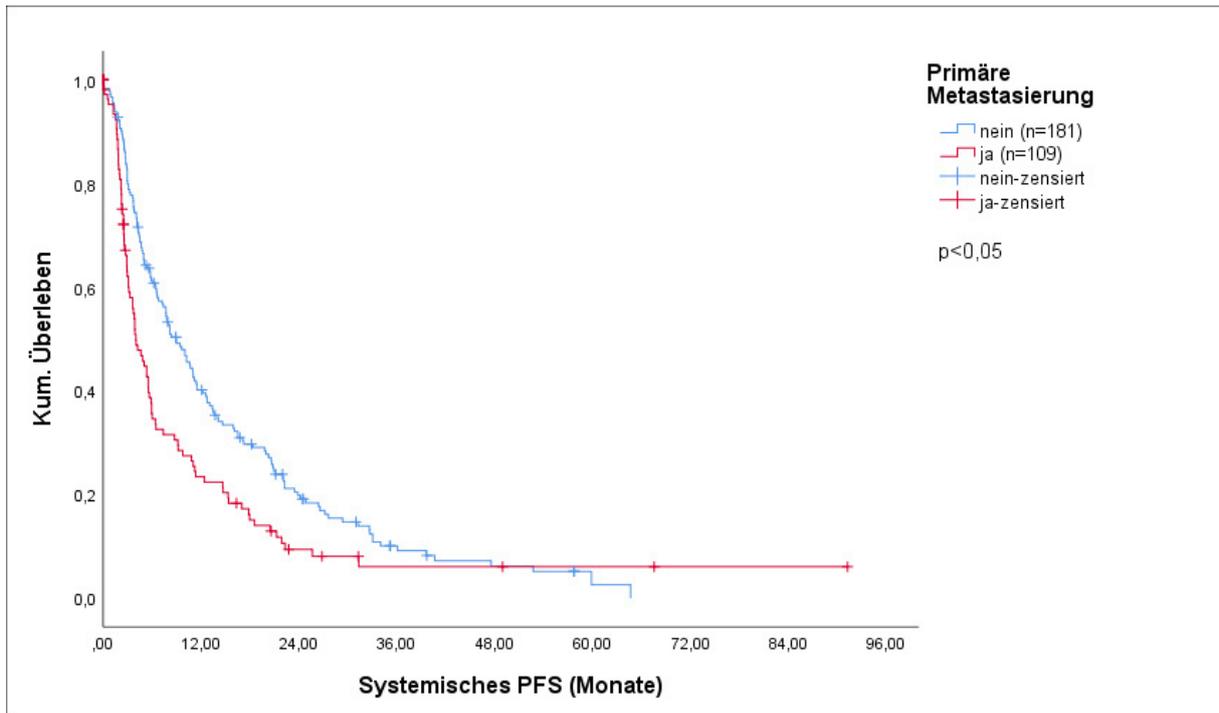


Abbildung 39: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der primären Metastasierung (Fallbezogen)

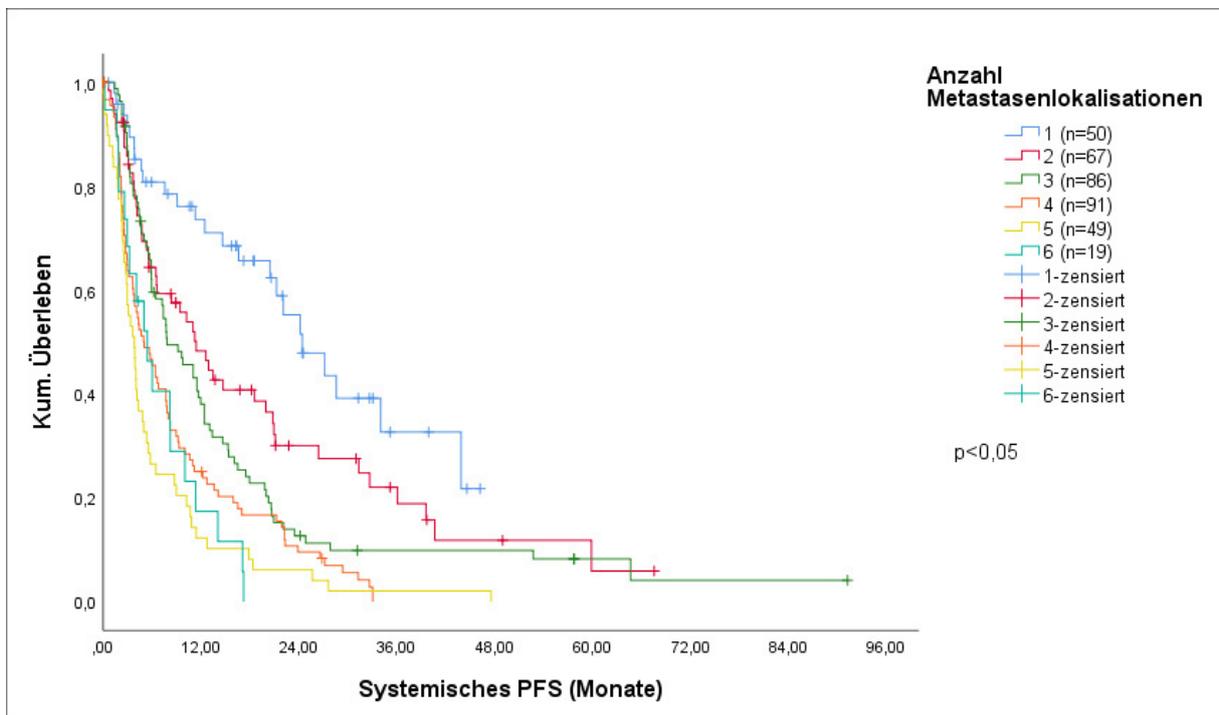


Abbildung 40: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 1 (Fallbezogen)

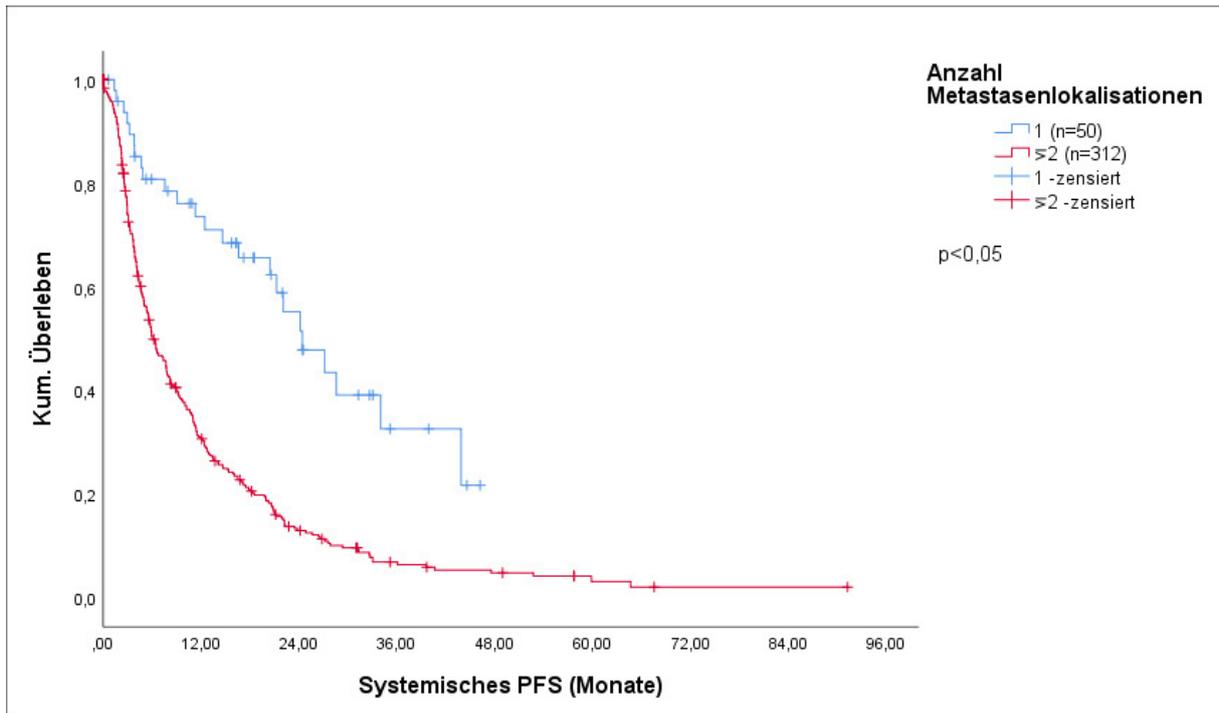


Abbildung 41: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 2 (Fallbezogen)

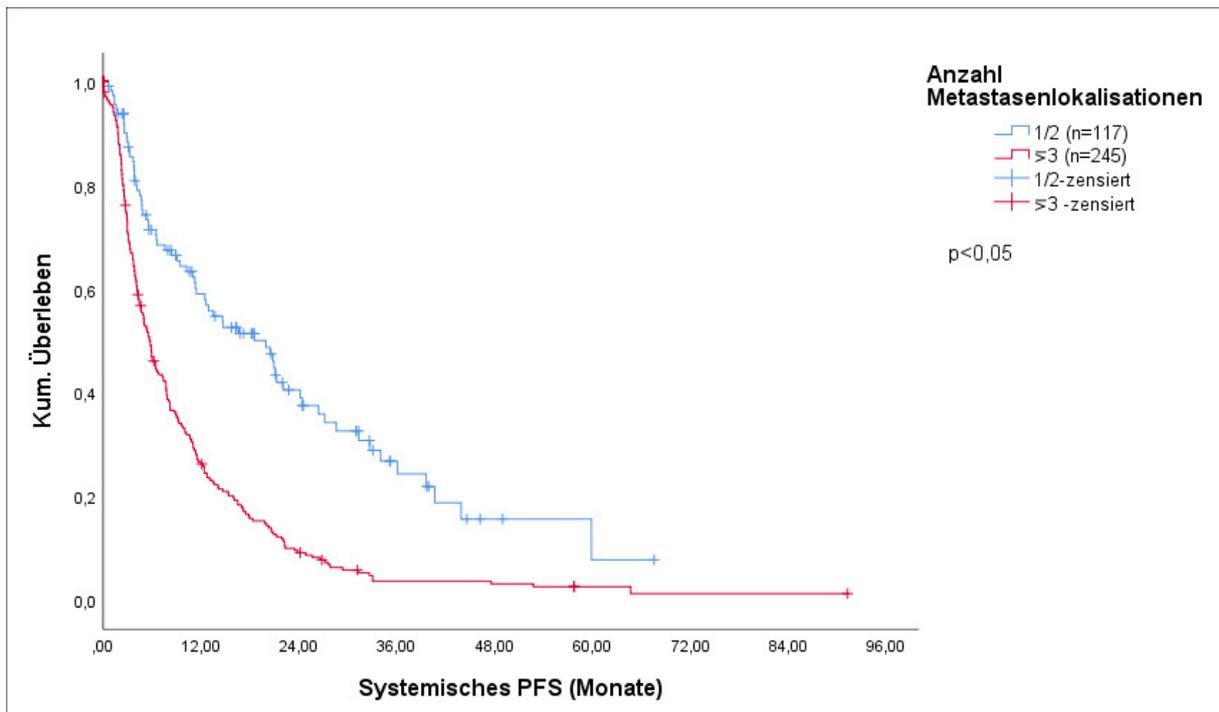


Abbildung 42: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 3 (Fallbezogen)

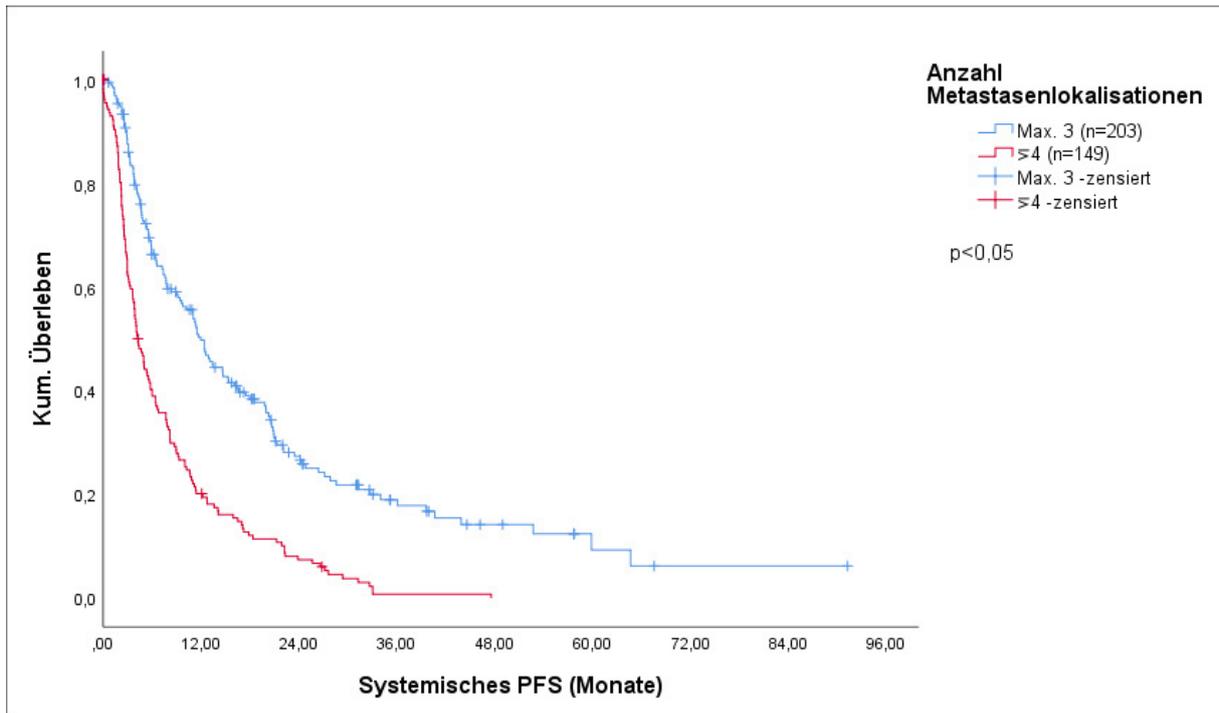


Abbildung 43: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 4 (Fallbezogen)

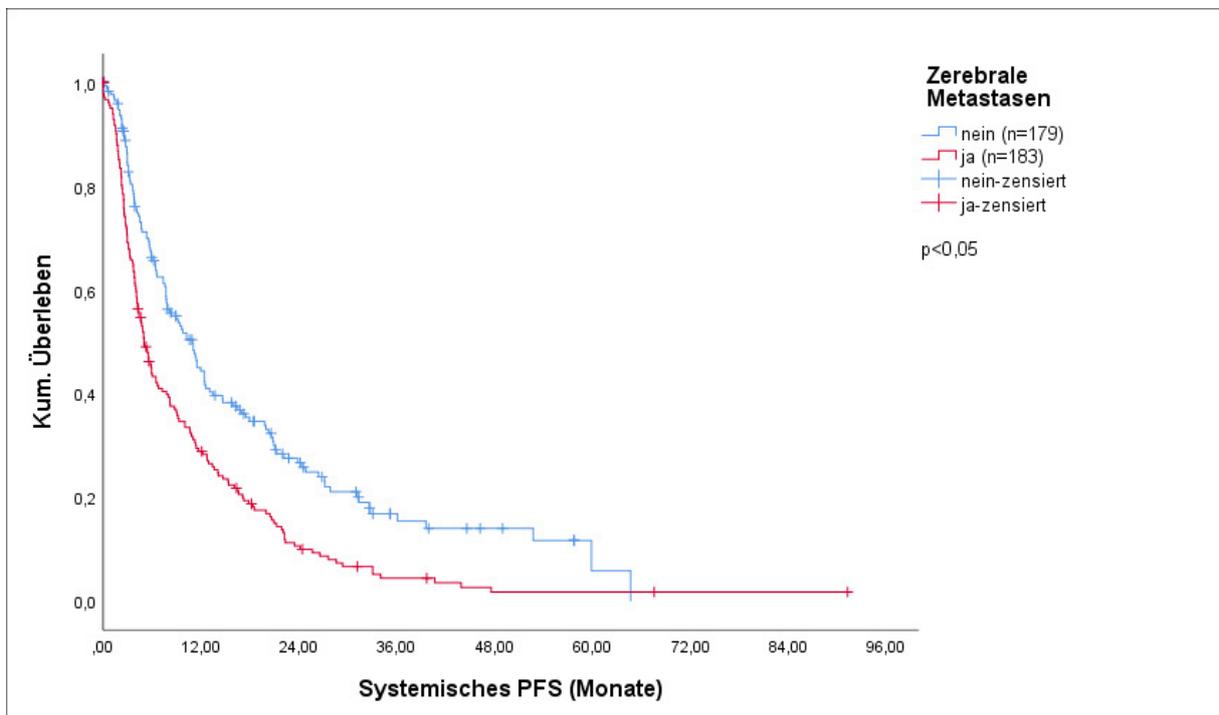


Abbildung 44: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 1 (Fallbezogen)

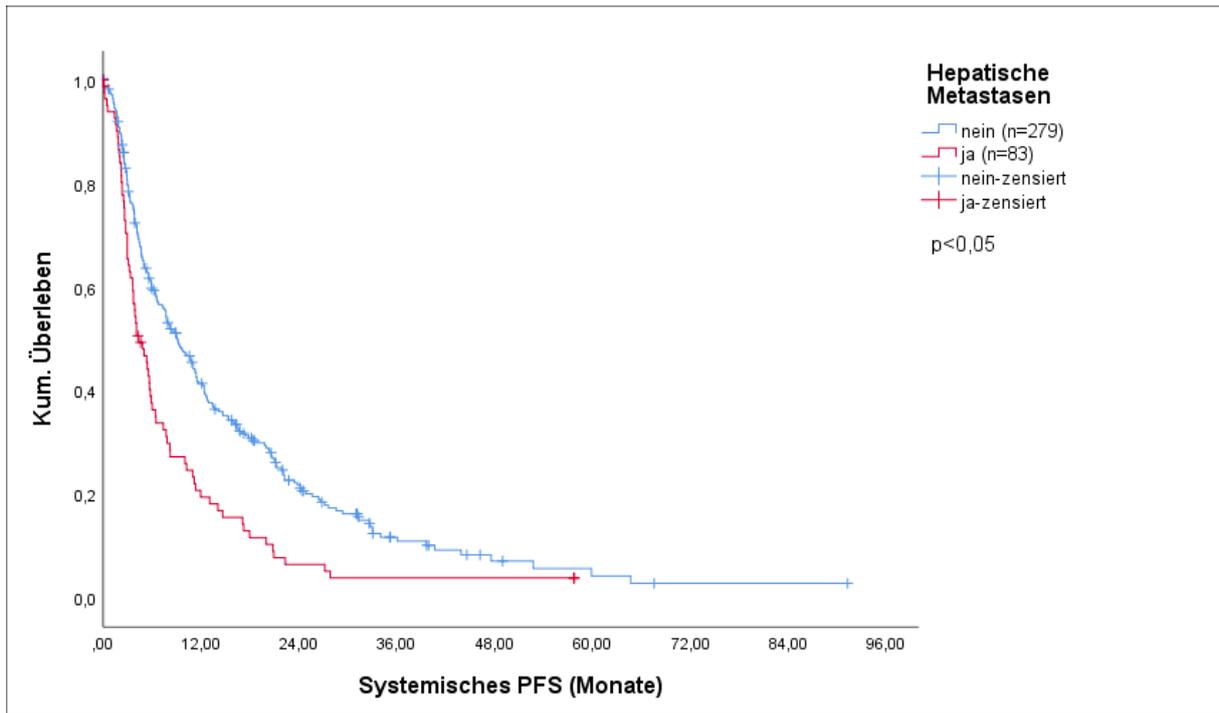


Abbildung 45: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 2 (Fallbezogen)

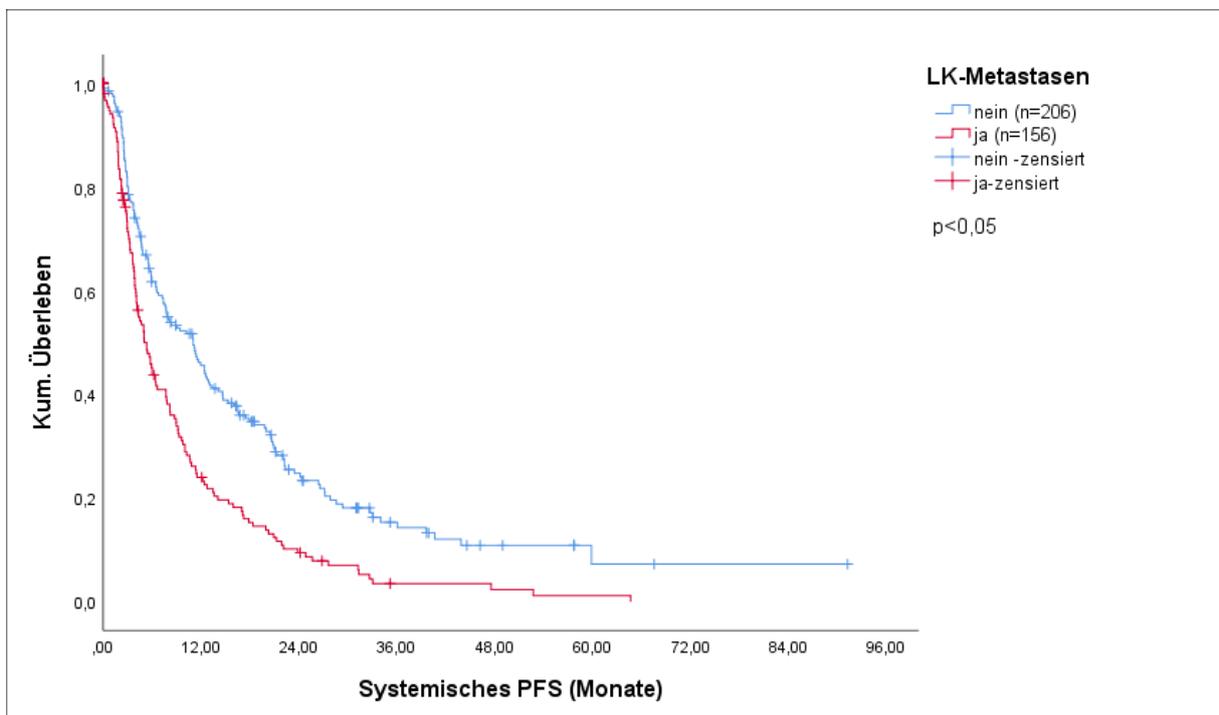


Abbildung 46: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 3 (Fallbezogen)

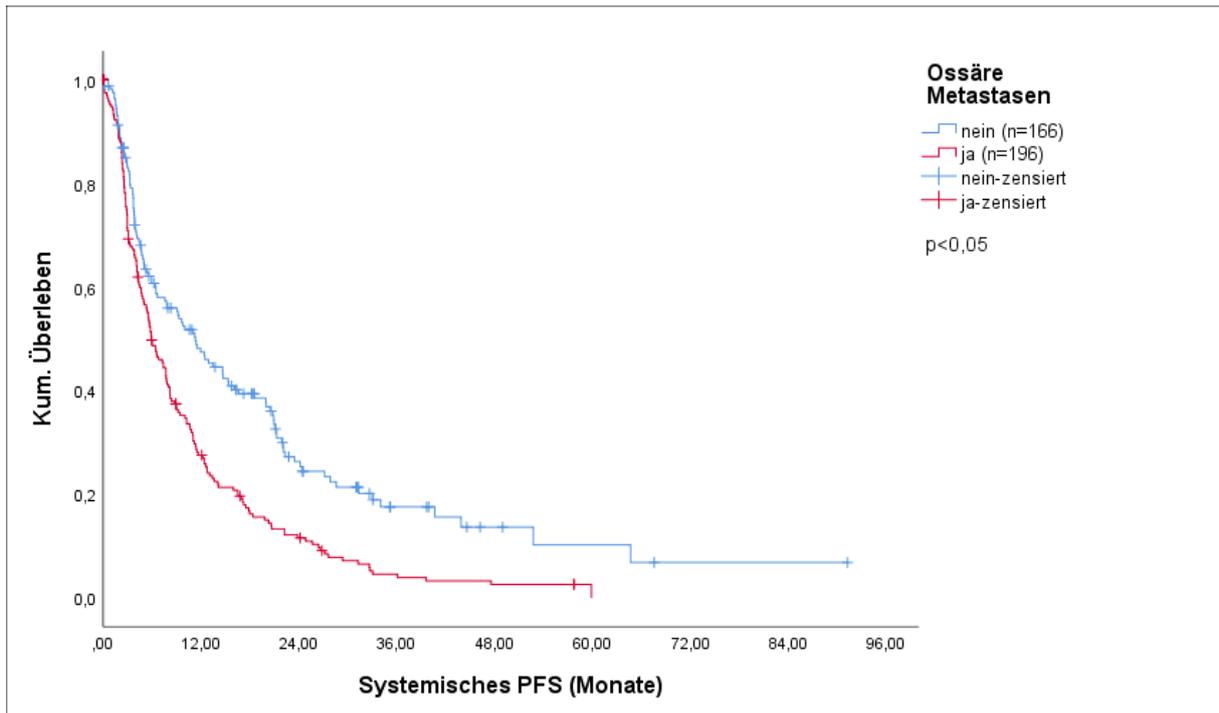


Abbildung 47: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 4 (Fallbezogen)

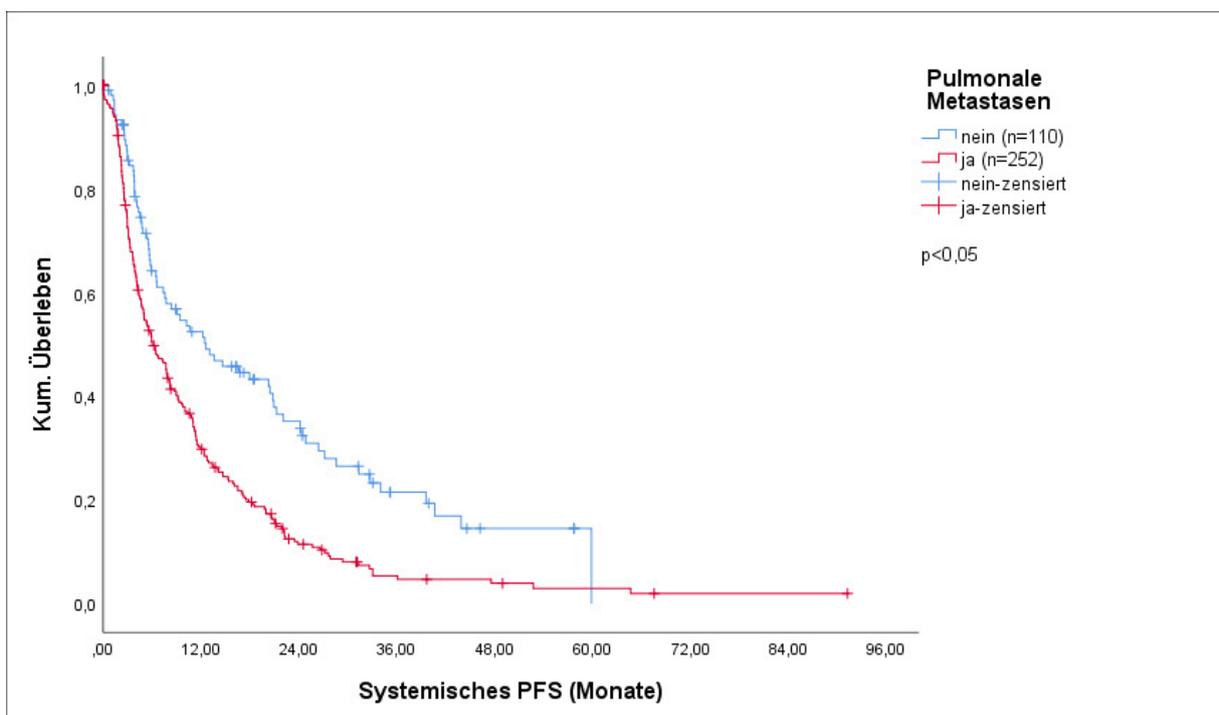


Abbildung 48: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung, Teil 5 (Fallbezogen)

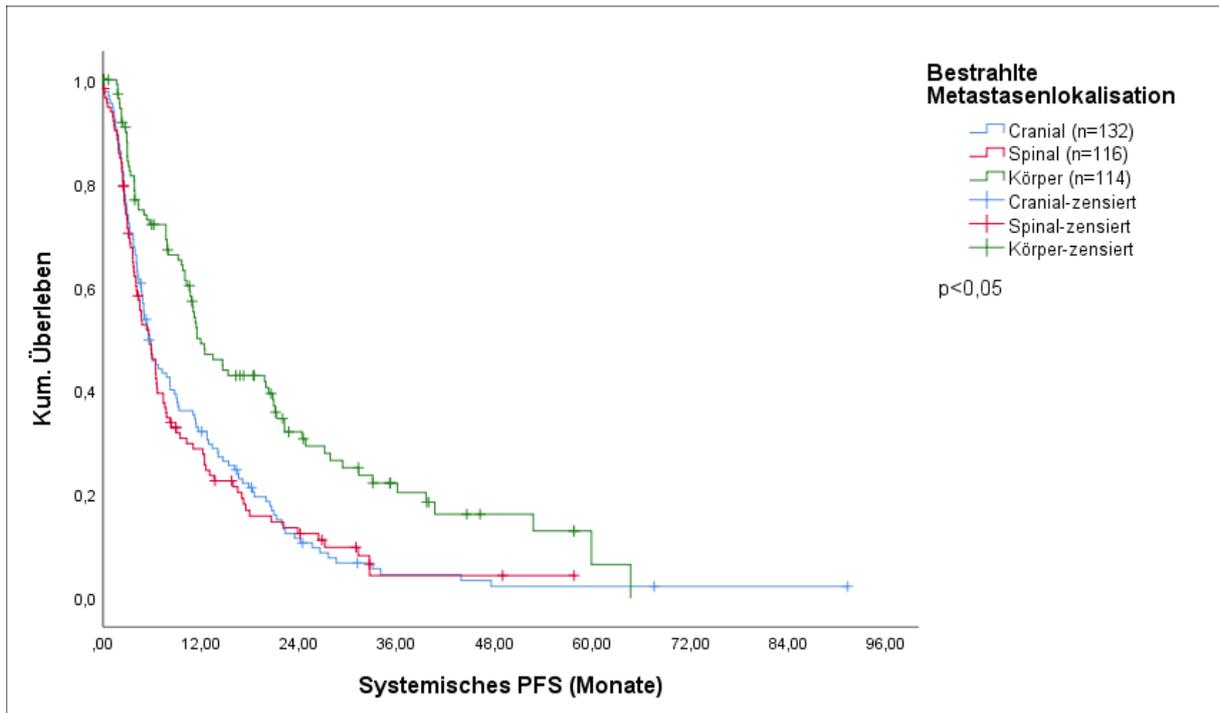


Abbildung 49: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der bestrahlten Metastasenlokalisierung (Fallbezogen)

### 3.7.4 Systemisches PFS in Abhängigkeit der Therapie

#### 3.7.4.1 Nephrektomie

Ob bei Patienten eine Nephrektomie durchgeführt wurde oder nicht, hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,859$ ) auf die Dauer des systemischen PFS.

#### 3.7.4.2 Konventionelle Radiatio

Ebenso beeinflusste die zusätzliche Therapie mittels konventioneller Radiatio die Dauer des systemischen progressionsfreien Überlebens nicht ( $p=0,833$ ).

#### 3.7.4.3 Systemtherapie

Der Erhalt einer Systemtherapie führte zu einem statistisch signifikanten Unterschied ( $p<0,05$ ) die Dauer des systemischen PFSs betreffend, erstaunlicherweise jedoch zugunsten der Patienten ohne systemische Therapie. Deren medianes systemisches PFS betrug 12,7 Monate (95%-KI 9,4-16,1). Das mediane systemische PFS für Patienten, die mit einer Systemtherapie behandelt wurden, lag bei 5,5 Monaten (95%-KI 4,5-6,6). Auch bei differenzierter Betrachtung der Patienten mit Systemtherapie zeigte sich ein Trend zugunsten jener Patienten, die keine subsequente Systemtherapie erhalten hatten, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,463$ ). Auch die Wahl des TKIs in der Erstlinientherapie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss ( $p=0,199$ ) auf die Dauer des systemischen PFS.

#### 3.7.4.4 Beste lokale Ansprechrate

Im Gegensatz zum lokalen PFI hatte die beste lokale Ansprechrate keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des systemischen PFS, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nur knapp die Signifikanzschwelle verfehlte ( $p=0,063$ ).

Variable	Patienten [n]	Syst. PFS [Monate]	95%-KI	1-JÜR [%]	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
<b>Nephrektomie</b>						
Ja	326	7,4	5,9-8,9	34,8	16,0	3,0
Nein	15	7,6	2,9-12,3	29,6	Nicht erm.	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,859					
<b>Konventionelle Radiatio</b>						
Ja	40	7,2	4,9-9,6	32,6	13,6	3,4
Nein	316	7,7	6,1-9,3	35,5	17,7	2,9
p-Wert (Log-Rank)	0,833					
<b>Systemtherapie</b>						
Ja	241	5,5	4,5-6,6	27,4	13,0	1,7
Nein	119	12,7	9,4-16,1	52,1	26,1	6,6
p-Wert (Log-Rank)	0,000					
<b>Subsequente Systemtherapie</b>						
Ja	85	4,7	3,4-6,0	23,6	12,9	0,0
Nein	144	5,8	4,1-7,5	28,8	12,0	Nicht erm.
p-Wert (Log-Rank)	0,463					
<b>Häufigste TKIs</b>						
Sunitinib	127	6,4	4,9-7,9	27,4	13,9	Nicht erm.
Pazopanib	26	3,0	2,0-3,9	23,1	11,5	0,0
Sorafenib	14	4,3	3,8-4,9	0,0	0,0	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,199					
<b>Bestes lokales Ansprechen</b>						
CR	111	11,0	7,4-14,6	46,0	22,4	8,3
PR	68	8,9	5,1-12,7	41,0	15,2	0,0
MR	28	5,8	1,9-9,7	19,6	7,3	Nicht erm.
NC	40	9,0	2,9-15,1	35,2	23,5	Nicht erm.
PD	2	2,9	Nicht erm.	0,0	0,0	0,0
p-Wert (Log-Rank)	0,063					
CR/PR/MR	207	9,6	7,4-14,6	42,3	19,6	3,0
NC/PD	42	7,7	2,9-12,6	33,5	22,3	Nicht erm.
p-Wert (Log-Rank)	0,708					

Tabelle 29: Tabelle 28: Systemisches PFS in Abhängigkeit der Therapie; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen)

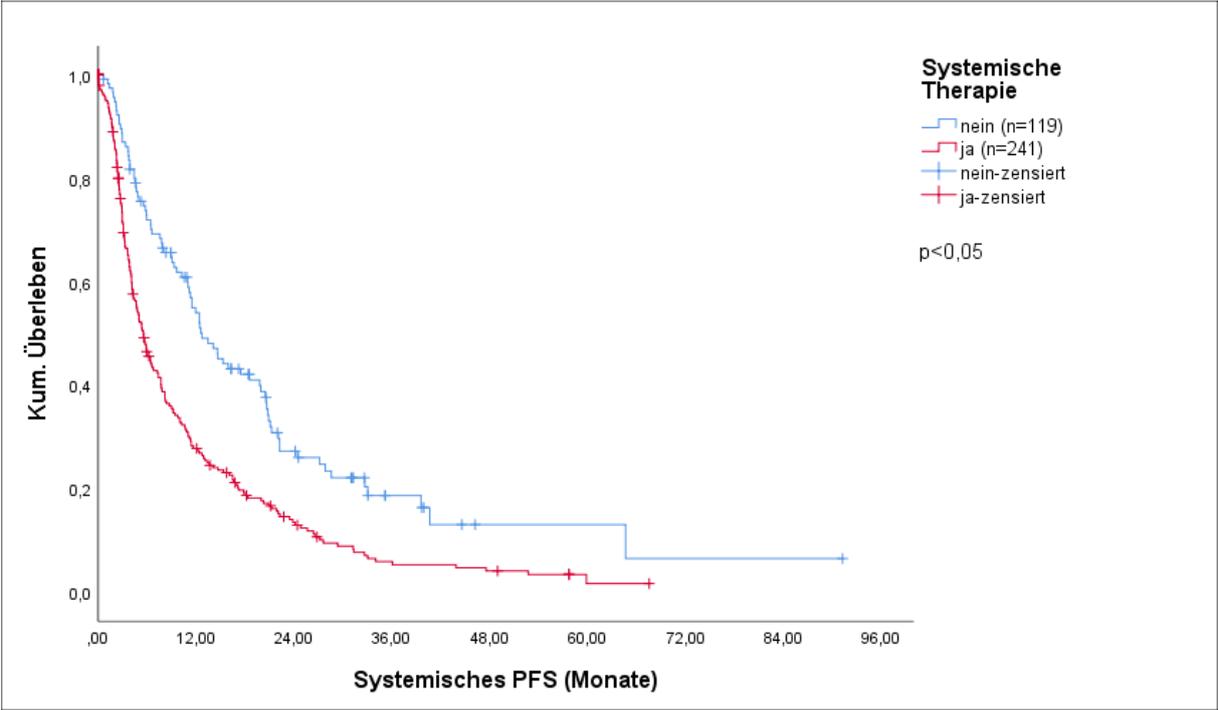


Abbildung 50: Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Systemtherapie (Fallbezogen)

### 3.8 Bestes lokales Therapieansprechen

Bei 208 der Fälle (83,2%) konnte ein lokales Therapieansprechen erzielt werden. Davon konnte in 44,8% der Fälle (n=112) eine CR (complete response), in 27,2% der Fälle (n=27,2) eine PR (partial response) und in 11,2% der Fälle (n=28) eine MR (minor response) durch die CK-Radiochirurgie erreicht werden. In 40 Fällen (16,0%) zeigte sich ein unveränderter Befund (NC, no change) als bestes lokales Therapieergebnis und in lediglich 2 Fällen (0,8%) eine PD (progressive disease). 113 der behandelten Fälle mussten aufgrund von unklaren Ergebnissen bzw. fehlender Daten als NE (non evaluable) bewertet werden.

<b>Bestes lokales Therapieansprechen</b>	<b>Anzahl [n(%)]</b>
CR	112 (44,8)
PR	68 (27.2)
MR	28 (11,2)
NC	40 (16,0)
PD	2 (0,8)

*Tabelle 30: Bestes lokales Therapieansprechen durch die CK-Radiochirurgie; CR: complete response; PR: partial response; MR: minor response; NC: no change; PD: progressive disease (Fallbezogen)*

### 3.9 Time to Treatment (TTT)

Als Time to Treatment wurde die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Beginn der CK- Radiochirurgie bezeichnet. Die Berechnungen erfolgten fallbezogen. Die mediane TTT für das Gesamtkollektiv betrug 47,5 Monate (95%-KI 37,5-57,5).

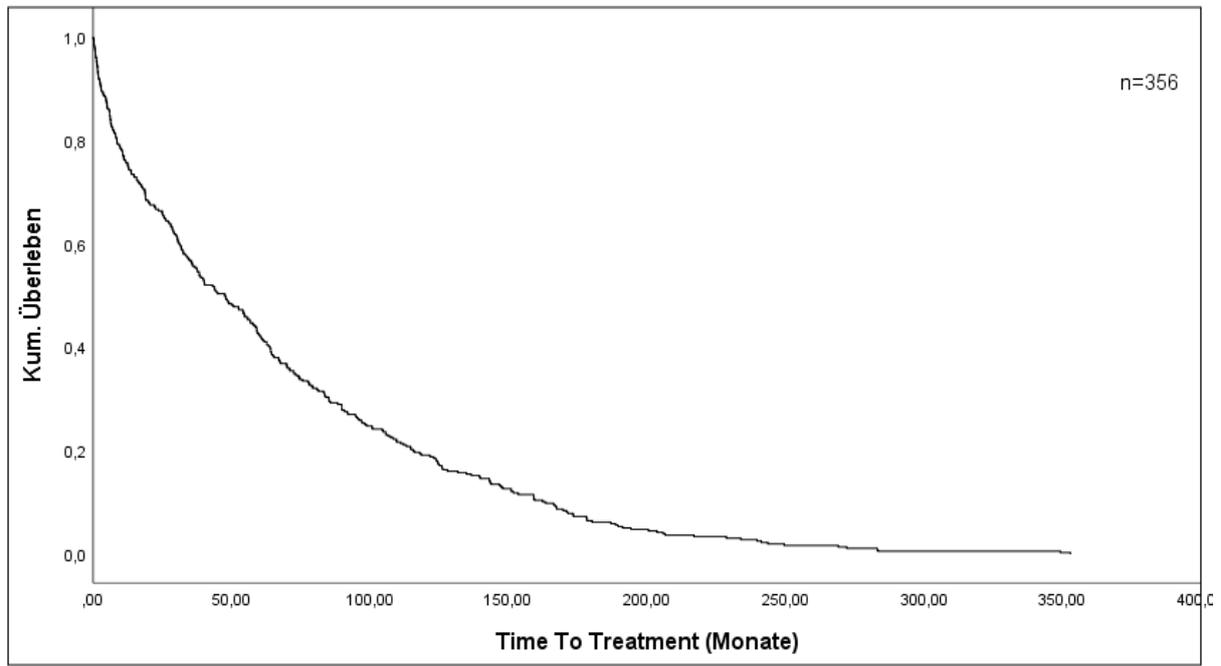


Abbildung 51: Time To Treatment (TTT) Gesamtkollektiv (Fallbezogen)

### 3.10 Follow-Up-Zeit

Zur Berechnung der Follow-Up-Zeit wurde die Zeitspanne zwischen CK-Therapie und dem letzten Follow-Up bzw. dem Tod des Patienten herangezogen. Die Berechnungen erfolgten abermals fallbezogen. Die mediane Follow-Up-Zeit für das Gesamtkollektiv lag bei 17,1 Monaten (95%-KI 14,9-19,2).

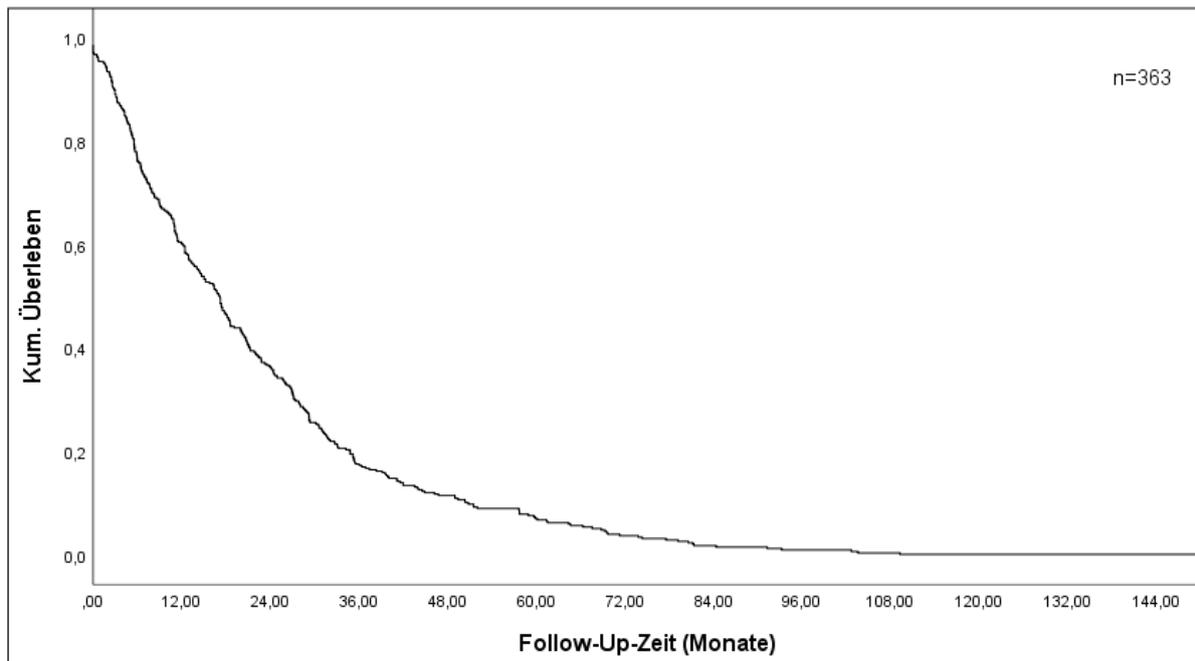


Abbildung 52: Follow-Up-Zeit Gesamtkollektiv (Fallbezogen)

### 3.11 Multivariate Analyse

#### 3.11.1 Overall Survival

In der multivariaten Analyse zeigten 4 Faktoren einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Einfluss auf die Dauer des Overall Survivals: das Alter der Patienten, das beste lokale Ansprechen auf die CK-Therapie sowie das Vorhandensein von Lymphknoten- oder zerebralen Metastasen. Patienten, welche älter als 56 Jahre alt waren, hatten im Vergleich zu jüngeren Patienten ein 2,5-fach erhöhtes Risiko (95%-KI 1,574-3,995) zu versterben. Ebenso zeigten Patienten mit metastatischem Befall der Lymphknoten oder zerebralen Metastasen ein 2,1fach (95%-KI 1,318-3,486) bzw. 2,4-fach (95%-KI 1,285-4,257) erhöhtes Mortalitätsrisiko und Patienten, die kein lokales Ansprechen auf die CK-Therapie zeigten, hatten ein 2-fach erhöhtes Risiko (95%-KI 1,159-3,405) zu versterben.

Variable	Referenz	p-Wert	HR	95%-KI
<b>Alter</b>	0-56 Jahre	0,000	2,508	1,574-3,995
<b>Primäre Metastasierung</b>	Keine	0,053	1,566	0,994-2,465
<b>Anzahl Metastasenlokalisationen</b>	1-2	0,279	1,468	0,733-2,942
<b>LK-Metastasen</b>	Keine	0,002	2,144	1,318-3,486
<b>Pulmonale Metastasen</b>	Keine	0,104	0,591	0,314-1,113
<b>Zerebrale Metastasen</b>	Keine	0,005	2,339	1,285-4,257
<b>Bestrahlte Metastasenlokalisation</b>	Körper	0,937		
Cranial		0,746	0,905	0,493-1,659
Spinal		0,993	0,998	0,567-1,756
<b>Nephrektomie</b>	Ja	0,691	1,278	0,381-4,281
<b>Bestes lokales Ansprechen</b>	Lokales Ansprechen (CR/PR/MR)	0,013	1,987	1,159-3,405

Tabelle 31: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben; LK: Lymphknoten; TKIs: Tyrosinkinaseinhibitoren

### 3.11.2 Lokales progressionsfreies Intervall

Bei Betrachtung des lokalen PFIs kristallisierten sich 5 Variablen als signifikante ( $p < 0,05$ )

Einflussfaktoren heraus. Zu einer Risikoerhöhung kam es bei Patienten, die älter als 56 Jahre waren (2-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,208-3,076), bei Patienten mit primärer Metastasierung (1,8-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,121-2,852), beim Vorhandensein von hepatischen (1,6-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,010-2,657) und ossären (1,7-fach; 95%-KI 1,030-2,870) Metastasen sowie bei Patienten, deren Metastasen kein lokales Ansprechen auf die CK-Radiochirurgie (1,8-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,042-2,962) zeigten.

Variable	Referenz	p-Wert	HR	95%-KI
<b>Alter</b>	0-56 Jahre	0,006	1,928	1,208-3,076
<b>Primäre Metastasierung</b>	Keine	0,015	1,788	1,121-2,852
<b>Anzahl Metastasenlokalisationen</b>	1-2	0,438	1,335	0,643-2,771
<b>Hepatische Metastasen</b>	Keine	0,046	1,638	1,010-2,657
<b>LK-Metastasen</b>	Keine	0,162	1,390	0,876-2,207
<b>Ossäre Metastasen</b>	Keine	0,038	1,721	1,030-2,870
<b>Pulmonale Metastasen</b>	Keine	0,078	0,590	0,327-1,062
<b>Zerebrale Metastasen</b>	Keine	0,068	1,689	0,962-2,964
<b>Bestrahlte Metastasenlokalisation</b>	Körper	0,811		
Cranial		0,711	1,116	0,626-1,990
Spinal		0,753	0,916	0,532-1,578
<b>Nephrektomie</b>	Ja	0,347	1,829	0,520-6,437
<b>Systemtherapie</b>	Keine	0,594	1,157	0,677-1,977
<b>Bestes lokales Ansprechen</b>	Lokales Ansprechen (CR/PR/MR)	0,035	1,757	1,042-2,962

Tabella 32: Tabella 31: Multivariate Analyse für das lokale progressionsfreie Intervall; LK: Lymphknoten

### 3.11.3 Systemisches progressionsfreies Überleben

5 der untersuchten Parameter stellten sich als signifikante ( $p < 0,05$ ) Einflussfaktoren auf die Dauer des systemischen progressionsfreien Überlebens heraus, nämlich eine primäre Metastasierung (1,5-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,132-2,029), das Vorhandensein von zerebralen (1,9-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,308-2,697), Leber- (1,4-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,032-1,885) und Lymphknotenmetastasen (1,4-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,036-1,792) und wenn es sich bei den bestrahlten Metastasen um spinale Metastasen handelte (1,5-fache Risikoerhöhung; 95%-KI 1,036-1,792).

Variable	Referenz	p-Wert	HR	95%-KI
<b>Primäre Metastasierung</b>	Keine	0,005	1,515	1,132-2,029
<b>Anzahl Metastasenlokalisationen</b>	1	0,119	1,860	0,852-4,058
<b>Hepatische Metastasen</b>	Keine	0,031	1,394	1,032-1,885
<b>LK-Metastasen</b>	Keine	0,027	1,362	1,036-1,792
<b>Ossäre Metastasen</b>	Keine			
<b>Pulmonale Metastasen</b>	Keine			
<b>Zerebrale Metastasen</b>	Keine	0,001	1,878	1,308-2,697
<b>Bestrahlte Metastasenlokalisation</b>	Körper	0,023		
Cranial		0,799	0,950	0,642-1,406
Spinal		0,015	1,534	1,086-2,166
<b>Systemtherapie</b>	Keine	0,914	0,982	0,699-1,379

Tabelle 33: Multivariate Analyse für das systemische progressionsfreie Überleben; LK: Lymphknoten

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methoden

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 241 Patienten mit histologisch bzw. bildmorphologisch gesichertem, metastasiertem Nierenzellkarzinom. Das Follow-Up erstreckte sich über einen Zeitraum von insgesamt 123 Monaten. Da keine Patienten ausgeschlossen wurden, gibt diese Arbeit einen durchaus realistischen Überblick für dieses Patientengut. Häufig werden Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, zerebralen Metastasen oder nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen nicht in Studien eingeschlossen, da diese mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, wodurch es jedoch zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Obwohl sich diese Arbeit mit einer verhältnismäßig seltenen Tumorentität befasst, konnte mit 241 eingeschlossenen Patienten und 363 bestrahlten Metastasen ein doch relativ großes Kollektiv untersucht werden.

Die Nachteile und Limitationen der vorliegenden Arbeit ergeben sich vor allem durch den retrospektiven Charakter, wodurch die Daten zum Teil nur unvollständig vorlagen und auch im Nachhinein nicht mehr ermittelbar waren. Zudem erfolgte nicht immer die gesamte Therapie der Patienten am Klinikum Großhadern bzw. am Cyberknife-Zentrum, was wiederum zu unvollständigen prätherapeutischen Daten und auch zu Lücken im Follow-Up führte. Durch die retrospektive Datenerhebung und die damit fehlende Randomisierung sind die Ergebnisse sicherlich unter einem gewissen Vorbehalt zu interpretieren, da diese durchaus diversen Stör- und unbekanntem Einflussfaktoren unterliegen, welche wiederum in der vorliegenden Arbeit und den darin enthaltenen Analysen nicht berücksichtigt werden konnten.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Overall Survival

Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) für das Gesamtkollektiv lag bei 27,9 Monaten (95%-KI 23,9-31,8) und ist damit deutlich länger als in vielen der unten genannten Vergleichsarbeiten und fast 10 Mal so lange wie nach konventioneller Radiatio. Lediglich Ikushima et al und Stinauer et al berichteten über vergleichbare Ergebnisse [104, 105]. In der univariaten Analyse konnten insgesamt 12 Parameter als negative Prädiktoren für ein kürzeres OS ermittelt werden. In der multivariaten Analyse konnte dies jedoch nur für 4 Faktoren bestätigt werden – Alter >56 Jahre, kein lokales Ansprechen auf die CK-Therapie sowie das Vorhandensein von zerebralen oder Lymphknotenmetastasen. Jedoch wurden in der multivariaten Analyse die histopathologischen Faktoren, welche in der univariaten Analyse zu einem signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben führten, nicht berücksichtigt.

Die Durchführung einer zusätzlichen Systemtherapie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des OS. Überraschenderweise zeigte sich sogar ein Trend zugunsten jener Patienten ohne Systemtherapie. In der retrospektiven Studie von Juloori et al zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit zusätzlicher Systemtherapie, was auch in der aktuellen Literatur zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms bestätigt wird [106].

Cannady et al. berichteten in einer retrospektiven Studie mit 46 Patienten, die sich aufgrund von zerebralen Metastasen einer palliativen Ganzhirnbestrahlung unterzogen, von einem medianen Überleben von 3,0 Monaten. Zudem konnte ein Benefit für jene Patienten gezeigt werden, die mit einer Gesamtdosis >3000 Zentigray (medianes Überleben 7,5 Monate) bestrahlt wurden. Jene, die mit 3000 Zentigray bzw. weniger als dieser Dosis therapiert wurden, hatten ein signifikant kürzeres Überleben (im Median 2,7 bzw. 0,4 Monate). [107]

In einer retrospektiven Arbeit verglichen Fokas et al. das Outcome von 88 Patienten, die beim Vorliegen von 1-3 zerebralen Metastasen mit SRS (n=51) oder einer Kombination aus SRS und WBRT (n=17) bzw. beim Vorliegen von >3 zerebralen Läsionen mit WBRT (n=20) behandelt wurden. Das mediane OS für die 3 Vergleichsgruppen lag bei 12, 16 bzw. 2 Monaten. [71]

Ein längeres medianes OS durch die Durchführung einer stereotaktischen Radiochirurgie konnte durch eine relativ große, retrospektive Studie (124 Patienten, insgesamt 362 bestrahlte zerebrale Metastasen) von Klausner et al. gezeigt werden. Dieses lag bei 13,5 Monaten und die 1- bzw. 3-Jahresüberlebensrate lag bei 52% bzw. 29%. Als negative Prädiktoren kristallisierten sich Parameter wie Alter  $\geq$  65 Jahre, das zusätzliche Vorhandensein von pulmonalen Metastasen, eine Zeitspanne  $\leq$  4 Monaten zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten von Metastasen, keine neurochirurgischen

Interventionen, Auftreten von Metastasen unter Systemtherapie sowie die Persistenz bzw. das Neuauftreten von neurologischen Symptomen innerhalb von 3 Monaten nach der SRS heraus. [108]

In einer der wenigen prospektiven Studien, die von Siva et al. durchgeführt wurde, wurden 37 Patienten mit inoperablem Nierenzellkarzinom eingeschlossen und erhielten eine primäre Therapie mit SRS. Beim Großteil der Patienten lag ein pT1b- (62%) oder ein pT1a-Stadium (35%) vor. In weiteren 3% handelte es sich um ein pT2a-Stadium. Je nach Tumorgröße wurden die Patienten mit einer Einzelfraktion von 26 Gy oder 3 Fraktionen zu je 14 Gy behandelt. Die mediane 2-JÜR lag bei 92%. [109]

In der Analyse von Muacevic et al. lag das mediane Überleben bei 11,1 Monaten, wobei der Großteil der Patienten (78%) aufgrund von systemischer Progression verstarb [110].

Eine weitere retrospektive Arbeit zur Therapie von zerebralen Metastasen beim Nierenzellkarzinom wurde von Verma et al. verfasst. 81 Patienten mit insgesamt 216 zerebralen Metastasen wurden zusätzlich zu einer systemischen TKI-Therapie mittels SRS (89 Metastasen), Neurochirurgie (19 Metastasen), Ganzhirnbestrahlung (24 Metastasen) oder ohne weitere lokale Maßnahmen (75 Metastasen) therapiert. Das mediane Überleben (berechnet ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der zerebralen Metastasen) lag für das Gesamtkollektiv bei 5,4 Monaten. Es konnte ein Trend zugunsten der Patienten, die zusätzlich eine Systemtherapie erhalten hatten, gezeigt werden, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Jedoch zeigten Patienten, die erstmalig nach der SRS mit einem TKI therapiert wurden ein signifikant längeres Überleben als jene, die noch nie oder bereits vor Beginn der SRS-Therapie einen TKI erhalten hatten. [111]

Ebenfalls mit dem Outcome von Patienten mit zerebralen Metastasen beim Nierenzellkarzinom beschäftigten sich Wronski et al, in deren Studie 119 Patienten mittels Ganzhirnbestrahlung therapiert wurden. Das mediane Überleben lag bei 4,4 Monaten, wobei Patienten mit nur 1 Metastase ein längeres Überleben aufwiesen. Die Überlebensrate nach 6 Monaten betrug 33,6%, nach 1 Jahr 16,8% und nach 2 Jahren lediglich 5,9%. Als prognostisch günstige Faktoren wurden in der multivariaten Analyse das Vorhandensein von nur 1 zerebralen Metastase, keine primäre Metastasierung und ein Tumordurchmesser von  $\leq 2$  cm gefunden. Zur LCR wurden keine Angaben gemacht. [112]

Ebenso untersuchten Wardak et al. 38 Patienten mit zerebralen Metastasen bei Nierenzellkarzinom, die mittels Gamma-Knife behandelt wurden. Die 1-Jahresüberlebensrate nach Auftreten der Metastasen des Gesamtkollektivs lag bei 57,5% und das mediane Überleben betrug 13,8 Monate. [113]

Eine weitere Studie, die sich mit dem Outcome von Patienten mit zerebralen Metastasen beschäftigte, wurde von Ikushima et al. durchgeführt. Eingeschlossen wurden 35 Patienten, wobei 11 mittels Operation und konventioneller Radiatio, 10 mittels fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie und 14 mittels alleiniger konventioneller Radiatio behandelt wurden. Das mediane OS für das Gesamtkollektiv (ab dem Zeitpunkt der genannten Therapien gerechnet) lag bei 18 Monaten, die 1-Jahresüberlebensrate betrug 57,6% und die 2-Jahresüberlebensrate 31,0%. Am längsten lebten jene Patienten, die sich der stereotaktischen Radiotherapie unterzogen (25,6 Monate), gefolgt von jenen mit der Kombinationstherapie aus Operation und Bestrahlung (18,7 Monate). Das kürzeste mediane OS hatten mit 4,3 Monaten Patienten mit alleiniger konventioneller Radiatio. Als prognostisch günstige unabhängige Faktoren wurden Alter < 60 Jahre sowie ein guter Performancestatus identifiziert. [104]

In der retrospektiven Analyse von Sheehan et al, in der 69 Patienten mit zerebralen Metastasen mittels Gamma-Knife-Radiochirurgie behandelt wurden, betrug das mediane Überleben (ab dem Zeitpunkt der Radiochirurgie) 13 Monate bei alleinigen Vorliegen von zerebralen Metastasen, bei zusätzlicher extrakranieller Metastasierung lag es lediglich bei 5 Monaten [114].

Ebenfalls beschäftigte sich die retrospektive Studie von Juloori et al. mit dem Outcome von Patienten mit zerebraler Metastasierung von Patienten mit Nierenzellkarzinom, in die insgesamt 376 Patienten mit 912 Metastasen eingeschlossen wurden. 164 der Patienten (44%) wurden lokal mittels WBRT, 231 (61%) mit Gamma-Knife-Radiochirurgie und 77 (20%) wurden mittels einem neurochirurgischen Eingriff therapiert. Zudem erhielten 147 Patienten (39%) zusätzlich eine Systemtherapie mit einem TKI. Das mediane Gesamtüberleben für das Gesamtkollektiv lag bei 9,7 Monaten, wobei jene Patienten, die zusätzlich mit einem TKI behandelt wurden, einen signifikanten Überlebensvorteil (medianes OS 16,8 Monate) im Vergleich zu jenen ohne zusätzliche Systemtherapie (medianes OS 7,3 Monate) aufwiesen. In der multivariaten Analyse zeigten sich eine geringe Anzahl von zerebralen Metastasen, ein guter Karnofsky-Performance-Status sowie die zusätzliche Systemtherapie mit einem TKI als prognostisch günstige Faktoren das OS betreffend. [106]

In der retrospektiven Studie von Stinauer et al., in welche insgesamt 30 Patienten mit 53 metastatische Läsionen eingeschlossen wurden (17 Melanom-Patienten, 13 Patienten mit Nierenzellkarzinom), betrug das mediane Überleben für das Gesamtkollektiv sogar 24,3 Monate. Das mediane OS der Nierenzellkarzinompatienten war statistisch signifikant länger als das der Melanom-Patienten, welches bei 24,3 Monaten lag. [105]

In einer retrospektiven Studie von Wersäll et al., in die insgesamt 58 Patienten (50 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom im Z.n. Nephrektomie, 8 Patienten mit inoperablen

Nierenzellkarzinomen) eingeschlossen wurden, wurde der Effekt der stereotaktischen Radiotherapie untersucht. Hierbei konnte ein Vorteil für die Patienten mit inoperablen Tumoren (medianes Überleben >58 Monate) und für jene mit max. 3 Metastasen (medianes Überleben 37 Monate) im Vergleich zu Patienten mit  $\geq 4$  Metastasen (medianes Überleben 19 Monate) gezeigt werden. [115]

#### 4.2.2 Lokales PFI und lokale Kontrollrate

Das mediane lokale progressionsfreie Intervall (lokales PFI) lag für das untersuchte Patientengut mit 21,1 Monaten (95%-KI 17,1-25,1) bei knapp 2 Jahren. Von den 13 Parametern, die in der univariaten Analyse zu einem signifikanten Unterschied im lokalen PFI führten, konnten abermals Alter >65 Jahre, kein lokales Ansprechen auf die CK-Therapie, eine primäre Metastasierung sowie das Auftreten von ossären oder hepatischen Metastasen als unabhängige Faktoren für ein kürzeres lokales PFI identifiziert werden. Analog zum OS konnte in der univariaten Analyse erneut ein Vorteil für jene Patienten ohne zusätzliche Systemtherapie gezeigt werden. Dies konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden.

Durch die CK-Therapie konnten exzellente lokale Kontrollraten erzielt werden. So lag diese nach 6 Monaten bei 96,3%, nach 12 Monaten bei 93,2%, nach 18 Monaten bei 89,0%, nach 24 Monaten bei 80,8% und nach 36 Monaten noch bei 66,7%. Auch in Hinblick auf die LCR zeigte sich erneut ein Vorteil für die Patienten ohne zusätzliche Systemtherapie. Die Resultate stimmen mit den aktuellen Ergebnissen der Literatur überein, lediglich in der Studie von Klausner et al konnten auch nach 36 Monaten noch deutlich höhere lokale Kontrollraten erreicht werden [108]. Zudem führte die zusätzlich Gabe einer Systemtherapie in besagter Studie von Klausner et al zu einer Verbesserung der lokalen Kontrollrate. Durch konventionelle Radiatio wurden lediglich lokale Kontrollraten von 61% beschrieben.

Durch die CK-Therapie konnte in 83,2% der Fälle ein lokales Therapieansprechen (CR, PR, MR) erreicht werden. In 16,0% der Fälle resultierte ein unveränderter Befund (NC) und in lediglich 2 Fällen zeigte sich eine progressive disease als bestes lokales Therapieergebnis.

In einer Übersichtsarbeit von Correa RJM et al. wurde der Effekt der stereotaktischen ablativen Radiochirurgie als mögliche Therapieoption beim Nierenzellkarzinom untersucht, wobei nur jene Studien in die Arbeit aufgenommen wurden, die sich mit der Bestrahlung des Primarius und nicht von Metastasen befassten. Insgesamt wurden 26 Studien (davon 11 prospektive) in die Arbeit eingeschlossen, wobei es sich beim Großteil der Fälle um inoperable Tumoren handelte. Neben der lokalen Kontrollrate wurden die Toxizität sowie die postinterventionelle Nierenfunktion in die Bewertung mit einbezogen. In 97,2% der Fälle konnte eine lokale Kontrolle des Tumors erzielt

werden, in 1,5% der Fälle kam es zu Grad 3-4 Nebenwirkungen und die durchschnittliche Abnahme der GFR lag bei 7,7ml/min. In 2,9% der Fälle (6 Patienten) war bei präexistenter renaler Dysfunktion im Verlauf eine Hämodialyse indiziert. Durch die exzellenten lokalen Ansprechraten stellt die stereotaktische Radiochirurgie, v.a. für ältere, inoperable Patienten, durchaus eine Therapieoption beim Nierenzellkarzinom dar. [116]

Wersäll et al. konnten nach stereotaktischer Radiatio eine lokale Kontrollrate von 90-98% erzielen. Bei den bestrahlten Metastasen handelte es sich vornehmlich um pulmonale Metastasen. In 30% der Fälle konnte nach 3-36 Monaten eine complete response und nach 3-12 Monaten in 22% eine partielle response erzielt werden. Weitere 38% zeigten eine stable disease und lediglich 3 Metastasen zeigten einen Progress. [115]

Zur Überprüfung bzw. der Verifizierung der Ergebnisse von Wersäll et al. führten Svedman et al. eine prospektive Phase-II Studie mit insgesamt 31 Patienten (82 Läsionen), bei denen ein inoperabler Befund bzw. Metastasen vorlagen, durch. Auch hier machten pulmonale Läsionen den Großteil der behandelten Metastasen aus. Durch die stereotaktische Radiatio konnten ebenso lokale Kontrollraten von 98% erreicht werden, wobei bei 19% der Patienten das Follow-Up kürzer als 6 Monate war. In lediglich 2 Fällen zeigten sich die behandelten Läsionen progredient, in 21% konnte eine CR bzw. in 58% eine PR oder eine SD erzielt werden, wobei das mediane Follow-Up bei 52 Monaten lag. Die exzellenten lokalen Kontrollraten bei geringer Toxizität konnten also bestätigt werden. [117]

In der prospektiven Studie von Siva et al. lag das lokale progressionsfreie Intervall nach primärer SRS bei inoperablen Nierenzellkarzinomen bei exzellenten 100% [109].

Klausner et al berichteten über lokale Kontrollraten von 94% bzw. von 92% nach 12 bzw. 36 Monaten bei Patienten mit zerebralen Metastasen, bei denen eine Stereotaktische Radiochirurgie durchgeführt wurde. 61 Patienten (226 Metastasen) unterzogen sich einer-Gammaknife-Therapie und weitere 63 Patienten (136 Metastasen) wurden mit einem Linearbeschleuniger (LINAC) therapiert. 31% der Patienten erhielten zusätzlich eine Systemtherapie, vornehmlich mit TKIs (61% der Patienten). Eine höhere lokale Kontrollrate konnte durch Minimaldosen von > 17 Gray und die zusätzliche Durchführung einer Systemtherapie erzielt werden. [108]

Ebenso konnten in der retrospektiven Analyse von Fokas et al. sehr gute lokale Kontrollraten von 81%, 78% und 55% nach 1,2 und 3 Jahren durch die Durchführung einer stereotaktischen Radiochirurgie beim Vorliegen von zerebralen Metastasen erzielt werden. Durch die zusätzliche Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung konnte lediglich die intrazerebrale Kontrolle ( $p < 0,05$ ), nicht jedoch die lokale Kontrollrate verbessert werden. [71]

Über ähnliche lokale Kontrollraten (88% nach 18 Monaten) berichteten Stinauer et al in ihrer retrospektiven Analyse bei metastasierten Melanom- bzw. Nierenzellkarzinompatienten, die sich einer Therapie mittels stereotaktischer Radiochirurgie unterzogen hatten. [105]

Auch in der Arbeit von Muacevic et al., in die 85 Patienten (376 Metastasen), bei denen ausschließlich eine Cyberknife-Radiochirurgie ohne zusätzliche Ganzhirnbestrahlung, zur Therapie der vorliegenden zerebralen Metastasen durchgeführt wurde, eingeschlossen wurden, konnten exzellente lokale Tumorkontrollraten von 94% beobachtet werden. Bei lediglich 11 Patienten (12,9%) kam es zu vorübergehenden radiogenen Komplikationen, insgesamt verstarben 3 Patienten (3,5%) aufgrund einer intratumoralen Blutung nach SRS. [110]

In einer weiteren Studie, die sich mit der Therapie von Nierenzellkarzinompatienten mit zerebralen Metastasen beschäftigte, konnten lokale Kontrollraten von 85,1% erzielt werden. Im Gegensatz zum OS hatte der zusätzliche Erhalt einer Systemtherapie keinen signifikanten Einfluss auf die LCR. In der multivariaten Analyse konnten das Alter der Patienten, die Anzahl an zerebralen Metastasen sowie die Größe der zerebralen Läsionen als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert werden. [106]

Über ebenso exzellente lokale Kontrollraten von 91,4% nach 2 Jahren nach Durchführung einer stereotaktischen Radiochirurgie berichteten Ranck et al. In die Analyse waren 18 Patienten mit insgesamt 39 metastatischen Läsionen eingeschlossen worden. [118]

Auch Sheehan et al. berichteten über hervorragende lokale Kontrollraten von 96% bei zerebralen Metastasen nach Gamma-Knife-Radiotherapie. In 63% konnte ein Regress der Metastasen, in 33% ein stabiler Befund und in lediglich 4% ein Progress verzeichnet werden. [114]

In einer weiteren Studie, in der das Outcome von Patienten mit zerebralen Metastasen analysiert wurde, lagen die lokalen Kontrollraten 1 Jahr nach Durchführung einer Gamma-Knife-Radiotherapie bei 91,8% und bei 86,1% nach 2 Jahren. Eingeschlossen wurden 38 Patienten mit insgesamt 243 Hirnmetastasen, wobei die mediane Metastasenanzahl bei 2 lag. Zudem konnte gezeigt werden, dass die lokale Kontrollrate mit der Größe der vorhandenen Metastasen (>2cm) abnahm. [113]

Amendola et al. untersuchten ebenfalls das Outcome von Patienten mit zerebralen Metastasen, die sich einer Lokaltherapie mittels Gamma-Knife-Radiochirurgie unterzogen. Von den insgesamt 22 eingeschlossenen Patienten, waren 11 bereits im Vorfeld durch eine Ganzhirnbestrahlung behandelt worden. Die lokale Kontrollrate lag bei 98,5%. [119]

In einer der wenigen prospektiven Studien, die von Staehler et al. durchgeführt wurde und in die 40 Patienten, bei denen die Indikation zur Nephrektomie und anschließender Hämodialyse bestand,

eingeschlossen wurden, jedoch alternativ zum operativen Therapieansatz eine SRS mit einer einzigen Fraktion durchgeführt wurde, konnten erneut hervorragende lokale Kontrollraten (98% nach 9 Monaten) erzielt werden. Bei 38 der 45 therapierten Tumoren konnte eine signifikante Größenreduktion und bei 19 sogar eine komplette Remission beobachtet werden. Zudem zeigte sich beim gesamten Kollektiv eine stabile Nierenfunktion und bei allen Patienten konnte eine Nephrektomie umgangen werden. [68]

Im Vergleich hierzu konnte bei einem Kollektiv von 46 Patienten bei zerebralen Metastasen durch Ganzhirnbestrahlung lediglich in einem Fall (2,2%) eine CR, in 13 Fällen (28,3%) eine PR (28,3%) und in 10 Fällen (21,7%) ein stabiler Befund erzielt werden. In 47,8% der Fälle kam es zu einer Progression bzw. keinem Ansprechen und die lokale Kontrollrate lag bei lediglich 61%. [107]

Ebenfalls mit der Therapie von zerebralen Metastasen (jedoch von unterschiedlichen Primärtumoren) beschäftigten sich Andrews et al. in ihrer retrospektiven Studie, in die insgesamt 331 Patienten mit jeweils 1-3 Metastasen eingeschlossen wurden. 164 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus WBRT und SRS, 167 wurden ausschließlich durch eine Ganzhirnbestrahlung behandelt. In der Gruppe mit der Kombinationstherapie konnten bessere lokale Ansprechraten (82% vs. 71%) verzeichnet werden. [120]

In der bereits erwähnten Analyse von Verma et al. konnten 1 Jahr nach der chirurgischen Resektion der zerebralen Metastasen lokale Kontrollraten von 83,6%, nach SRS von 75,6% und nach WBRT von 53,3% erreicht werden. Ohne weitere lokale Maßnahmen lag diese bei 36,4%. Der Unterschied zwischen den 3 Interventionen verfehlte jedoch die statistische Signifikanzschwelle. [111]

In der Vergleichsarbeit von Ikushima et al. lag die LCR nach der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie nach 1 Jahr bei 89,6% und nach 2 Jahren bei 55,2%, nach der Kombinationstherapie aus konventioneller Radiatio und Operation bei 87,5% und 70%. Zu der lokalen Kontrollrate nach alleiniger konventioneller Radiatio wurde keine Aussage gemacht. [104]

Das Ansprechen von ossären Metastasen nach SRS bzw. nach konventioneller Radiatio verglichen Amini et al. anhand eines Kollektivs von 64 Patienten mit insgesamt 95 ossären Läsionen. 50 der Metastasen wurden dabei mittels stereotaktischer Radiochirurgie und 45 mittels konventioneller Radiatio behandelt. Die mediane Zeit bis zur Symptomkontrolle lag für Patienten nach SRS bei 2 Wochen und für jene, die eine konventionelle Radiatio erhielten bei 4 Wochen. Auch hinsichtlich der Symptom—Kontrollraten gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der SRS. So lagen hier die Kontrollraten nach 10, 12 und 14 Monaten bei jeweils 74,9%, nach konventioneller Radiatio hingegen nur bei 44,1%, 39,9% und 35,7%. Zudem zeigte sich die SRS in Hinblick auf klinisches und radiologisches Ansprechen der konventionellen Radiatio überlegen. [121]

In einer kleinen retrospektiven Analyse von 22 Patienten mit progressivem metastasiertem Nierenzellkarzinom, die zusätzlich zur Systemtherapie mit Sunitinib eine konventionelle Radiatio erhielten, konnte nach 3 Monaten bei 2 Patienten eine CR, bei 9 eine PR, bei 2 eine MR, bei 8 eine SD und bei einem Patienten kein Ansprechen mit weiterem Progress erreicht werden [122].

Mit dem Ansprechen verschiedener Metastasenlokalisationen auf konventionelle Radiatio beschäftigten sich Halperin et. al. In ihre Untersuchung wurden 35 Patienten mit insgesamt 36 ossären, 10 ZNS- und 14 anderen Körpermetastasen eingeschlossen. Es konnten jedoch nur Ansprechraten von 77%, 30% und 64% erzielt werden, was die lange gültige Meinung, dass das Nierenzellkarzinom strahlenresistent ist, untermauert. [123]

Brinkmann et al. führten eine prospektive Studie zur Evaluierung der Effektivität einer Kombinationstherapie aus Immunchemotherapie und konventioneller Radiatio bei Lokalrezidiv (5 Patienten) bzw. ossären Metastasen (15 Patienten) beim Nierenzellkarzinom durch. Die mediane Überlebensdauer für das Gesamtkollektiv lag bei 21 Monaten. Bezüglich des lokalen Ansprechens konnte bei jeweils 3 Patienten eine komplette bzw. partielle Remission und bei 9 ein stabiler Befund erreicht werden. Bei 5 Patienten kam es trotz der genannten Therapiemaßnahmen zu einem Progress. Bei allen Patienten konnte jedoch eine gute Symptomkontrolle im Sinne einer Schmerzreduktion erzielt werden. [124]

In einem Case Report von Gay HA et al. wurde über einen Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom berichtet, dessen kutane Metastase im Gesicht durch eine palliative hypofraktionierte Radiatio mit anschließender neunmonatiger Sorafenibgabe therapiert wurde. Durch die Bestrahlung konnte eine complete response der Hautmetastase erzielt werden. [125]

#### 4.2.3 Systemisches PFS

Das mediane progressionsfreie systemische Überleben lag im untersuchten Kollektiv bei 7,7 Monaten. In der multivariaten Analyse stellten sich eine primäre Metastasierung, spinale Metastasen als Bestrahlungslokalisation sowie das Vorhandensein von zerebralen, Lymphknoten- oder Lebermetastasen als prognostisch ungünstig heraus. Auch in Hinblick auf die Dauer des systemischen progressionsfreien PFS zeigten Patienten ohne zusätzliche Systemtherapie einen signifikanten Vorteil gegenüber jener Gruppe mit Systemtherapie, was in der folgenden multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden konnte.

In der prospektiven Analyse von Siva et al konnten auch für das systemische progressionsfreie Überleben hervorragende Ergebnisse von 89% erzielt werden [109].

### 4.3 Schlussfolgerung

Trotz der Limitationen, denen diese Studie vor allem durch ihren retrospektiven Charakter unterlag, zeigten die meisten der erhobenen Ergebnisse, vor allem jene die lokale Kontrollrate betreffend, eine Konsistenz zu denen anderer Arbeitsgruppen, die sich mit der stereotaktischen Radiochirurgie als Therapiemöglichkeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom beschäftigten.

Im Vergleich zur konventionellen Radiatio, die hauptsächlich zur Behandlung von zerebralen und ossären Metastasen zum Einsatz kam, welche jedoch in keiner Weise zu vergleichbaren Ergebnissen führte, konnten durch die SRS hervorragende lokale Therapieerfolge erzielt werden. Dadurch wird die lange verbreitete Annahme, dass es sich beim Nierenzellkarzinom um einen strahlenresistenten Tumor handelt, zurecht in Frage gestellt.

Obwohl das mediane Gesamtüberleben des untersuchten Kollektivs deutlich länger war als Ergebnisse, die durch konventionelle Radiatio erreicht werden konnten und vergleichbar bzw. etwas länger als jene nach stereotaktischer Radiochirurgie, konnte der positive Einfluss auf das Gesamtüberleben und das lokale bzw. systemische progressionsfreie Überleben durch den Erhalt einer zusätzlichen Systemtherapie nicht bestätigt werden. Im Gegenteil – Patienten, die eine systemische Therapie erhalten hatten, waren sogar durch ein signifikant kürzeres lokales und systemisches progressionsfreies Intervall bzw. Überleben gekennzeichnet. Auch beim Gesamtüberleben zeigte sich ein Trend zugunsten der Patienten ohne zusätzliche Systemtherapie. Bei der Interpretation der genannten Ergebnisse gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass der Großteil der Patienten bereits zahlreiche Vortherapien erhalten hatten, unter welchen es zu einem weiteren Progress gekommen war und die CK-Therapie als letzte Therapieoption ausgeschöpft wurde.

Nicht nur in Hinblick auf die Rolle der stereotaktischen Radiochirurgie im metastasierten Setting sondern auch als mögliche primäre Therapieoption des Nierenzellkarzinoms (u.a. bei inoperablen Befunden, multimorbiden inoperablen Patienten), sollten prospektive Studien durchgeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

Das Outcome von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom wird seit jeher als schlecht beschrieben. Durch die Etablierung zahlreicher, neuer zielgerichteter Therapeutika, unterlag die Therapie einem enormen Wandel, wodurch das Überleben in den vergangenen Jahrzehnten stark verbessert werden konnte.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss der stereotaktischen Radiochirurgie auf das Outcome von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Es wurden retrospektiv die Daten von 241 Patienten mit insgesamt 363 bestrahlten Metastasen, die sich von Februar 2006 bis September 2014 im Europäischen Cyberknife-Zentrum in München in Therapie befanden, erhoben. Die Daten umfassten neben patienten-, tumor- und metastasenbezogenen Parametern auch therapiebezogene Informationen. Die Variablen wurden initial univariat mittels Log-Rank untersucht und in einem nächsten Schritt die unabhängigen Einflussfaktoren mithilfe des Cox Proportional Hazards Modells identifiziert. Das Gesamtüberleben, die lokale Kontrollrate sowie das lokale und systemische progressionsfreie Überleben stellten die relevanten Endpunkte dar.

Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) für das Gesamtkollektiv lag bei 27,9 Monaten (95%-KI 23,9-31,8) und es konnten 4 unabhängige Faktoren (Alter >56 Jahre, kein lokales Ansprechen auf die CK-Therapie und das Vorhandensein von zerebralen oder Lymphknotenmetastasen) für ein kürzeres Überleben identifiziert werden.

Für das lokale progressionsfreie Intervall (lokales PFI), für welches 5 unabhängige Faktoren (Alter >65 Jahre, kein lokales Ansprechen auf die CK-Therapie, eine primäre Metastasierung und das Auftreten von ossären oder hepatischen Metastasen) ermittelt werden konnten, betrug die mediane Dauer 21,1 Monaten (95%-KI 17,1-25,1).

In Konsistenz mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur konnten für die Zeitintervalle nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten lokale Kontrollraten von 96,3%, 93,2%, 89,0%, 80,8% und 66,7% erzielt werden.

Das mediane progressionsfreie systemische Überleben lag im untersuchten Kollektiv bei 7,7 Monaten. In der multivariaten Analyse konnten eine primäre Metastasierung, spinale Metastasen als Bestrahlungslokalisation sowie das Vorhandensein von zerebralen, Lymphknoten- oder Lebermetastasen als unabhängige Faktoren für ein kürzeres systemisches PFS identifiziert werden.

Für alle Endpunkte zeigte sich für Patienten ohne zusätzliche Systemtherapie ein Vorteil. Das lokale PFI und das systemische PFS betreffend zeigte sich in der univariaten Analyse sogar ein statistisch signifikanter Unterschied, im Hinblick auf das OS und die LCR zeigte sich nur ein Trend zugunsten der

Patienten ohne Systemtherapie. Die Ergebnisse konnten in der multivariaten Analyse jedoch nicht verifiziert werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Tabellen und Abbildungsverzeichnis

#### 6.1.1 Abbildungen

<b>Abbildung 1:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv (Fallbezogen) .....	60
<b>Abbildung 2:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 1 (Fallbezogen).....	62
<b>Abbildung 3:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 2 (Fallbezogen).....	63
<b>Abbildung 4:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings, Teil 1 (Fallbezogen) .....	66
<b>Abbildung 5:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings, Teil 2 (Patientenbezogen) .....	66
<b>Abbildung 6:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der primären Metastasierung (Fallbezogen) .....	71
<b>Abbildung 7:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 1 (Fallbezogen) .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Abbildung 8:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 2 (Fallbezogen) .....	71
<b>Abbildung 9:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 1 (Fallbezogen) .....	72
<b>Abbildung 10:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 2 (Fallbezogen) .....	72
<b>Abbildung 11:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 3 (Fallbezogen) .....	73
<b>Abbildung 12:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Bestrahlungslokalisation (Fallbezogen) .....	73
<b>Abbildung 13:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Nephrektomie (Fallbezogen)....	77
<b>Abbildung 14:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Systemtherapie (Fallbezogen)..	77
<b>Abbildung 15:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der subsequenten Systemtherapie (Fallbezogen) .....	78
<b>Abbildung 16:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der am häufigsten verwendeten TKIs (Fallbezogen) .....	78
<b>Abbildung 17:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 1 (Fallbezogen) .....	79
<b>Abbildung 18:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 2 (Fallbezogen) .....	79
<b>Abbildung 19:</b> Overall Survival Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 3 (Fallbezogen) .....	80
<b>Abbildung 20:</b> Lokales progressionsfreies Intervall Gesamtkollektiv (Fallbezogen).....	81
<b>Abbildung 21:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 1 (Fallbezogen) .....	83
<b>Abbildung 22:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Alters, Teil 2 (Fallbezogen) .....	83
<b>Abbildung 23:</b> Lokales PFI in Abhängigkeit des Primärtumors; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	85
<b>Abbildung 24:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings (Fallbezogen) .....	86

<b>Abbildung 25:</b> Lokales PFI in Abhängigkeit der Metastasen; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	89
<b>Abbildung 26:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der primären Metastasierung (Fallbezogen) .....	89
<b>Abbildung 27:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 1 (Fallbezogen).....	90
<b>Abbildung 28:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 2 (Fallbezogen).....	90
<b>Abbildung 29:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 1 (Fallbezogen) .....	91
<b>Abbildung 30:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 2 (Fallbezogen) .....	91
<b>Abbildung 31:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisationen, Teil 3 (Fallbezogen) .....	92
<b>Abbildung 32:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 4 (Fallbezogen) .....	92
<b>Abbildung 33:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 5 (Fallbezogen) .....	93
<b>Abbildung 34:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der bestrahlten Metastasenlokalisation (Fallbezogen) .....	93
<b>Abbildung 35:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 1 (Fallbezogen) .....	98
<b>Abbildung 36:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 2 (Fallbezogen) .....	99
<b>Abbildung 37:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des besten lokalen Ansprechens, Teil 3 (Fallbezogen) .....	99
<b>Abbildung 38:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv (Fallbezogen) .....	100
<b>Abbildung 39:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des histologischen Gradings (Fallbezogen).....	104
<b>Abbildung 40:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der primären Metastasierung (Fallbezogen) .....	108
<b>Abbildung 41:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 1 (Fallbezogen).....	108
<b>Abbildung 42:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 2 (Fallbezogen).....	109
<b>Abbildung 43:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 3 (Fallbezogen).....	109
<b>Abbildung 44:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasenlokalisationen, Teil 4 (Fallbezogen).....	110
<b>Abbildung 45:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 1 (Fallbezogen) .....	110
<b>Abbildung 46:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 2 (Fallbezogen) .....	111
<b>Abbildung 47:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 3 (Fallbezogen) .....	111
<b>Abbildung 48:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 4 (Fallbezogen) .....	112

<b>Abbildung 49:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation, Teil 5 (Fallbezogen) .....	112
<b>Abbildung 50:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der bestrahlten Metastasenlokalisation (Fallbezogen) .....	113
<b>Abbildung 51:</b> Systemisches progressionsfreies Überleben Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Systemtherapie (Fallbezogen) .....	116
<b>Abbildung 52:</b> Time To Treatment (TTT) Gesamtkollektiv (Fallbezogen) .....	118
<b>Abbildung 53:</b> Follow-Up-Zeit Gesamtkollektiv (Fallbezogen).....	119

## 6.1.2 Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> Histopathologische Klassifikation des Nierenzellkarzinoms; nach [18] .....	13
<b>Tabelle 2:</b> TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome; nach [21, 22] .....	15
<b>Tabelle 3:</b> UICC-Stadieneinteilung; nach [21] .....	16
<b>Tabelle 4:</b> Karzinomspzifisches Überleben nach Nephrektomie in Abhängigkeit von der Tumorhistologie (in % [95%-KI]); modifiziert nach [17, 23] .....	19
<b>Tabelle 5:</b> MSKCC-Kriterien zur Risikogruppeneinteilung; modifiziert nach [8] .....	19
<b>Tabelle 6:</b> IDC-Kriterien zur Risikogruppeneinteilung; modifiziert nach [9,27] .....	19
<b>Tabelle 7:</b> Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Anzahl an Risikofaktoren; modifiziert nach [9, 27].....	19
<b>Tabelle 8:</b> Empfehlungen zur Systemtherapie bei metastasiertem (klarzelligem) Nierenzellkarzinom, modifiziert nach [17] .....	38
<b>Tabelle 9:</b> Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs, Teil 1 (Patientenbezogen) .....	47
<b>Tabelle 10:</b> Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs, Teil 2 (Patientenbezogen) .....	47
<b>Tabelle 11:</b> Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs, Teil 3 (Patientenbezogen) .....	48
<b>Tabelle 12:</b> Systemische Therapie Gesamtkollektiv (Patientenbezogen) .....	50
<b>Tabelle 13:</b> Charakteristika CK-Therapie Gesamtkollektiv (Fallbezogen) .....	51
<b>Tabelle 14:</b> Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen, Teil 1 (Patientenbezogen) .....	56
<b>Tabelle 15:</b> Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen, Teil 2 (Patientenbezogen) .....	57
<b>Tabelle 16:</b> Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen, Teil 3 (Patientenbezogen) .....	58
<b>Tabelle 17:</b> Charakteristika CK-Therapie Vergleichsgruppen (Fallbezogen) .....	59
<b>Tabelle 18:</b> Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	62
<b>Tabelle 19:</b> Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	65
<b>Tabelle 20:</b> Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den Metastasen; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	70
<b>Tabelle 21:</b> Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie; mOS: medianes Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	77
<b>Tabelle 22:</b> Lokales PFI in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	82
<b>Tabelle 23:</b> Lokales PFI in Abhängigkeit der Therapie; Lok. PFI: medianes lokales progressionsfreies Intervall; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	97
<b>Tabelle 24:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Nephrektomie (Fallbezogen).....	97
<b>Tabelle 25:</b> Lokales PFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Systemtherapie (Fallbezogen).....	98
<b>Tabelle 26:</b> Systemisches PFS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	101
<b>Tabelle 27:</b> Systemisches PFS in Abhängigkeit des Primärtumors; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	103

<b>Tabelle 28:</b> Systemisches PFS in Abhängigkeit der Metastasen; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	107
<b>Tabelle 29:</b> Tabelle 28: Systemisches PFS in Abhängigkeit der Therapie; Syst. PFS: medianes systemisches progressionsfreies Überleben; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; 1-/2-/5-JÜR: 1-/2-/5-Jahresüberlebensrate (Fallbezogen) .....	115
<b>Tabelle 30:</b> Bestes lokales Therapieansprechen durch die CK-Radiochirurgie; CR: complete response; PR: partial response; MR: minor response; NC: no change; PD: progressive disease (Fallbezogen)..	117
<b>Tabelle 31:</b> Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben; LK: Lymphknoten; TKIs: Tyrosinkinaseinhibitoren .....	120
<b>Tabelle 32:</b> Tabelle 31: Multivariate Analyse für das lokale progressionsfreie Intervall; LK: Lymphknoten.....	121
<b>Tabelle 33:</b> Multivariate Analyse für das systemische progressionsfreie Überleben; LK: Lymphknoten .....	122
<b>Tabelle 34:</b> Ergänzung Metastasenlokalisationen Gesamtkollektiv und Vergleichsgruppen (Patientenbezogen) .....	140

### 6.1.3 Ergänzende Tabellen

<b>Anzahl Metastasenlokalisationen</b>	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Kombinierte Therapie</b>	<b>Alleinige SRS</b>
Mittelwert	2,94	3,48	2,19
Median	3,0	3,0	2,0
Standardabweichung	1,366	1,264	1,112
Range	1-6	1-6	1-5

*Tabelle 34: Ergänzung Metastasenlokalisationen Gesamtkollektiv und Vergleichsgruppen (Patientenbezogen)*

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

ASMase	Acid Sphingomyelinase (Saure Sphingomyelinase)
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BHD-Syndrom	Birt-Hogg-Dubé-Syndrom
BSC	Best Supportive Care
CD5	Death Receptor 5
CK	Cyberknife
CR	Complete Response
CSS	Cancer Specific Survival
DFI	Disease Free Intervall
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptors
Flt-3	Fms Like Tyrosine Kinase 3
Gy	Gray
HER 1-4	Human Epidermal Growth Factor Receptors
HIF 1 $\alpha$ /1 $\beta$	Hypoxieinduzierter Faktor 1 $\alpha$ /1 $\beta$
HRPC	Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom
IFN- $\alpha$	Interferon-Alpha
IGFR	Insulin-like Growth Factor Receptor
IL-2	Interleukin-2
LCR	Lokale Kontrollrate
LDH	Laktatdehydrogenase
MR	Minimal Response
MSKCC	Memorial-Sloan-Cancer-Center
m-TOR-Inh.	Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor
NC	No Change
NZK	Nierenzellkarzinom
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1

PDGFR(B)	Platelet Derived Growth Factor Receptor (Beta)
PFI	Progressionfreies Intervall
PFS	Progression Free Survival
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PR	Partial Response
QoL	Quality of Life
RET	Re-Arranged During Transfection
RR	Response Rate
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
TGF- $\alpha$	Transforming Growth Factor $\alpha$
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TTP	Time To Progression
TTT	Time To Treatment
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VHL	Von-Hippel-Lindau
WBRT	Whole-Brain Radiotherapy

## 7 Literaturverzeichnis

1. Treiber U (ed) (2008) Urogenitale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 4. Aufl. Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Zuckschwerdt, München
2. Robert Koch-Institut, G. d. e. K. i. D. e. V., Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017: Berlin
3. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
4. Bertz J (ed) (2004) Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends ; Gesamtprogramm zur Krebsbekämpfung, 4., überarb., aktualisierte Ausg. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Saarbrücken
5. Tumorregister München. <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC6466G-ICD-10-C64-C66-C68-Harnorgantumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf>
6. Gupta K, Miller JD, Li JZ et al. (2008) Epidemiologic and socioeconomic burdens of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 34(3): 193–205. doi: 10.1016/j.ctrv.2007.12.001
7. Lee-Ying R, Lester R, Heng DYC (2014) Current management and future perspectives of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 21(9): 847–855. doi: 10.1111/iju.12502
8. Reiter MA, Kurosch M, Haferkamp A (2014) Nierenzellkarzinom. *Onkologe* 20(12): 1241–1254. doi: 10.1007/s00761-014-2784-1
9. Heng DYC, Xie W, Regan MM et al. (2009) Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 27(34): 5794–5799. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809
10. Rübber H (2014) Uroonkologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
11. Kovacs G. et al. (1999) Molecular genetics and diagnosis of renal cell tumors. *Urologe A*. 38(5):433-41
12. Cancer Genome Atlas Research Network et al. (2013) Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 499(7456): 43–49. doi: 10.1038/nature12222
13. Wysocki PJ (2009) mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. *Expert Rev Mol Diagn* 9(3): 231–241. doi: 10.1586/erm.09.8
14. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ et al. (2016) Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 374(2): 135–145. doi: 10.1056/NEJMoa1505917
15. Cho E, Adami HO, Lindblad P Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 25 2011: 651–665
16. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>
17. <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>

18. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. (2016) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70(1): 93–105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
19. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R et al. (2006) 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 49(5): 798–805. doi: 10.1016/j.eururo.2005.11.035
20. Golshayan AR, George S, Heng DY et al. (2009) Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 27(2): 235–241. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0000
21. <https://www.uicc.org/tnm>
22. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage [Internet]. Wiley.com. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumore-978-3-527-34280-8>
23. Leibovich BC et al Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*: 183(4):1309–1315
24. Flanigan RC, Polcari AJ, Hugen CM (2011) Prognostic variables and nomograms for renal cell carcinoma. *Int J Urol* 18(1): 20–31. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02642.x
25. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A et al. (2013) Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *The Lancet Oncology* 14(2): 159–167. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70584-3
26. Joseph RW, Kapur P, Serie DJ et al. (2016) Clear Cell Renal Cell Carcinoma Subtypes Identified by BAP1 and PBRM1 Expression. *J Urol* 195(1): 180–187. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.113
27. Minardi D, Lucarini G, Milanese G et al. (2016) Loss of nuclear BAP1 protein expression is a marker of poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 34(8): 338.e11-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.03.006
28. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G et al. (2005) Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23(4): 832–841. doi: 10.1200/JCO.2005.05.179
29. Robert J. Motzer, Jennifer Bacik, Barbara A. Murphy et al. (2002) Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1;20(1):289-96.
30. Heng DYC, Xie W, Regan MM et al. (2013) External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet Oncology* 14(2): 141–148. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4
31. Butler BP et al. (1995) Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 45(1): 34-40; discussion 40-1.
32. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F et al. (2009) Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 104(4): 470–475. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x

33. D'Armiento, M., et al. (1997) Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 79(1):15-9.
34. van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W et al. (2011) A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 59(4):543–552. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013
35. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. (2012) Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 62(6): 1097–1117. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.028
36. Huang, W.C., et al (2009) Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 181(1):55-61; discussion 61-2. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.017.
37. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS et al. (2008) Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 112(3): 511–520. doi: 10.1002/cncr.23218
38. Janssen, M.W.W., et al. (2018) Survival outcomes in patients with large ( $\geq 7$ cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One* 13(5):e0196427. doi: 10.1371/journal.pone.0196427.
39. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F et al. (2017) Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol* 71(4): 606–617. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.060
40. Smith ZL (2016) Current Status of Minimally Invasive Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Curr Urol Rep* 17(6): 43. doi: 10.1007/s11934-016-0599-x
41. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M et al. (2013) Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 64(5): 799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.033
42. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM et al. (2009) Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 55(1): 28–34. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.052
43. Sun M, Marconi L, Eisen T et al. (2018) Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol* 74(5): 611–620. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.002
44. May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S et al. (2009) Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 82(981): 724–731. doi: 10.1259/bjr/17514226
45. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA et al. (2009) Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 74(1): 154–159. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.084
46. Hallscheidt, P., et al. (2006) [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Rofo*: 178: 391.

47. Lamb GWA, Bromwich EJ, Vasey P et al. (2004) Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* 64(5): 909–913. doi: 10.1016/j.urology.2004.05.039
48. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E et al. (2007) Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 80(950): 96–102. doi: 10.1259/bjr/31311739
49. Desai MM, Aron M, Gill IS (2005) Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology* 66(5 Suppl): 23–28. doi: 10.1016/j.urology.2005.06.114
50. Guillotreau J, Haber G-P, Autorino R et al. (2012) Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol* 61(5): 899–904. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.007
51. Haber G-P, Lee MC, Crouzet S et al. (2012) Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int* 109(1): 118–124. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10287.x
52. Klatte, T., et al. (2011) Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol*: 25: 991.
53. Ko, Y.H., et al. (2008) A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat*: 40: 184.
54. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA et al. (2007) A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 99(2): 395–398. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06554.x
55. Levinson AD, Su LM, Agarwal D, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol*: 180: 499–504
56. Flanigan Robert C., Salmon Sydney E., Blumenstein Brent A. et al. (2001) Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N Engl J Med*. 345(23):1655-9.
57. Mickisch GHJ, Garin A, van Poppel H et al. (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet* 358(9286): 966–970. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06103-7
58. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S et al. (2018) Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 379(5): 417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675
59. Bex A, Mulders P, Jewett M (2018) Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543. [Epub ahead of print]
60. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2 – April 2017 AWMF-Registernummer: 043-017OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>

61. Cohen Herbert T., McGovern Francis J. (2005) Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 353(23):2477-90.
62. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F et al. (2014) Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *The Lancet Oncology* 15(12): e549-e561. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9
63. Mazon R, Anderson B, Supiot S et al. (2011) Current state of knowledge regarding the use of antiangiogenic agents with radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 37(6): 476–486. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.03.004
64. Meerleer G de, Khoo V, Escudier B et al. (2014) Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *The Lancet Oncology* 15(4): e170-e177. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70569-2
65. <https://www.cyber-knife.net/de/behandlung/technologie.html>
66. Siva S, Louie AV, Warner A et al. (2018) Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer* 124(5): 934–942. doi: 10.1002/cncr.31156
67. Correa RJM et al. (2019) Stereotactic Radiotherapy as a Treatment Option for Renal Tumors in the Solitary Kidney: A Multicenter Analysis from the IROCK. *J Urol*: 201(6):1097-1104
68. Staehler M., Bader M., Schlenker B., Casuscelli J., Karl A., Roosen A., Stief CG., Bex A., Wowra B., Muacevic A. (2015) Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors.: 193(3):771-5
69. Hofmann H-S, Neef H, Krohe K et al. (2005) Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 48(1): 77-81; discussion 81-2. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.004
70. Wowra B. et al. (2002) Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurorurg* 97(4):785-93.
71. Fokas E. et al. (2010) Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol.* 186(4):210-7. doi: 10.1007/s00066-010-2055-z.
72. Rosenberg SA. et al. (1993) Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst.* 21;85(8):622-32.
73. G Fyfe, R I Fisher, S A Rosenberg et al. (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 13(3):688-96.
74. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al. (2005) Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23(1): 133–141. doi: 10.1200/JCO.2005.03.206
75. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. (2003) Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 21(16): 3127–3132. doi: 10.1200/JCO.2003.02.122

76. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL et al. (2010) Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res* 16(22): 5539–5547. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2082
77. Brahmer Julie R., Tykodi Scott S., Chow Laura Q.M. et al. (2012) Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *Engl J Med*. 366(26):2455-65. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
78. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373(19): 1803–1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665
79. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet* 378(9807): 1931–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9
80. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S et al. (2013) Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 14(13): 1287–1294. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0
81. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. (2015) Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373(19): 1814–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1510016
82. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. (2016) Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(7): 917–927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3
83. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al. (2017) Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 35(6): 591–597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398
84. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S et al. (2018) Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 94: 115–125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012
85. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. (2010) Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28(6): 1061–1068. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764
86. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369(8): 722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989
87. Escudier B, Porta C, Bono P et al. (2014) Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 32(14): 1412–1418. doi: 10.1200/JCO.2013.50.8267
88. Escudier Bernard, Eisen Tim, Stadler Walter M. et al. (2007) Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 11;356(2):125-34.

89. Motzer RJ., Hutson TE., Tomczak P., Michaelson MD., Bukowski RM., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Kim ST., Chen I., Bycott PW., Baum CM., Figlin RA. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 11;356(2):115-24.
90. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. (2009) Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27(22): 3584–3590. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293
91. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. (2006) Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24(1): 16–24. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2574
92. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T et al. (2013) Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 31(30): 3791–3799. doi: 10.1200/JCO.2012.47.4940
93. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28(13): 2137–2143. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5561
94. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S et al. (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 28(13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7849
95. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 26(33): 5422–5428. doi: 10.1200/JCO.2008.16.9847
96. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet* 372(9637): 449–456. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9
97. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116(18): 4256–4265. doi: 10.1002/cncr.25219
98. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ et al. (2012) Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 48(3): 333–339. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.027
99. Hudes Gary, Carducci Michael, Tomczak Piotr et al. (2007) Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 356(22):2271-81.
100. Hutson TE, Escudier B, Esteban E et al. (2014) Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32(8): 760–767. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3961
101. Albiges L, Choueiri T, Escudier B et al. (2015) A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol* 67(1): 100–110. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.006

102. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L et al. (2011) Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 108(10): 1556–1563. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10629.x
103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H et al. (2015) Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet Oncology* 16(15): 1473–1482. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9
104. Ikushima H et al (2000) Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*: 48(5):1389–93.
105. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, et al. (2011) Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol*: 6:34.
106. Juloori A, Miller JA, Parsai S et al. (2019) Overall survival and response to radiation and targeted therapies among patients with renal cell carcinoma brain metastases. *J Neurosurg*: 1–9. doi: 10.3171/2018.8.JNS182100
107. Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee S-Y et al. (2004) Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 58(1): 253–258. doi: 10.1016/S0360-3016(03)00818-6
108. Klausner G, Troussier I, Biau J et al. (2019) Stereotactic Radiation Therapy for Renal Cell Carcinoma Brain Metastases in the Tyrosine Kinase Inhibitors Era: Outcomes of 120 Patients. *Clin Genitourin Cancer* 17(3): 191–200. doi: 10.1016/j.clgc.2019.02.007
109. Siva S, Louie AV, Warner A et al. (2018) Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer* 124(5): 934–942. doi: 10.1002/cncr.31156
110. Muacevic A., Kreth FW., Mack A., Tonn JC., Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *Minim Invasive Neurosurg.*: 47(4):203-8.
111. Verma J., Jonasch E., Allen PK., Weinberg JS., Tannir N., Chang EL., Mahajan A. (2013) The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.*: 36(6):620-4.
112. Wronski M et al (1997) External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*: 37(4):753–9.
113. Wardak Z, Christie A, Bowman A et al. (2019) Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases From Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 17(2): e273-e280. doi: 10.1016/j.clgc.2018.11.006
114. Sheehan JP et al (2003) Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg.*: 98(2):342–9.

115. Wersäll PJ, Blomgren H, Lax I et al. (2005) Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 77(1): 88–95. doi: 10.1016/j.radonc.2005.03.022
116. Correa RJM., Louie AV., Zaorsky NG., Lehrer EJ., Ellis R., Ponsky L., Kaplan I., Mahadevan A., Chu W., Hannan R., Onishi H., Teh BS., Muacevic A., Lo SS., Staehler M., Siva S. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Focus*: S2405-4569(19)30157-9.
117. Svedman C, Sandström P, Pisa P et al. (2006) A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 45(7): 870–875. doi: 10.1080/02841860600954875
118. Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, et al. (2013) Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*: 36: 589–95.
119. Amendola BE et al (2000) Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. *Cancer J.*: 6(6):372–6.
120. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*: 363(9422):1665-72.
121. Amini A., Altoos B., Bourlon MT., Bedrick E., Bhatia S., Kessler ER, Flaig TW., Fisher CM., Kavanagh BD., Lam ET., Karam SD. (2015) Local control rates of metastatic renal cell carcinoma (RCC) to the bone using stereotactic body radiation therapy: Is RCC truly radioresistant? *Pract Radiat Oncol.*: 5(6):e589-e596.
122. Staehler M, Haseke N, Stadler T et al. (2012) Feasibility and effects of high-dose hypofractionated radiation therapy and simultaneous multi-kinase inhibition with sunitinib in progressive metastatic renal cell cancer. *Urol Oncol* 30(3): 290–293. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.02.006
123. Halperin EC et al (1983) The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*: 51(4):614–7.
124. Brinkmann OA, Bruns F, Gosheger G et al. (2005) Treatment of bone metastases and local recurrence from renal cell carcinoma with immunochemotherapy and radiation. *World J Urol* 23(3): 185–190. doi: 10.1007/s00345-004-0479-8
125. 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. *Dermatol Online J.*: 13;13(4):6
126. Escudier B, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Annals Oncol*, 2017. 28: mdx440.029.
127. Dror Michaelson M, et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *J Clin Oncol* 2012. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4546). doi: 10.1200/jco.2012.30.15\_suppl.4546

128 Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 552.

## 8 Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Staehler, nicht nur für das Anvertrauen des Studienthemas, sondern auch für die kontinuierliche Unterstützung bei inhaltlichen und formalen Fragen während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Alexander Buchner für die Hilfe bei jeglichen Problemen, die statistischen Auswertungen betreffend, bedanken.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Alexander Muacevic und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Europäischen Cyberknife Zentrums in München sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der urologischen Klinik und Poliklinik in Großhadern für die Unterstützung bei der Vervollständigung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten.

Ein großes Dankeschön geht an meine Eltern, meinen Bruder und an meinen Ehemann für die bedingungslose Unterstützung während meines Studiums und beim Erstellen dieser Arbeit.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

# Artmayr, Tina Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Stellenwert der stereotaktischen Radiochirurgie 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.

**Mondsee, 18.03.2022**

Ort, Datum

**Tina Katharina Artmayr**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand