
Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München



Vergleich von Effektivität, Nebenwirkungslast und Sicherheit der systemischen Therapie bei Patienten mit Urogenitalkarzinomen unter und über dem vollendeten 75. Lebensjahr

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

vorgelegt von
Troya Velislav
Ivanova

aus
Sofia, Bulgarien

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Priv. Doz. Dr. Jozefina Casuscelli

Zweiter Gutachter: Priv. Doz. Dr. Harun Ilhan

Dritter Gutachter: Prof. Dr. Dirk Zaak

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	6
2	Abstract.....	8
3	Einleitung.....	10
3.1	Das Nierenzellkarzinom (RCC).....	10
3.1.1	Epidemiologische Daten, Risikofaktoren und Subtypen.....	10
3.1.2	Diagnostisches Vorgehen und Prognose	10
3.1.3	Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom	12
3.2	Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms	13
3.2.1	Das IMDC-Model	14
3.2.2	Systemische Therapie	14
3.2.3	Immuntherapie bzw. Immunchemotherapie	15
3.2.4	Zielgerichtete Therapie	15
3.2.5	Zusammenfassung der empfohlenen Behandlungsoptionen von S3-Leitlinien	21
3.3	Das Urothelkarzinom (UC).....	22
3.3.1	Epidemiologische Daten und Risikofaktoren.....	22
3.3.2	Diagnostisches Vorgehen.....	22
3.3.3	Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Urothelkarzinom	24
3.4	Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom.....	25
3.4.1	Therapiealgorithmus.....	25
3.4.2	Die klassische Chemotherapie.....	27
3.4.3	Immuntherapie	28
3.4.4	Alternative Chemotherapeutika.....	29
3.4.5	Zusammenfassung der empfohlenen Behandlungsoptionen der S3- Leitlinien	30
3.5	Checkpoint-Inhibitoren.....	30
3.5.1	T-Zell Aktivierung	30
3.5.2	Angriffstellen	31

3.5.3	PD-L1-Status.....	34
3.5.4	Erfahrungen mit Checkpoint-Inhibitoren	34
3.5.5	Nebenwirkungen oder die sogenannten irAE (124)	34
4	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	40
5	Methoden	42
5.1	Art der Studie	42
5.2	Studiendesign	42
5.2.1	Beginn und Dauer	42
5.2.2	Probandenanzahl	42
5.2.3	Einschluss-/ Ausschlusskriterien.....	42
5.2.4	Studienablauf	43
5.3	Statistische Analyse.....	44
6	Ergebnisse	46
6.1	Das Patientenkollektiv	46
6.1.1	Die Gesamtkohorte.....	46
6.1.2	Die zwei Altersgruppen.....	48
6.1.3	Tabellarische Darstellung.....	49
6.2	Toxizität	50
6.2.1	Die Gesamtkohorte.....	50
6.2.2	Abhängigkeitsanalysen anhand der zwei definierten Altersgruppen.....	55
6.2.3	Regressionsanalysen.....	62
6.3	Effektivität.....	66
6.3.1	Die Gesamtkohorte.....	66
6.3.2	Analyse anhand der zwei definierten Altersgruppen.....	72
6.3.3	Regressionsanalyse des objektiven Therapieansprechens	78
6.3.4	Regressionsanalyse der Überlebenszeiten.....	79
6.4	Zusammenhang zwischen Effektivität und Toxizität. Welcher Einfluss haben irAEs auf die onkologische Prognose?.....	82

6.4.1	ORR und Nebenwirkungslast.....	82
6.4.2	Tumorspezifisches Überleben und Nebenwirkungslast.....	83
6.4.3	Progressionsfreies Überleben und Nebenwirkungslast.....	85
7	Diskussion.....	87
8	Limitationen.....	93
9	Zusammenfassung.....	94
10	Literaturverzeichnis.....	97
11	Abbildungsverzeichnis.....	109
12	Tabellenverzeichnis.....	111
13	Danksagungen.....	113
14	Affidavit.....	114
15	Publikationsliste.....	116

1 Abkürzungsverzeichnis

>2 BE.....	mehr als 2 Begleiterkrankungen
ALT	Alanin-Aminotransferase
APC	antigenpräsentierende Zelle
AST.....	Aspartat-Aminotransferase
CD8.....	Cluster of differentiation 8
CPS	combined positive score
CR.....	complete remission
CSS	cancer-specific survival
CTCAE.....	common terminology criteria for adverse events
CTLA-4.....	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DC	dendritische Zelle
EAU.....	European Association of Urology
ECOG	Eastern cooperative oncology group
ESMO.....	European Society for Medical Oncology
GC	Gemcitabin und Cisplatin
G-CSF.....	Granulozyten stimulierender Faktor
HIF.....	hypoxia-inducible-factor
IC	immune-cells-score
ICI.....	Immuncheckpoint-Inhibitor
IL 2	Interleukin 2
IMDC.....	International metastatic renal-cell-carcinoma Database Consortium
INF-alpha.....	Interferon-alpha
irAEs.....	immune related adverse events
KM >2	mehr als zwei Komorbiditäten
KM ≤2	weniger, gleich zwei Komorbiditäten
MDR1.....	Multidrug-Resistance-Protein 1
mTOR.....	mammalian target of rapamycin
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin
NK	natürliche Killerzelle
NSCLC	non small cell lung carcinoma
ORR.....	objective response rate, objective response rate
OS	overall survival
PD	progressive disease
PD- 1.....	programmed cell death protein 1
PDGF.....	platelet-derived growth factor
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression free survival
pMHC.....	Peptide major histocompatibility complex
PR	partial regression
PS.....	performance status
QoL.....	quality of life
RCC	renal cell carcinoma
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RFS	relapse-free survival
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	stable disease
Teff	T-Effektorzelle
TILs	Tumor infiltrierende Lymphozyten
TK.....	tyrosine kinase

TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF aplha.....	tumor necrosis factor- α
Treg.....	regulatorische T-Zelle
UTUC	upper tract urinary cancer
VEGF.....	vascular endothelial growth factor
VEGFR.....	vascular endothelial growth factor receptor
VHL.....	von-Hippel-Lindau

2 Abstract

Einleitung: In den letzten Jahrzehnten hat sich die systemische Therapie von Tumorerkrankungen, insbesondere von Urogenitalkarzinomen, sehr weit entwickelt. Es wurden neue Therapiekonzepte wie die Immuntherapie eingeführt. Dabei werden immer neue Erkenntnisse zur Immunoseneszenz des Organismus und deren Einfluss auf Checkpoint-Inhibitor-Wirkungen gesammelt. In den Zulassungsstudien für neue Therapien des metastasierten Nierenzell- und Urothelkarzinoms wurden eher gesündere und fittere Patienten eingeschlossen, die nicht der Realität in der Praxis entsprechen. Unser Ziel ist es, zu zeigen, dass die alternde Population auch von dieser Therapie bei gleicher Verträglichkeit profitieren kann.

Methoden: Wir untersuchten retro- und prospektiv Patienten, die mit Checkpoint-Inhibitoren in unserer uroonkologischen Abteilung behandelt wurden. Die Beurteilung der immunvermittelten Nebenwirkungen (irAEs) erfolgte anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.0). Das objektive Ansprechen (objective response rate, ORR) erfolgte anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v.1.1.). Der Einfluss des Alters und anderer klinischen Merkmale auf irAEs und ORR wurde sowohl mit dem Chi-Quadrat-Test als auch mit binärer logistischer Regression untersucht. Der Einfluss dieser Parameter auf die onkologische Prognose (progressionsfreies Überleben (PFS) und krebsspezifisches Überleben (CSS)) wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression bewertet.

Ergebnisse: Es wurden 147 Patienten analysiert. Diese wurden in zwei Altersgruppen geteilt: < 75. Lebensjahr (n = 95; 64,6 %) und ≥ 75. Lebensjahr (n = 52; 35,4 %). Die Häufigkeit von irAEs in beiden Gruppen (54,7 % bzw. 51,9 %) zeigte sich ähnlich wie bei der Gesamtkohorte (53,7 %). Ältere Patienten zeigten keine signifikant höhere Toxizität in allen Parametern. Die jüngere Kohorte litt sogar signifikant häufiger an schwerwiegenden irAEs (50 % ggb. 9,1 %, p = 0,001). Das höhere Alter stellte keinen Prädiktor für schlechtere onkologische Prognose oder CSS und PFS dar. Signifikant häufiger trat ein Erkrankungsprogress bei Patienten mit ECOG 2 - 4 im Vergleich zu fitteren Probanden (76,1 % versus 23,9 %; p = 0,025) auf. Diese wiesen auch ein kürzeres Gesamt- (CSS, p < 0,001) und progressionsfreies Überleben (PFS, p = 0,177) auf. Ein Progress trat mit einer höheren Frequenz auch in der Gruppe der Patienten mit einer hohen Komorbiditätslast ein (71,4 % ggb. 28,6 %; p = 0,033). Letzteres hatte keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das PFS. Als sekundärer Endpunkt wurde der Zusammenhang zwischen den irAEs und der onkologischen Prognose untersucht. irAEs korrelierten signifikant mit ORR (p = 0,003), mit CSS (p = 0,009) und mit PFS (p < 0,001) in der Gesamtkohorte. Diese Signifikanz zeigte sich auch in der jüngeren Kohorte, konnte jedoch bei den älteren Patienten nur als Trend in den Kaplan- Meier-Kurven erkannt werden.

Schlußfolgerung: Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist in der alternden Population (≥ 75. Lebensjahr) mit Urogenitalkarzinom gut verträglich und effektiv. Das biographische Alter sollte somit keine Kontraindikation für eine Immuntherapie darstellen. Für die Indikation sollte die Kombination aus Alter, Leistungs- und Gesundheitsstatus betrachtet werden. Interessanterweise

korrelierte das Auftreten von irAEs mit dem Therapieansprechen und sollte in weiteren Analysen bestätigt werden.

3 Einleitung

3.1 Das Nierenzellkarzinom (RCC)

3.1.1 Epidemiologische Daten, Risikofaktoren und Subtypen

Das Nierenzellkarzinom ist für ca. 3 % aller Tumorerkrankungen, bzw. 90 % aller malignen Raumforderungen der Niere bei Menschen verantwortlich (1). Laut European Network of Cancer Registries (Eurocim version 4.0) beobachtet man die höchste Inzidenz in den westlichen Ländern. Während die Inzidenz in den letzten 20 Jahren weltweit um ca. 2 % gestiegen ist, zeigte sich eine stabile Inzidenz und eine abnehmende Mortalität in europäischen Ländern wie Schweden, Frankreich, Deutschland, Österreich und den Niederlanden (1, 2).

An der dritthäufigsten Tumorerkrankung des Urogenitaltrakts erkranken 1,5-mal mehr Männer als Frauen mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Häufig diskutierte Risikofaktoren in der Literatur sind Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, familiäre Disposition und Fettleibigkeit (3-5).

Das Alter ist der stärkste demographische Risikofaktor für die Entwicklung von malignen Erkrankungen. Es wird vermutet, dass eine erhöhte DNA-Methylierungsrate während des Alterns zu höheren Prävalenzen von Tumorerkrankungen bei alten Menschen beiträgt (6). Aufgrund dieser Beobachtung und der gleichzeitig steigenden Lebenserwartung der Menschen wird davon ausgegangen, dass sich immer mehr Patienten der älteren Population (über dem 85. Lebensjahr) in Behandlung befinden werden (7).

Zusätzlich steigt die Rate der Entdeckung von Inzidentalomen (zufällig nachgewiesenen Nierenzellkarzinomen in niedrigem Stadium), was vermutlich mit den verbesserten Diagnostikmöglichkeiten mittels Ultraschalls und Computertomographie zusammenhängt (8, 9).

Als häufigste histologische Subtypen sind u. a. die klarzelligen, papillären und chromophoben Karzinome bekannt. Mit Abstand die häufigste Tumorentität wird von dem klarzelligen Karzinom repräsentiert (ca. 75 – 80 %), sogar häufiger bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (10).

3.1.2 Diagnostisches Vorgehen und Prognose

Bei der Diagnose einer malignen Tumorerkrankung an der Niere bleiben die Patienten meistens lange Zeit asymptomatisch, was meistens mit einem fortgeschrittenen Befund korreliert. Mehr als 50 % werden wie oben erwähnt zufällig mittels bildgebungstechnischer Untersuchungen aufgrund unspezifischer beispielsweise abdomineller Symptome entdeckt (11). Flankenschmerzen, palpable abdominelle Raumforderung und Hämaturie sind die klassische Trias, die als Warnzeichen einer tumorösen Nierenraumforderung gelten. Allerdings wird es selten beobachtet und geht mit einer eher schlechten Differenzierung und fortgeschrittenem Stadium einher (12). Andere Symptome, die

häufig vorkommen, ergeben sich aufgrund paraneoplastischer Syndrome, wie Hyperkalzämie (13), Knochenschmerzen oder persistierendem Husten aufgrund von Metastasen.

Eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung sollen immer als Basis dienen. Jedoch zeigen sich diese bei der Diagnosestellung häufig als limitierend. Die Hauptrolle bei der Entdeckung dieser Erkrankung spielt die radiologische Bildgebung im Sinne von CT oder MRT. Bei der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung des Abdomens kann ein Kontrastmittel-Enhancement auf einen soliden Nierentumor hinweisen (14). Ein Unterschied von mehr als 15 Hounsfield units (HU) ist malignomverdächtig (15). Außerdem ergeben sich wichtige Informationen, wie Funktion bzw. Befall der kontralateralen Niere (16) und der Nebennieren, Tumorausdehnung, Gefäßversorgung (17), venöse Infiltration und Befall der lokoregionären Lymphknoten (18). Bei der Beurteilung von zystischen Raumforderungen zeigten jedoch MRT und kontrastmittel-gestützte Sonographie eine höhere Sensitivität und Spezifität (19).

Wenn metastasensuspekte Symptome auftreten, sollte man weitere Staging-Untersuchungen durchführen, wie Thorax-CT (20, 21), Knochenszintigraphie, Schädel-MRT usw. (22, 23).

Eine bioptische Sicherung der Entität einer Nierenraumforderung wird kontrovers betrachtet. Unnötige Interventionen vor einer schon festgelegten operativen Therapie sollen laut der aktuellen Leitlinien nicht durchgeführt werden. Jedoch ist eine Biopsie obligatorisch vor Beginn einer Systemtherapie bei metastasierten Fällen zur Sicherung des Tumors und seines Subtyps.

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist eher günstig, verglichen mit anderen Tumorerkrankungen. Männer können mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 76 % rechnen, Frauen sogar mit 77 %. Jedoch muss man erwähnen, dass diese gute Prognose sehr von Tumorstadium und Entität abhängig ist. Sie reicht von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 94 % bzw. 97 % (Männer bzw. Frauen) im Stadium I (lokal auf die Niere begrenzte Raumforderung, weniger als 7 cm ausgedehnt) bis ca. 15 % bis 17 % (Männer bzw. Frauen) im Stadium IV (Tumorf infiltration über die Gerota-Faszie bzw. in die ipsilaterale Nebenniere oder jeder metastasierte Tumor) ((198) und (24)).

T - Primary Tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour ≤ 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	Tumour ≤ 4 cm or less
T1b	Tumour > 4 cm but ≤ 7 cm
T2	Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	Tumour > 7 cm but ≤ 10 cm
T2b	Tumours > 10 cm, limited to the kidney
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic fat), but not beyond Gerota fascia
T3b	Tumour grossly extends into the vena cava below diaphragm
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)
N - Regional Lymph Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
TNM stage grouping	
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T3 N0 M0
	T1, T2, T3 N1 M0
Stage IV	T4 Any N M0
	Any T Any N M1

Abbildung 1: TNM (Classification of malignant tumors) -Klassifikationssystem (Tabelle aus (24)).

3.1.3 Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom

Fortgeschrittene (T4-Stadium) bzw. metastasierte Nierenzellkarzinome (alle Ts mit M1) können anhand des TNM-Klassifikationssystems (siehe Abbildung 1) als Stadium IV zusammengefasst werden. Nach den Daten des RKI finden sich bei Erstdiagnose ca. 19 % aller Nierenzellkarzinome bei Männern bzw. 16 % bei Frauen im Stadium IV (199).

Wie bereits erwähnt, kommt die klarzellige Entität bei metastasiertem Krankheitsbild noch häufiger vor als bei lokalisierten Befunden (24). Bezüglich seiner Prognose zeigen sich kontroverse Ergebnisse. In der Vergangenheit gab es keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen den unterschiedlichen Subtypen (25). Aktuell gibt es aber Hinweise auf eine schlechtere Überlebenschance bei lokalisiertem Befund und eine bessere im Fall einer Metastasierung, verglichen mit den anderen histopathologischen Gruppen (26-28).

3.2 Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms

Für die Behandlungsentscheidung bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wird zwischen einem kurativen und einem palliativen Vorgehen unterschieden. Operatives Vorgehen im Sinne einer zytoreduktiven Therapie (Primarius- oder Metastasenresektion) ist in manchen Fällen auch bei fortgeschrittenen Tumoren indiziert.

Studien haben bei einer zytoreduktiven Nephrektomie in Kombination mit adjuvanter Therapie eine höhere Langzeitüberlebensrate als alleinige systemische Therapie gezeigt (29). Jedoch wird das operative Verfahren nur bei Patienten mit gutem PS (Performance status), großem und operablem Primarius und geringem metastatischem Volumen empfohlen (30). Zum Beispiel könnte in Fällen mit schlechtem PS oder inoperablem Befund eine Embolisation oder Ablation des Primärtumors erfolgen, um die störenden Symptome zu vermindern (31).

Studien haben zusätzlich gezeigt, dass bei Vorhandensein von Metastasen deren Resektion ein langfristiges progressionsfreies Überleben begünstigen kann (32, 33). Diese sollen dann anhand ihrer Operabilität beurteilt werden und entsprechend vollständig oder partiell reseziert bzw. radiotherapiert oder embolisiert werden.

Unabhängig von der Zielrichtung des interdisziplinär beschlossenen Konzepts (kurativ oder palliativ) spielt die Systemtherapie eine Schlüsselrolle. Das Prinzip bei der Behandlung von Nierenzellkarzinomen ist die Sequenztherapie. Wenn eine Therapiemöglichkeit (First-Line-Therapie) nicht wirkt, soll eine Folgetherapie (Second-Line bzw. Third-Line) angeboten werden. Welche Substanz geeignet ist, wird individuell entschieden.

Bei der Auswahl der einzelnen Therapieschritte sollte man immer die Wünsche und Bedürfnisse des Patienten sowie Nutzen und Risiko des entsprechenden Therapeutikums berücksichtigen. Zur Risikostratifizierung des individuellen Falls wurden mehrere Modelle entwickelt, heutzutage spielt das IMDC (International metastatic renal-cell-carcinoma Database Consortium) -Model die Hauptrolle.

3.2.1 Das IMDC-Model

Das IMDC-Model wurde zur Risikoklassifizierung des metastasierten Nierenzellkarzinoms entwickelt. Anhand dessen werden die Tumore in Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko unterteilt. Dieses Model wurde mit früheren etablierten Modellen wie Cleveland Clinic Foundation (CCF) model, French model, MSKCC model, and International Kidney Cancer Working Group (IKCWG) verglichen und zeigte keine relevanten Unterschiede. Man konnte die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms anhand von klinischen Faktoren bestimmen und das Patientenkollektiv zu passenden Therapieoptionen entsprechend beraten (34).

Die Prognosekriterien in diesem Modell beinhalten:

- Performance Status < 80 %
- Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des Normwertes
- Hyperkalziämie (korrigiertes Serumkalzium)
- Neutrophile Granulozyten oberhalb des Normwertes
- Thrombozyten oberhalb des Normwertes

Prognose nach IMDC-Kriterien	Medianes Gesamtüberleben
Gutes Risikoprofil (0 Risikofaktoren)	43,2 Monate
Intermediäres Risikoprofil (1 - 2 Risikofaktoren)	22,5 Monate
Ungünstiges Risikoprofil (> 3 Risikofaktoren)	7,8 Monat

Tabelle 1: S3-Leitlinien. Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie (34)

3.2.2 Systemische Therapie

3.2.2.1 Die klassische Chemotherapie

Die klassische Chemotherapie spielt heutzutage keine entscheidende Rolle in der First-Line-Therapie von metastasierten Nierenzellkarzinomen. Diese Art von Tumoren verfügt über eine erhöhte Expression von p-Glykoprotein MDR1, das hydrophobe Substanzen aus der Zelle schleust (35). Aufgrund dessen weist das Nierenzellkarzinom, speziell die klarzellige Entität, eine komplette Resistenz gegenüber Chemotherapeutika auf (36).

2013 wurde ein Artikel von Buti veröffentlicht, der systematisch alle retrospektiven und Phase-I- bis Phase-III-Studien zur Therapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom von 2003 bis 2012 überarbeitete. Darunter zeigten sich mindestens 20 Fälle, bei denen zytotoxische bzw. zytostatische

Chemotherapeutika als Behandlung eingesetzt worden sind. In den meisten Regimes stellte sich keine signifikante Wirksamkeit heraus (37).

3.2.3 Immuntherapie bzw. Immunchemotherapie

3.2.3.1 Zytokintherapie

Anfang der 80er Jahre, während der Zytokin-Ära, konnten gute Ergebnisse bei der Therapie von klarzelligem Nierenzellkarzinom mit unspezifischen Immuntherapeutika wie INF-alpha und IL-2, als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit anderen Substanzen, erzielt werden.

Für die Therapie mit INF-alpha ergab sich eine Ansprechrate von 6 – 15 %, 25 % Verminderung des Risikos für Progression und moderater Überlebensvorteil im Vergleich zu Placebo-therapierten Patienten (38, 39). Diese Resultate konnten allerdings in weiteren Studien mit Patienten mit intermediate-risk-metastasiertem Nierenzellkarzinom nicht bestätigt werden (40). INF-alpha-Monotherapie ist als Behandlungsoption in Deutschland zugelassen, jedoch nicht als First-Line-Therapie für metastasiertes Nierenzellkarzinom empfohlen.

Für IL-2 fehlt zurzeit eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie. Jedoch erschien 2013 eine randomisierte Studie mit dem Ziel, Hochdosis-Therapie mit IL-2 mit Niedrigdosis-Therapie zu vergleichen. Trotz einer höheren Ansprechrate der Hochdosisgruppe (21 % vs. 11 %) ließ sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten erkennen (41).

Heutzutage verliert die Zytokintherapie im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Die neuen Substanzen (zielgerichtete Tumortherapie mit bspw. VEGF-, VEGFR-, mTOR- und TK-Inhibitoren) zeigten in ihren Zulassungsstudien eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber INF allein (42, 43). Die Relevanz der Zytokintherapie als Erstlinienbehandlung sank noch weiter, als die Phase-III-Studien der neuen Substanzen ein Gesamtüberleben von ca. 29 Monaten bestätigten (im Vergleich in einer Metaanalyse von Coppin et al. 13,3 Monate, s. o.) (44).

3.2.4 Zielgerichtete Therapie

Mit dem höheren Verständnis der Biologie und Genetik des Nierenzellkarzinoms veränderte sich das Behandlungskonzept grundsätzlich. Der Prozess, auf dem die Entwicklung der zielgerichteten Therapie basiert, ist die Neoangiogenese des Tumors. Diese Gefäßneubildung wird durch die Überexpression der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factors, VEGF) und der von Thrombozyten stammenden Wachstumsfaktoren (platelet-derived growth factors, PDGF) ermöglicht (45, 46).

Bei der Mehrzahl der sporadisch auftretenden Nierenzellkarzinome und der genetisch vererbten Karzinome wird ein defekter bzw. mutierter VHL-Komplex beobachtet. Zusammengefasst bindet dieser Komplex bei physiologischen Bedingungen bzw. Normoxie an HIF und bedingt seine Proteolyse - einfacher gesagt, der HI-Faktor wird abgebaut. Bei Hypoxie, oder wenn der VHL-Komplex defekt ist, akkumuliert HIF in der Zelle und induziert die Transkription von Genen wie

VEGF, PDGF und Repressor-Genen gegenüber E-Cadherin. Desweiteren werden dann autokrin oder parakrin diverse Tyrosinkinassen aktiviert, die die Proliferation und das Überleben der Zelle fördern (45).

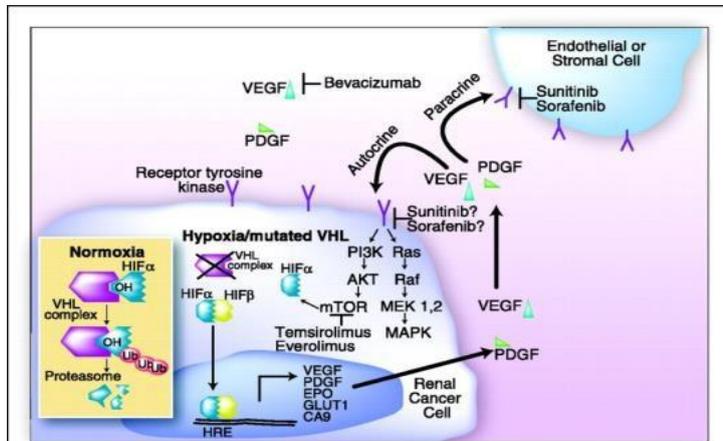


Abbildung 2: Von Hippel-Lindau-Weg in der renalen Tumorzelle, die parakrinen und autokrinen Einflüsse von VEGF und PDGF und Substanzen der zielgerichteten Therapie und deren Eingriffstellen (45).

Seitdem benutzt man gezielt Substanzen, die diesen Weg blockieren können, beispielsweise zur Blockade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), dessen Rezeptors (VEGFR), mTORs und diverser Tyrosinkinase-Inhibitoren.

3.2.4.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren sind Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib, Axitinib, Tivozanib.

3.2.4.1.1 Sunitinib und Pazopanib

Beide Substanzen sind als Erstlinientherapeutika in Deutschland zugelassen und empfohlen. Sie inhibieren VEGF-, PDGF- und c-KIT-Rezeptoren.

Sunitinib als oraler Tyrosinkinase-Inhibitor zeigte ein längeres PFS und Gesamtüberleben mit 26,4 Monaten im Vergleich zu INF-alpha mit 21,8 Monaten (47).

Ähnlich positive Ergebnisse zeigte auch Pazopanib. Es bewies sich in einer 2010 publizierte Phase-III-Studie ebenfalls als erfolgsversprechend. Im Rahmen dieser Studie wurden 435 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom täglich mit Pazopanib oder Placebo therapiert. Auch hier ergab sich ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben mit median 9,2 Monaten (95 %-Konfidenzintervall: 7,4 – 12,9 Monate) gegenüber der Placebo-Gruppe mit nur 4,2 Monaten (48).

2013 stellte die COMPARZ-Studie beide Substanzen nebeneinander und diese gelten seitdem als gleichwertige Alternativen in der Erstlinientherapie. Außer einem unterschiedlichen Toxizitätsprofil (besseres QoL bei Pazopanib) wurden keine signifikanten Vorteile für eines der beiden Medikamente im Sinne von PFS oder OS gezeigt (44).

3.2.4.1.2 Cabozantinib

Cabozantinib ist eine andere Substanz aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Es ist ein unselektiver Multikinase-Inhibitor, der zusätzlich zu VEGFR2 auch die Proteine MET (Mesenchymal-Epithelial Transition Factor) und AXL blockiert. Man vermutet, dass die Resistenzentwicklung gegenüber der antiangiogenen Therapie mit Hemmung der Expression dieser Proteine behoben werden könnte (49).

Zunächst wurde Cabozantinib als Zweitlinientherapie zugelassen.

Der Stoff hat vielversprechende Resultate in Studien gezeigt, wo ein Fortschritt der malignen Erkrankung bei bisher erfolglos behandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach durchschnittlich 7,4 Monaten beobachtet wurde (50).

2018 wurde die Zulassung in die Erstlinie erweitert, nachdem sich der Wirkstoff in der CABOSUN-Studie gegenüber Sunitinib mit signifikant längerem progressionsfreiem Überleben von mehr als drei Monaten bewiesen hat (8,6 ggb. 5,3 Monaten) (51). Aktuell wird er auch in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zugelassen.

3.2.4.1.3 Axitinib

Axitinib ist ein oraler selektiver Blocker des VEGF-Rezeptors. Wenn dieser Wachstumsfaktor inhibiert wird, entfällt der Stimulus der Zelle, unkontrolliert zu wachsen. Dies passiert dadurch, dass die Blutgefäßneubildung gestoppt wird und dem Tumor wichtige Nährstoffe für die weitere Entwicklung nicht zur Verfügung stehen.

Als Monotherapie ist dieses Medikament für die Zweitlinienbehandlung zugelassen, wenn Zytokine oder andere TKIs nicht mehr anschlagen.

Die AXIS-Studie zeigte ein signifikant besseres PFS für Axitinib sowohl nach Zytokin- (12,1 Monate gegenüber nur 6,5 Monaten), als auch nach Sunitinibversagen (4,8 Monate gegenüber nur 3,4 Monaten) (52). Das Gesamtüberleben allerdings zeigte keine signifikanten Unterschiede (53).

Eine andere Studie untersuchte Axitinib als Erstlinienmedikament bei behandlungsnaiven Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Es konnte keine relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens demonstriert werden (54), sodass aktuell das Medikament als Monotherapie in der Erstlinie nicht zugelassen ist.

Eine bedeutende Rolle spielt das Medikament als Kombinationspartner von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie, dazu mehr unter 1.2.4.4.

3.2.4.2 mTOR- Inhibitoren

3.2.4.2.1 Temsirolimus

Temsirolimus ist ein spezifischer mTOR-Inhibitor. Das mTOR-Protein spielt eine entscheidende Rolle bei der Tumorentstehung. Die Signaltransduktion ausgehend von mTOR indiziert die Transkription und die Translation in der Zelle, sodass Wachstum, Überleben und Vermehrung der entsprechenden

Zelle begünstigt werden. Auf diese Weise kann eine potentielle Krebszelle der Apoptose entgehen und unkontrolliert proliferieren.

Der Wirkstoff ist für die Erstlinientherapie als Alternative empfohlen, allerdings nur bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. In einer 2007 veröffentlichten Phase-III-Studie zeigte das untersuchte Patientenkollektiv unter Temsirolimus ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben als INF-alpha bzw. INF-alpha plus Temsirolimus (55).

3.2.4.3 Monoklonale Antikörper

Der Vertreter dieser Gruppe ist Bevacizumab, der frei zirkulierendes VEGF bindet und seine Signalwege blockiert. Er wird hauptsächlich in Kombination mit INF-alpha verabreicht. Man beobachtete eine Steigerung des progressionsfreien Gesamtüberlebens (bis auf 10,2 Monate), wenn man INF-alpha mit Bevacizumab einsetzte. Die Remissionsrate stieg ebenfalls von 13 % bei INF-Monotherapie auf 31 % bei der Kombination mit dem monoklonalen Antikörper (43). Dieses Therapieensemble zählt aufgrund dieser und anderer beeindruckenden Ergebnisse aktuell auch als Alternative in den Erstlinienempfehlungen.

3.2.4.4 Checkpoint-Inhibitoren

Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde nach Publikationen von drei relevanten Studien mit Checkpoint-Inhibitoren revolutioniert – es handelt sich dabei um die Studien CA209-214, Keynote-426 und Javeline Renal 101 (56-60).

Alle drei Studien vergleichen Kombinationstherapien von Checkpoint-Inhibitoren mit Sunitinib und führten, aufgrund der guten Ergebnisse, zur Zulassung von Ipilimumab und Nivolumab für die Erstlinientherapie der Risikogruppen intermediate und poor und Pembrolizumab und Axitinib bzw. Avelumab und Axitinib für alle Risikogruppen.

3.2.4.4.1 Avelumab und Axitinib

Avelumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an PD-L1 (programmed cell death ligand 1) bindet und ihn inhibiert. Auf diese Weise wird die T-Zellantwort gegen die Tumorzelle verstärkt (mehr dazu im Kapitel 1.5). Weiterhin kann der Wirkstoff eine direkte Tumorlyse durch NK-Zellen vermitteln.

Die Effektivität dieser Kombinationstherapie bewies sich in der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101, in der naive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom randomisiert entweder mit Sunitinib (n = 444) oder Avelumab und Axitinib (n = 442) behandelt wurden. Ein Therapieansprechen zeigte sich signifikant doppelt so häufig bei der Kombinationstherapie wie bei Sunitinib (52,5 % ggb. 27,3 %; $p < 0,001$). Als zweiter Endpunkt konnte auch ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben in der Avelumab-Gruppe um ca. 30 % festgestellt werden. Die Patienten unter Checkpoint-Inhibitor-basierter Therapie lebten im Mittel 5,3 Monate länger ohne Krankheitsprogress (13,3 Mo. ggb. 8,0 Mo.; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse konnten bei allen Risikoprofilen nachgewiesen werden, so dass die Kombinationstherapie als Erstlinientherapie für das Gesamtpatientenkollektiv laut IMDC zugelassen wurde (56, 57).

3.2.4.4.2 Pembrolizumab und Axitinib

Für die Erstlinientherapie wurde auch die Kombination von Pembrolizumab und Axitinib für alle Risikogruppen zugelassen.

Pembrolizumab blockiert das PD-1-Protein und bewirkt ähnliche Prozesse wie Avelumab im Sinne einer Verstärkung der Immunantwort der T-Zellen.

In der Keynote-426 Studie von 2019 wurde die Kombination von Pembrolizumab und Axitinib gegenüber der Sunitinib-Monotherapie untersucht. Endpunkte dieser Analyse waren OS und PFS in beiden Kohorten (60).

In dem Kombinationsarm konnte ein um vier Monate längeres progressionsfreies Überleben (15,1 Mo. ggb. 11,1 Mo.) und eine um mehr als 20 % höhere Ansprechrates (59,3 % ggb. 35,7 %) im Vergleich zur Sunitinib-Therapie ermittelt werden. Zusätzlich hatten die Patienten in der Checkpoint-Inhibitor-Gruppe ein um 47 % geringeres Risiko, an der Tumorerkrankung zu versterben als jene in der Sunitinib-Gruppe (HR von 0,53). Diese statistisch signifikanten Ergebnisse ($p < 0,001$) konnten auf alle Risikogruppen übertragen werden, sodass sich auch diese Kombinationstherapie als eine der wichtigsten Erstlinienbehandlungen etabliert hat (60).

3.2.4.4.3 Ipilimumab und Nivolumab

Der erste Checkpoint-Inhibitor, der für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen wurde, war Nivolumab (PD-1-Inhibitor). Zunächst wurde dieser Wirkstoff für die Zweitlinientherapie eingeführt.

In der Zulassungsstudie CheckMate 025 (61) wurde Nivolumab mit Everolimus bei Patienten verglichen, die schon mit VEGFR-TKI behandelt worden waren. Das primäre Ziel der Studie - das Gesamtüberleben - war signifikant länger in der Checkpoint-Inhibitor-Gruppe mit 5,4 Monaten (25,0 Monaten vs. 19,6 Monaten, $p = 0,002$). Das objektive Therapieansprechen (CR und PR) von Nivolumab bestätigte sich auch als besser mit 25 % im Vergleich zu Everolimus mit nur 5 %.

Bedeutsam war auch das sehr gute Toxizitätsprofil von Nivolumab. Nur 19 % der Patienten zeigten therapieassoziierte Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 (Everolimus 37 %) und nur 8 % mussten die Therapie aufgrund dessen abbrechen (Everolimus 13 %).

Sekundär konnte leider kein signifikanter Unterschied bei PFS beobachtet werden. Während der beginnenden Therapiephase beobachtete man das Phänomen, dass die erzielte Immunreaktion eine Progression bei den CT-Kontrollen (Vergrößerung der Tumorknoten) auslöste. Aus diesem Grund bekamen nur 44 % bzw. 46 % der Patienten weiter Nivolumab bzw. Everolimus über diesen progressiven Befund hinaus. Es konnte nur ein Trend (Prüfarzt-basiert) zur Verbesserung des PFS erahnt werden (4,6 vs. 4,4 Mo.; $p = 0,11$). Man vermutet, dass das kurze Zeitintervall der bildgebenden Kontrollen in den beiden Studien (nach 8 Wochen bzw. 6 Wochen) dazu beigetragen hat. Aufgrund dessen wurde angenommen, dass ein Intervall von 12 Wochen günstig ist, um objektiv das

Therapieansprechen bei Nivolumab zu bewerten und das Risiko für Pseudoprogression bzw. früheren Behandlungsabbruch zu vermindern (200).

Diese vielversprechenden Ergebnisse der Phase-III-Studie (CheckMate 025) (61) konnten einen Platz für Nivolumab in der Zweitlinientherapie sichern.

Nach der Publikation der Ergebnisse der CA209-214 Studie konnte Nivolumab auch als eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie empfohlen werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Besserung der Ansprechrates gegenüber einer Monotherapie mit Sunitinib (42 % ggb. 27 %, $p < 0,001$). Mit einer signifikanten Hazard-Ratio von 0,63 bewies sich die Kombinationstherapie auch als Verbesserung des Gesamtüberlebens (59).

Weiterhin war die Nivolumab-Therapie besser verträglich als Sunitinib mit nur 46 % Nebenwirkungsrate von Grad 3 und 4 (Sunitinib 63 %). In dieser Studie wurde jedoch ein Patientenkollektiv von intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil eingeschlossen, sodass die Zulassung in der Erstlinie nur in den entsprechenden Patientengruppen empfohlen wurde.

3.2.5 Zusammenfassung der empfohlenen Behandlungsoptionen von S3- Leitlinien

	Niedriges Risikoprofil	Intermediäres Risikoprofil	Ungünstiges Risikoprofil
Erstlinientherapie	Pembrolizumab + Axitinib Avelumab + Axitinib Ipilimumab+ Nivolumab		
	Bevacizumb + INF alpha Pazopanib Sunitinib Tivozanib	Cabozantinib Pazopanib Sunitinib Tivozanib Indiv. Therapiestrategie: Bevacizumab + INF	Cabozantinib Sunitinib Indiv. Therapiestrategie: Pazopanib, Temsirolimus

Zweitlinientherapie - abhängig von den Vortherapien	Nach Versagen einer VEGF/R-basierten Therapie:	Nach Versagen einer Checkpoint-Inhibitor- basierten Therapie:	Nach Versagen einer mTOR-basierten Therapie:
	Cabozantinib Nivolumab Lenvatinib + Everolimus	TKI	TKI Nivolumab

Tabelle 2: Evidenzbasierte Empfehlungen aus der S3-Leitlinie für die zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/ oder metastasierten Nierenzellkarzinoms

3.3 Das Urothelkarzinom (UC)

3.3.1 Epidemiologische Daten und Risikofaktoren

Das Urothelkarzinom stellt die zweithäufigste maligne Raumforderung im Urogenitaltrakt nach dem Prostatakarzinom dar. Es kommt doppelt so häufig bei Männern wie bei Frauen vor (62, 63).

Unter diesem Sammelbegriff werden grob folgende Subtypen zusammengefasst: Blasenkrebs, UTUC (upper tract urinary cancer) und Urethrakarzinom. 2012 stand weltweit der Blasenkrebs auf Platz 7 der häufig diagnostizierten Karzinome bei Männern und auf Platz 11, wenn man beide Geschlechter betrachtete (64).

Die Genese beruht hauptsächlich zu ca. 50 % auf Nikotinabusus und die Inzidenz korreliert direkt mit den Pack years (gerechnet als Raucherjahre mal täglich gerauchter Zigarettenpackungen) (65). An zweiter Stelle, mit ca. 10 %, steht die Berufsexposition (Friseur, Lackierer, Gummibandindustrie u.a.) mit aromatischen Aminen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und chlorierten Kohlenwasserstoffen (66, 67). Andere seltenere Risikofaktoren, wie z. B. Zustand nach Radiotherapie im Beckenbereich, Schistosomiasis und chronische urotheliale Infektionen, werden beobachtet und als relevant in den EAU-Guidelines erwähnt (62, 63).

3.3.2 Diagnostisches Vorgehen

Eines der häufigsten Symptome und Warnzeichen für das Vorhandensein eines Urothelkarzinoms ist die schmerzlose Hämaturie als Mikro- oder Makrohämaturie. Studien haben gezeigt, dass eine Makrohämaturie in 11,3 % - 22 % der Fälle mit einem Malignom der ableitenden Harnwege zusammenhängt (68-70). Bei Mikrohämaturie sprechen wir über 10 % - 15 % abklärungsbedürftige Patienten (71, 72). Andere eher unspezifische Erscheinungen, die vorkommen können, sind irritative Symptome wie starker Harndrang, Pollakisurie und Dysurie. Diese entstehen aufgrund einer verminderten Füllungskapazität, eines obstruktiven Wachstums im Bereich der Ostien oder des Blasenhalses. Im fortgeschrittenen Fall beobachtet man nicht selten Harnstauungsniere mit Flankenschmerzen (v. a. bei obstruktiven Tumoren im Bereich der Harnleiterostien oder bei Tumoren des oberen Harntrakts). Rezidivierende Infekte, insbesondere bei Männern, sollten ebenfalls auf Malignität abgeklärt werden. Im fortgeschrittenen Stadium sollte man unbedingt auch auf metastasensuspekte

Symptomatik achten, wie bspw. Verdacht auf Lymphknotenvergrößerung, Lungenmetastasen, Knochenmetastasen und Verschlechterung der Leberfunktion.

T - Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue:
T3a	microscopically
T3b	macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Regional Lymph Nodes	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in a common iliac lymph node(s)
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastasis

Abbildung 3: TNM-Klassifikation von Urothelkarzinomen der Harnblase (62).

Leitliniengerecht beinhaltet die weitere Diagnostik zuerst eine Sonographie zum Ausschluss eines Harnstaus, dann Weißlicht- bzw. fluoreszenzgestützte Zystoskopie und Ureterorenoskopie, gefolgt von histologischer Sicherung der verdächtigen Areale. Nach histopathologischer Begutachtung kann die Tumordinfiltration bestimmt werden (siehe Abbildung 3 und 4). Dann wird das weitere Procedere bestimmt. Als Grenze für einen fortgeschrittenen Befund dient die Invasion der Muskulatur bzw. Muscularis-Schicht (62).

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscularis
T3	(Renal pelvis) Tumour invades beyond muscularis into peripelvic fat or renal parenchyma (Ureter) Tumour invades beyond muscularis into periureteric fat
T4	Tumour invades adjacent organs or through the kidney into perinephric fat
N - Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node 2 cm or less in the greatest dimension
N2	Metastasis in a single lymph node more than 2 cm, or multiple lymph nodes
M - Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Abbildung 4: TNM-Klassifikation von Urothelkarzinomen der oberen Harnwege (UTUC) (73).

Um eine passende risikoadaptierte Behandlung anbieten zu können, ist es von großer Bedeutung, eine angepasste Bildgebung durchzuführen. Bei Muskelinvasion wird als Staging-Untersuchungen eine CT des Abdomens mit Urographiephase (um Zweitumore in den oberen Harnwegen abzuklären), sowie eine CT des Beckens und Thorax mit Kontrastmittel gemacht. Alternativ bei Kontrastmittelunverträglichkeiten kann eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden.

Bei klinischen Auffälligkeiten und Beschwerden sollten auch Knochenszintigraphie und kraniale CT veranlasst werden, um ein metastasenbedingtes Geschehen auszuschließen.

3.3.3 Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Urothelkarzinom

Fortgeschrittene (organüberschreitend ($\geq pT3$), oder regionär lymphatisch metastasierte (pN1 +pTn)) bzw. metastasierte Urothelkarzinome (alle Ts mit M1) können anhand des TNM-Klassifikationssystems (siehe Abbildungen 3 und 4) als Stadium III-IV zusammengefasst werden. Nach den Daten des RKI finden sich bei Erstdiagnose ca. 16 % aller Urothelkarzinome der Harnblase im Stadium III und ca. 27 % im Stadium IV (198). Bei diesem Entwicklungsstand erwartet man ein hohes Rezidivrisiko von ungefähr 80 %. Außerdem sind diese Patienten meistens im höheren Alter und mit mehreren Komorbiditäten, was oft ein aggressives standardisiertes Vorgehen nicht erlaubt. Aufgrund dessen soll die Therapie multidisziplinär in einem uroonkologischen Tumorboard besprochen und individuell angepasst werden. Mögliche Wege stellen Kombinationen von operativem und medikamentösem Vorgehen im Sinne von Zystektomie mit neoadjuvanter oder adjuvanter

3.4 Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom

3.4.1 Therapiealgorithmus

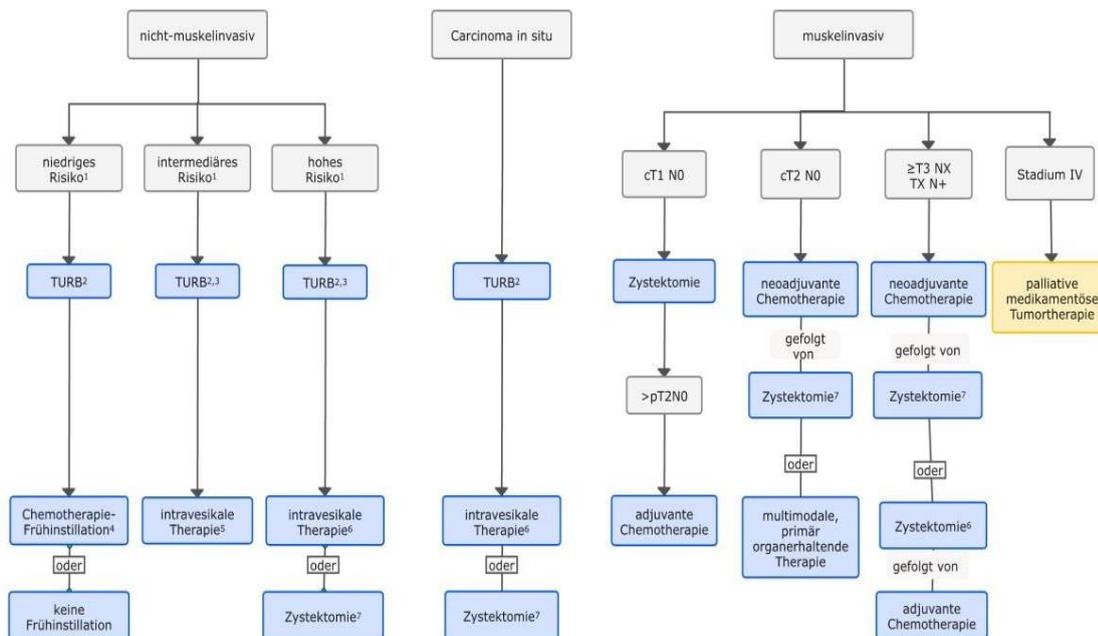


Abbildung 5: Therapiestruktur bei Harnblasenkarzinom **blau**: kurative Intention, **gelb**: palliative Intention ⁶ intravesikale Therapie mit BCG über 1 - 3 Jahre;⁷ plus bilaterale pelvine Lymphadenektomie mit Entnahme von 10-16 Lymphknoten (201).

Bei der interdisziplinären Entscheidung des Behandlungskonzepts unterscheidet man eine kurative von einer palliativen Intention.

Hauptrolle des kurativen Ansatzes ist die operative Entfernung des Tumors (radikale Zystektomie bzw. Nephroureterektomie mit entsprechender Harnableitung) und die histopathologische Evaluation des Operationspräparats (Resektionsrand, Infiltration des Tumors, Lymphknotenstatus) (74-77).

3.4.1.1 Operative Versorgung

Standard bei lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (T2-T4a, N0-Nx, M0) ist die radikale Zystektomie (76). Meistens wird diese Operation bei Patienten mit hoher Lebenserwartung, keinen oder wenigen Komorbiditäten und gutem PS durchgeführt (78, 79).

Als Harnableitungen stehen kontinente und inkontinente Varianten zur Verfügung. Mit dem Patienten sollte individuell entschieden werden, welche Option passender ist. Faktoren wie Alter, kardiopulmonale Funktion und psychischer und neurologischer Status sowie die renale und hepatische Funktion sollten unbedingt berücksichtigt werden. Patienten, die für eine kontinente Ableitung geeignet wären, sollten geschickt und bereit sein, über ihre Ableitung zu lernen (80). Bei Karzinomen der oberen Harnwege kann man sich abhängig von der Risikostratifikation zwischen nierenerhaltender Operation und radikaler Nephroureterektomie entscheiden. Low-risk Tumore (unifokal, < 2cm, low-grade Zytologie, low-grade Histopathologie, keine Metastasen) (81) oder Patienten mit Einzelnieren bzw. Niereninsuffizienz sollten nierenerhaltend operiert werden ohne die onkologischen Ergebnisse zu diskreditieren (82). Eine radikale Entfernung ist Standard für High-Risk-Tumore (83).

Ferner stellt die operative Versorgung des Primarius eine mögliche palliative Symptomerleichterung (bspw. bei starker Hämaturie, unkontrollierbaren Schmerzzuständen, Dysurie oder hochgradiger Obstruktion der Harnwege) beim fortgeschrittenem Urothelkarzinom dar. Die Indikation sollte in diesem Fall streng überprüft werden, da eine Operation mit keinen onkologischen Vorteilen (83, 84) und sogar mit höherer Morbiditätsrate (85) assoziiert ist.

Das rezidivfreie Überleben (RFS) speziell nach einer Zystektomie wurde in einer unizentrischen Studie im Jahr 2001 mit 68 % (76) bewertet. Auch in der multi-institutionellen Datenbank (75) konnten ähnliche Werte von 58 % erzielt werden. Dieses RFS war jedoch abhängig vom Tumorstadium: Je hochgradiger die Infiltrationstiefe, desto weniger Patienten erreichten das fünfte postoperative Jahr ohne Rezidive bzw. Progress (pT1 mit 76 % bzw. pT4 mit 36 %) (76).

3.4.1.2 Systemische Therapie

Die systemische Therapie beim Urothelkarzinom kann in verschiedenen Stadien während der Behandlung angewendet werden, nämlich neoadjuvant, adjuvant, palliativ.

Neoadjuvantes Vorgehen beinhaltet 3 - 4 Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie vor geplanter Zystektomie mit engmaschigen Staging-Untersuchungen vor der Operation. Ziel ist es, das Gesamtüberleben zu verlängern und das Progressionsrisiko zu vermindern.

Nach der Zystektomie treten relativ häufig lokale Rezidive auf (30 % der Fälle) oder häufiger sekundäre Fernmetastasen (86), sodass die Experten bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (Stadium III, \geq pT3 oder pN+) ebenfalls eine Systemtherapie (Chemotherapie bzw. Immuntherapie) anbieten, die sog. Adjuvanz.

Zuletzt soll bei primär metastasierten Urothelkarzinomen (Stadium IV) eine palliative rein medikamentöse Therapie vom Anfang an angeboten werden.

Auch hier wie beim Nierenzellkarzinom orientiert man sich an dem Prinzip der Sequenztherapie (siehe Kapitel 1.2.1). Deswegen sind im klinischen Alltag regelmäßige Evaluationen des Entwicklungsstands der Erkrankung von großer Bedeutung.

3.4.2 Die klassische Chemotherapie

Bei der Wahl der Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom spielt Cisplatin eine zentrale Rolle für das Langzeitüberleben (12 bis 14 Monaten). Vor dem 21. Jahrhundert überlebten diese Patienten selten so lange. Dann tauchten aber cisplatinhaltige Kombinationen auf und wurden seit ungefähr 1980 als Standard in der Erstlinientherapie bei dieser Patientengruppe empfohlen (87).

3.4.2.1 **Cisplatinhaltige Chemotherapie**

Es existieren zwei Schemata: MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) und GC (Gemcitabin und Cisplatin). Beide liefern gleich gute Resultate bezüglich der Rückfallquote (46 % für MVAC und 49 % für GC) und haben sich als Äquivalenztherapien im Hinblick auf das Gesamtüberleben bewiesen (88). Dennoch wird heutzutage aufgrund seiner niedrigen Nebenwirkungsrate standardmäßig GC bevorzugt (89). Um die Toxizität von MVAC zu senken und eine höhere für die Patienten tolerable Dosis zu erzielen, kann diese Behandlung mit Granulozytenstimulierendem Faktor (G-CSF) ergänzt werden (90, 91).

Hochdosis-MVAC mit G-CSF erwies sich als effektiver und Patienten erreichten öfters eine komplette Remission und längere zweijährige Überlebensrate. Jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben beobachtet (91, 92).

Jedoch darf nicht bei jedem Patienten eine cisplatinbasierte Therapie verabreicht werden. Nicht geeignet sind Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien nicht erfüllen (93):

- ECOG Performance Status ≥ 2 oder Karnofsky PS ≤ 70 %
- Kreatinin Clearance ≤ 60 ml/min (bei 40 - 60 ml/min soll die Cisplatinosis aufgeteilt verabreicht werden (94))
- Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2 CTCAE Version 4
- Periphere Neuropathie \geq Grad 2 CTCAE Version 4
- Herzinsuffizienz $>$ NYHA-Klasse III

3.4.2.2 **Carboplatinbasierte Chemotherapie**

Bis zu 50 % der Patienten werden aufgrund der o. g. Kriterien als unfit für die Cisplatin-Kombinationstherapien eingestuft (95). Eine Alternative stellt Carboplatin dar. Kombinationen mit diesem Wirkstoff zeigten sich als weniger toxisch, jedoch auch weniger wirksam (96). In der

randomisierten Phase-II-Studie von Dogliotti von 2007 wurden die Kombinationen Gemcitabin plus Cisplatin mit Gemcitabin plus Carboplatin verglichen. Patienten unter Gemcitabin + Cisplatin wiesen ein OS mit 12,8 Monaten auf, signifikant mehr als Gemcitabin + Carboplatin mit nur 9,8 Monaten. Das vollständige Ansprechen bei der Cisplatintherapie war auch deutlich höher (14,5 %) als mit Carboplatin (1,8 %) (96). Aufgrund dessen sollen Patienten, die Cisplatin gut vertragen, kein Carboplatin erhalten.

3.4.3 Immuntherapie

Wie schon erwähnt, sind 50 % der Patienten ungeeignet für die cisplatinbasierte Chemotherapie. Mit der Entwicklung der zielgerichteten Therapie und speziell des Konzepts der Immuntherapie wurde mittlerweile bewiesen, dass auch Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom davon profitieren können. Aktuell erwiesen sich Medikamente der Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren, wie *Pembrolizumab* und *Atezolizumab*, auch als geeignet für Patienten, die ungeeignet für Cisplatingabe waren (97, 98). Diese Wirkstoffe werden vor Carboplatin bevorzugt, aufgrund eines ausgeglichenen Nutzen-Risikoverhältnisses und guter Tolerabilität. Allerdings muss eine Anforderung erfüllt sein: Patienten sollten einen positiven PD-L1-Status aufweisen (zur Bedeutung und Feststellung des PD-L1-Status siehe Kapitel 1.5).

Für die Zulassung dieser zwei Medikamente in der Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten spielen die Ergebnisse zweier Phase-II-Studien eine Rolle (97, 98). Weiterhin kann dieses immuntherapeutische Prinzip auch als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn ein Progress unter platinbasierter Chemotherapie stattfindet (99, 100).

3.4.3.1 **Atezolizumab**

Die IMvigor 210-Studie (Phase-II-Studie) aus dem Jahr 2017 untersuchte insgesamt 119 Patienten, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Der Wirkstoff bewährte sich mit einem objektiven Therapieansprechen von 23 % nach ca. 17 Monaten und es dauerte ca. 2 Monate, bis erste Zeichen eines Tumorsprechens auftraten. Weiterhin konnte bei 9 % der Gesamtkohorte eine komplette Remission festgestellt werden (98).

Weitere vielversprechende Ergebnisse wurden 2020 in einer Phase-III-Studie (IMvigor 130) publiziert. In dieser wurden die Patienten randomisiert in drei Behandlungsgruppen unterteilt: Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Platin, Atezolizumab-Monotherapie und Platin-basierte Monotherapie. Die Kombination von Checkpoint-Inhibitor und platinhaltigem Wirkstoff zeigte ein längeres progressionsfreies Überleben von 8,2 Monaten im Vergleich zu der platinbasierten Monotherapie mit ca. 6,3 Monaten (101). Dennoch ist diese Kombinationstherapie als Erstlinientherapie in Deutschland nicht zugelassen.

3.4.3.2 Pembrolizumab

In der Phase-II-Studie Keynote 052 wurden 370 Cisplatin-ungeeignete Patienten mit Pembrolizumab behandelt. Pembrolizumab bewährte sich mit ORR von 29 % und CR von 5 %. Wie bei Atezolizumab wurden die ersten Zeichen für ein Tumoransprechen nach etwa 2 Monaten detektiert (97). Seitdem ist der Wirkstoff als Möglichkeit bei cisplatin-ungeeigneten Patienten mit positivem PD-L1-Status zugelassen.

Drei Jahre später wurde auch die multizentrische randomisierte Phase-III-Studie Keynote 361 publiziert. Es wurden 1010 Patienten (nicht nur cisplatin-ungeeignet) eingeschlossen und in annähernd gleich große Gruppen geteilt: Pembrolizumab-Monotherapie, platinbasierte Monotherapie und Kombination von Pembrolizumab und Platine. Die mediane Nachverfolgung der Probanden betrug 31 Monate. Bedauerlicherweise zeigte sich keine signifikante Verbesserung bei PFS (8,3 Monate ggb. 7,1 Monaten) oder OS (17 Monate ggb. 14,3 Monate) zwischen der Kombinationsgruppe und der Monotherapiegruppe (102).

3.4.4 Alternative Chemotherapeutika

In manchen Fällen kommt es aber trotz einer platinhaltigen Therapie zur Progression. Patienten, die in diesem Fall wegen Kontraindikationen oder starker Unverträglichkeit keine Immuntherapeutika bekommen können, sollten Wirkstoffe der nächsten Stufe der Sequenztherapie erhalten.

3.4.4.1 Vinca-Alkaloide

Vinflunin ist ein Vertreter der dritten Generation der Klasse der Vinca-Alkaloide und wird als Zweitlinientherapie bei metastasiertem Urothelkarzinom empfohlen. Es dient als Spindelgift und bindet an das Zellprotein Tubulin. Physiologischerweise findet bei der Zellteilung eine Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubuli statt. Wenn diese Mikrotubuli nicht da sind, kann sich der Spindelapparat nicht ausbilden und der Stofftransport und die Zellteilung werden unterbrochen (103).

In einer Phase-III-Studie zur Zweitlinientherapie bei Patienten mit Progress nach First-Line-Behandlung mit Platinen bewies Vinflunin einen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit bestmöglicher unterstützender Behandlung. Die 253 Patienten, die mit Vinflunin behandelt waren, wiesen ein signifikant längeres Gesamtüberleben von 6,9 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger unterstützender Behandlung (4,3 Monate) auf. Desweiteren zeigten sich bessere Ergebnisse im Bereich der Gesamtansprechrate, des progressionsfreien Überlebens und des Risikos zu versterben, das um 22 % gesenkt werden konnte (104).

Andere alternative Chemotherapieregimes für die Zweitlinienbehandlung können Taxane sein, die ggf. mit Gemcitabin kombiniert werden können (105, 106).

3.4.5 Zusammenfassung der empfohlenen Behandlungsoptionen der S3-Leitlinien

	„fit,,	unfit PDL1-Status negativ	unfit PDL1-Status positiv
Erstlinientherapie	Cisplatinhaltig GC MVAC	Carboplatinhaltig GCa MVAC	Checkpointinhibitoren Pembrolizumab, Atezolizumab Nivolumab
Zweitlinientherapie	Pembrolizumab Atezolizumab Nivolumab Alternativ bei Kontraindikationen für CI: Vinflunin ggf. Taxane +/- Gemcitabin		GC MVAC Vinflunin Taxane+ ggf. Gemcitabin

Tabelle 3: Evidenzbasierte Empfehlungen aus der S3-Leitlinie für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen und/ oder metastasierten Harnblasenkarzinoms.

3.5 Checkpoint-Inhibitoren

Einige Tumorentitäten haben sich im Laufe der Zeit als resistent gegenüber konventioneller Chemotherapie bewiesen. Dies beruht in einigen Fällen auf der Checkpoint-Immunomodulation, die dafür sorgt, dass ein Ungleichgewicht zwischen Immunsystem und Tumorzellproliferation erhalten bleibt. Wichtige Checkpoints heutzutage sind PD-1, PD-L1 und CTLA-4, die weiter unten erklärt werden. Mit der Inhibition dieser Rezeptoren wird die Interaktion zwischen den Immun- und Tumorzellen so moduliert, dass die Zellteilung gezielt und mit weniger Nebenwirkungen gehemmt wird (107).

3.5.1 T-Zell Aktivierung

Die T-Zellaktivierung ist ein komplexer Mechanismus. Eine entsprechende T-Zelle wird dann aktiviert, wenn sie auf ein für ihren T-Zell-Rezeptor spezifisches Peptid trifft. Diese Peptide, die sogenannten Antigene, werden normalerweise der T-Zelle von einer antigenpräsentierenden Zelle (APC), wie die dendritische Zelle (DC), präsentiert. Die APC nimmt dieses Antigen auf und prozessiert es. Die Antigene können aus unterschiedlichen Pathogenen oder Tumorzellen abstammen. Bei diesem Prozess entstehen kurze Peptid-Moleküle, die dann an Histokompatibilitätsmoleküle der Oberfläche (peptide-

MHC complexes, or pMHC) geladen werden. Dieser pMHC bindet an den für sie spezifischen TCR und die T-Zelle wird aktiviert (108).

Allerdings brauchen die T-Zellen mindestens ein weiteres kostimulierendes Signal, um einer Apoptose zu entgehen und ihre Aufgabe erfüllen zu können (109).

Es gibt eine Reihe von kostimulierenden Interaktionen zwischen der APC und der T-Zelle. Diese sind entscheidend für die T-Zellaktivierung, ihre Differenzierung zu T-Effektorzelle (CD8 positive T-Zelle) und Beseitigung des Antigens. Einer der wichtigsten Wege ist die Bindung von CD80 der APC an das CD28 der T-Zelle (109).

Diese Kostimulation kann von Tumorzellen auf zwei Wegen antagonisiert werden: Einerseits durch die PD-L1-PD-1 Interaktion, andererseits durch die Blockade der CD80-CD28 Bindung durch CTLA4 Interaktion.

3.5.2 Angriffstellen

3.5.2.1 PROGRAMMED DEATH-1 (PD-1) und sein LIGAND PD-L1

Aktivierte T-Zellen verfügen auf ihre Oberfläche über PD-1 Proteine. Diese Moleküle und ihre Liganden haben sich physiologisch entwickelt, um normales Gewebe zu erkennen und vor Kollateralschädigungen zu schützen.

Wenn eine T-Zelle ein Antigen auf der Oberfläche der Zielzelle erkennt, wird die Produktion und Freisetzung von Zytokinen stimuliert und es kommt zu einer Entzündungsreaktion. Bei manchen Zellen (gesunden Zellen, jedoch auch Tumorzellen) resultiert allerdings diese Zytokinanwesenheit in gesteigerter Expression eines PD-1 Liganden, der dann an PD-1 Protein der T-Zelle bindet und dieses inhibiert. Dieses Rückkopplungsphänomen führt zu einer Immuntoleranz trotz vorhandenen Antigens, die Target-Zelle kann nicht vernichtet werden (110).

Viele Immunzellen verfügen über PD-1 auf ihre Oberfläche, z. B. Monozyten, T-Zellen, B-Zellen, dendritische Zellen und Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs).

Der Ligand (PD-L1) kommt hauptsächlich auf antigenpräsentierenden Zellen in verschiedenen Geweben (z. B. Herzgewebe, Skelettmuskulatur, Lunge) und vielen Tumorzellen vor. Er bindet nicht nur an PD-1, sondern auch an CD80 Protein (auch B7 genannt), jedoch mit einer niedrigen Stärke (111).

Wie bereits erwähnt, bilden einige Tumore ebenso vermehrt PD-L1 im Sinne einer Tumorevasion (107). Die bedeutsamere Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 führt entsprechend zur Dysfunktion der T-Zellen (112). Auf diese Weise können die malignen Zellen den zytotoxischen T-Zellen (CD8 positiv) entgehen (113). Die CD8-positive T-Zellinhibierung führt dann zu Aggressivitätsteigerung der Tumorzellen, die proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha, IL-2 und INF-gamma sezernieren.

Nicht nur die Effektor-T-Zelle wird von diesem Mechanismus beeinflusst, auch die Population der immunsuppressiven regulatorischen T-Zellen (Treg, CD4-positiv) wird vermehrt gebildet. In Präsenz von Zytokinen, wie TNF-beta, erhöht der PD-1 Rezeptor der Treg die Transformation der naiven T-Zellen zu Treg (nicht zu zytotoxischen T-Zellen), die dann die Immunantwort gegenüber den Tumorzellen weiter abschwächen (114).

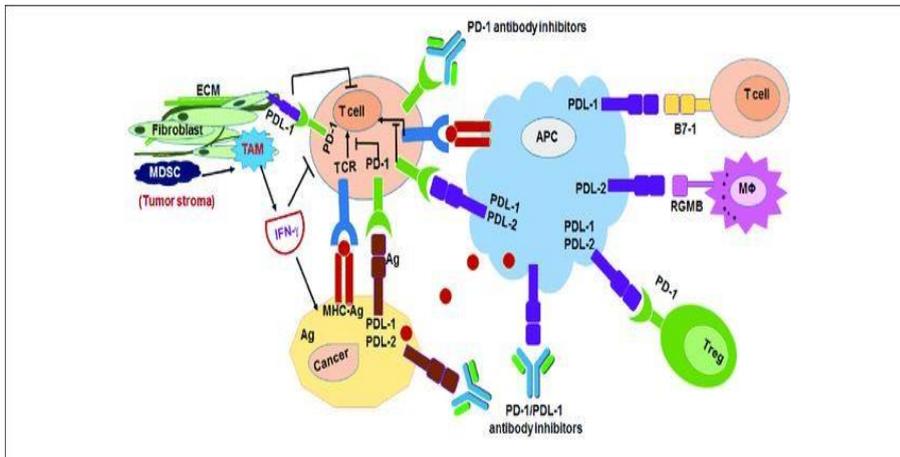


Abbildung 6: Der Mechanismus des PD1-Rezeptors und seines Liganden PD-L1/ L2 und Angriffspunkte der Immuntherapie (107).

PD-1 spielt auch eine Rolle bei der Funktion der B-Zellen. Bei Prä-B Zellen ist das Niveau der PD-1-Expression sehr niedrig, jedoch steigt es mit der Differenzierung der Zellen. Es wurde in Studien gezeigt, dass bei der Inhibition dieser PD-1-Funktion in B-Zellen die antigenspezifische Antikörperantwort gesteigert werden kann (115). Dies ist ein Hinweis, dass PD-1 auch eine bedeutsame Rolle bei der durch B-Zellen vermittelten T-Zell Aktivierung spielt (116).

3.5.2.2 CTLA-4

Ein weiteren relevantes Checkpoint-Molekül ist CTLA-4. Die Expression von CTLA-4 wurde hauptsächlich auf der T-Zelloberfläche beobachtet. Es wurde auf ruhenden T-Zellen nicht detektiert, sondern wird erst bei deren Aktivierung exprimiert und dient als Schutz vor einer Überaktivierung des Immunsystems. Seine Aufgabe ist es, den kostimulierenden Weg CD28-CD80 zu blockieren.

CTLA-4 weist Ähnlichkeiten mit CD28 auf und bindet ebenso an CD80. Es ist verantwortlich für die Down-Regulation der CD4-positiven Effektorzellen (Teff) und für die Stimulation der Treg Zellaktivität (117). Diese Bindung an CD80 aktiviert eine Proteinkinase, die anschließend die Down-Regulation des Proliferationssignals bewirkt. Folglich wird die Differenzierung der T-Zellen inhibiert, antigenpräsentierende Zellen weniger stimuliert und die Intensität einer möglichen Immunantwort gesenkt. Auf diese Weise wird eine Überreaktion des Immunsystems verhindert (117-119). Dieser Mechanismus dient der Erhaltung der immunologischen Homöostase, was sich als essentiell für den Organismus erwiesen hat. Zum Beispiel wurde gezeigt, dass Mäuse, die über einen Mangel an CTLA-4 verfügen, an einer übermäßigen Lymphozytenproliferation sterben (120).

Die kombinierte Blockade der beiden dargestellten Wege (PD-1/PD-L1 und CTLA-4/CD80) hat sich als effektiver antikanzergener Ansatz bei verschiedenen Malignitäten etabliert (121). Die am häufigsten in der Klinik eingesetzten Medikamente sind Ipilimumab als CTLA-4-Blocker, Pembrolizumab und Nivolumab als PD-1-Inhibitoren und Atezolizumab als PD-L1-Inhibitor.

3.5.3 PD-L1-Status

Um im klinischen Alltag besser Entscheidungen über mögliche Therapiekonzepte zu treffen, hat sich mittlerweile die PD-L1-Expression im Tumorgewebe als guter prädiktiver Biomarker etabliert. Allgemein gesagt gilt: Je höher diese PD-L1-Expression, desto wahrscheinlicher das Ansprechen auf die Immuntherapie mit ICI (122).

Die PD-L1-Immunhistochemie erfordert eine sensitive Immunfärbung mit geeignetem Primärantikörper und Färbeprotokollen. Unterschiedliche Medikamente bei unterschiedlichen Tumorentitäten erfordern unterschiedliche Scores. Wichtig für die Indikationsstellung, ob Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom mit Checkpoint-Inhibitoren als Erstlinie behandelt werden, sind jedoch die CPS (Combined positive score) - und IC (Immune cell score) -Testung (122, 123).

CPS ist bei der Planung einer Therapie mit Pembrolizumab unerlässlich. PD-L1-positive Tumorzellen und bestimmte Immunzellen wie Lymphozyten und Makrophagen werden mit speziellen Antikörpern (22C3) gefärbt. Die Anzahl dieser Zellen wird durch die Gesamtzahl aller Tumorzellen dividiert. Der Endwert wird dann mit 100 multipliziert. CPS von ≥ 10 gilt als ein PD-L1-positiver Status und dann kann leitliniengemäß Pembrolizumabtherapie geplant werden (97).

IC ist ein prozentualer Wert, der nur den Anteil der PD-L1-positiven Immunzellen (Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Granulozyten) an der Tumorfläche darstellen. Eine entsprechende Therapie mit Atezolizumab kann erst ab einen IC-Wert von $\geq 5\%$ empfohlen werden (98).

3.5.4 Erfahrungen mit Checkpoint-Inhibitoren

Einzelne Zulassungsstudien wurden unter 1.2.4.4. und 1.4.3. besprochen.

3.5.5 Nebenwirkungen oder die sogenannten irAE (124)

Die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren induziert das Immunsystem. Aufgrund dessen sind immunvermittelte Nebenwirkungen in vielen Organsystemen möglich.

Die Inzidenz der irAE, die mit ICI-Monotherapie assoziiert sind, variiert von 15 % bis 90 % (125, 126). Solche Toxizitäten, die eine Immunsuppression mit kortisonbasierter Therapie benötigen oder sogar eine Unterbrechung der Behandlung erfordern, wurden mit 0,5 % bis 13 % angegeben (126). Vor Beginn der Therapie soll eine detaillierte Anamnese bzgl. Allergien oder bestehender Infektionen erfolgen. Leitliniengemäß sollen regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen erfolgen (vor jedem Zyklus und 1 - 2 Wochen nach Infusion). Heutzutage werden immer mehr Kombinationstherapien mit diversen anderen ICI, Chemotherapeutika oder zielgerichteten Wirkstoffen etabliert. So steigt einerseits die Effektivität der antikanzerogenen Therapie, aber auch das Auftreten von Nebenwirkungen, z. B. ist eine Kombinationsbehandlung mit PD-1 plus CTLA-4-Blockade mit *high*

grade Nebenwirkungen von 55 - 60 % Wahrscheinlichkeit vergesellschaftet im Vergleich zu einer Monotherapie mit nur 10 – 20 % (127, 128).

3.5.5.1.1 CTCAE-Graduierung

Die CTCAE (common terminology criteria for adverse events) - Graduierung ist ein Einteilungssystem (entwickelt vom National Cancer Institute der USA) für die Schweregrade unerwünschter Ereignisse einer onkologischen Behandlung. Diese werden in fünf Stufen unterteilt:

- Grad 1: milde Ereignisse
- Grad 2: mittelschwere Ereignisse
- Grad 3: schwere Ereignisse
- Grad 4: lebensbedrohliche Ereignisse
- Grad 5: tödliche Ereignisse

Die Früherkennung der möglichen Nebenwirkungen und evtl. Anpassung des Therapieregimes ist von großer Bedeutung. Beim Management der irAE erfolgt nach deren Erkennung die Graduierung nach CTCAE (129, 130). Als allgemeiner Grundsatz gilt, dass Nebenwirkungen aller Organsysteme je nach Schweregrad entsprechend behandelt werden. In der Onkologie kann man die entsprechenden Behandlungskonzepte der Nebenwirkungen anhand der Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO-Guidelines) erstellen. Je nach betroffenem System muss der Patient ab einem Grad 2 bis 3 evtl. mit Immunsuppression (Kortikosteroide, TNF-alpha-Blocker, Mycophenolat usw.) behandelt werden, oder die ICI-Therapie muss pausiert und ab Grad 3 bis 4 ggf. dauerhaft unterbrochen werden. Regelmäßige Kontrollen zur Evaluation des immunsuppressiven Erfolges sind notwendig, um die AE-Graduierung neu zu bestimmen und ggf. die ICI-Therapie zeitgerecht fortzusetzen.

3.5.5.1.2 Dermatologische Erscheinungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der ICI-Mono- oder Kombinationstherapien werden im Bereich der Haut beobachtet. Meistens präsentiert sich ein makulopapulöser Ausschlag mit oder ohne Pruritus. Bei Melanompatienten unter PD-1-Inhibitoren zeigt sich oft auch Vitiligo. Andere beobachtete Erscheinungen beinhalten Ekzeme, lichenoiden oder psoriasis-ähnliche Manifestationen (131-133). Die Mehrheit dieser dermatologischen Begleiterscheinungen ist als Low-grade einzustufen und gut therapierbar. Selten zeigten sich hospitalisierungspflichtige Erscheinungen, die das Absetzen des antikanzerogenen Wirkstoffs und systemische Immunsuppression erforderten (124).

3.5.5.1.3 Gastroenterologische Erscheinungen

An zweiter Stelle stehen gastroenterologische Symptome wie wässrige Diarrhoen und Tenesmen im Rahmen einer immunvermittelten Colitis, die meistens 6 - 8 Wochen nach der ersten Infusion beginnt (134, 135). Öfters werden diese Symptome bei Kombinationstherapien mit CTLA-4 und PD-1/PD-L1-Blockade gemeldet.

In einer Metaanalyse von 34 Studien zeigte sich die höchste Colitisrate bei Nivolumab- und Ipilimumab-Behandlung (136, 137). In solchen Fällen kann eine Kortikosteroidbehandlung die Symptome bei 40 - 60 % der Patienten beheben (135, 138).

3.5.5.1.4 Hepatische und pankreatische Toxizität

Die Leber und das Pankreas sind seltener als der Darm von der ICI-Therapie betroffen (139). Normalerweise findet man asymptomatische Erhöhungen von AST, ALT (121, 140) oder Amylase und Lipase. Auch in diesem Fall zeigte sich eine höhere Rate bei Kombinationsbehandlung als bei Monotherapie mit Ipilimumab oder PD-1/PD-L1 Inhibitoren (29% und 17% gegenüber 9% und 3% bzw. 1,8% und 0,7%) (141). Meldungen über akute immunvermittelte Pankreatitis sind eher eine Rarität, jedoch präsent (142, 143).

3.5.5.1.5 Endokrinologische Toxizität

ICI-verwandte Erscheinungen wurden als Dysfunktion verschiedener endokriner Organe beobachtet. Oft vorkommende Manifestationen sind Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1 sowie primäre Nebennierenrindeninsuffizienz.

Diagnostik und Zuordnung dieser Nebenwirkungen können sehr komplex sein. Viele der dazugehörigen Symptome können bei anderer Erkrankung oder Malignität auftreten. Weitere Schwierigkeiten ergeben sich auch bei der Differenzierung, ob das Problem zentral bzw. sekundär in der Hypophyse liegt, oder primär in der jeweiligen Drüse (144, 145). Daher kann enge Zusammenarbeit mit endokrinologischen Spezialisten von Vorteil sein.

Verschiedene Muster wurden mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziiert. Zum Beispiel zeigte sich eine höhere Rate von Hypophysendysfunktionen bei Ipilimumab, andererseits wurden Dysregulationen der Schilddrüse eher bei Nivolumab oder Pembrolizumab beobachtet. Diabetes mellitus Typ 1 (Prävalenz < 1 %) und Nebennierenrindeninsuffizienz zeigten sich seltener (146).

Insgesamt konnte auch hier eine signifikant höhere Erscheinungsrate bei Kombinationstherapien festgestellt werden (144, 145, 147).

Diese therapievermittelten endokrinologischen Toxizitäten sind oft Ausdruck einer permanenten Organstörung, die eine lebenslange hormonelle Substitution erforderlich macht (145, 148, 149). In den meisten Fällen kann eine Immunsuppression diese Funktionsstörung nicht reversibel machen, jedoch können Steroide bei einer akuten Entzündung eine relevante Symptommilderung erreichen (144, 145, 148-150).

3.5.5.1.6 Pulmonale Nebenwirkungen

Als Hauptvertreter dieser Gruppe konnte eine immunvermittelte Lungenentzündung festgestellt werden. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016 mit 4496 Patienten mit Melanom, NSCLC und Nierenzellkarzinom zeigte eine Inzidenz von 2,7 % für Pneumonitis (High-grade Pneumonitis von 0,8 %). Diese Inzidenz war wieder höher für die Kombinationstherapie als für eine Monotherapie mit ICI (all grade: 6,6 % vs.

1,6 %) (151). Der Unterschied zeigte sich beim Vergleich der Monotherapien mit Ipilimumab und PD-1/PD-L1-Inhibitoren. Ausnahmsweise zeigte sich die Pneumonitis-Inzidenz niedriger bei der CTLA-4 Blockade als bei der PD-1/PD-L1-Therapie mit weniger als 1 % (152, 153). Patienten mit milder Symptomatik (Grad 1) konnten mit kurzen Infusionspausen oder oralen Steroiden therapiert werden, schwierigere Verläufe (> Grad 2) erforderten orale/ intravenöse Steroide, ggf. mit additiver Immunsuppression, wie z. B. mit Infliximab (154).

3.5.5.1.7 Renale Toxizität

In Phase-II- und Phase-III-klinischen Studien von ICI mit 3695 Patienten zeigte sich die Inzidenz für eine höhergradige renale Toxizität von 0,6 %. Eine renale Toxizität wurde insgesamt in ca. 2 % für Monotherapie und in bis zu 4,9 % für Kombinationstherapien (155) beobachtet. Aktuellere Daten weisen eine noch höhere Inzidenz auf (156, 157).

In einer Kohorte von 13 Patienten mit Nierenschädigung ergab sich pathohistologisch die Diagnose einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis bei 12 dieser 13 Patienten. Acht der 12 zeigten als Symptom Pyurie mit mehr als fünf Leukozyten im Urin (155). Zehn davon bekamen Steroide und neun davon besserten sich (zwei komplette und sieben partielle Remissionen). Vier Patienten brauchten eine Hämodialyse, zwei davon blieben dialysepflichtig (155).

3.5.5.1.8 Ophthalmologische Probleme

Ophthalmologische Probleme, die auftreten, können verschiedenen Kategorien zugeordnet werden: Entzündung des äußeren Auges (Uveitis, Episkleritis, Blepharitis, Keratitis), Entzündung der Orbita (endokrine Orbitopathie, idiopathische Orbitopathie), retinale Krankheit (choroidale Neovaskularisation, Retinopathie) und optische Neuropathie (158, 159). Am häufigsten sind jedoch das Trockene Auge und Uveitis zu beobachten mit einer gemeldeten Inzidenz zwischen 1 % und 24 % (159-161). Milde Verläufe kann man mit topischen Steroide therapieren, schwierige erfordern aber eine systemische Therapie oder sogar das Absetzen der Immuntherapie (158, 159, 162).

3.5.5.1.9 Neurologische Toxizität

Die neurologischen Erscheinungen in Folge einer Immuntherapie bilden einen sehr großen und variablen Kreis von Symptomen und Krankheiten wie Myasthenia gravis, zentraler und peripherer Neuropathie bis zur aseptischen Meningitis, Enzephalitis usw. (163-166).

Ein systematisches Review untersuchte verschiedene Fallberichte. Die allgemeine Inzidenz für neurologische irAE zeigte sich wie folgt: 3,8 % für CTLA4-Inhibitoren, 6 % für PD-1-Inhibitoren und 12 % für Kombinationstherapie (167). Die Fälle wiesen darauf hin, dass die häufigsten Erscheinungen Kopfschmerzen, Enzephalopathie, Meningitis und Neuropathie waren (165, 167). Die häufigsten Fälle waren jedoch geringgradig. Die Inzidenzen für höhergradige Manifestationen waren weniger als 1 % (165, 167, 168).

Auch hier etablierte sich die Kortikosteroid-Therapie. Eine schnelle und ausreichende Immunsuppression führte zur Reduktion der Mortalität und Morbidität (163, 165, 166, 168).

3.5.5.1.10 Kardiovaskuläre Toxizität

Kardiale Ereignisse wurden in den Zulassungsstudien ebenso als potentielle immunvermittelte Nebenwirkungen betrachtet. Diese schließen Manifestationen wie Myokarditis, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt ein (169-171). Informationen aus der WHO-Datenbank ergeben 101 Fallberichte von Patienten, die Myokarditis nach Initiierung der ICI-Therapie entwickelten (172). 57 % dieser Patienten waren unter PD-1-Monotherapie, 27 % unter PD-1/PD-L1- plus CTLA-4-Kombinationstherapie.

Auch hier zeigten sich die Steroide als eine gute Option für die Behandlung/ Linderung der Symptomatik (169, 170).

3.5.5.1.11 Muskuloskelettale Toxizität

Relevante Manifestationen im Bereich des muskuloskelettalen Systems sind Arthritis, Myositis (Entzündung der Skelettmuskulatur) und Myalgien (Dolenz und Dyskomfort). In einer systematischen Überarbeitung von 33 klinischen Studien und 16 Fallberichten waren Arthralgie und Myalgie am häufigsten erwähnt mit einer breiten Inzidenz von 1 % bis 43 % (173).

Die meisten klinischen Erscheinungen können dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet werden, wie rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica und Psoriasis arthritis (174).

Eine Präferenz der Gelenkbeteiligung im Zusammenhang mit dem Therapieregime wird vermutet. Bei PD-1- oder PD-L1-Monotherapie beobachtete man, dass eher kleinere Gelenke befallen waren. Andererseits traten bei einer Kombinationstherapie eher Kniegelenksarthritiden auf (175). Diese Nebenwirkungen zeigten auch eine gute Response auf Glukokortikosteroide (175, 176).

3.5.5.2 Immunsuppression

Kortikosteroide sind die Therapie der Wahl bei den meisten höhergradigen Nebenwirkungen (ab CTCAE Grad 2 oder 3) der ICI-Therapie. In retrospektiven Studien zeigte sich (107), dass eine kurze Behandlung mit Steroiden keinen negativen Einfluss auf die Effektivität der Immuntherapie hatte (177, 178). Bei 114 von 474 Patienten (24 %), die AE und darauffolgende Immunsuppression unter Nivolumabtherapie bekommen hatten, ergab sich kein signifikanter Unterschied des ORR gegenüber dem anderen Patientenkollektiv (177). Eine lange und vorsichtige Dosisreduktion im Sinne des Ausschleichens ist unabdingbar zur Reduktion des Risikos für Steroid-induzierte Nebenwirkungen. In den meisten Fällen wird die Checkpoint-Inhibitor-Therapie wegen irAE pausiert. Die Patienten werden in der Zeit regelmäßig kontrolliert, um den Erfolg der Therapie zu überwachen. Bei Besserung der Symptome und nach Ausschleichen der Kortikosteroide kann eine Wiederaufnahme der ICI-Behandlung initiiert werden. In seltenen Fällen sollte eine additive Immunsuppression mit z. B. TNF-alpha-Blockern, Mycophenolaten usw. begonnen werden (124).

4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung aller soliden Tumore ist das hohe Alter. Die Altersgruppe zwischen dem 75. und dem 84. Lebensjahr stellt die Gruppe mit dem höchsten Prozentanteil (26,6 %) von tumorassoziiertem Tod dar (179). In dieser Lebensperiode kann eine verminderte Aktivität des Immunsystems (vor allem der spezifischen Immunantwort der T-Lymphozyten) zur Unfähigkeit führen, die Karzinogenese zu unterbrechen (180). Diese sog. verminderte Immunosensitivität wurde bei vielen soliden Tumoren beobachtet, auch beim Nierenzell- (181) und Urothelkarzinom (182). Da diese beiden Entitäten hauptsächlich in älteren Populationen auftreten, mit einem medianen Diagnosealter zwischen 64 und 71 Jahren für Nierenzellkarzinom und 73 und 79 Jahren für Urothelkarzinom (canc NCICsfkarp: Surveillance, epidemiology, and end results program (SEER) fact sheet. www.seer.cancer.gov), ergab sich für uns die Frage, ob dieses Phänomen einen Einfluss auf die Wirksamkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien ausübt.

Seit einigen Jahren wird für die o. g. Indikationen die Klasse der Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt. Diese modernen Immuntherapeutika zeichnen sich durch eine gute Tolerabilität aus, bei unterschiedlich guter Wirksamkeit und zum Teil auch nachhaltigem Ansprechen. Die derzeit eingesetzten Checkpoint-Inhibitoren sind entweder PD-1-, PD-L1- oder CTLA-4-Antikörper, die eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems herbeiführen und damit eine gegen Tumorzellen gerichtete Immunantwort stimulieren.

Viele Studien zeigten erfolgreiche Ergebnisse bei diesen neuen Therapieregimen für Nierenzellkarzinome (57, 58, 60, 61) und Urothelkarzinome (97, 100, 184). Allerdings fehlen in diesen Studien robuste Analysen der Toxizität und Effektivität dieser Präparate bei älteren Patienten über 75 Jahren mit mehreren Komorbiditäten (179, 183). Daher stellt sich die Frage, ob man mit der Immuntherapie auch ältere Menschen ohne Einbußen der Wirksamkeit wegen Immunoseneszenz und mit akzeptablem therapieassoziierten Nebenwirkungsrisiko behandeln kann.

Unser Ziel in diesem Forschungsvorhaben ist es, die Sicherheit und die Effektivität der o. g. ICIs Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab bei der Behandlung von fortgeschrittenen Urogenitalkarzinomen (Urothel- und Nierenzellkarzinom) von älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten zu verfolgen.

Primärhypothese:

Die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Urogenitalkarzinomen (Urothel- und Nierenzellkarzinom) mit Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Chemotherapeutika zeigt keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf Effektivität, Nebenwirkungslast und Sicherheit zwischen der älteren (> 75 Jahre) und der jüngeren Patientengruppe (< 75 Jahre).

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

-
1. Welche irAE können bei unseren Patienten beobachtet werden und wie häufig treten sie auf? Wie verhält sich die Häufigkeit und der Schweregrad dieser im Zusammenhang mit dem Lebensalter?
 2. Kommt es bei der älteren Population häufiger zu Steroidbehandlungen bzw. Pausieren oder Absetzen der Therapie als bei der jüngeren?
 3. Können auch andere klinische Merkmale wie Geschlecht, Tumorentität, Anzahl der ICI-Infusionen und die therapeutische Linie als Prädiktor für das Auftreten dieser irAEs beitragen?
 4. Beeinflusst das hohe Lebensalter die Effektivität und das Gesamtüberleben unter der Immuntherapie?
 5. Beeinflussen irAEs die Effektivität und das Gesamtüberleben bei unseren Tumorpatienten?

5 Methoden

5.1 Art der Studie

Es handelt sich um eine prospektive Studie mit zusätzlicher retrospektiven Datenerhebung im Rahmen der klinischen Routineversorgung der Krebspatienten auf der uroonkologischen Tagesstation der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

5.2 Studiendesign

5.2.1 Beginn und Dauer

Die Aufklärung der Patienten und die initiale Datenerfassung began nach Erhalt eines positiven Ethikvotums und wurde bis Ende 2021 fortgeführt. Die weitere Datenerfassung für dieses Forschungsvorhaben ging über diesen Zeitraum hinaus, bis Juni 2022.

5.2.2 Probandenanzahl

Ursprünglich war geplant, für unsere Studie mindestens 218 Patienten mit eindeutig diagnostiziertem Nierenzell- oder Urothelkarzinom zu rekrutieren. Diese Zielsetzung basierte auf Daten aus einer vorausgegangenen Untersuchung am LMU-Klinikum mit 99 Patienten, die an RCC oder UC litten (185). Die Analyse dieser Vorstudie ergab, dass sich das Patientenkollektiv in zwei Altersgruppen (< 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) im Verhältnis von etwa 2:1 aufteilt, mit einer erwarteten Ansprechrate auf die Immuntherapie von rund 40 % in der jüngeren und 60 % in der älteren Gruppe. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sowie festgelegter statistischer Parameter (Alpha-Fehler von 0,05 und Power von 0,80) kalkulierten wir die notwendige Probandenzahl als 145 für die Gruppe unter 75 Jahren und 73 für die Gruppe 75 Jahre und älter, insgesamt also 218 Patienten ($n = 145$ für die Gruppe < 75 . Lebensjahr und $n = 73$ für die Gruppe ≥ 75 . Lebensjahr).

Jedoch zwangen uns unvorhergesehene Änderungen im Therapiemanagement durch neue Zulassungen und die Restriktionen durch die Corona-Pandemie dazu, diese Zielsetzung anzupassen. Diese Änderungen führten dazu, dass weniger Patienten für die Studie qualifiziert waren als ursprünglich angenommen, weshalb wir die geplante Fallzahl nicht erreichen konnten. Diese Anpassung war notwendig, um die Integrität und Machbarkeit der Studie unter den veränderten Umständen zu gewährleisten.

5.2.3 Einschluss-/ Ausschlusskriterien

In dieser Untersuchung wurden Patienten über dem 18. Lebensjahr mit histologisch gesichertem Urothelkarzinom (Harnblase, Ureter, Urethra oder Nierenbecken) oder Nierenzellkarzinom (klarzelliges, papilläres, chromophobes) eingeschlossen.

Die Zustimmung zur Erhebung der Daten wurde mittels Patienteninformationsblatt und Einverständniserklärung eingeholt. Ein Teil der Patientendaten wurde von der bereits zusammengestellten anonymisierten Datenbank des Klinikums übernommen (185). Neue Patienten wurden bei der ersten Besprechung ihres Behandlungskonzeptes, bzw. bei der ersten Therapiesitzung, über die Beobachtungsstudie aufgeklärt. Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit einer Immuntherapie oder zytostatischen Therapie behandelt worden waren, wurden im Verlauf Ihrer Behandlung über die Möglichkeit der Studienteilnahme aufgeklärt und konnten bei Zustimmung eingeschlossen werden.

Die Probanden sollten mindestens eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Avelumab usw.) als Erstlinientherapie oder als fortgeschrittene Therapie bei erfolgloser systemischer zytostatischer Behandlung (bei Tumorprogress oder Rezidiv) auf der uroonkologischen Tagesstation im Klinikum Großhadern erhalten haben. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine Immuntherapie wegen Nebenwirkungen oder Tumorprogression auf eine nachfolgende Therapie umgestellt wurden. Die Indikationen für die Therapieregimes wurden entsprechend dem Beschluss des interdisziplinären uroonkologischen Tumorboards der Klinik übernommen.

5.2.4 Studienablauf

Nach der Indikationsstellung durch das Tumorboard wurden die Patienten ärztlich beraten und Beginn, Dauer, Überwachungsstrategie und Zusammensetzung der Behandlung wurden dokumentiert. Die notwendige Systemtherapie wurde entsprechend den deutschen S3-Leitlinien verordnet. ICIs wurden in Übereinstimmung mit den aktuellen ESMO-Leitlinien (129, 186) für Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom intravenös infundiert.

Die Verabreichung aller Therapeutika wurde bis zur inakzeptablen Unverträglichkeit, bis zum Verlust des klinischen Nutzens (im Sinne einer Tumorprogression), bis zum Tod des Patienten oder bis zur ärztlichen Entscheidung für einen Abbruch bzw. eine Änderung des Wirkstoffs fortgesetzt.

Während der Behandlung wurden die Patienten regelmäßig in unserer Tagesklinik überwacht. Potentielle immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) wurden mit Hilfe einer fokussierten, ausführlichen Anamnese und einer klinischen Untersuchung evaluiert. Laborchemische Untersuchungen wurden im Rahmen der Routine vor der Infusionstherapie durchgeführt (Schilddrüsenhormone (TSH, fT3, fT4), Elektrolyte, Leber- (AST, ALT, Bilirubin) und Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, GFR)). Genese, Schwere und Dauer der irAEs wurden bei jedem Zyklus entsprechend der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, (CTCAE v4.0) (129, 130) eingestuft. Zusätzlich wurden die Patienten regelmäßig geschult, um die häufigsten Nebenwirkungen zu erkennen und bei Bedarf schnellstmöglich ärztliche Beratung zu einzuholen.

Eine Einschätzung des therapeutischen Ansprechens wurde alle 8 - 12 Wochen bildgebungstechnisch veranlasst. Den Beginn der Immuntherapie benutzten wir als Stichtag für die weitere Überwachung.

Die objektive Ansprechrate (ORR) wurde gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) (187) bewertet. Die bildgebenden Untersuchungen bestanden aus CT-Thorax, -Abdomen und -Becken. In Fällen, in denen eine CT nicht durchgeführt werden konnte, wurde eine MRT-Abdomen durchgeführt.

Zusammenfassend wurde ein vollständiges Ansprechen (CR) als das Verschwinden aller Zielläsionen und Reduktion aller pathologischen Lymphknoten < 10 mm definiert. Partielles Ansprechen wurde als Verminderung um mindestens 30 % der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (PR) definiert. Eine Progression der Erkrankung (PD) wurde bei einer Erhöhung um mindestens 20 % der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (absolute Erhöhung ≥ 5 mm) oder bei Auftreten neuer Läsionen bzw. Metastasen festgelegt (187). Der Befund „stabile Krankheit“ (SD) mit keiner entsprechenden Erhöhung wie im Sinne von PD zählte für unsere Studie als PR.

Die relevanten Patientendaten wurden erstmalig und während der ganzen Studie in persönlichen Akten im System des Klinikums elektronisch aufbewahrt.

Retrospektiv wurden Daten erhoben, wie Zeitpunkt der Diagnosestellung, des ersten Metastasierungsnachweises, der ersten Infusion des Immuntherapeutikums, der ggf. stattgefundenen Radiatio/ Operation, wie auch Informationen über evtl. schon vorhandene histologische und genetische Tumorcharakteristika. Ausmaß und Therapie bereits aufgetretener Nebenwirkungen wurden auch miterfasst. Da die Patienten im Laufe ihrer Therapie regelmäßig zum Follow-up und zu Transfusionen auf unsere Tagesklinik kommen, berücksichtigten wir prospektiv weiter die Anzahl der Transfusionen, die neu aufgetretenen Nebenwirkungen und deren Therapie, Ergebnisse der bildmorphologischen Staging-Untersuchungen, Zeitpunkt und Grund der Beendigung der Immuntherapie und ggf. Todeszeitpunkt mit. Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit der Patienten wurden nach ECOG PS-Skala gewichtet.

Die Daten wurden in einer Datenbank erfasst und in pseudonymisierter Form gespeichert. Nur das Studienpersonal und die behandelnden Ärzte können die Originaldaten von der Krankenakte mit der pseudonymisierten Datenbank vergleichen, um sicherzustellen, dass alle Informationen sorgfältig und korrekt wiedergegeben worden sind. Die Datenbank wurde mit Passwort gesichert und ist nur für das Studienpersonal zugänglich. Die Datenerhebung lief prospektiv ab, sodass die Datenbank in regelmäßigen Abständen aktualisiert wird. Bei der Primärauswertung wurden diese Daten irreversibel anonymisiert und mit der schon existierenden Datenbank des Klinikums fusioniert. Eine Fusion war möglich, da beide Datenbanken Informationen auf gleiche Art und Weise zusammenfassen.

5.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung für die Untersuchung dieses Forschungsvorhabens wurde Juli 2022 durchgeführt. Es wurden alle Patienten aus der Datenbank inkludiert, die mindestens zwei bildgebungstechnische Kontrollen nach Beginn einer Immuntherapie hinter sich hatten. So konnte das Therapieansprechen und evt. die Toxizität der Behandlung klinisch objektiver beurteilt werden.

Zur statischen Auswertung der einzelnen Daten benutzten wir IBM SPSS Statistics 29.

Primär begannen wir mit der Überprüfung der demographischen Daten und deren graphischer bzw. tabellarischer Darstellung. Das schloß Informationen wie Patientenanzahl, die Geschlechts-, die Tumorentität- sowie die ECOG-PS-Verteilung und Häufigkeiten von Komorbiditäten ein. Alles wurde zusätzlich auf die zwei zu untersuchenden Altersgruppen (< 75. Lebensjahr bzw. ≥ 75 . Lebensjahr) bezogen.

Danach erfolgte die weitere Analyse bezüglich der definierten Fragestellungen:

Erstens befassten wir uns mit der Sicherheit der Immuntherapie bei der alternden Population und verglichen diese mit der Patientengruppe unter dem 75. Lebensjahr. Wir konzentrierten uns auf die Abhängigkeit zwischen hohem Alter und Toxizität für die Gesamtkohorte. Wichtig für uns war auch, die Anzahl der ICI-Infusionen zu berücksichtigen, um zu sehen, ob mehrere Infusionen zu mehreren bzw. schwerwiegenderen Nebenwirkungen führen können. Um die statistische Signifikanz dieser Effekte zu testen, setzten wir den Chi-Quadrat-Test ein. Mit Hilfe der Regressionsanalyse konnten wir auch die Beziehung des Vorkommens der irAEs mit diesen diversen klinischen Merkmalen (zusätzlich auch dem ECOG PS) einschätzen und evt. einen Prädiktor definieren. Der Hosmer-Lemeshow-Test wurde ebenfalls für die Regressionsanalyse durchgeführt und überprüft die Anpassungsgüte des Regressionsmodells, indem die Daten aufsteigend nach erwartetem Risiko für das Zielereignis in Gruppen eingeteilt werden. Dabei wird die beobachtete und erwartete Zahl von Fällen in jeder Gruppe ermittelt und ihre Verteilung mittels Chi-Quadrat-Statistik überprüft. Ein nicht signifikantes Testergebnis ($p > 0,05$) spricht für eine gute Anpassung des Regressionsmodells.

Zweitens wollten wir die Wirkstoffsaktivität in beiden untersuchten Populationen evaluieren. Interessant war auch, ob bei Patienten mit vermindertem Allgemeinzustand, ggf. mit mehreren Komorbiditäten, ähnliche Ergebnisse erzielt wurden. Eine weitere Ebene der Analyse stellte die Einschätzung des Zusammenhangs mit den unterschiedlichen Therapielinien dar.

Das objektive Therapieansprechen (ORR) wurde als der Anteil der Patienten definiert, die entweder ein vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR) erreicht haben - festgelegt von RECIST v1.1. Hierfür wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Das Gesamtüberleben (die Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursachen, OS) und das progressionsfreie Überleben (die Zeit von Therapiebeginn bis Progress oder Tod jeglicher Ursache, PFS) erwiesen sich für unsere Fragestellung auch von Bedeutung. Die graphische Darstellung der Überlebenskurven erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Verfahren. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem Log-Rank-Test untersucht.

Zuletzt schätzten wir den Einfluss der entstandenen Nebenwirkungen auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben ab.

Für unser Patientenkollektiv wurde ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert $< 0,05$ bestimmt.

6 Ergebnisse

6.1 Das Patientenkollektiv

6.1.1 Die Gesamtkohorte

Für das vorliegende Forschungsvorhaben wurden Daten aus den Jahren 2016 bis Juli 2022 evaluiert. Aus der Datenbank für das Urothel- und Nierenzellkarzinom der Urologischen Klinik und Poliklinik an der LMU wurden initial 99 anonymisierte Patienten inkludiert, die eine Immuntherapie erhalten hatten. Ferner wurden 48 Patienten prospektiv nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie eingeschlossen (EK 19-942, EK 20-179). Solche Patienten, die nur kurze Zeit (weniger als 3 Monate und weniger als zwei CT-Kontrollen) unter Beobachtung waren bzw. früh verstarben, wurden in der Screeningphase aufgrund fehlender bzw. nicht ausreichender Informationen ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 147 Fälle in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

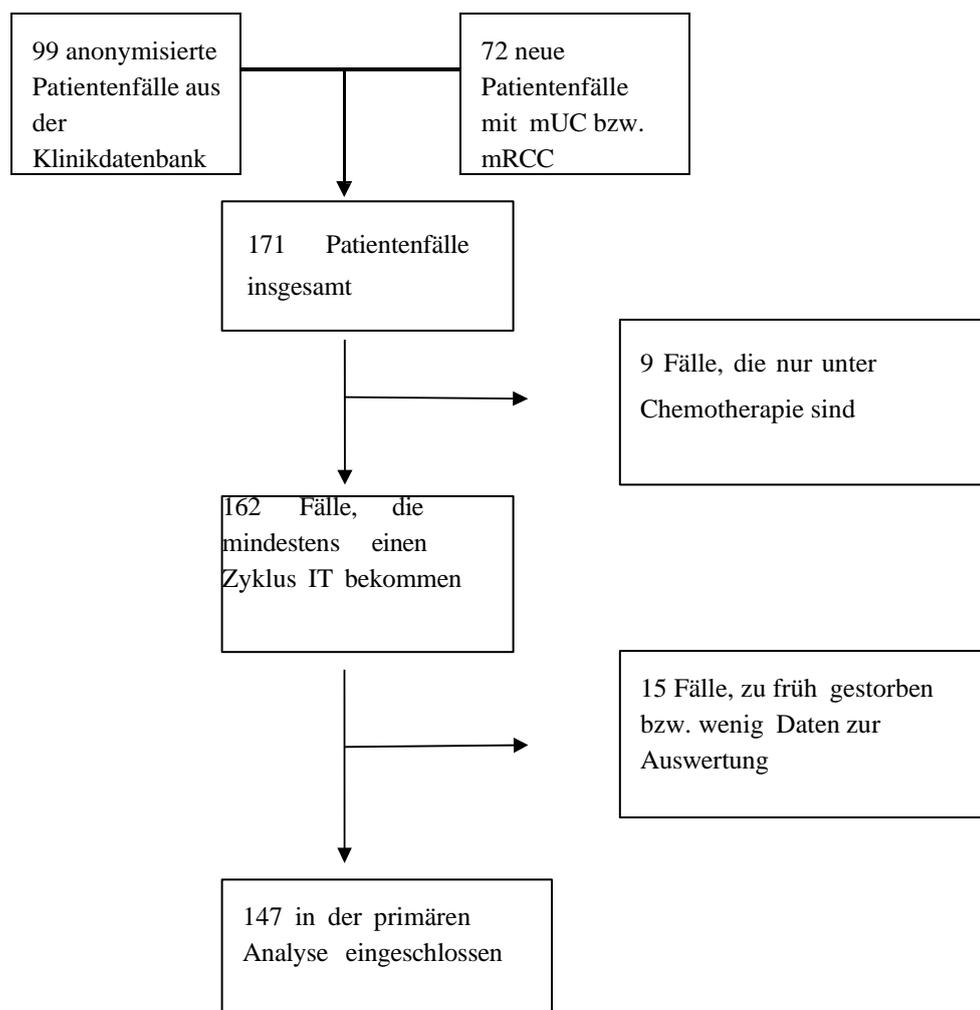


Tabelle 4: Flussdiagramm zum Einschlußprozess der Patientenfälle.

Das durchschnittliche Alter betrug bei Beginn der ICI-Behandlung 69 Jahre, der jüngste Patient war 37 Jahre, der älteste 88 Jahre alt.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung wies die Gesamtkohorte eine starke Dominanz der männlichen Patienten (n = 109; 74,1 %) gegenüber den weiblichen Patienten (n = 38; 25,9 %) auf.

Bezüglich der Tumorentität stellte das Nierenzellkarzinom bei über der Hälfte der Patienten (n = 86; 58,5 %) die Grunderkrankung dar. Wie erwartet, war die klarzellige Histologie vorherrschend mit 71, gefolgt von papillärem Karzinom mit nur sieben Fällen. Die anderen acht Fälle wiesen seltenere histologische Ausprägungen wie beispielsweise ein chromophobes Nierenzellkarzinom auf.

Ein Urothelkarzinom wurde bei 61 (41,5 %) Patienten erfasst, mit einem überwiegenden Anteil an Harnblasenkarzinomen (42 Patienten). Die Häufigkeit von UTUC in unserem Gesamtkollektiv war, entsprechend den historischen Daten, gering mit insgesamt 16 Erkrankungen. Die weiteren zwei Fälle wurden als Urethrankarzinome und ein Fall wurde als eine primäre pulmonale Metastase des Urothelkarzinoms gewertet.

Der Allgemeinzustand unserer Patienten wurde mittels ECOG PS quantifiziert. Wir betrachteten zwei grobe Bereiche: Patienten, die gehfähige Selbstversorger waren und leichte körperliche Arbeit leisten konnten (PS 0-1) und solche, die Versorgungshilfe brauchten und nicht mehr arbeitsfähig waren (≥ 2). Insgesamt stellten wir fest, dass sich unser Gesamtkollektiv vorwiegend in einem guten bzw. nicht beeinträchtigten Allgemein- und Aktivitätstatus befand. Während der Behandlung konnten 65,5 % (n = 95) der Patienten in ECOG 0 - 1 eingestuft werden und 34,5 % (n = 50) in ECOG 2 - 4. Bei zwei Patienten wurde kein ECOG-Status in der Akte notiert.

Einen ähnlichen Trend bemerkten wir hinsichtlich der Anzahl der Komorbiditäten. Im Großen und Ganzen wies knapp über die Hälfte aller Patienten (54,5 %) keine, eine oder höchstens zwei Komorbiditäten auf. Diese beinhalteten Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, KHK, Hypercholesterinämie, Schilddrüsenprobleme, COPD, leichte Voroperationen usw. Bei Patienten, die mehr als zwei Begleiterkrankungen hatten, beobachteten wir dazu noch Zweittumore wie Kolon- oder Schilddrüsenkarzinome, neurologische Probleme, Aneurysma usw. Insgesamt 45,5 % hatten mehrere Komorbiditäten und bei zwei Patienten konnte man diesbezüglich keine Informationen in der Akte finden.

Wie schon erwähnt, erhielten die Patienten eine moderne Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, wie Pembrolizumab, Nivolumab (gelegentlich mit Ipilimumab), Atezolizumab oder Durvalumab. Wir beobachteten alle Therapielinien. Bei 63 (42,86 %) Patienten wurde eine Immuntherapie als Erst-, bei 61 (41,5 %) als Zweit-, bei 13 (8,8 %) als Dritt- und bei 10 (6,84 %) als Viertlinientherapie verabreicht.

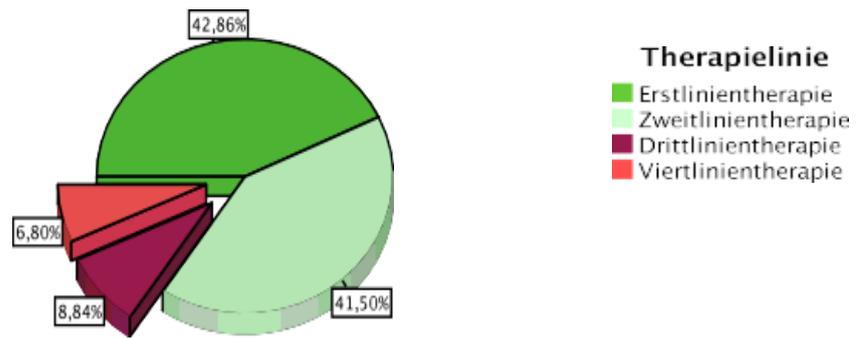


Abbildung 7: Kreisdiagramm der Verteilung der Linientherapien.

6.1.2 Die zwei Altersgruppen

Bei Beginn der Immuntherapie wurden von insgesamt 147 Patienten 64,6 % (n = 95) in die Gruppe < 75. Lebensjahr und 35,4 % (n = 52) in die Gruppe ≥ 75. Lebensjahr verteilt.

Bei beiden Kohorten war die Geschlechtsverteilung zugunsten des männlichen Geschlechts (< 75.LJ = 73,6 %; ≥ 75.LJ = 75 %).

Hinsichtlich der Tumorentität beobachteten wir in der jüngeren Gruppe ein doppelt so häufiges Vorkommen der Nierenzellkarzinome wie der Urothelkarzinome (n = 63 ggb. n = 32). Im Gegensatz dazu waren in der älteren Kohorte beide Tumorentitäten fast gleich verteilt, mit einem kleinen Vorsprung der Urothelkarzinome mit 29 Fällen gegenüber 23 Nierenzellkarzinom-Fällen.

Bezüglich des Leistungsstatus entdeckte man, dass die jüngere Population (n = 95) mehr als dreimal so viele Patienten in der ECOG 0 - 1 Gruppe hatte wie in der ECOG 2 - 4 (ECOG 0 – 1 = 76,8 %; n = 73; ECOG 2 - 4 = 23,2 %; n = 22). Demgegenüber war die prozentuale Verteilung in der älteren Gruppe (N=52) annähernd gleich (ECOG 0 – 1 = 44,0 %; n = 22; ECOG 2 – 4 = 56,0 %, n = 28).

Um einen besseren Überblick über unser Patientenkollektiv zu bekommen, untersuchten wir auch die Komorbiditäten bei unseren zwei vordefinierten Altersgruppen. Erwartungsgemäß zeigte die Mehrheit (67,4 %; n = 64) unserer jüngeren Patienten wenige Komorbiditäten, während die Mehrheit der älteren Patienten (70,0 %; n = 35) mehrere Begleiterkrankungen aufwies.

6.1.3 Tabellarische Darstellung

Merkmale	Alle	<75. Lebensjahr	≥75.Lebensjahr	p-Wert
Anzahl der Patienten	147 (100%)	95 (64,6%)	52 (35,4%)	
Geschlecht				0,862
♂	109 (74,1%)	70 (73,6%)	39 (75%)	
♀	38 (25,9%)	25 (26,4%)	13 (25%)	
Tumorentität				0,009
UC	61 (41,5%)	32 (33,7%)	29 (55,8%)	
RC	86 (58,5%)	63 (66,3%)	23 (44,2%)	
ECOG PF				<0,001
<2	95 (65,5%)	73 (76,8%)	22 (44,0%)	
≥2	50 (34,5%)	22 (23,2%)	28 (56,0%)	
Komorbiditäten				<0,001
0-2	79 (54,5%)	64 (67,4 %)	15 (30,0%)	
>2	66 (45,5%)	31 (32,6 %)	35 (70,0%)	

Tabelle 5: Assoziation der klinischen Parameter mit dem Alter (< 75.Lebensjahr bzw. ≥ 75.Lebensjahr) bei Beginn der Immuntherapie, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant.

6.2 Toxizität

Um auf unsere Fragestellung einzugehen, ob die Immuntherapie sicher für die alternde Population ist, untersuchten wir die Frequenz der therapieassoziierten Nebenwirkungen, die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung und die Häufigkeit eines Therapieabbruchs für die Gesamtkohorte und in den beiden Altersgruppen getrennt.

6.2.1 Die Gesamtkohorte

Therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 53,7 % (n = 79) aller Patienten auf.

Die beobachteten Ereignisse ergaben ein heterogenes Spektrum. Da ein Teil der Patienten an mehreren Nebenwirkungen litt, traten bestimmte Krankheitszustände öfters auf. Bei 29,1 % (n = 23) wurden zwei oder mehrere unerwünschte Ereignisse registriert. Neunzehn Patienten litten an zwei solchen irAEs, zwei Personen an drei, eine an vier und nur eine Person an fünf. Zusammengefasst wurden 109 irAEs bei 79 Patienten dokumentiert.

Am häufigsten wurden endokrinologische Symptome beobachtet (32-mal), dazu gehörten Entzündungen der Schilddrüse mit Über- bzw. Unterfunktion sowie Hypophysitis und Gicht. An zweiter Stelle standen gastroenterologische Nebenwirkungen wie Kolitis mit begleitender Diarrhoe, Pankreatitis und Hepatitis (28-mal) und an dritter Stelle dermatologische, pulmonale und muskuloskeletale Probleme mit jeweils 11, 10 und 9 Fällen. Es wurden jeweils vier kardiologische und neurologische Ereignisse wie Enzephalitis oder Fazialisparese registriert. Die Häufigkeit aller weiteren erfassten Nebenwirkungen lag unter 10 %.

Die im untersuchten Patientenkollektiv eruierten irAEs sind in der Abbildung 9 und 10 graphisch dargestellt.

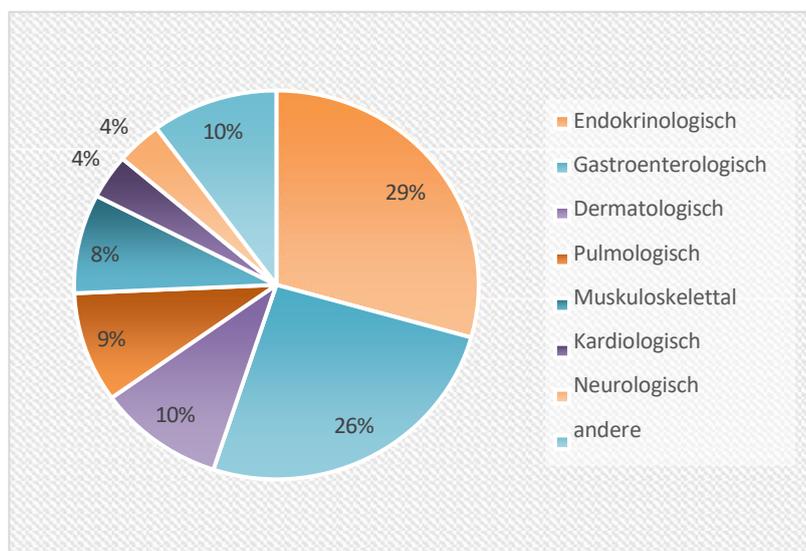


Abbildung 8: Beobachtete unerwünschte therapieassoziierte Ereignisse.

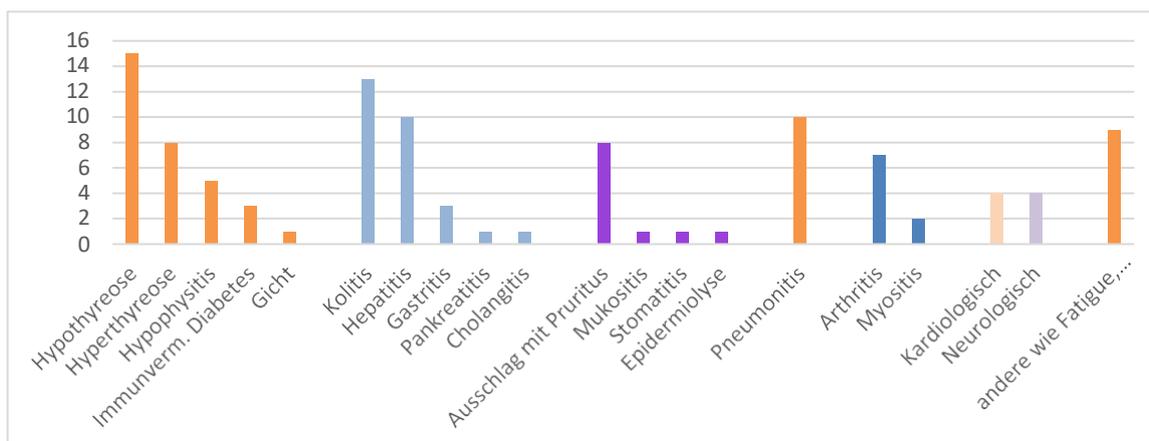


Abbildung 9: Detaillierte Darstellung der einzelnen irAEs.

Was den Schweregrad dieser Ereignisse angeht, betrachteten wir die einzelnen Prävalenzen. Die Häufigkeit von höchst beobachtetem CTCAE Grad bei einem Patienten waren 17,1 % (n = 12) für Grad 1, 45,7 % (n = 32) für Grad 2, 22,9 % (n = 16) Grad 3, 12,9 % (n = 9) für Grad 4 und 1,4 % (n = 1) für Grad 5. Nur ein Patient erlitt eine Grad 5 irAE im Sinne einer Hepatitis. Trotz sofortiger Verabreichung von Steroiden und Abbruch der Immuntherapie verstarb dieser Patient.

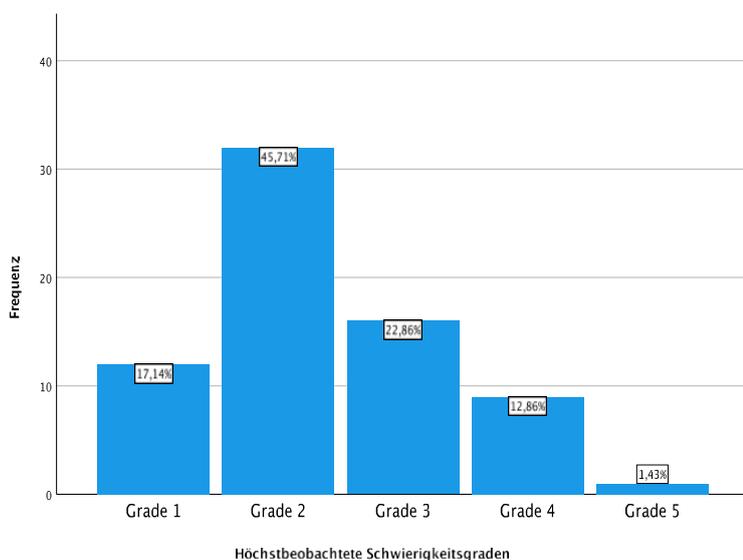


Abbildung 10: Prävalenzen der einzelnen höchstbeobachteten irAEs-Schwierigkeitsgrade in der Gesamtkohorte.

Der Anteil der Fälle, die mindestens einmal eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikosteroiden erforderten, ergab 67,1 % (n = 49). Bei ca. zwei Drittel dieser Patienten erfolgte eine Pausierung und nur bei einem Drittel infolgedessen ein permanenter Behandlungsabbruch (71,4 %; n = 35 bzw. 31,3 %; n = 15).

Desweiteren richteten wir unser Blick auf die Dauer der Immuntherapie bzw. die Anzahl der verabreichten Infusionen. Wir definierten zwei Subgruppen von Patienten, solche, die mehr als die mediane Anzahl von Infusionen und solche, die weniger erhalten hatten (Median = 7).

Es zeigte sich, dass jene, die die Immuntherapie länger vertragen hatten, also mehr als sieben Infusionen bekommen hatten, eine höhere Wahrscheinlichkeit als die anderen zeigten, eine unerwünschte Nebenwirkung zu erleben (66,2 %; n = 47 ggb. 42,6 %; n = 29; p = 0,005).

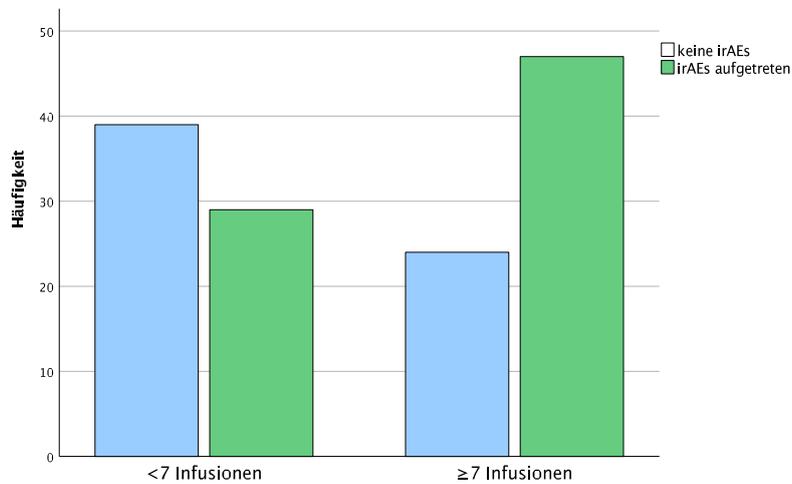


Abbildung 11: Häufigkeit des irAEs-Vorkommens bezüglich der CI-Infusionsanzahl (\geq Median ggb. $<$ Median, Median = 7) für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,005$.

Die kurzbehandelten Patienten brauchten ungefähr gleich so oft eine immunsuppressive Behandlung mit Steroiden wie jene unter Langzeittherapie (69,2 %; n = 18 ggb. 65,9 %; n = 29). Sie erlebten prozentual öfters eine Pause (61,5 %; n = 16 ggb. 53,3 %; n = 24) und es erfolgte ca. zweimal häufiger eine Unterbrechung der IT (34,6 %; n = 9 ggb. 18,6 %; n = 8). Eine Zusammenfassung der p-Werte aller analysierten Zusammenhänge findet man in Tabelle 6.

Merkmal	Signifikanz, Chi-Quadrat-Test (p-Wert nach Pearson)
irAE-Vorkommen	0,005
immunsuppressive Behandlung	0,775
IT-Pausierung	0,502
IT-Abbruch	0,135

Tabelle 6: Einflussmerkmale auf die CI-Infusionsanzahl (\geq Median ggb. $<$ Median, Median = 7) für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant.

Beziehen wir uns auf die verschiedenen therapeutischen Linien, die bei unseren Patientengruppen verabreicht wurden, konnte man keine großen Unterschiede detektieren. Bei allen Therapielinien mit CI erlebten ca. die Hälfte der Personen mindestens eine immunassoziierte Nebenwirkung (55,6 %; n = 35 bzw. 54,1 %; n = 33 bzw. 46,2 %; n = 6 bzw. 50,0 %; n = 5). Die Notwendigkeit einer Steroidbehandlung ergab ebenso keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen

(66,7 %; n = 22 bzw. 73,3 %; n = 22 bzw. 66,7 %; n = 4 bzw. 25 %; n = 1). Bei der Betrachtung der Pausierung und des IT-Abbruchs aufgrund von irAEs beobachteten wir eine prozentuale Verminderung der Pausen (57,6 %; n = 19 bzw. 58,1 %; n = 18 bzw. 50,0 %; n = 3 bzw. 25 %; n = 1) bzw. eine prozentuale Erhöhung der Abbruchsnotwendigkeit (18,8 %; n = 6 bzw. 30,0 %; n = 9 bzw. 33,3 %; n = 2 bzw. 25,0 %; n = 1) mit höheren Therapielinien. Alle Ergebnisse waren nicht signifikant. Folglich wird in Tabelle 7 eine Übersicht aller p-Werte der durchgeführten relevanten Chi-Quadrat-Tests wiedergegeben.

Merkmal	Signifikanz, Chi-Quadrat-Test (p-Wert nach Pearson)
irAE-Vorkommen	0,931
immunsuppressive Behandlung	0,290
IT-Pausierung	0,633
IT-Abbruch	0,732

Tabelle 7: Einflussmerkmale auf die therapeutischen Linien (Erst-, Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie) für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant.

Im nächsten Schritt der Gesamtkohortenanalyse fokussierten wir uns auf die Fragestellung, ob die Patienten, die bei Beginn der Immuntherapie in einem eher schlechteren ECOG-Zustand waren, die Behandlung schlechter vertrugen.

Dieses Kontingent entwickelte fast genauso häufig Nebenwirkungen wie die Patienten mit einem besseren ECOG-Status (50,0 %; n = 25 ggb. 56,8 %; n = 54; $p = 0,432$).

Bei beiden Gruppen waren diese Ereignisse überwiegend leicht (Grad 1 und 2) ausgeprägt (60,4 %; n = 29 und 68,2 %; n = 15). Diese Patienten bekamen dabei gleich oft eine immunsuppressive Behandlung (66,0 %; n = 33 und 69,6 %; n = 16) und pausierten bzw. beendeten die Immuntherapie:

Pausieren der Therapie:	ECOG 0 - 1	54,0 %; n = 27
	ECOG 2 - 4	58,3 %; n = 14
Abbruch der Therapie:	ECOG 0 - 1	26,5 %; n = 13
	ECOG 2 - 4	21,7 %; n = 5

Für die Gesamtkohorte konnte aufgrund dieser Ergebnisse keine Signifikanz festgestellt werden. Die einzelnen p-Werte werden in Tabelle 8 aufgelistet.

Merkmal	Signifikanz, Chi-Quadrat-Test (p-Wert nach Pearson)
irAE-Vorkommen	0,432
Grade 1-2 ggb. Grade 3-5	0,533
immunsuppressive Behandlung	0,763
IT-Pausierung	0,726
IT-Abbruch	0,662

Tabelle 8: Einflussmerkmale auf den ECOG-Zustand ($ECOG < 2$ und ≥ 2) und Signifikanz für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant.

Zuletzt richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf den gesundheitlichen Zustand der Patienten. Die Patienten, die mehr als zwei Begleiterkrankungen aufwiesen, zeigten mit ca. 5,5 % verhältnismäßig sogar weniger Nebenwirkungen als die anderen (51,5 %; $n = 34$ ggb. 57,0 %; $n = 45$). Diese waren überwiegend leicht ausgeprägt (75,9 %; $n = 22$), 66,7 % ($n = 20$) brauchten Immunsuppression (ggb. 67,4 %; $n = 29$), 61,3 % ($n = 19$) pausierten die IT (ggb. 51,2 %; $n = 22$) und 20,0 % ($n = 6$) sollten sie aufgrunddessen abbrechen (ggb 28,6 %; $n = 12$). Eine Zusammenfassung der entsprechenden p-Werte finden Sie in Tabelle 9.

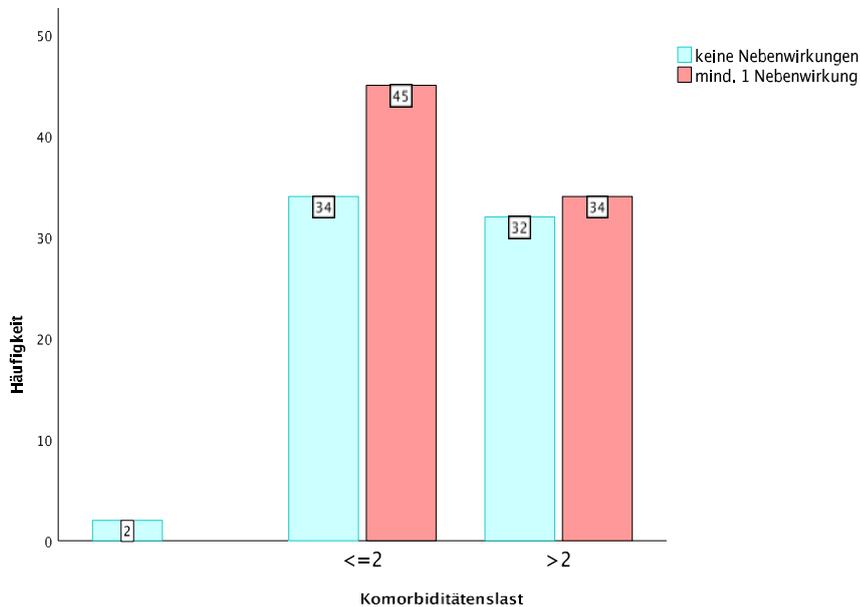


Abbildung 12: Häufigkeit des irAEs-Vorkommens bezüglich der Komorbiditätslast (\leq und > 2) für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,248$; bei zwei Patienten gab es keine Angaben bzgl. des Komorbiditätenstatus.

Merkmal	Signifikanz, Chi-Quadrat-Test (p-Wert nach Pearson)
irAE-Vorkommen	0,248
Grade 1-2 ggb. Grade 3-5	0,058
immunsuppressive Behandlung	0,945
IT-Pausierung	0,389
IT-Abbruch	0,408

Tabelle 9: Einflussmerkmale auf die Komorbiditätslast (\leq und $>$ 2) und Signifikanz für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant.

6.2.2 Abhängigkeitsanalysen anhand der zwei definierten Altersgruppen

Anhand der oben genannten ausgewerteten Daten wurden Untersuchungen der Abhängigkeit der einzelnen Toxizitätsaspekte vom Alter vorgenommen.

Insgesamt 27 von 52 Patienten (51,9 %) über dem 75. Lebensjahr litten an unerwünschten Immunereignissen im Vergleich zu 52 von 95 (54,7 %) in der anderen Gruppe. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests erwiesen sich die Ergebnisse als statistisch insignifikant mit einem p-Wert von 0,774.

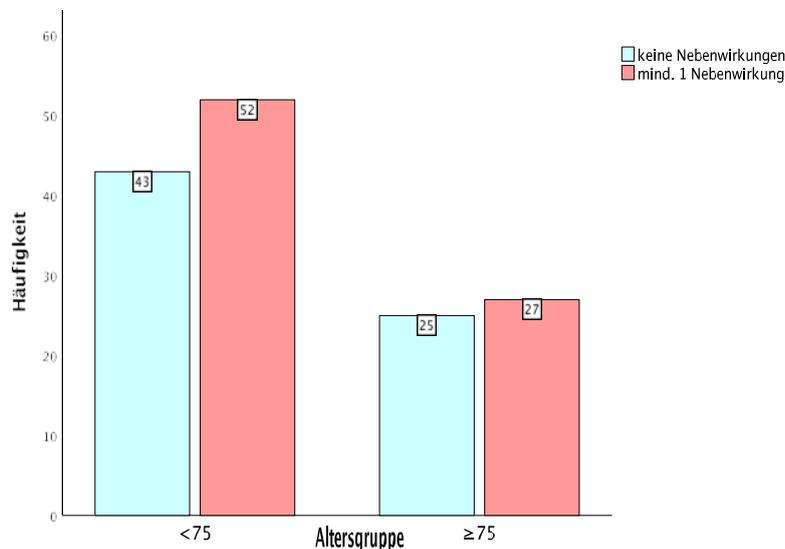


Abbildung 13: Prävalenz von irAes, getrennt nach Alter für alle Patienten (RCC und UC). P-Werte $p < 0,05$ signifikant, Chi-Quadrat-Test, $p = 0,774$.

Weiterhin wollten wir sehen, ob ältere Patienten prädisponiert sind, mehrere therapieassoziierte Ereignisse zu erleiden. Von den 23 Patienten, die an mehreren immunassoziierten Symptomen litten, waren mehr als zweimal so viele in der jüngeren Population (34,6 %; $n = 18$ ggb. 18,5 %; $n = 5$).

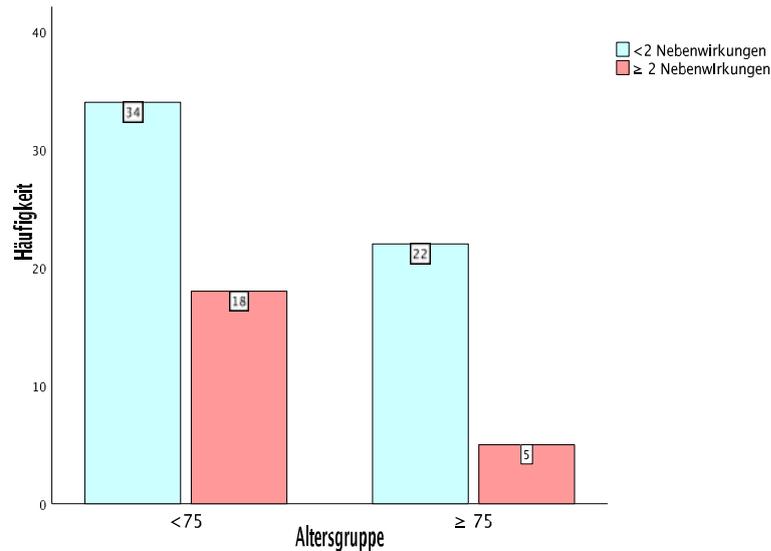


Abbildung 14: Prävalenz von mehreren irAes, geschichtet nach Alter für alle Patienten (RCC und UC). P-Werte < 0,05 signifikant, Chi-Quadrat-Test, $p = 0,135$.

Anschließend fokussierten wir uns auf die Verteilung der Schwierigkeitsgrade in den zwei Alterskohorten.

Die allgemeine Zuteilung in den beiden Gruppen wird in Abbildung 15 mittels Histogramms dargestellt.

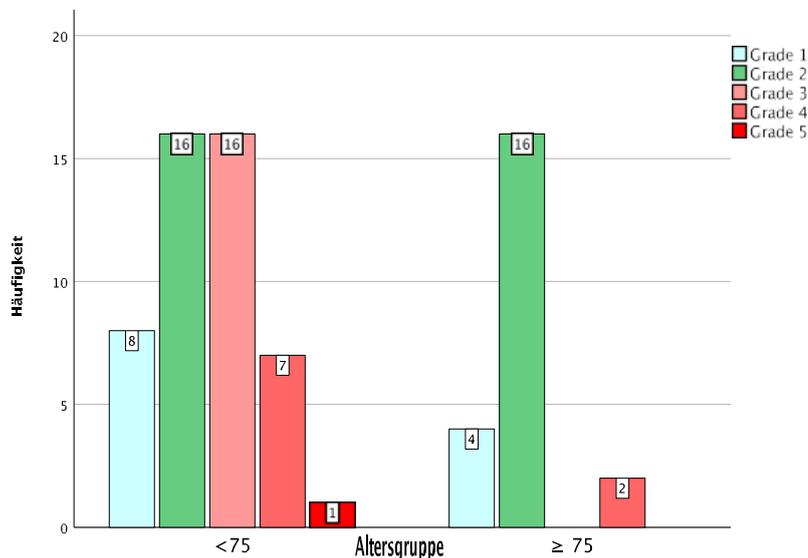


Abbildung 15: Höchstbeobachtete CTCAE Grade Verteilung, gruppiert anhand des Altersunterschieds ($p = 0,01$).

Wir bildeten zwei grobe Fraktionen – leichtere irAes Grad 1 - 2 ggb. schwerwiegenderen irAes Grad 3 - 5 und wollten sehen, ob in diesem Fall ein Unterschied in den zwei Kohorten auftrat. Interessanterweise zeigte die jüngere Gruppe mehr als fünfmal so oft immunassoziierte Symptome höheren Grades (Grad 3 - 5) als die ältere Gruppe (50,0 %; $n = 24$ ggb. 9,1 %; $n = 2$). Der Chi-Quadrat-Test ergab in diesem Fall einen signifikanten Einfluss des niedrigeren Alters (< 75.LJ) auf das Auftreten schwerwiegender irAes mit einem p-Wert von 0,001.

	Grad 1-2	Grad 3-5	p-Wert
< 75. Lebensjahr	24 (50,0 %)	24 (50,0 %)	0,001
≥ 75. Lebensjahr	20 (90,9 %)	2 (9,1 %)	

Tabelle 10: Assoziation der Schwierigkeitsgrade mit dem Alter bei Beginn einer Immuntherapie. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p < 0,05$ signifikant.

Zusammenfassend zeigte die weitere Aufarbeitung der Daten keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Häufigkeit einer immunsuppressiven Behandlung, einer Pausierung oder eines Absetzens der Immuntherapie bei den Patienten, die eine oder mehrere irAEs erlitten hatten. Die entsprechenden Häufigkeiten und dazugehörigen p-Werte werden in Tabelle 11 wiedergegeben.

	< 75. Lebensjahr Gesamt n = 95	≥75. Lebensjahr Gesamt n = 52	p-Wert
Immunsuppressive Behandlung	32 (64,0 %)	17 (33,9 %)	0,402
IT-Pausierung	24 (48,0 %)	17 (70,8 %)	0,064
IT-Abbruch	14 (28,6 %)	4 (17,4 %)	0,307

Tabelle 11: Assoziation des Alters mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung, einer Immuntherapiepausierung und eines Immuntherapieabbruchs aufgrund irAEs. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p < 0,05$ signifikant.

6.2.2.1 ECOG-Leistungsstatus-Subgruppen

Die nächsten Subgruppen, die wir auf gleiche Weise analysierten, waren die ECOG PS Subgruppen. Wichtig war der Alterseinfluss auf die Toxizität beim fitteren Kollektiv (ECOG PS < 2) und beim Kollektiv mit schlechterem Leistungsstatus (ECOG PS ≥ 2).

Insgesamt betrachteten wir die Mehrheit der irAEs bei den fitteren Patienten ($n = 54$), da diese Kohorte auch die größere war ($n = 95$). Prozentual zeigte sich bei diesem Kollektiv ein häufigeres irAEs-Vorkommen bei der älteren Kohorte (63,6 %: $n = 14$.) im Vergleich zu der jüngeren (54,8 %; $n = 40$).

Die anderen 25 Patienten konnten der Subgruppe mit schlechterem Leistungsstatus ($n = 50$) zugeordnet werden. Überraschenderweise zeigte sich hier ein gegensätzliches Bild. Obwohl die Gruppe der älteren Population größer war ($n = 28$ ggb. $n = 22$), entwickelten diese Patienten seltener immunassoziierte Nebenwirkungen (46,4 %; $n = 13$ ggb. 54,6 %; $n = 12$). Diese Abweichung bei den

Altersgruppen bzgl. des ECOG-Status zeigte sich jedoch nicht als statistisch signifikant (siehe Abbildung 16).

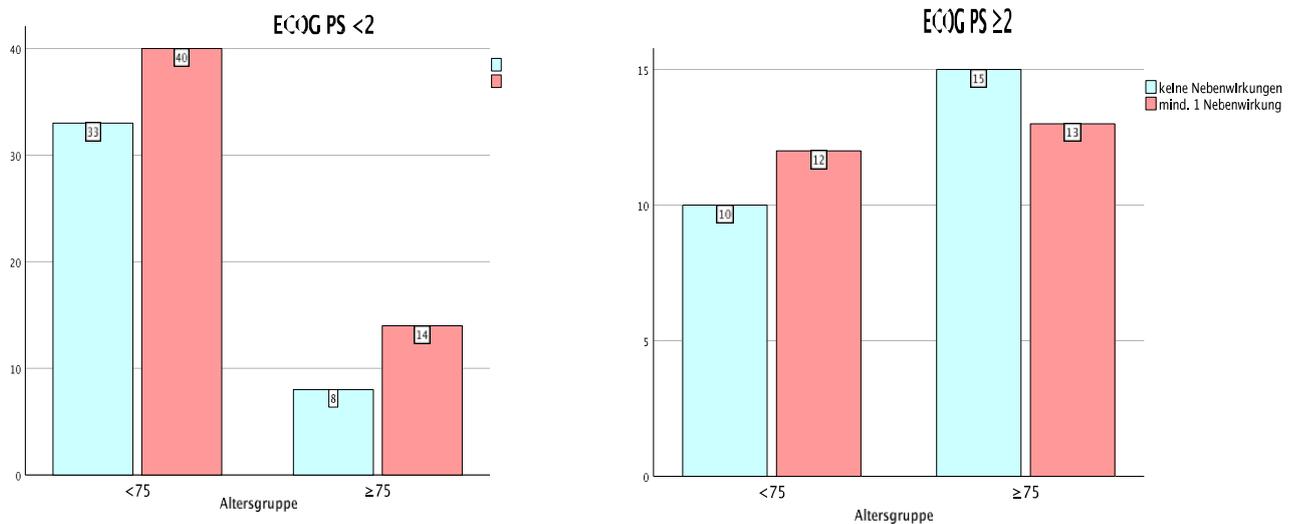


Abbildung 16: Vergleich der Subgruppen des ECOG-Leistungsstatus < und ≥ 2 - in Bezug auf die Altersverteilung, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 2 $p = 0,463$; ≥ 2 $p = 0,569$.

Auch bezüglich der Konsequenzen der immunassoziierten Nebenwirkungen konnten keine statistisch signifikanten Einflüsse erkannt werden.

Laut der prozentualen Verteilung der beobachteten Ereignisse konnten wir bei der fitteren Subgruppe eher einen kleinen Nachteil des hohen Alters beobachten. Diese Patienten brauchten häufiger eine immunsuppressive Nebenbehandlung (75,0 % ggb. 63,2 %) und sollten häufiger die Immuntherapie pausieren (75,0 % ggb. 47,4 %). Bei den Patienten mit schlechtem Leistungsstatus entdeckten wir

ähnliche Aspekte. Bzgl. Abbruch der Immuntherapie zeigte sich insgesamt allerdings eine Häufung bei der jüngeren Gruppe (*siehe Tabelle 14*).

ECOG <2	< 75. Lebensjahr	≥75. Lebensjahr	p-Wert
Immunsuppressive Behandlung	24 (63,2%)	9 (75,0%)	0,450
IT- Pausierung	18 (47,4%)	9 (75,0%)	0,094
IT- Abbruch	10 (27,0%)	3 (25,0%)	0,890
ECOG ≥2			
Immunsuppressive Behandlung	8 (66,7%)	8 (72,7%)	0,752
IT- Pausierung	6 (50,0%)	8 (66,7%)	0,408
IT- Abbruch	4 (33,3%)	1 (9,1%)	0,159

Tabelle 12 : ECOG-Subgruppen. Assoziation von Alter mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung, einer Immuntherapiepausierung und eines Immuntherapieabbruchs aufgrund irAEs. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p < 0,05$ signifikant.

6.2.2.2 Komorbiditätslast-Subgruppen

Teilen wir unser Patientenkollektiv nach der Komorbiditätslast (≤ 2 Begleiterkrankungen, $n = 79$ und > 2 Begleiterkrankungen, $n = 66$) ein, sahen wir, dass bei der „gesünderen“ Subgruppe das hohe Alter höhere Prävalenzen der Nebenwirkungen gezeigt hat (60,0 %; $n = 9$ ggb. 56,3 %; $n = 36$). Jedoch hatten wir insgesamt eine sehr kleine Kohorte von Patienten über dem vollendeten 75. Lebensjahr, die gleichzeitig weniger als 2 Begleiterkrankungen hatte (15 ggb. 66 Patienten), sodass dieser kleine Unterschied nicht als relevant gedeutet werden konnte ($p = 0,792$).

Interessanter war die Subgruppe der gesundheitlich kompromittierten Patienten (> 2 BE). Die jüngere und die ältere Population hatten annähernd gleiche Gruppengrößen (31 ggb. 35). Es zeigte sich keine große Diskrepanz zwischen den Altersgruppen (51,6 %; $n = 16$ ggb. 51,4 %; $n = 18$). Das Signifikanzniveau konnte auch hier nicht erreicht werden ($p = 0,988$).

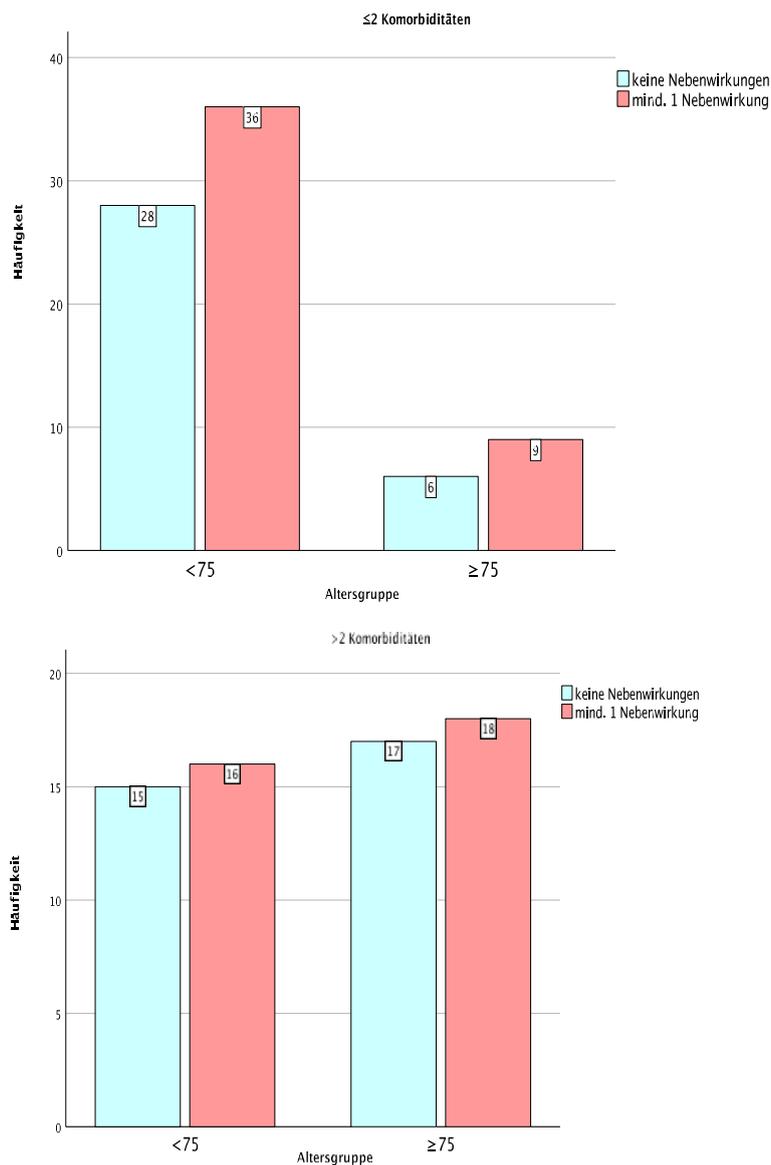


Abbildung 17: Vergleich der Subgruppen der Komorbiditätslast \leq und > 2 in Bezug auf die Altersverteilung, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, ≤ 2 $p = 0,792$; > 2 $p = 0,988$.

Ähnlich wie bei den ECOG-Subgruppen zeigte das hohe Alter, egal mit wie vielen Komorbiditäten assoziiert, höhere Prävalenzen bezüglich der Notwendigkeit einer Immunsuppression und Pausierung der Therapie (siehe Tabelle 15). Wieder konnten diese kleinen Unterschiede nicht als signifikant beschrieben werden.

KM ≤ 2	< 75. Lebensjahr	≥ 75 . Lebensjahr	p-Wert
Immunsuppressive Behandlung	23 (65,7%)	6 (75,0%)	0,613
IT- Pausierung	16 (45,7%)	6 (75,0%)	0,135
IT- Abbruch	11 (32,4%)	1 (12,5%)	0,263
KM > 2			
Immunsuppressive Behandlung	9 (60,0%)	11 (73,3%)	0,439
IT- Pausierung	8 (53,3%)	11 (68,8%)	0,379
IT- Abbruch	3 (20,0%)	3 (20,0%)	1,0

Tabelle 13: Komorbiditätslast in den Subgruppen. Assoziation von Alter mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung, einer Immuntherapiepausierung und eines Immuntherapieabbruchs aufgrund irAEs. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p < 0,05$ signifikant.

6.2.3 Regressionsanalysen

In einem weiteren Schritt wollten wir die relative Wahrscheinlichkeit überprüfen, inwiefern Alter einen Einfluss auf die Toxizität hat. Neben dem Chi-Quadrat-Test benutzten wir das Verfahren der Regression, um eine multivariate Analyse durchzuführen.

Da unsere abhängige Variable (irAE-Vorkommen) binär kodiert war und somit nur die zwei Ausprägungen *ja* und *nein* auswies, wendeten wir dafür die binäre logistische Regressionsanalyse an. Als unabhängige Variablen wählten wir die bekannten Merkmale: Geschlecht, Tumorentität, Alter, ECOG-Zustand, Komorbiditätslast und Anzahl der CI-Infusionen. Als Referenzkategorien wurden weiblich, Nierenzellkarzinom, < 7 Infusionen, ECOG < 2, ≤ 2 Komorbiditäten sowie < 75. Lebensjahr ausgewählt.

Gleiche binär logistische Regressionen wurden dann auch für die abhängige Variablen, mehr als zwei irAEs zu erleben, schwerwiegende irAEs (Grad 3 - 5) zu bekommen, Steroidbehandlung, Pausierung und Abbruch der Therapie durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 16 dargestellt.

Abhängige Variable irAE-Auftreten

Koeffizienten	b	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI EXP(B)	
							UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	-,905	,440	4,230	1	,040	,405	,171	,958
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	-,642	,386	2,758	1	,097	,526	,247	1,122
Altersgruppe (1= ≥ 75. LJ)	,217	,434	,250	1	,617	1,242	,531	2,906
ECOG (1= ECOG 2-4)	-,068	,430	,025	1	,874	,934	,402	2,171
Komorbiditätenslast (1=>2 KM)	-,314	,420	,560	1	,454	,730	,321	1,663
CI-Infusionen (1= ≥ 7 Infusionen)	1,076	,374	8,277	1	,004	2,934	1,409	6,107

Hosmer- Lemeshow- Test Sig 0,223

Abhängige Variable mehrere irAEs-Auftreten

Koeffizienten	b	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI EXP(B)	
							UG	OG
Geschlecht (1= männlich)	,218	,625	,122	1	,727	1,244	,365	4,234
Tumorentität (1= Urothelkarzinom)	-,219	,596	,135	1	,714	,804	,250	2,583
Altersgruppe (1= ≥ 75. LJ)	-,792	,667	1,410	1	,235	,453	,123	1,674
ECOG (1= ECOG 2-4)	,383	,671	,327	1	,568	1,467	,394	5,460
Komorbiditätenslast (1= >2 KM)	-,203	,650	,098	1	,755	,816	,228	2,918
CI-Infusionen (1= ≥ 7 Infusionen)	,935	,614	2,320	1	,128	2,547	,765	8,481

Hosmer- Lemeshow- Test Sig 0,407

Abhängige Variable Grading irAEs

Koeffizienten	b	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI EXP(B)	
							UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	,146	,675	,047	1	,828	1,158	,308	4,343
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	-,574	,650	,780	1	,377	,563	,157	2,014
Altersgruppe (1= ≥ 75. LJ)	-2,184	,890	6,026	1	,014	,113	,020	,644
ECOG (1= ECOG 2-4)	,901	,819	1,211	1	,271	2,463	,494	12,270
Komorbiditätenslast (1= >2KM)	-1,068	,744	2,062	1	,151	,344	,080	1,477
CI-Infusionen (1= ≥ 7 Infusionen)	-,545	,636	,734	1	,391	,580	,167	2,017

Hosmer- Lemeshow- Test Sig 0,059

Abhängige Variable Steroidbedarf								
Koeffizienten	b	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI	
							UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	1,103	,585	3,550	1	,060	3,012	,957	9,482
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	,453	,590	,588	1	,443	1,572	,495	4,998
Altersgruppe (1= ≥ 75. LJ)	,707	,661	1,144	1	,285	2,027	,555	7,404
ECOG (1= ECOG 2-4)	,102	,674	,023	1	,880	1,108	,295	4,153
Komorbiditätslast (1= >2 KM)	-,290	,663	,192	1	,661	,748	,204	2,743
CI-Infusionen (1= ≥ 7 Infusionen)	-,391	,576	,461	1	,497	,676	,219	2,091

Hosmer- Lemeshow- Test Sig 0,691

Abhängige Variable IT-Pausierung								
Koeffizienten	b	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI	
							UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	1,501	,612	6,009	1	,014	4,486	1,351	14,892
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	,176	,564	,098	1	,754	1,193	,395	3,602
Altersgruppe (1= ≥ 75. LJ)	1,290	,656	3,869	1	,049	3,632	1,005	13,129
ECOG (1= ECOG 2-4)	-,419	,658	,406	1	,524	,658	,181	2,387
Komorbiditätslast (1= >2 KM)	,219	,643	,116	1	,733	1,245	,353	4,387
CI-Infusionen (1= ≥ 7 Infusionen)	-,694	,576	1,455	1	,228	,499	,162	1,543

Hosmer- Lemeshow- Test Sig 0,804

Abhängige Variable IT-Abbruch								
Koeffizienten	b	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI	
							UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	,655	,706	,863	1	,353	1,926	,483	7,680
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	-1,118	,728	2,359	1	,125	,327	,078	1,362
Altersgruppe (1= ≥ 75. LJ)	-,238	,714	,111	1	,739	,788	,194	3,193
ECOG (1= ECOG 2-4)	-,002	,740	,000	1	,997	,998	,234	4,253
Komorbiditätslast (1= >2 KM)	-,638	,727	,769	1	,380	,529	,127	2,197
CI-Infusionen (1= ≥ 7 Infusionen)	-1,135	,629	3,261	1	,071	,321	,094	1,102

Hosmer- Lemeshow- Test Sig 0,156

Tabelle 14: Korrelation einiger klinischen Merkmale wie Geschlecht, Tumorentität, Alter, ECOG PS, Komorbiditätslast und CI- Infusionenanzahl mit dem irAEs-Auftreten, binäre logistische Regression, $p < 0,05$ signifikant

Alle Regressionsmodelle hatten einen Hosmer-Lemeshow-Test mit $p > 0,05$ und zeigten geringe Abweichung vom Vorhergesagten und tatsächlich Beobachteten.

Von den sechs Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, korrelierte Alter signifikant nur in Zusammenhang mit Vorhandensein von schwerwiegenden Nebenwirkungen und IT-Pausierung (Tabelle 16.3 und Tabelle 16.5).

Das Odds Ratio von Toxizität der Nebenwirkungen betrug 0,113 in Zusammenhang mit dem Alter. Das bedeutete, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3 - 5) bei der jüngeren Population signifikant höher als bei der älteren Population war ($p = 0,014$). Weiterhin bestätigte sich die Vermutung, dass Patienten über dem vollendeten 75. Lebensjahr wahrscheinlicher eine Immuntherapie bei Unverträglichkeit pausieren müssen (OR 3,362; $p = 0,049$). Ob diese dann jedoch dauerhaft abgebrochen werden muss, konnte nicht bewiesen werden, das OR war < 1 mit 0,788 ($p = 0,739$).

In den anderen Modellen zeigte sich Alter nicht als bedeutender Prädiktor (Tabelle 16.1: $p = 0,617$ bzw. Tabelle 16.2: $p = 0,235$ bzw. Tabelle 16.4: $p = 0,285$ bzw. Tabelle 16.6: $p = 0,739$).

6.3 Effektivität

Bezüglich der Beurteilung der Effektivität einer Immuntherapie mit ICI richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die bildmorphologischen Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen. Diese erteilte Auskunft über das objektive Therapieansprechen, nämlich, ob die Krankheit sich stabilisiert hatte oder ob sie sich positiv bzw. negativ davon beeinflussen lassen hatte. Andererseits waren sowohl progressionsfreies Überleben, als auch Gesamtüberleben unserer Patienten wichtige Kriterien, um die Wirksamkeit der Behandlung zu schildern.

6.3.1 Die Gesamtkohorte

Stufenweise betrachteten wir zunächst die Ergebnisse der Gesamtkohorte (n = 147) als Ganzes.

6.3.1.1 **ORR (Objektives Therapieansprechen)**

Um das objektive Therapieansprechen (ORR) leichter darzustellen und auszuwerten, bildeten wir zwei Kohorten der Patienten, die einen progressiven Krankheitsverlauf (PD) erlebten, und die Kohorte der Patienten, die sich von der Therapie positiv beeinflussten (komplette oder partielle Remission (CR oder PR)).

Insgesamt konnte 53-mal (37,9 %) ein Ansprechen der Immuntherapie festgestellt werden. Erwartungsgemäß, da die Häufigkeit der männlichen Patienten höher war (siehe Kapitel 4.1.1.), hatten mehr als doppelt so viele Männer (n = 41) wie Frauen (n = 12) von der Behandlung profitiert. Allerdings war die Ansprechrate in den Geschlechtssubgruppen annähernd gleich (♂ 39,4 %; n = 41; ♀ 33,3 %; n = 12). Des Weiteren werteten wir die Verteilung anhand der beiden Tumorarten Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom aus. Prozentual gesehen, zeigten beide Kategorien annähernd gleiches Ansprechen (36,1 %; n = 30 bzw. 40,4 %; n = 23). Allerdings kann nicht behauptet werden, dass zwischen diesen Faktoren eine Abhängigkeit bestand (p = 0,516 für Geschlecht, p = 0,614 für Tumorentität).

Nachfolgend sahen wir eine verhältnismäßige Verschlechterung der Ansprechrate bei dem Kollektiv, das die IT erst als fortgeschrittene Therapielinie bekommen hatte. Entsprechend waren die prozentualen Anteile wie folgt: Erstlinientherapie 46,7 %, Zweitlinientherapie 36,8 %, Drittlinientherapie 15,4 %, Viertlinientherapie 20,0 %. Dennoch konnte keine sichere Assoziation nachgewiesen werden (p = 0,105).

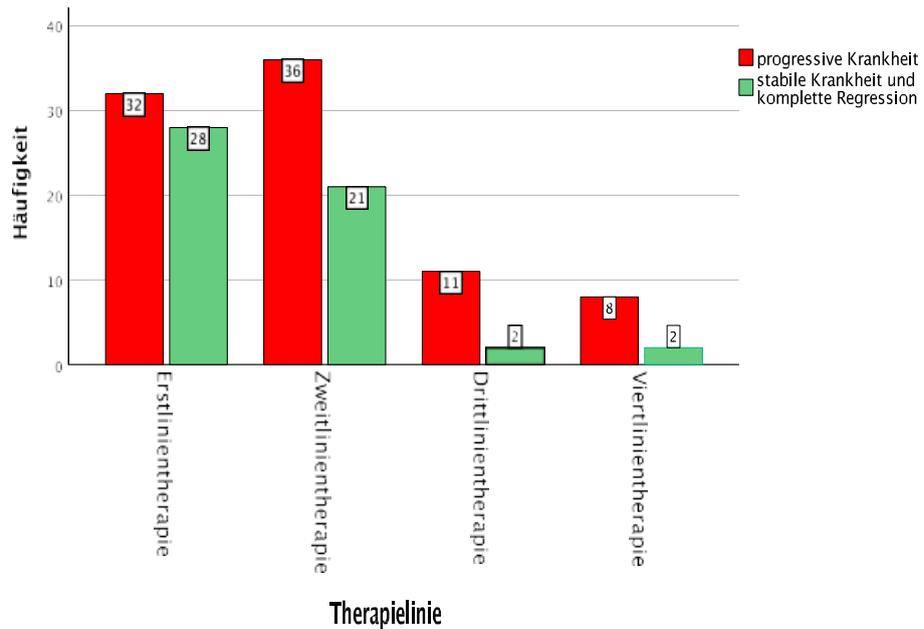


Abbildung 18: Das objektive Ansprechrates anhand der Therapielinien, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,105$.

Logischerweise ergab sich die Anzahl der verabreichten ICI-Infusionen als signifikantes Merkmal mit einem Signifikanzniveau unter 0,001. Grund dafür war, dass im Fall eines Ansprechens die Therapie einfach weitergegeben wurde.

Zusätzlich als signifikant ($p = 0,025$) berechnet war der Einfluss des ECOG-Zustandes auf das ORR. Die Patienten, die einen schlechteren PS aufwiesen, erlebten mehr als doppelt so oft einen Progress als eine Remission (76,1 %; $n = 35$ ggb. 23,9 %; $n = 11$). Demgegenüber zeigten die Patienten in der Gruppe ECOG 0 - 1 eine annähernd gleichmäßige Verteilung bezüglich der Ansprechrates (ORR 43,5 %; $n = 40$ ggb. PD 56,5 %; $n = 52$).

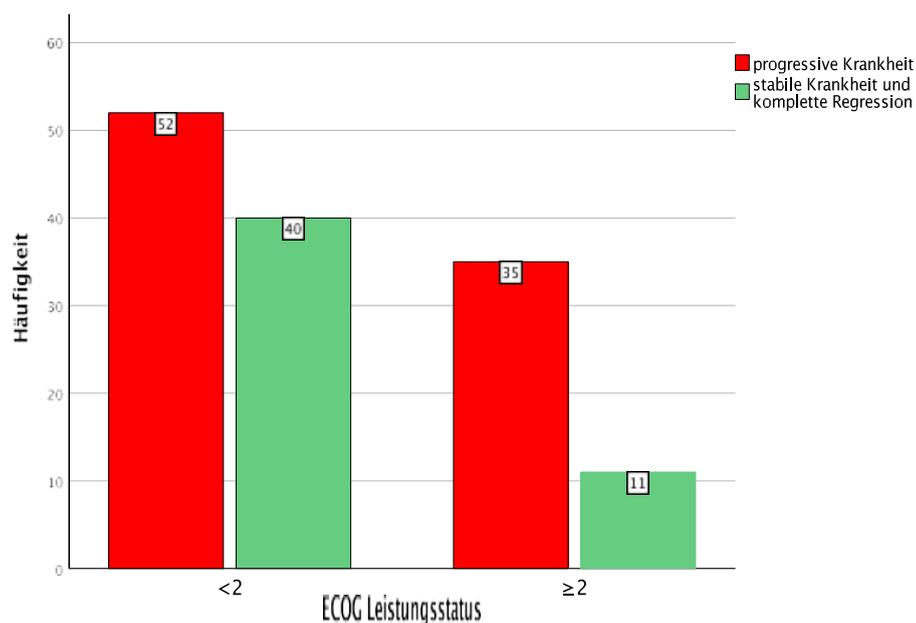


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der ORR anhand der ECOG PS (ECOG < 2 und ≥ 2), Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,025$.

Ähnliche Verhältnisse erhielten wir auch bei der Bewertung der Komorbiditäten. Die Gruppe mit mehreren Begleiterkrankungen zeigte mehr als doppelt so viele progressive Verläufe als Remissionen (71,4 %; n = 45 ggb. 28,6 %; n = 18). In der Gruppe mit niedriger Komorbiditätslast beobachtete man doppelt so häufig Therapieansprechen (44,0 %; n = 33). Dieser Zusammenhang bewies sich als signifikant (p = 0,033).

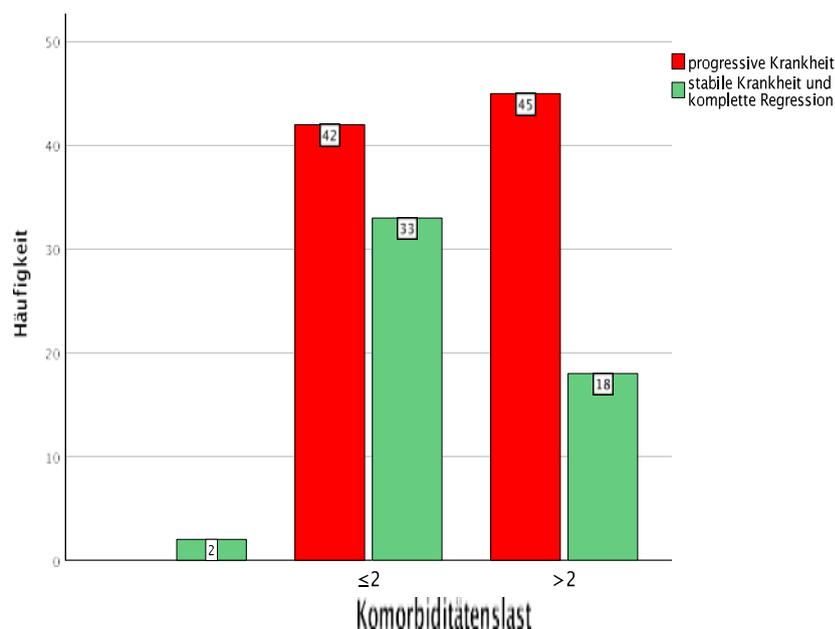


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der ORR anhand der Komorbiditätslast (≤ 2 und > 2), Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,033$; bei zwei Patienten gab es keine Angaben bzgl. des Komorbiditätenstatus.

6.3.1.2 CSS (Tumorspezifisches Überleben)

Der Stichtag für die Datenanalyse war am 10.06.2022. Für die statistische Auswertung des Gesamtüberlebens (Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tod) verwendeten wir für die lebenden Patienten (68,7 %; n = 101) das zuletzt dokumentierte Follow-up in der Krankenakte. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 46 Patienten (31,3 %) verstorben. Da alle unsere Patienten an tumorassoziierten Komplikationen verstarben, konnte das Gesamtüberleben (OS) mit dem tumorspezifischen Überleben (CSS) gleichgestellt werden. Das mittlere Überleben betrug 45 Monate. Das mediane Überleben konnte nicht berechnet werden, da weniger als 50 % der Patienten in diesem Beobachtungszeitraum gestorben sind.

In *Abbildung 21* wird das tumorspezifische Überleben (CSS) graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve illustriert.

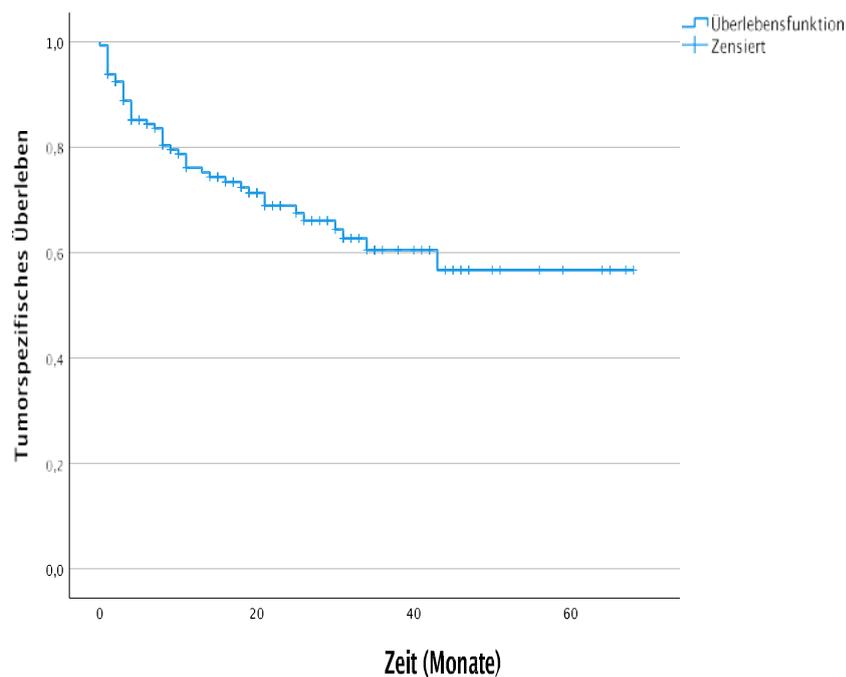


Abbildung 21: Tumorspezifisches Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte, Kaplan-Meier-Verfahren.

Ob die Tumorentität oder das Geschlecht einen Einfluss auf das erwartete Gesamtüberleben unseres Patientenkollektivs hatte, konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,851$ bzw. $p = 0,844$). Die Tendenz zu einer schlechteren Überlebenschance wurde bei dem Faktor Komorbiditätslast detektiert. Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen zeigten kürzere Überlebenszeiten. In dieser Gruppe verstarben 25 % mehr als doppelt so schnell wie die andere Gruppe (bis Monat 7 ggb. bis Monat 22) (siehe Abbildung 22, $p = 0,113$).

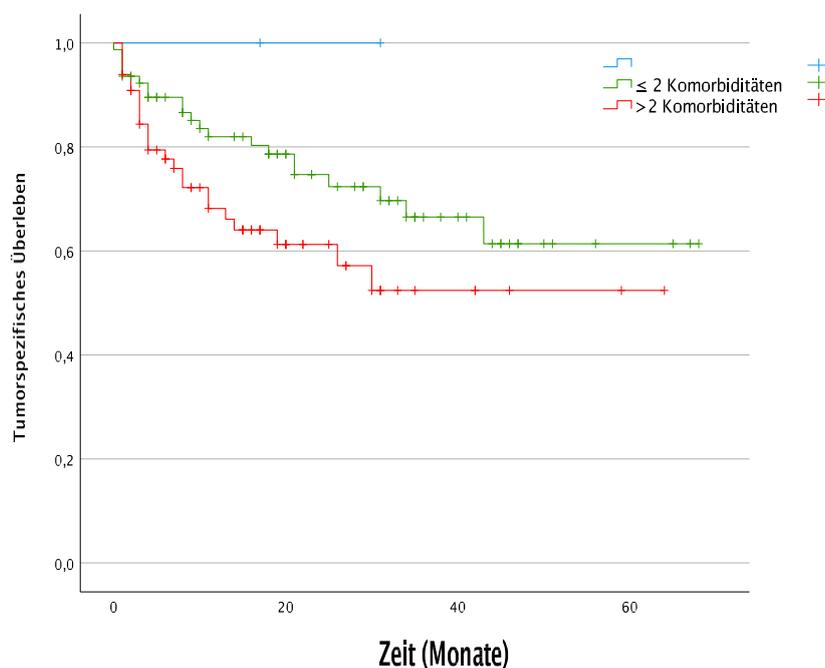


Abbildung 22: Tumorspezifisches Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte anhand der Komorbiditätslast (\leq $>$ 2), Kaplan-Meier-Verfahren, Log-Rank-Test $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,113$, bei 2 Patienten (blaue Linie) gab es keine Information bzgl Komorbiditätslast.

Die einzigen Parameter, bei denen wir einen signifikanten Unterschied gesehen haben, waren der Allgemeinzustand nach ECOG ($p < 0,001$) und die CI-Infusionszahl ($p < 0,001$). Patienten mit schlechterem ECOG PS zeigten kürzere tumorspezifische Überlebensdauer. 25 % dieser Patienten verstarben bereits bis Monat 4 (ECOG ≥ 2) (siehe Abbildung 23). Im Vergleich verstarben 25 % der Gruppe im gesünderen Zustand erst bis Monat 34 (ECOG < 2).

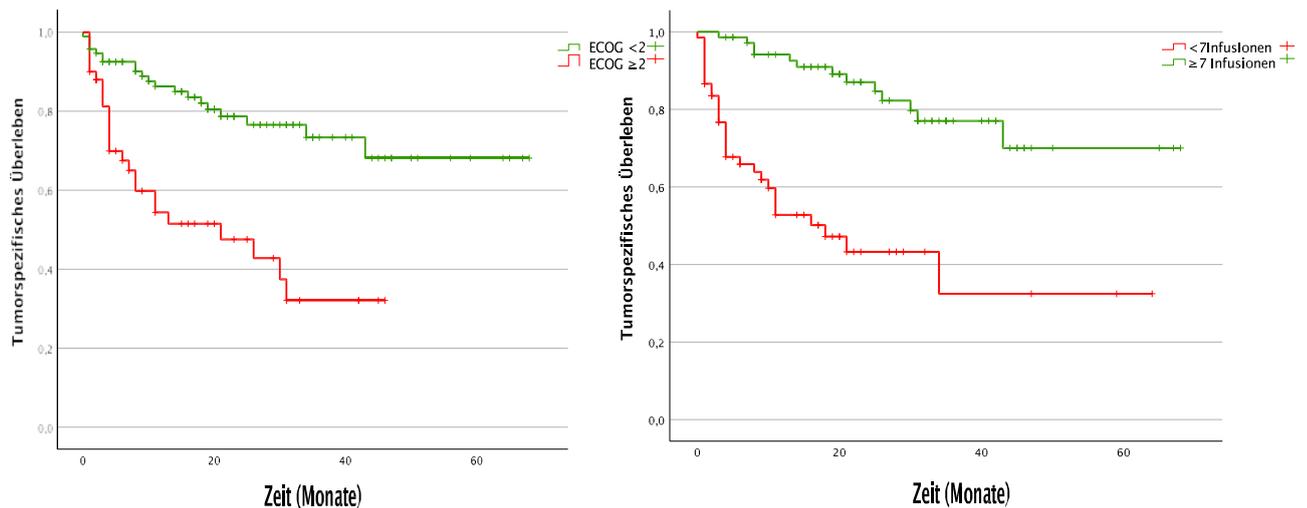


Abbildung 23: Tumorspezifisches Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte anhand des ECOG-Zustandes (ECOG $< \geq 2$) und des CI- Infusionenanzahl ($< \geq 7$), Kaplan-Meier-Verfahren, Log-Rank-Test $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,001$.

6.3.1.3 PFS (Progressionsfreies Überleben)

Letzter wichtiger Punkt bei der Bewertung des onkologischen Erfolgs der IT war das progressionsfreie Überleben. Für die Berechnung der PFS benutzten wir entweder das Progressdatum (von den bildgebenden Kontrollen) oder das Todesdatum. Alle anderen Patienten führten bis zum letzten Follow-up ein progressionsfreies Leben. Die Auswertung wurde in Monaten vorgenommen.

Die Patienten zeigten ein progressionsfreies Überleben nach IT-Beginn von durchschnittlich 21 Monaten (mittleres PFS).

50 % der Patienten zeigten bis zum 8. Monat keinen/bzw. einen Progress (medianes PFS). Das maximale PFS betrug 68 Monate und wurde nur von einem Patienten mit CR erreicht (siehe Abbildung 24).

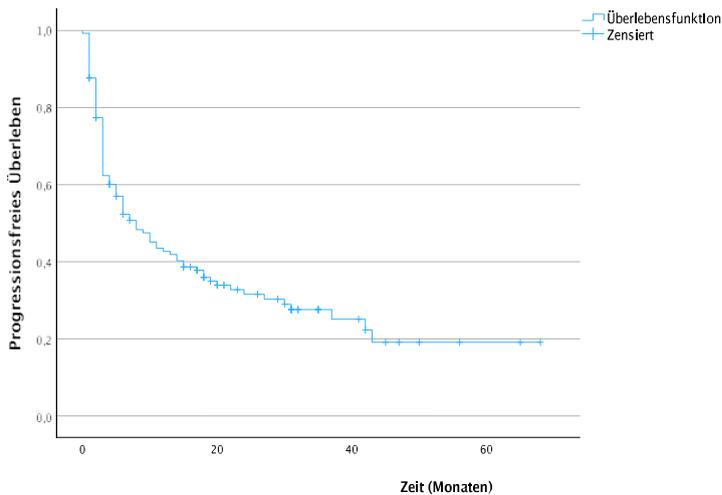


Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben (PFS) der Gesamtkohorte.

Mit Hilfe des Log-Rank-Test untersuchten wir den Einfluss der anderen klinischen Merkmale auf das PFS der Gesamtkohorte.

Betrachten wir die Kategorien „Leistungsstatus“ und „Komorbiditätslast“, könnte man eine Tendenz zu längerem progressionsfreiem Überleben zugunsten des fitteren Kollektivs ($KM \leq 2$ und $ECOG < 2$) feststellen. Gesundheitlich kompromittierte und unfitte Patienten schafften median 6 bzw. 5 Monate ohne Progress (im Vergleich zu 10 Mo. bzw. 11 Mo.; $p = 0,147$ bzw. $p = 0,177$). Logischerweise zeigte sich eine eindrucksvolle Signifikanz bei dem Zusammenhang zwischen PFS und Nummer der IT-Infusionen ($p < 0,001$). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 25 bis 27 dargestellt.

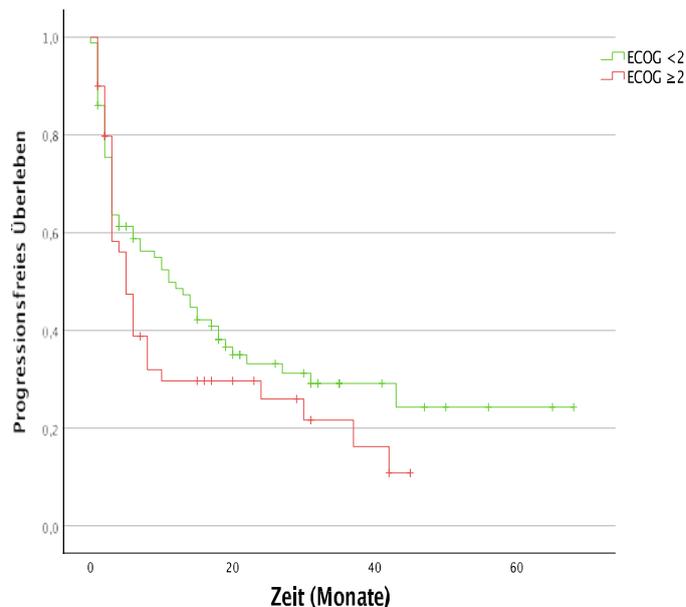


Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben (PFS) anhand des ECOG-Leistungsstatus ($< \geq 2$), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,177$.

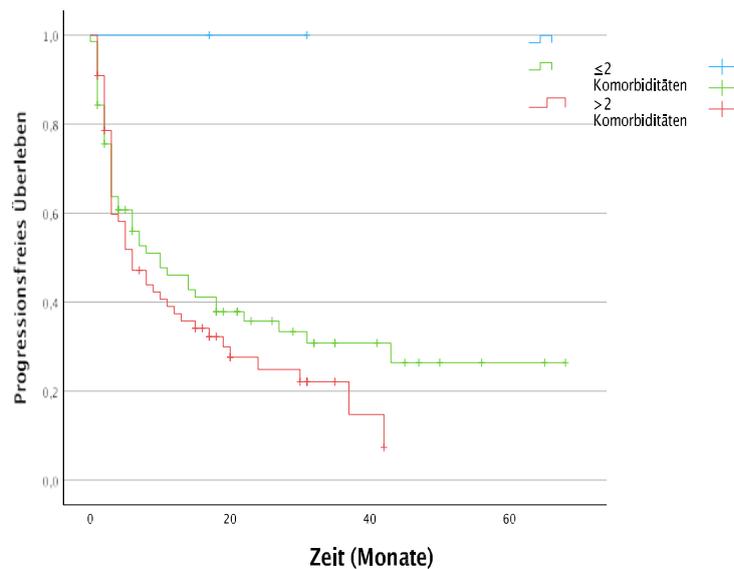


Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben (PFS) anhand der Komorbiditätslast (\leq $>$ 2), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,147$.

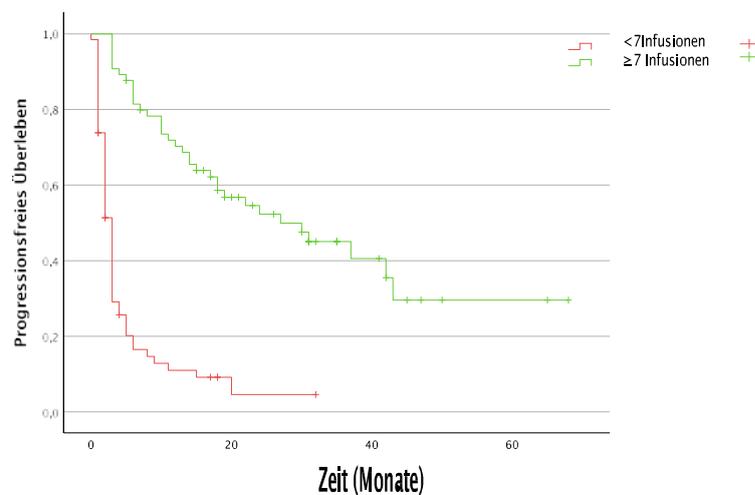


Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte anhand des CI-Infusionsanzahl ($<$ \geq 10), Kaplan-Meier-Verfahren, Log-Rank-Test $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,001$.

6.3.2 Analyse anhand der zwei definierten Altersgruppen

Als Nächstes führten wir eine Datenauswertung für die zwei Altersgruppen durch. Zusätzlich bildeten wir verschiedene Subgruppen anhand von möglich relevanten klinischen Merkmalen. Solche waren Tumorentität, Geschlecht, ECOG PS und Komorbiditätslast.

6.3.2.1 **ORR (Objektives Therapieansprechen)**

Generell gesehen stellte man fest, dass in den zwei vorher definierten Altersgruppen prozentual etwa die gleiche Verteilung der Regressivität gegenüber der Progressivität der Erkrankung bestand: 37,1 % ($n = 33$) der jüngeren Population zeigten eine Remission (komplett oder partiell) im Gegensatz zu

39,2 % (n = 20) der alternden Population. Dieser Unterschied zugunsten der Patienten ≥ 75 . Lebensjahr blieb aber insignifikant ($p = 0,802$).

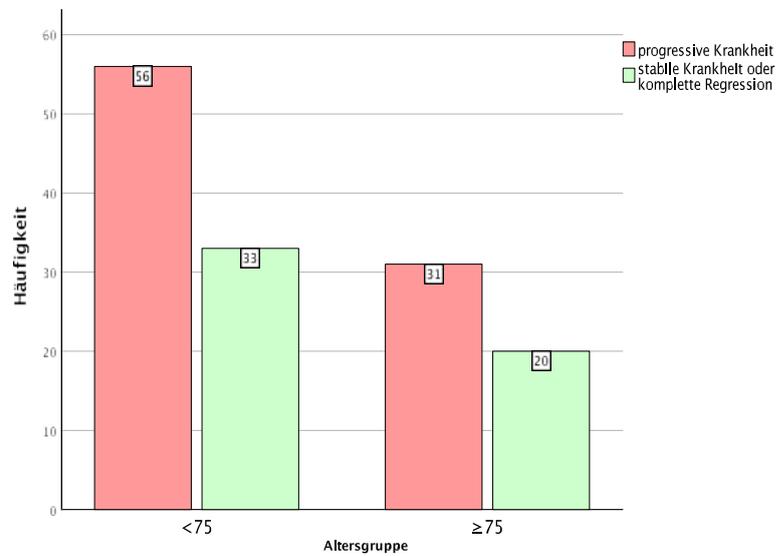


Abbildung 28: Die Altersverteilung (< 75 .LJ und ≥ 75 .LJ) anhand der objektiven Ansprechrate, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,802$.

Des Weiteren konnte laut der Häufigkeitsverteilung unserer Patienten angenommen werden, dass bei älteren Probanden (≥ 75 . LJ) mit einem schlechten Leistungsstatus ein progressiverer Verlauf wahrscheinlicher ist als bei jüngeren Probanden (< 75 . LJ) im gleichen Zustand. Im Gegensatz zu der Betrachtung der Gesamtkohorte konnte allerdings keine Signifikanz des Zusammenhangs zwischen den PS und dem Therapieansprechen unserer zwei Populationen festgestellt werden (ECOG 0 - 1, $p = 0,830$ bzw. ECOG 2 - 4, $p = 0,279$).

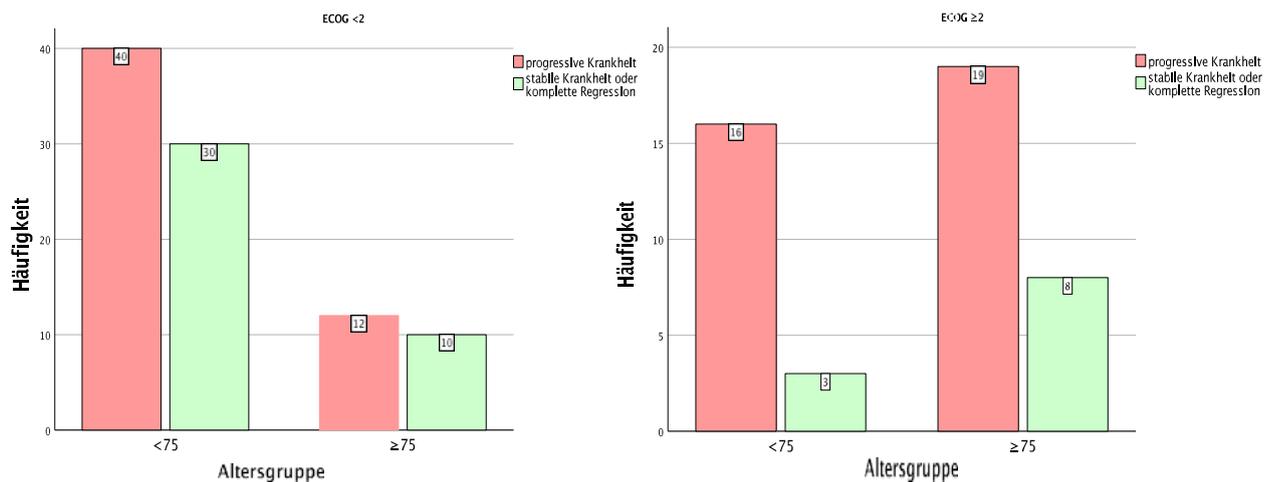


Abbildung 29: Vergleich der ORR der Subgruppen des ECOG-PS (< bzw. ≥ 2) in Bezug auf die Altersverteilung, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $< 2 p = 0,830$ und $\geq 2 p = 0,279$.

Zuletzt ergab die Komorbiditätsanalyse der zwei definierten Altersgruppen im Gegensatz zu der Gesamtkohortenanalyse (siehe Kapitel 4.3.1.1) ebenfalls keine ausreichende Signifikanz (≤ 2 KM, $p = 0,272$; > 2 KM, $p = 1,000$). Alter war in diesem Zusammenhang kein signifikanter Einflussfaktor.

≤ 2 Komorbiditäten	< 75. Lebensjahr	≥ 75. Lebensjahr	p-Wert
ORR (CR oder PR)	25 (40,9 %)	8 (57,1 %)	0,272
> 2 Komorbiditäten			
ORR (CR oder PR)	8 (28,6 %)	10 (28,6 %)	1,000

Tabelle 15: Vergleich der Komorbiditätslast in Bezug auf ORR (CR oder PR) und Alter, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant.

6.3.2.2 CSS (Tumorspezifisches Überleben)

Bewerteten wir das tumorspezifische Gesamtüberleben getrennt für die zwei Altersgruppen, stellten wir fest, dass die ältere Population einen kleinen Rückstand der dokumentierten Ereignisse (Tod) mit 0,6 % im Vergleich zu der jüngeren aufwies. Jedoch konnte keine sichere Aussage gemacht werden, dass ältere Patienten unter IT länger überleben, da für diesen Unterschied (32,7 % und 33,3 %) keine ausreichende Signifikanz ($p = 0,935$) erreicht wurde. Die Überlebenskurven der Altersgruppen zeigten einen annähernd gleichen Verlauf bis zum ungefähr 24. Monat nach IT-Beginn. Erst ab diesem Zeitpunkt konnte eine minimale Abweichung zwischen den Kohorten erkannt werden, die zu einer Stagnation der Sterblichkeit der jüngeren Kohorte ab ca. 40 % und der älteren Kohorte ab ca. 55 % führte. Der Long-Rank-Test detektierte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und tumorspezifischem Überleben ($p = 0,670$). Die zwei entsprechenden Überlebenskurven sind in Abbildung 30 dargestellt.

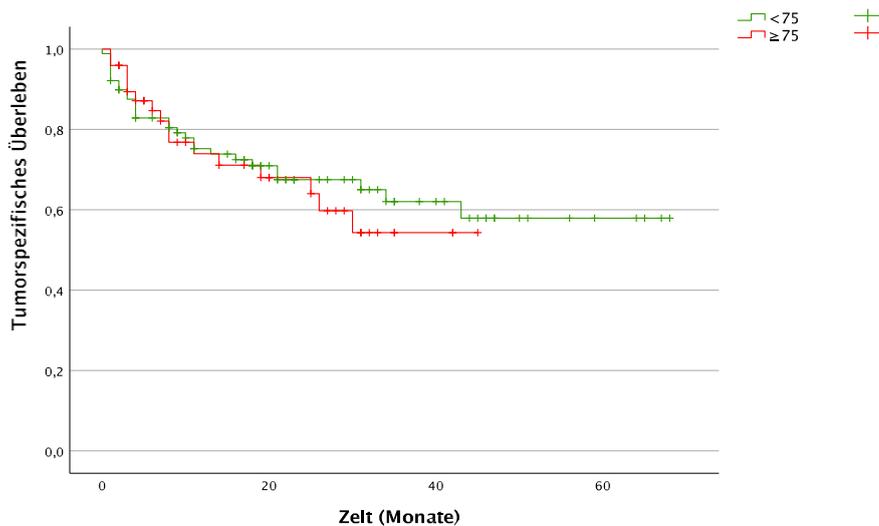


Abbildung 30: Tumorspezifisches Gesamtüberleben (in Monaten) der zwei vordefinierten Altersgruppen (< 75. LJ, ≥ 75. LJ), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,670$.

Interessehalber wurden auch andere klinischen Merkmale hinsichtlich des CSS untersucht. Es wurden verschiedene Subgruppen gebildet und anhand des entsprechenden Merkmals wieder der Log-Rank-Test für jede einzelne Altersgruppe durchgeführt.

Hinsichtlich der Subgruppen des ECOG-Zustandes der Patienten war bei Patienten mit ECOG 0 oder 1 Alter nicht von Bedeutung ($p = 0,581$). Allerdings zeigte sich bei der Untersuchung der Subgruppe der ECOG 2 - 4 erstaunlicherweise ein angedeuteter Vorteil ($p = 0,073$) des höheren Alters gegenüber dem jüngeren Alter. Wir registrierten ca. 26 % mehr Todesereignisse in der < 75. Lebensjahr-Gruppe als bei der ≥ 75. Lebensjahr-Gruppe (66,7 %; $n = 14$ ggb. 40,7 %; $n = 11$). Im Median lebten die älteren Patienten mit schlechtem Leistungsstatus ca. 19 Monate länger als die jüngeren Patienten (30 Monate ggb. 11 Monaten).

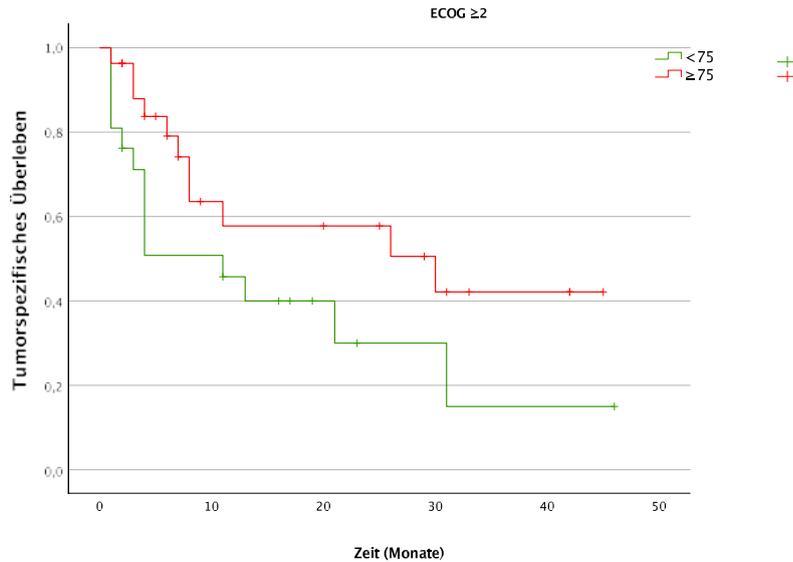


Abbildung 31: Tumorspezifisches Gesamtüberleben (in Monaten) der zwei vordefinierten Altersgruppen (< 75. LJ, ≥ 75. LJ) bei Patienten mit ECOG PS ≥ 2, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,073$.

Zuletzt ergab die Auswertung der Subgruppen „Komorbiditäten“ ebenfalls keine Signifikanz. Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 19 dargestellt.

	Subgruppen	Log-Rank-Test p
Komorbiditäten	≤ 2	0,643
	> 2	0,892

Tabelle 16: Auswirkung des Alters auf das CSS in den Komorbiditätslastsubgruppen, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant.

6.3.2.3 PFS (Progressionsfreies Überleben)

Im nächsten Schritt überprüfen wir, ob jüngere uroonkologische Patienten länger ohne Progression überleben oder nicht.

Entsprechend der größeren Kohorte detektierten wir mehr Ereignisse (Progress bzw. tumorbedingter Tod) in der jüngeren Gruppe ($n = 60$, ggb $n = 35$), oder insg. 1,7 % mehr Vorfälle (69,0 % ggb. 67,3 %; $p = 0,839$). Das mediane PFS für die ältere Gruppe war ca. zweimal länger als für die jüngere Gruppe (12 Mo. ggb. 6 Mo.). In dem Log-Rank-Test konnte Alter jedoch nicht als Prädiktor für ein längeres PFS festgestellt werden ($p = 0,413$; siehe Abbildung 32).

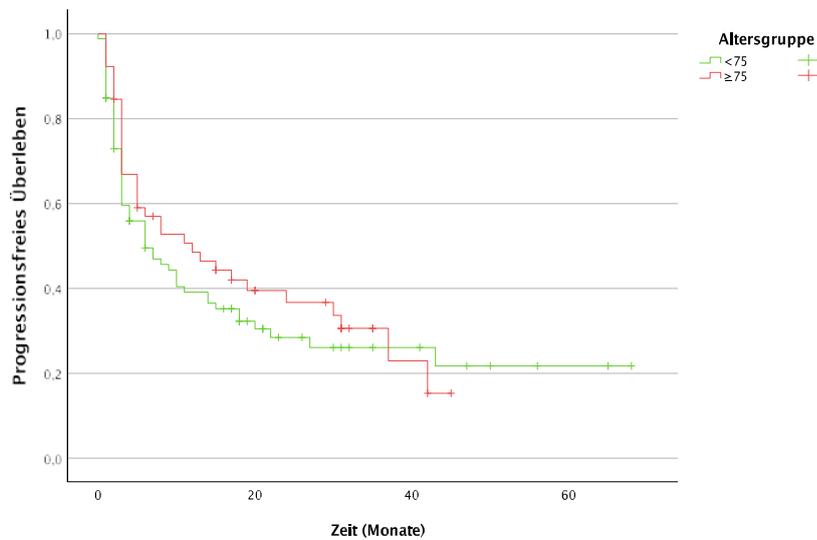


Abbildung 32: PFS anhand der zwei vordefinierten Altersgruppen, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,413$.

Um die Einflusskraft des Alters in allen möglichen Szenarios zu erforschen, führten wir die selben Untersuchungen für die verschiedenen Subgruppen (Geschlecht, Tumorentität, Leistungsstatus und Komorbiditätslast) weiter. Eine Zusammenfassung der statistisch insignifikanten Ergebnisse ist in Tabelle 20 dargestellt.

Subgruppen	Log-Rank-Test (PFS ggb. Alter)
Weiblich ♀	0,230
Männlich ♂	0,875
Nierenzellkarzinom (RCC)	0,365
Urothelkarzinom (UC)	0,796
Komorbiditäten ≤ 2	0,431
Komorbiditäten > 2	0,293

Tabelle 17: Auswirkung des Alters auf PFS in den Geschlechts-, Tumorentitäts- und Komorbiditätslastsubgruppen, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant.

Interessanterweise war festzustellen, dass Alter einen signifikanten Zusammenhang mit PFS nur in der Gruppe der Patienten mit schlechtem Leistungsstatus (ECOG 2 – 4; $p = 0,042$) aufwies. Wie man in der Kaplan-Meier-Kurve sehen kann, zeigten unsere älteren Patienten ca. ab dem 9. Monat größere Chancen, länger progressionsfrei zu leben.

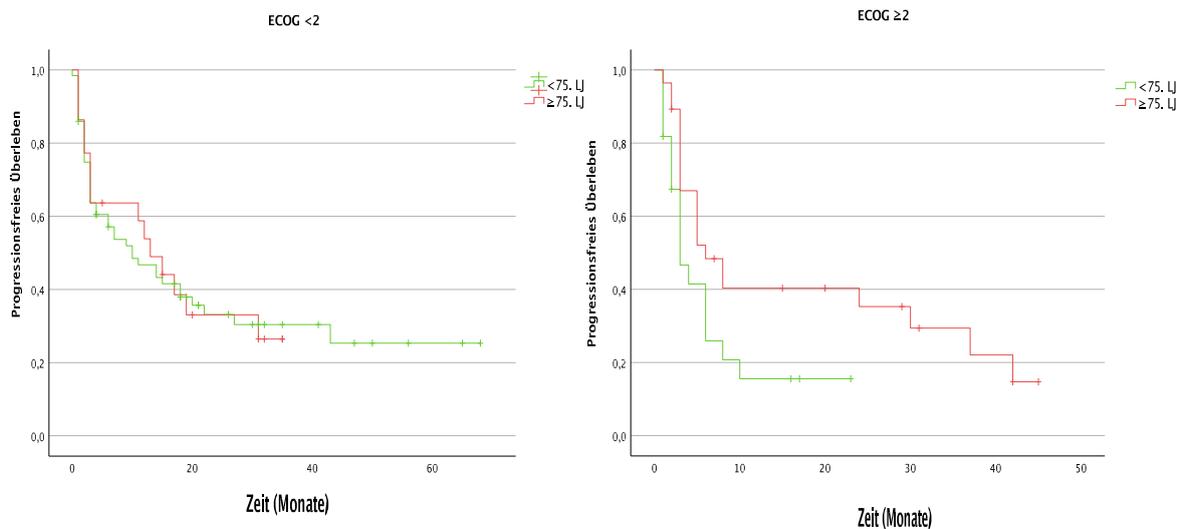


Abbildung 33: Progressionsfreies Überleben (in Monaten) der zwei vordefinierten Altersgruppen (< 75. LJ \geq 75. LJ) bei Patienten mit ECOG PS \leq 2, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 2 $p = 0,973$ bzw. ≥ 2 $p = 0,042$.

6.3.3 Regressionsanalyse des objektiven Therapieansprechens

Zur weiteren Untersuchung der relativen Wahrscheinlichkeit, CR oder PR zu erleben, wurde erneut die binäre logistische Regression angewendet. Die abhängige Variable ORR war binär kodiert mit Ausprägungen PD und CR/PR. Als unabhängige Variable wählten wir die bekannten sechs Merkmale Geschlecht, Tumorentität, Alter, ECOG-Zustand, Komorbiditätslast und ICI-Infusionszahl.

In diesem statistischen Modell konnte nur eine Signifikanz zwischen der Dauer der Immuntherapie und dem objektiven Therapieansprechen festgestellt werden ($p < 0,001$). Patienten, die mehr als sieben Infusionen bekommen hatten, zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, CR oder PR zu erleben (OR = 6,225, $p < 0,001$). Der Altersunterschied zeigte sich auch hier als kein signifikanter Prädiktor bzgl. des objektiven Therapieansprechens ($p = 0,601$). Das Odds Ratio mit 1,298 war nah an 1, sodass fast kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

Abhängige Variable ORR								
Koeffizienten	b	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI EXP (B)	
							UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	,218	,483	,203	1	,652	1,244	,482	3,208
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	,046	,434	,011	1	,915	1,047	,447	2,452
Altersgruppe (1= ≥ 75. LJ)	,261	,499	,273	1	,601	1,298	,488	3,454
ECOG (1= ECOG 2-4)	-,929	,522	3,175	1	,075	,395	,142	1,097
Komorbiditätslast (1=>2 KM)	,369	,485	,580	1	,446	1,446	,559	3,739
CI-Infusionen (1= ≥ 7 Infusionen)	1,829	,435	17,692	1	<,001	6,225	2,655	14,595

Hosmer-Lemeshow-Test Sig 0,342

Tabelle 18: Korrelation einiger klinischen Merkmale wie Geschlecht, Tumorentität, Alter, ECOG PS, Komorbiditätslast und CI- Infusionsanzahl mit dem ORR, binäre logistische Regression, $p < 0,05$ signifikant

6.3.4 Regressionsanalyse der Überlebenszeiten

Um eine Multivariatenanalyse von CSS und PFS durchzuführen, benutzten wir die Cox-Regression. Ziel der Analyse war es, ein Modell zu entwickeln, mit dem eine Vorhersage der Zeit bis zum Tod möglich ist.

Als unabhängige Variablen wählten wir Geschlecht, Tumorentität, Alter, ECOG PS, Komorbiditätslast, ICI-Infusionszahl und irAEs-Vorkommen aus. Als Referenzkategorien wählten wir männlich, Urothelkarzinom, ≥ 75 . Lebensjahr, mehr als sieben verabreichte Infusionen, $ECOG \geq 2$, $KM > 2$, und mindestens eine irAEs zu erleben. Die Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells sind in Tabelle 22 für CSS und Tabelle 23 für PFS dargestellt.

Bezüglich des tumorspezifischen Überlebens (CSS) stellten wir zwei signifikante Merkmale (in Tabelle 22 grün markiert) fest. Mit Hazard Ratio von 0,208 (95 % Konfidenzintervall 0,100 - 0,433) zeigte ein Patient, der länger unter Behandlung blieb (≥ 7 Infusionen), ein ca. 80 % niedrigeres Risiko, an tumorspezifischen Ursachen zu sterben.

Des Weiteren konnte der signifikante Zusammenhang zwischen dem Leistungsstatus und CSS von dem Log-Rank-Test hier bestätigt werden. Das Hazard Ratio von 4,100 (95 % Konfidenzintervall 2,030 - 8,280) zeigte, dass das Risiko für Patienten mit ECOG 2 - 4 deutlich höher ist, an der Tumorerkrankung zu versterben. Es ist ca. 4,1-mal wahrscheinlicher als bei den entsprechenden Patienten mit ECOG 0 oder 1.

Der Altersunterschied war nicht signifikant als Prädiktor für CSS ($p = 0,828$) zu beschreiben. Das HR wies einen Wert nahe 1 auf, sodass junge und alte Patienten annähernd das gleiche Risiko hatten, an der Tumorerkrankung zu versterben (Exp (B) 0,923; 95 % Konfidenzintervall 0,448 - 1,900).

Cox-Regression CSS (in Monaten)							95,0% KI für Exp(B)	
Koeffizienten	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	-,124	,365	,115	1	,735	,884	,432	1,807
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	-,075	,335	,050	1	,824	,928	,482	1,788
Altersgruppe (1= \geq 75. LJ)	-,080	,368	,047	1	,828	,923	,448	1,900
ECOG (1= ECOG 2-4)	1,411	,359	15,476	1	<,001	4,100	2,030	8,280
Komorbiditätslast (1= \geq 2 KM)	-,164	,351	,220	1	,639	,848	,427	1,687
CI-Infusionen (1= \geq 7 Infusionen)	-1,571	,374	17,634	1	<,001	,208	,100	,433
irAE-Auftreten (1=mind. 1NW)	-,514	,331	2,408	1	,121	,598	,312	1,145

Tabelle 19: Multivariate Analyse des tumorspezifischen Überlebens (CSS), Cox-Regression, $p < 0,05$ signifikant.

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens ergaben sich wieder zwei signifikante Gruppenunterschiede. Patienten, die länger therapiert werden, haben auch ein niedrigeres Risiko für Progression. Das Hazard Ratio betrug 0,218 (95 % Konfidenzintervall 0,133 - 0,358) und die Signifikanz war eindeutig ($p < 0,001$).

In diesem Modell zeigte sich zum ersten Mal in unserer Analyse ein positiver Zusammenhang zwischen Toxizität und Effektivität der Therapie. Das Patientenkollektiv, das mindestens einmal eine immunassoziierte Nebenwirkung erlebte, zeigte ein um ca. 56 % niedrigeres Risiko für progressiven Tumorverlauf (Exp(B) 0,437; 95 % Konfidenzintervall 0,271 - 0,705; $p < 0,001$). Es wurden weitere statistische Analyse bzgl. dieses Phänomens in Kapitel 4.4 vorgenommen.

Ein signifikanter Altersunterschied konnte auch bei PFS nicht detektiert werden ($p = 0,738$). Das Hazard Ratio von 1,095 war sehr nah an 1, sodass dieser Unterschied im PFS wieder als eher klein und nicht bedeutungsvoll gesehen werden konnte.

Cox-Regression PFS (in Monaten)								
Koeffizienten	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)	
							UG	OG
Geschlecht (1=männlich)	-,050	,266	,036	1	,849	,951	,565	1,600
Tumorentität (1=Urothelkarzinom)	-,233	,234	,996	1	,318	,792	,501	1,252
Altersgruppe (1= \geq 75. LJ)	,091	,270	,112	1	,738	1,095	,645	1,859
ECOG (1= ECOG 2-4)	,297	,261	1,291	1	,256	1,345	,806	2,245
Komorbiditätslast (1= \geq 2 KM)	,187	,253	,546	1	,460	1,206	,734	1,980
CI-Infusionen (1= \geq 7 Infusionen)	1,523	,253	36,227	1	<,001	,218	,133	,358
irAE-Auftreten (1=mind. 1NW)	-,827	,244	11,498	1	<,001	,437	,271	,705

Tabelle 20: Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS), Cox-Regression, $p < 0,05$ signifikant.

6.4 Zusammenhang zwischen Effektivität und Toxizität.

Welcher Einfluss haben irAEs auf die onkologische Prognose?

Im letzten Schritt dieses Forschungsvorhabens war von Bedeutung, ob die Nebenwirkungslast den onkologischen Erfolg in die positive oder in die negative Richtung beeinflusst. Heißt das Auftreten von Nebenwirkungen nur Toxizität für den Organismus? Kann man das irAE-Vorkommen als Zeichen einer Aktivierung des Immunsystems interpretieren, was zur Bekämpfung der Tumorzellen und dementsprechend höheren Chancen auf Ansprechen und längeres Überleben führen kann?

6.4.1 ORR und Nebenwirkungslast

Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests zeigten eine deutliche Abhängigkeit ($p = 0,003$) zwischen der Nebenwirkungslast und dem Therapieansprechen. Erstaunlicherweise ergab die Auswertung des Remissionsvorkommens einen eindeutigen Vorteil für Patienten, die mindestens einmal eine irAE erlitten hatten. Bei ihnen registrierten wir mehr als doppelt so viele CR bzw. PR als bei den anderen (49,3 %; $n = 37$ ggb. 24,6 %; $n = 16$).

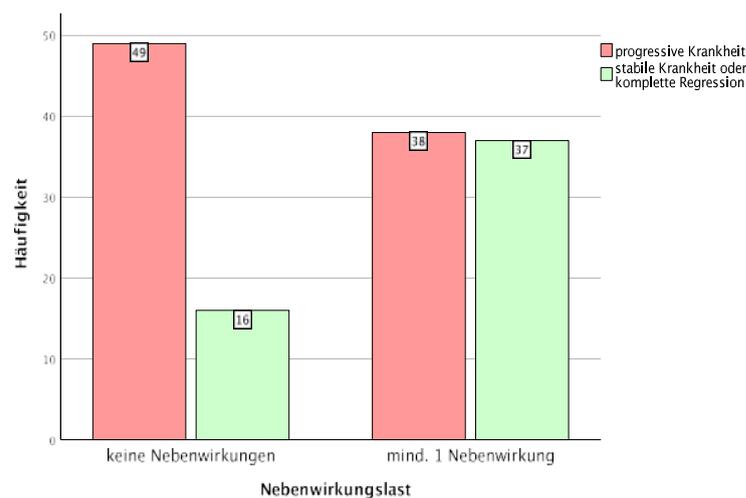


Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung von ORR bezüglich der Nebenwirkungslast, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,003$.

Die Signifikanz dieses Zusammenhangs erwies sich nicht nur in der Gesamtkohorte. Die separate Analyse des ORR für beide Altersgruppen bestätigte den Einfluss des irAEs auf das positive Therapieansprechen. In beiden Gruppen zeigten Personen, die mindestens einmal eine immunassoziierte Nebenwirkung hatten, bessere Chancen, eine Remission bzw. Stabilisierung der Krankheit zu erleben. Allerdings waren die Ergebnisse nur bei der jüngeren Gruppe signifikant ($p = 0,010$ ggb. $p = 0,108$).

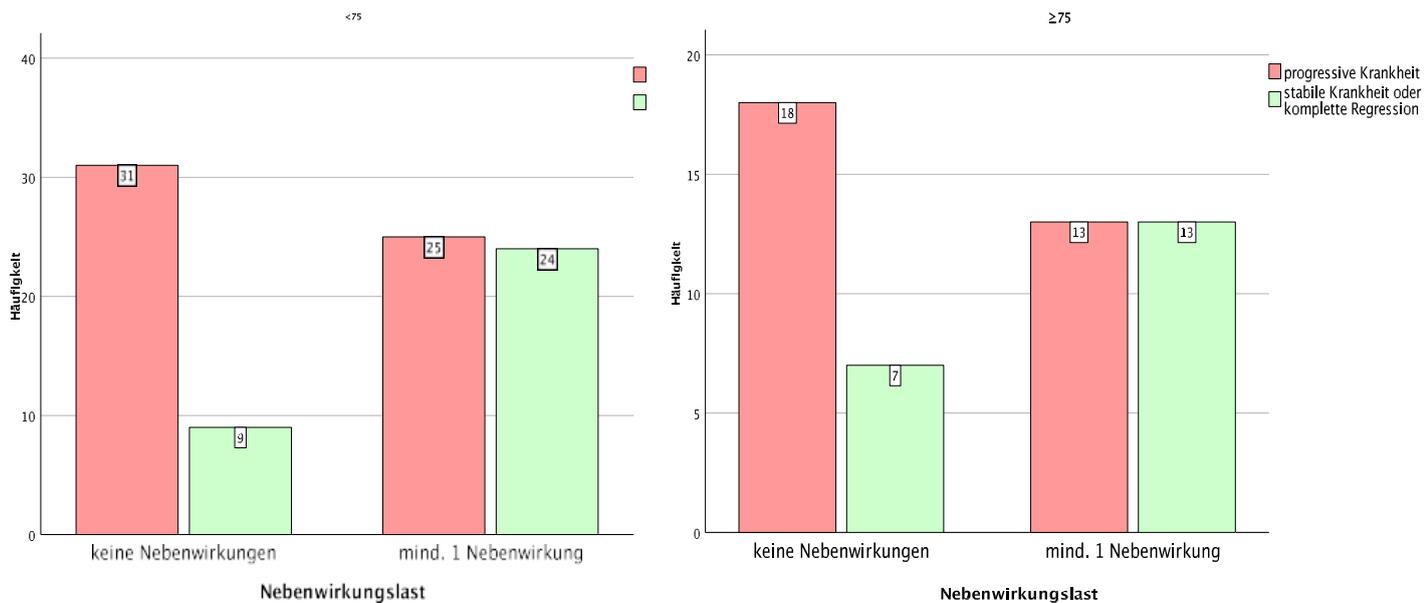


Abbildung 35: ORR bezüglich der Nebenwirkungslast für jede einzelne Altersgruppe (< ≥75 .Lebensjahr), Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 75. LJ $p = 0,010$; ≥ 75. LJ; $p = 0,108$.

6.4.2 Tumorspezifisches Überleben und Nebenwirkungslast

Ebenso stellten wir fest, dass eine eher schlechtere Verträglichkeit der Immuntherapie mit längerem tumorspezifischen Überleben verknüpft werden kann.

27 Patienten (42,9 %) starben bis zum Auswertungszeitpunkt, obwohl sie keine irAEs zeigten, im Vergleich zu 19 (25,0 %), die mindestens einmal eine irAE erlitten (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,026$). Die 75,0 % Überlebendwahrscheinlichkeit bei jenen ohne irAEs errechnete sich bis zum 7. Monat, bei den anderen bis zum 30. Monat. Ihr medianes CSS betrug 34 Monate.

Inzwischen konnte ein mCSS für die Patienten, die immunassoziierten Erscheinungen durchlebten, nicht errechnet werden. Der Grund war, dass mehr als 50 % der Patienten noch am Leben waren; 75,0 % dieser überlebten bis zum ca. 30. Monat.

Im Log-Rank-Test wurde eine Signifikanz von 0,009 beobachtet.

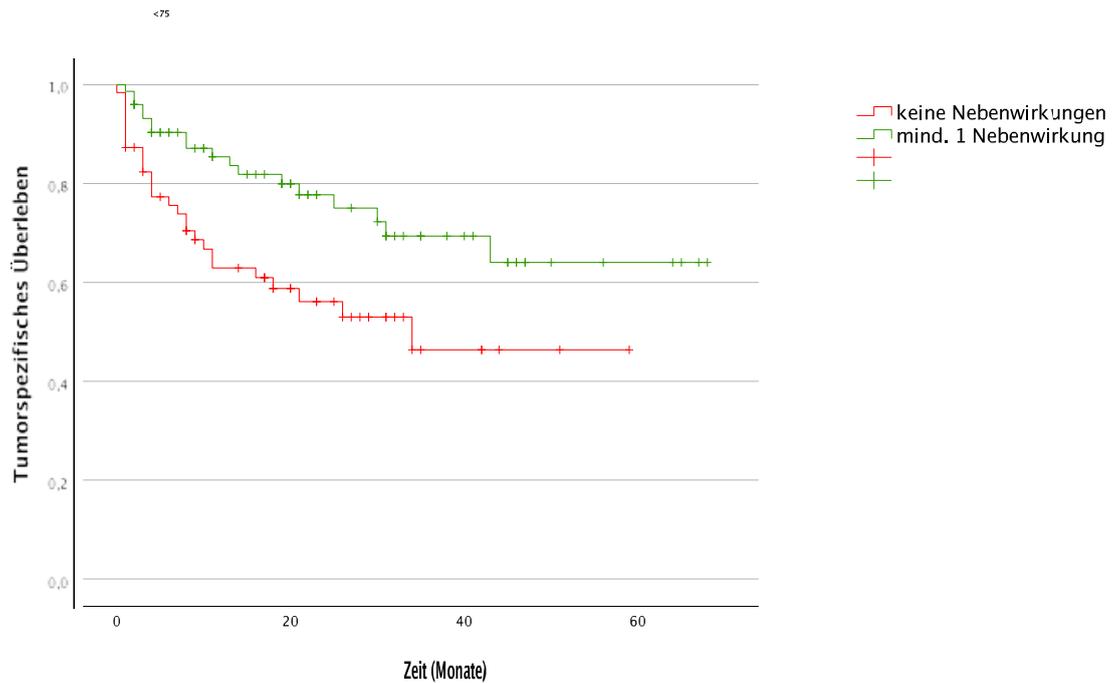


Abbildung 36: Einfluss des irAEs-Vorkommens auf das CSS der Gesamtkohorte, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,009$.

Werfen wir einen Blick auf die zwei Altersgruppen, zeigte sich diese Signifikanz nur bei der jüngeren Population als relevant ($p = 0,006$). Ob in hohem Alter dieses Phänomen auf das CSS einen Einfluss hat, konnten wir statistisch nicht belegen ($p = 0,558$). Betrachtet man den Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve, stellt man fest, dass am Anfang beide Kurven auseinanderweichen. Bis zum ca. 18. Monat konnte man einen Vorteil der grünen Kurve (mind. eine Nebenwirkung) erkennen, der aber später verschwand. Allerdings sollte man bedenken, dass in dieser Kohorte die Patienten prädestiniert für eine kürzere Lebensdauer sind.

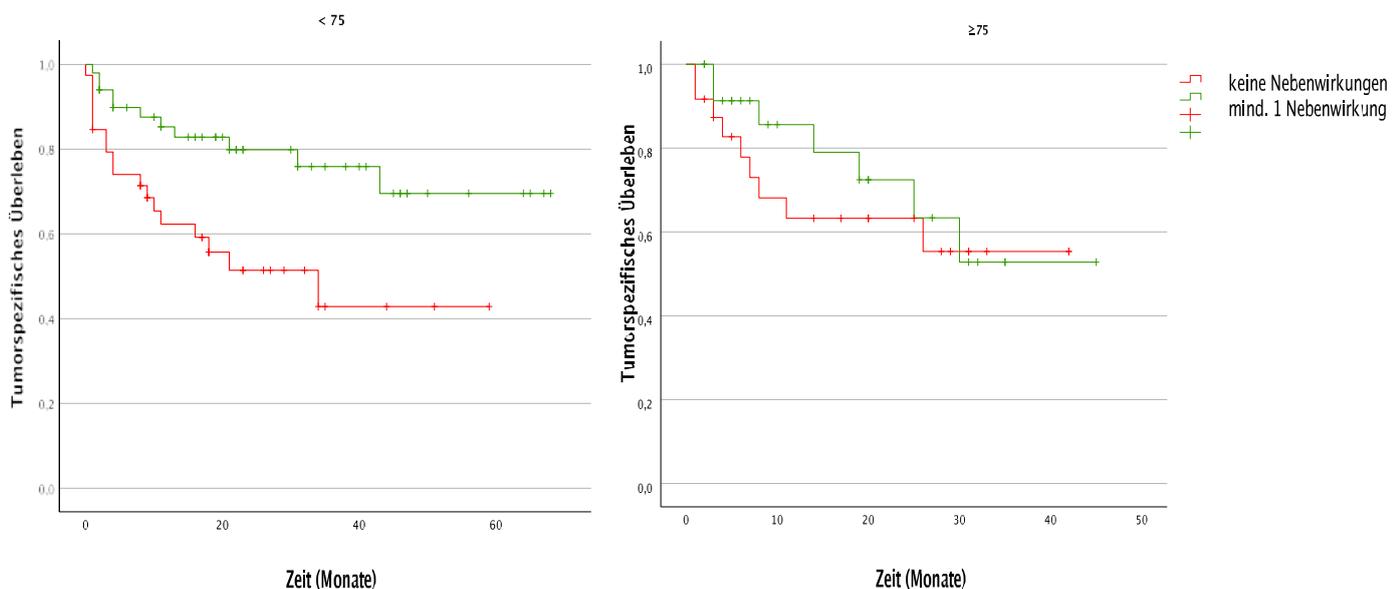


Abbildung 37: CSS bezüglich der Nebenwirkungslast für jede einzelne Altersgruppe ($< \geq 75$. Lebensjahr), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 75 . LJ $p = 0,006$; ≥ 75 . LJ $p = 0,558$.

6.4.3 ^{<75} Progressionsfreies Überleben und Nebenwirkungslast

Schließlich stellten wir fest, dass zwischen PFS und Nebenwirkungsauftritt der gleiche Zusammenhang herrscht.

Die Patienten, die ohne irAEs die Behandlung vertrugen, wiesen ein medianes progressionsfreies Überleben von 4 Monaten auf, was 12 Monate weniger war, als das der Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (18 Monate).

Betrachtet man die Kaplan-Meier-Kurven, erkennt man, dass beide am Anfang nah zueinander verlaufen. Der Unterschied beginnt ca. ab Monat 2 bzw. 3, wo beide Kurven auseinanderweichen. Patienten, die diesen Wendepunkt überspringen, tendieren dazu, bessere Aussichten für einen längeren stabilen Verlauf zu haben (siehe Abbildung 38).

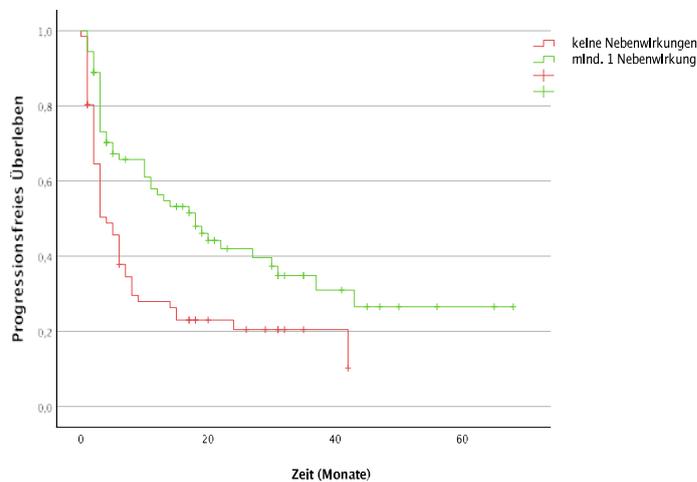


Abbildung 38: Einfluss des irAEs-Vorkommens auf das PFS, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,001$.

Wie bei dem tumorspezifischen Überleben zeigte sich das irAEs-Auftreten als guter Prädiktor für ein längeres PFS. Dieser Vorteil erwies sich wieder nur bei der jüngeren Population als signifikant ($p = 0,002$), konnte jedoch auch in der Kaplan-Meier-Kurve der älteren Population als Trend erkannt werden ($p = 0,150$).

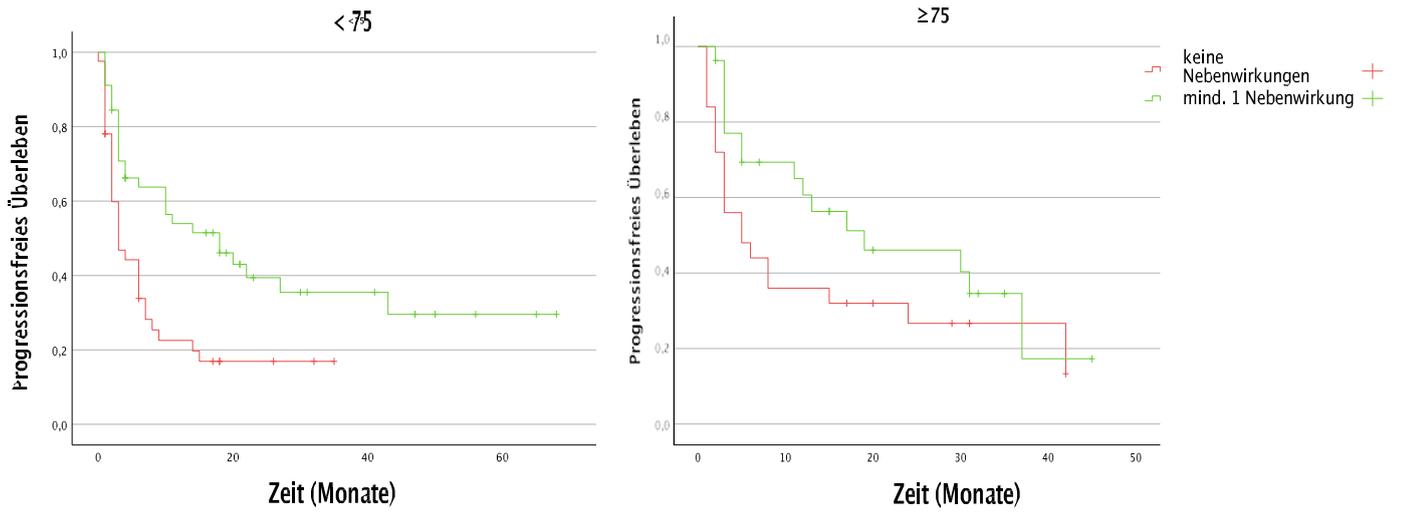


Abbildung 39: PFS bezüglich der Nebenwirkungslast für jede einzelne Altersgruppe (≤ 75 . Lebensjahr), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 75 . LJ $p = 0,002$, ≥ 75 . LJ $p = 0,150$

7 Diskussion

Seit der Einführung der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren für die metastasierten Nierenzell- und Urothelkarzinompatienten beobachten wir eine Revolution der systemischen Behandlung dieser Krankheiten bei einer gleichzeitig alternden Population.

Die Zulassungsstudien für ICI bei mRCC in der Erst- und Zweitlinientherapie (57, 58, 60, 61) bilden nur bedingt den klinischen Alltag ab. Das mediane Alter betrug in allen Studien ca. 62 Jahre mit einem geringen Anteil von Patienten im fortgeschrittenen Alter (> 75. Lebensjahr) mit ca. 4,6 % - 4,8 % (61). Probanden mit einem Karnofsky-Index < 70 (ECOG 2 - 4) wurden ausgeschlossen. Bei der Effektivitätsanalyse wurde als Grenzalter für die Subgruppen meistens das 65. Lebensjahr ausgewählt, was heutzutage zu niedrig erscheint. Eine Altersstratifizierung oder Subgruppenanalyse bei Patienten mit eher schlechterem Performance-Status wurde ebenfalls nicht dargestellt.

Die Zulassungsstudien für ICI bei mUCs repräsentierten auch eine eher jüngere und gesündere Population (97, 100, 101, 184) mit einem medianen Alter von ca. 66 Jahren und ECOG 0 - 1.

Die Studienpopulationen für die Zulassung von neuen Medikamenten entsprechen somit wegen der steigenden Lebenserwartung und der damit zusammenhängenden höheren Tumorinzidenzen im hohen Alter nicht mehr der Alltagsrealität (188). Ärzte haben öfters mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, mit mehreren erfolglosen Behandlungsversuchen und dementsprechend mit einem schlechteren Leistungs- und Gesundheitsstatus ihrer Patienten zu tun. Nur wenige Studien und Metaanalysen (189-194) schließen solche Patientengruppen ein, um einen Überblick über die heterogene Patientenrealität zu erreichen. Unsere Arbeitsgruppe (185) hatte das Ziel, die Toxizität und Effektivität der IT in Abhängigkeit von all diesen Faktoren, speziell dem Alter, zu untersuchen.

Gesamtkohorte

Insgesamt beinhaltete unsere Gesamtkohorte mehr Männer, mehr Nierenzellkarzinompatienten und mehr Patienten unter den 75. Lebensjahr. 65,8 % der Patienten waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0 - 1) und 34,2 % in einem eher verminderten Allgemeinzustand (ECOG 2 - 4). Wir beobachteten jedoch eine ziemlich ausgeglichene Verteilung der Komorbiditätslast (54,5 % ggb. 45,5 %).

Bei dem Vergleich der zwei Alterskategorien ließ sich feststellen, dass die jüngere Population größer war und überwiegend Nierenmalignität aufwies, einen guten ECOG-Status (76,8 %) und wenige Begleiterkrankungen aufwies (67,4 %). Die ältere Population zeigte eine ziemlich ausgeglichene Verteilung der Tumorentitäten und des ECOG-Status, mit jedoch meist mehreren Begleiterkrankungen.

Toxizität

Zuerst richteten wir unseren Blick auf die Toxizität der IT insgesamt. Mehr als die Hälfte unserer Patienten entwickelte irAEs und ein Drittel davon mehr als eine. Dieses war deutlich weniger als in den

Zulassungsstudien (57, 59-61, 100) und mehr als von Vitale et al. 2018 (193) berichtet wurde. Anders als bisher in Studien berichtet (124), beobachteten wir die häufigsten Nebenwirkungen im endokrinen System (n = 27). Die zweithäufigste Erscheinung war Colitis (n = 14) gefolgt von dermatologischen Nebenwirkungen (n = 10). Die Mehrheit der beobachteten Nebenwirkungen war Grad 2 (45,7 %) und Grad 3 (22,8 %). Hochgradige irAEs wurden selten beobachtet.

Die Toxizität der ICI unterschied sich nicht in den verschiedenen therapeutischen Linien. In jeder Therapielinie zeigte ca. die Hälfte der Patienten mindestens eine Nebenwirkung und es wurden auch fast gleich häufig Steroide benötigt. Die einzige Tendenz, die man detektierte, war, dass Dritt- bzw. Viertlinientherapien häufiger zum Abbruch der Behandlung führten. Jedoch muss man unbedingt bedenken, dass diese als zusätzliche Versuche bei einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, ggf. fortgeschrittenem Alter verabreicht werden. Meistens kam es dadurch zur kürzeren IT-Dauer aufgrund kürzerer Lebenserwartung und die Zeit zur Entwicklung und Beobachtung einer irAE verminderte sich erheblich.

Ferner stellten wir in der Gesamtkohorte fest, dass Patienten mit einem schlechten Leistungsstatus (ECOG 2-4) und kompromittierter Gesundheit (> 2 Begleiterkrankungen) keinen signifikanten Nachteil bzgl. der Toxizität einer Immuntherapie besaßen (190).

Im Median wurden sieben Infusionen von ICI verabreicht. Eine signifikante Häufung von Nebenwirkungen (sowohl im Chi-Quadrat-Test als auch in der Regressionanalyse) wurde bei Patienten beobachtet, die länger eine ICI-Therapie erhielten (≥ 7 Infusionen).

Ob der Altersunterschied, speziell das hohe Alter, prädisponierend für eine schlechtere Verträglichkeit dieser onkologischen Behandlung ist, konnte unsere Studie nicht beweisen.

Unser Patientenkollektiv zeigte, dass Patienten über dem vollendeten 75. Lebensjahr etwa gleich häufig irAEs entwickelten (51,5 % ggb. 54,7 %; $p = 0,774$) wie Patienten unter dem vollendeten 75. Lebensjahr. Desweiteren waren jüngere Patienten anfälliger dafür, wiederholt irAEs zu entwickeln ($p = 0,135$). Unsere älteren Patienten hatten genauso häufig Steroidbehandlung gebraucht, die Therapien häufiger pausiert, jedoch seltener dauerhaft abgesetzt als die jüngeren Patienten. Statistisch gesehen allerdings sind alle diese Beobachtungen nicht als signifikant zu werten. Die detektierten Unterschiede sind zu klein, um die ungleiche Gruppenverteilung nach „jung“ (< 75. Lj, n = 95) und „alt“ (≥ 75 . Lj, n = 52) zu überwinden und im Chi-Quadrat-Test bzw. in der Regressionanalyse zu überzeugen.

Es wurde allerdings eine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung der Schwierigkeitsgrade der irAEs in den beiden Gruppen beobachtet. Ähnlich wie in der Arbeit von Vitale et al. von 2018 (193) konnten wir zeigen, dass ältere Patienten seltener Grad 3 - 5 Nebenwirkungen entwickelten. In unserer Studie entwickelten diese mehr als fünfmal so selten schwerwiegende irAEs (Grad 3 bis 5) wie die jüngeren Patienten (9,1 % ggb. 50,0 %, $p = 0,001$). Einerseits könnte es daran liegen, dass die jüngere Population eine längere Lebensdauer hatte, um solche zu entwickeln. Da zeigten sich jedoch die Überlebensanalysen nicht

signifikant unterschiedlich. Andererseits kann es aber auch ein indirektes Zeichen für eine stärkere Immunantwort aufgrund ausreichender Immunkompetenz im Vergleich zu unseren älteren Probanden sein. Weitere Untersuchungen in diesem Zusammenhang mit größeren Kohorten wären sinnvoll.

Anschließend betrachteten wir den Alterseinfluss auf die Toxizität getrennt für jede ECOG- und Komorbiditäten-Subgruppe. Diese zusätzlichen Subgruppenanalysen führten zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl von Probanden in den einzelnen Gruppen, sodass die statistische Analyse keine signifikanten p-Werte ergab. In Hinblick auf das Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung konnten nur leichte Unterschiede (< 10 %) zwischen den Altersgruppen beobachtet werden. Interessanter für ggf. weitere zukünftigen Untersuchungen wäre allerdings die Analyse des Kortikosteroidbedarfs, die Pausierung bzw. der Abbruch der Immuntherapie aufgrund von irAEs. In allen Subgruppenanalysen wurde ein ähnlicher Kortikosteroidbedarf beobachtet, häufigere IT-Pausierung dagegen bei der älteren Population und häufigerer IT-Abbruch bei der jüngeren Population.

Letztendlich kann und soll unsere Nullhypothese aufgrund dieser Ergebnisse nicht verworfen werden. Hohes Alter soll nicht als alleiniger negativer Prädiktor für die Verträglichkeit der IT angenommen werden.

Effektivität

Die geschätzte Effektivität der Immuntherapie in unserer Gesamtkohorte zeigte leicht ungünstigere Ergebnisse im Vergleich zu den Zulassungsstudien (57, 59, 60). In der Gesamtkohorte war die objektive Ansprechrates von 37,9 %, geringer als in der Check-Mate 214, Imvigor 210, Javelin Renal 101 sowie Keynote 426. Das mediane CSS konnte nicht erreicht werden, das mediane PFS betrug 8 Monate (im Vergleich zwischen 4 und 15 Monaten (57, 58, 60, 61, 98)). Die große Diskrepanz beruht allerdings auf der Heterogenität des Einsatzes der Checkpoint-Inhibitoren in unserer Kohorte in Hinblick auf die Therapielinien.

Erwartungsgemäß wurde eine steigende Verschlechterung der Ansprechrates mit höheren Therapielinien beobachtet. Patienten, die als Erstlinientherapie ICI bekamen, befanden sich in einem früheren Stadium ihrer Erkrankung als solche die den Wirkstoff erst als bspw. Drittlinienuption verabreicht bekamen. Selbsterklärend war auch der deutliche Zusammenhang (sowohl im Log-Rank-Test, als auch in der Cox-Regression) zwischen Infusionszahl und der höheren Ansprechrates. Patienten, die ICI gut vertragen und keine Progression in der Bildgebung zeigen, bleiben weiter unter dieser Immuntherapie.

Wir beschäftigten uns weiter mit dem Einfluss des PS nach ECOG und der Komorbiditätslast. Im Jahr 2019 beobachteten Sternberg et al., dass ein schlechter PS (ECOG 2) evtl. mit kürzerem OS, PFS und niedrigem ORR assoziiert sein kann (190). Eine deutliche Korrelation zwischen sowohl schlechtem Leistungsstatus (ECOG 2 - 4) als auch höherer Komorbiditätslast (> 2) und schlechterem Therapieansprechen ließ sich auch in unserer Studie in der Gesamtkohorte nachweisen ($p = 0,025$ bzw. $p = 0,033$). Medizinisch kompromittierte Patienten, egal welchen Alters (> 2 KM), oder Patienten mit ECOG 2 - 4 erlebten in mehr als 70 % ein Fortschreiten des Tumors (71,4 % bzw. 76,1 %).

Andererseits ließ sich das tumorspezifische Überleben nur von schlechterem Leistungsstatus und der ICI-Infusionszahl der Patienten signifikant beeinflussen. Die Überlebenskurve der unfitteren Patienten (ECOG 2 - 4) verlief deutlich steiler mit niedrigerer Überlebenswahrscheinlichkeit. Ca. 25 % diese Patienten starben bereits während der ersten 4 Monate, während diese Mortalität bei den fitteren Patienten erst nach median 34 Monaten erreicht wurde. Das mediane PFS zeigte ebenfalls einen Vorteil zugunsten des fitteren Patientenkollektivs mit 11 Monaten gegenüber 5 Monaten ($p = 0,177$). Man kann also behaupten, dass Patienten, die fitter sind, von der IT mehr profitieren. In der Gesamtkohorte zeigten sich deutliche Unterschiede bei dem Vergleich von Patienten, die wenige oder mehrere Komorbiditäten hatten. Die gesundlich kompromittierten Patienten (> 2 KM) zeigten ähnlich wie die unfitteren Patienten (ECOG 2 - 4) ein kürzeres progressionsfreies Überleben (6 Mo. ggb 10 Mo., $p = 0,147$) und kürzeres tumorspezifisches Überleben (7 Mo. ggb 22 Mo., $p = 0,113$). Jedoch wurde keine Signifikanz der Ergebnisse erreicht.

Anders als 2020 von unserer Arbeitsgruppe (185) publiziert, ergab die isolierte Betrachtung des biographischen Alters keinen signifikanten Unterschied des Therapieansprechen zwischen Patienten unter und über dem vollendeten 75. Lebensjahr sowohl im Chi-Quadrat-Test, als auch in der Regressionsanalyse. Wir konnten nur einen kleinen Vorteil bei den Remissionen (komplett oder partiell) der älteren Population von 2,1 % detektieren (39,2 % ggb. 37,1 %; $p = 0,802$). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch die CSS- und PFS-Analysen, wobei die Patienten ≥ 75 . Lebensjahr keinen Rückstand der dokumentierten Todesereignisse und weniger Progress aufwiesen. Beide Log-Rank-Tests ergaben jedoch p -Werte über 0,05 ($p = 0,670$ bzw. $p = 0,413$). Die Überlebenskurven der beiden Alterskohorten verliefen annähernd gleich (siehe Kapitel 4.3.2.2. und Kapitel 4.3.2.3.). Insgesamt schien das Alter als einzelne Variable das onkologische Ergebnis nicht zu beeinflussen.

Erstaunlicherweise war der einzige signifikante Einfluss des Alters bei den fragilen Patienten mit ECOG-Status 2 - 4 zu beobachten. Das hohe Alter hatte einen positiven Einfluss auf CSS und PFS. Median überlebten in dieser Gruppe die Patienten ca. 19 Monate länger (CSS, $p = 0,073$) und hatten ab Monat 9 nach Therapiebeginn eine deutlich höhere Chance, länger progressionsfrei zu bleiben (PFS, $p = 0,042$).

Toxizitätseinfluss auf die IT-Effektivität

Als sekundären Endpunkt unseres Forschungsvorhabens untersuchten wir den Toxizitätseinfluss auf die Effektivität der Therapie. Einige Studien bei Patienten mit Melanom und NSCLC zeigten eine positive

Korrelation von Toxizität und signifikant höherem Gesamtüberleben, ORR und progressionsfreiem Überleben (191, 195-197).

In unserer Studie konnte auch belegt werden, dass das Auftreten von irAEs signifikant mit einem höheren objektiven Therapieansprechen, längerem tumorspezifischen und progressionsfreien Überleben in der Gesamt- und in den Alterskohorten assoziiert war.

Patienten, die mindestens einmal ein irAE erleben, hatten doppelt so große Chancen laut des Chi-Quadrat-Tests, auf die Immuntherapie mit CR oder PR anzusprechen (49,3 % ggb. 24,6 %; $p = 0,003$). Bei der jüngeren Kohorte konnte man den gleichen signifikanten Zusammenhang betrachten ($p = 0,010$), bei der alternden Kohorte zeigte sich nur eine Tendenz ($p = 0,108$).

Das mediane CSS für die Patienten ohne immunvermittelte Nebenwirkungen betrug 34 Monate. Im Gegensatz dazu konnte für die Probanden, die irAEs erlebt hatten, kein medianes CSS errechnet werden, da mehr als 50 % zu dem Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren. Die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtkohorte zeigten einen deutlichen Vorteil und positiven Zusammenhang zwischen Überleben und irAEs-Auftreten (Kapitel 4.4.2; $p = 0,009$). Desweiteren lebten diese Patienten deutlich länger ohne Progress, genauer gesagt ca. 14 Monate länger. Das mediane PFS in der Gesamtkohorte betrug für Patienten, die keine Nebenwirkungen erlitten, 4 Monate, und für die Vergleichsgruppe (mind. 1 irAEs) 18 Monate ($p < 0,001$).

Die Behauptung, dass Patienten mit Nebenwirkungen länger überleben, war für die Gesamtkohorte und für die jüngere Population signifikant relevant ($p = 0,009$ bzw. $p = 0,006$). Da das tumorspezifische Überleben stark mit der Lebenserwartung der Patienten korrelierte, bestand ab einem bestimmten Zeitpunkt im hohen Alter dieser Vorteil nicht mehr. Aufgründessen erzielte der Log-Rank-Test bei diesem Parameter keine Signifikanz in der Untersuchung der alternden Population (≥ 75 . Lebensjahr; $p = 0,558$).

Das gleiche Phänomen sah man bei dem progressionsfreien Überleben. irAEs können nur als Prädiktor für längeres PFS bei den jüngeren Patienten ($p = 0,002$) und für die Gesamtkohorte ($p < 0,001$) angenommen werden. Diesen Vorteil erkannte man auch bei den älteren Patienten, aber wieder nur bis zu einem bestimmten Zeitpunkt. Da bei der PFS-Auswertung der Todeszeitpunkt mitberücksichtigt wird, kann die kürzere Lebenserwartung dieser Patienten auch hier als Grund für die Insignifikanz gesehen werden ($p = 0,150$).

Die Erklärung für den Zusammenhang der irAEs mit einer besseren onkologischen Prognose beruht unserer Meinung nach hauptsächlich auf zwei Faktoren.

Einerseits führen CR oder PR in den bildgebenden Kontrollen zu einer längeren ununterbrochenen Behandlung bzw. Verabreichung mehrerer ICI-Infusionen. Je länger man unter Immuntherapie ist, desto mehr Zeit hat man, Nebenwirkungen zu entwickeln (Abbildung 11, $p = 0,005$).

Andererseits können die irAEs als Reaktion eines intakten und gut funktionierenden Immunsystems gedeutet werden, das dann für die Bekämpfung der Tumorzellen erforderlich ist.

Was man zusätzlich beachten muss, ist, dass die Häufung von irAEs auch potentiell zur Zunahme der immunsuppressiven Behandlungen führen kann. Da sich die Wirkung der CI auf die Immunsensitivität des Organismus verlässt, könnte man denken, dass bei dieser Immunsystemdämpfung das tumorspezifische Überleben beeinträchtigt sein würde. Allerdings konnte in der statistischen Analyse eine gleichzeitige Verbesserung des CSS nachgewiesen werden, so dass diese Hypothese nicht bestätigt werden kann (Abbildung 37, $p=0,009$). Als Limitation unserer Arbeit, aber auch als evtl. Endpunkt für weitere zukünftige Studien war in diesem Zusammenhang die Betrachtung der Intensität der Toxizität bei der IT. Interessant wäre, ob Nebenwirkungen Grad 3 - 4 eine ggf. Verschlechterung der Überlebenszeit im Vergleich zu Grad 1 - 2 mit sich bringen können (191).

8 Limitationen

Die relevanteste Einschränkung dieser Studie beruht auf der kleinen Probandenzahl. Die vordefinierte Fallzahleinschätzung konnte aus diversen Gründen nicht erreicht werden, obwohl die Größe des tertiären Versorgungszentrums ausreichend gewesen wäre, um unizentrisch die geforderten 220 Patientenfälle zu generieren. Im Verlauf der Studie brachten neue Zulassungsbeschränkungen im Bereich der Checkpoint-Inhibitoren sowie die Restriktionen der Corona-Pandemie eine notwendige Anpassung der geplanten Fallzahl mit sich. Ein weiterer entscheidender Faktor für die Anpassung der Fallzahl und die Beschleunigung des Studienabschlusses war die Verfügbarkeit neuer Studiendaten zum Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie. Diese Entwicklungen führten dazu, dass die ursprünglich angedachte Therapie nach und nach an Bedeutung verlor. In Anbetracht dieser veränderten Umstände wurde ein Abschluss der Studie angestrebt, um die gewonnenen Erkenntnisse in den aktuellen medizinischen Kontext einfließen zu lassen und die Relevanz der Studienergebnisse zu maximieren.

Ferner erforderte unser Studiendesign mit retrospektiver bzw. prospektiver Datenerhebung eine vollständige, genaue und einheitliche Erfassung der einzelnen Parameter. Acht Fälle mussten sukzessiv aufgrund zu kurzer Beobachtungszeit und fehlender Informationen ausgeschlossen werden, um die Aussagekraft der statistischen Analyse nicht zu gefährden.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellt das heterogene Patientenkollektiv dar. Die Unterteilung der Patienten in zwei Alterskohorten beinhaltete viele unterschiedliche Faktoren – wie Tumorentität, Leistungsstatus, Begleiterkrankungen usw. Aus diesem Grund wurden einzelne Subgruppen separat analysiert, weitere klinische Störfaktoren behinderten dennoch die Homogenität der Subkohorten.

Ferner wurde die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren zusammenfassend betrachtet. Es wurde nicht zwischen den einzelnen eingesetzten Wirkstoffen unterschieden und auch nicht zwischen den Kombinationstherapien. Dies behinderte eine klare Unterscheidung in Hinblick auf die Toxizität und Effektivität der einzelnen Therapieoptionen.

9 Zusammenfassung

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erzielt gute Erfolge bei der Behandlung von Tumorerkrankungen. Diese neue Behandlungsoption wird von der Immunsensitivität des Organismus beeinflusst werden. Da im Alter eine Abnahme der Leistung des Immunsystems vermutet wird, stellt sich die Frage, ob dieses natürliche Phänomen den Erfolg der Immuntherapie beeinträchtigt.

Ziel unseres Forschungsvorhabens war es, die Effektivität und die Toxizität der Immuntherapie bei Urogenitalkarzinomen (Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom) in Abhängigkeit vom Alter (< oder ≥ 75 . Lebensjahr) zu untersuchen.

Unser Patientenkollektiv wurde sowohl retrospektiv als auch prospektiv untersucht. Die Patienten wurden mit verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren in unterschiedlichen therapeutischen Linien in unserer uroonkologischen Tagesklinik behandelt und nachkontrolliert.

In Hinblick auf das Geschlecht, den Leistungs- und Gesundheitsstatus sowie das Alter war die Gesamtkohorte heterogen. irAEs wurden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.0) beurteilt, notiert wurde ebenfalls Steroidbedarf, Pausierung und Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen. Das objektive Therapieansprechen (ORR) wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v.1.1.) in PD (progressive disease), CR (complete response) oder PR (partial regression) gruppiert. Der Einfluss des Alters und weiterer klinischer Merkmale auf irAEs und ORR wurde sowohl mit dem Chi-Quadrat-Test, als auch mit binärer logistischer Regression untersucht. Der Einfluss dieser Parameter auf die onkologische Prognose (CSS und PFS) wurde mit Hilfe der Log-Rank-Test und Cox-Regression bewertet.

147 Patienten wurden eingeschlossen. irAEs traten annähernd gleich so oft bei < 75. Lj (54,7%), bei ≥ 75 . Lj (51,9 %) und in der Gesamtkohorte (53,7 %) auf. Es wurde kein signifikanter Unterschied bei Steroidverwendung, Pausierung und Abbruch der Therapie in den zwei Altersgruppen beobachtet. Die jüngere Kohorte hatte dennoch einen höheren Bedarf einer immunsuppressiven Therapie und die Immuntherapie wurde aufgrund von irAEs häufiger abgebrochen. Die ältere Kohorte pausierte aber die Behandlung häufiger.

Das Auftreten von schwerwiegenden irAEs war die einzige Beobachtung, wo hohes Alter als signifikanter protektiver Faktor scheinte. Nebenwirkungen vom Grad 3 - 5 manifestierten sich mehr als fünfmal häufiger bei der jüngeren Population (50,0 % ggb. 9,1 %).

Das tumorspezifische Überleben, das mediane progressionsfreie Überleben und das objektive Therapieansprechen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei den Altersgruppen. Parameter, die die onkologische Prognose der Gesamtkohorte beeinflussten, waren hauptsächlich der Leistungsstatus nach ECOG und die Komorbiditätslast. Alter konnte als Einflussfaktor nur in Kombination mit dem schlechten ECOG-Status (ECOG 2 - 4) betrachtet werden. In diesem Zusammenhang konnte sogar hohes

Alter (≥ 75 Lebensjahr) als Prädiktor von längerem Gesamt- ($p = 0,073$) und progressionsfreiem Überleben ($p = 0,042$) akzeptiert werden.

In unserem Forschungsvorhaben wurde die Immuntherapie auch bei Patienten mit Urogenitalkarzinomen im hohen Alter sicher und effektiv verabreicht. Demnach sollte das biographische Alter allein nicht als Prädiktor für höhere Toxizität und verminderte Effektivität angenommen werden. Eine reduzierte Leistungsfähigkeit und eine hohe Komorbiditätslast üben einen negativen Einfluss auf die Wirkung dieser Behandlung aus. In zukünftigen Studien sollte die Wirkung der Immuntherapie unter Einbezug des Gesundheitszustandes, des Leistungsstatus und des Alters als untergeordneter Faktor betrachtet werden.

Interessanterweise wurde ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den irAEs und dem ORR, dem CSS sowie dem PFS beobachtet. Vermutlich sollten die immunassoziierten Nebenwirkungen als Anzeichen eines funktionstüchtigen Immunsystems betrachtet werden, die eventuell das Ansprechen der Checkpoint-Inhibitoren fördern.



10 Literaturverzeichnis

1. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU international*. 2008;101(8):949-58.
2. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*. 2004;93(2):88-96.
3. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer*. 2001;85(7):984-90.
4. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):801-7.
5. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016;70(3):458-66.
6. Lin Q, Wagner W. Epigenetic Aging Signatures Are Coherently Modified in Cancer. *PLoS genetics*. 2015;11(6):e1005334.
7. González León T, Morera Pérez M. Renal Cancer in the Elderly. *Current urology reports*. 2016;17(1):6.
8. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*. 2002;90(4):358-63.
9. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*. 2000;163(2):426-30.
10. Albiges L, Powles T, Staehler M, Bensalah K, Giles RH, Hora M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;76(2):151-6.
11. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51(2):203-5.
12. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-32.
13. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urologia internationalis*. 2009;83(1):1-11.
14. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236(2):441-50.
15. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(5):1325-38.
16. Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *The Journal of urology*. 2012;187(1):344-9.
17. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *European journal of radiology*. 2007;62(2):295-301.
18. Sokhi HK, Mok WY, Patel U. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. *The British journal of radiology*. 2015;88(1045):20140504.
19. Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, Giwerc A, Gobet F, Werquin C, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2017;24(3):184-9.

-
20. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World journal of urology*. 2004;22(5):307-15.
 21. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1993;150(4):1112-4.
 22. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2126-8.
 23. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 1990;36(4):300-2.
 24. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. 2010;58(3):398-406.
 25. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2763-71.
 26. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2347-52.
 27. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2376-81.
 28. Schrader AJ, Olbert PJ, Hegele A, Varga Z, Hofmann R. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options. *BJU Int*. 2008;101(11):1343-5.
 29. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1071-6.
 30. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European urology*. 2014;66(4):704-10.
 31. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology*. 2004;64(5):909-13.
 32. Staehler M. The role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Nature reviews Urology*. 2011;8(4):180-1.
 33. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World journal of urology*. 2010;28(4):543-7.
 34. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-8.
 35. Atzpodien J, Buer J, Sel S, Janssen J, Oevermann K. [Chemoimmunotherapy in the systemic treatment of advanced renal carcinoma]. *Urologe A*. 1999;38(5):474-8.
 36. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000;27(2):177-86.
 37. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*. 2013;24(6):535-54.
 38. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.

-
39. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):Cd001425.
 40. Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer.* 2007;110(11):2468-77.
 41. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3127-32.
 42. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
 43. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103-11.
 44. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2013;369(8):722-31.
 45. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2006;12(24):7215-20.
 46. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *European urology.* 2006;49(4):633-43.
 47. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(22):3584-90.
 48. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(6):1061-8.
 49. Grüllich C. Cabozantinib: Multi-kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer.* 2018;211:67-75.
 50. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(7):917-27.
 51. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2018;94:115-25.
 52. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2011;378(9807):1931-9.
 53. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, 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. *The Lancet Oncology.* 2013;14(6):552-62.
 54. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(13):1287-94.

-
55. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.
 56. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030-9.
 57. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-15.
 58. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1370-85.
 59. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.
 60. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(12):1116-27.
 61. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.
 62. Alfred Witjes J, Le Bret T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(3):462-75.
 63. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. 2019;76(5):639-57.
 64. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1374-403.
 65. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
 66. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*. 2014;71(10):667-74.
 67. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87(7):715-24.
 68. Turner AG, Hendry WF, Williams GB, Wallace DM. A haematuria diagnostic service. *British medical journal*. 1977;2(6078):29-31.
 69. Lee LW, Davis E, Jr. Gross urinary hemorrhage: a symptom, not a disease. *Journal of the American Medical Association*. 1953;153(9):782-4.
 70. Burkholder GV, Dotin LN, Thomason WB, Beach PD. Unexplained hematuria. How extensive should the evaluation be? *Jama*. 1969;210(9):1729-33.
 71. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, Schumann GB, Greenberg RA. Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology*. 1995;46(4):484-9.
 72. Carson CC, 3rd, Segura JW, Greene LF. Clinical importance of microhematuria. *Jama*. 1979;241(2):149-50.

-
73. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *European urology*. 2018;73(1):111-22.
 74. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(22):6663-76.
 75. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 22.
 76. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-75.
 77. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *European urology*. 2012;61(5):1039-47.
 78. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2003;169(1):105-9.
 79. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1582-7.
 80. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006;24(3):305-14.
 81. Seisen T, Colin P, Rouprêt M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol*. 2015;12(3):155-66.
 82. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2016;70(6):1052-68.
 83. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115(6):1224-33.
 84. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010;75(1):118-24.
 85. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int*. 2005;95(9):1211-4.
 86. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *The Journal of urology*. 2005;174(1):14-20.
 87. Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Seminars in oncology*. 2012;39(5):598-607.
 88. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-8.
 89. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of*

-
- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(17):3068-77.
90. Gabilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous J, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *The New England journal of medicine*. 1988;318(22):1414-22.
91. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2638-46.
92. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(1):50-4.
93. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
94. Hussain SA, Stocken DD, Riley P, Palmer DH, Peake DR, Geh JI, et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(5):844-9.
95. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-8.
96. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *European urology*. 2007;52(1):134-41.
97. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483-92.
98. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
99. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-20.
100. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(11):1015-26.
101. Galsky MD, Arijá A, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1547-57.
102. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial

-
- carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):931-45.
103. Gerullis H, Ecke T, Eimer C, Wishahi M, Otto T. Vinflunine as second-line treatment in platinum-resistant metastatic urothelial carcinoma: a review. *Anticancer Drugs.* 2011;22(1):9-17.
104. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.
105. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1853-7.
106. Sonpavde G, Pond GR, Choueiri TK, Mullane S, Niegisch G, Albers P, et al. Single-agent Taxane Versus Taxane-containing Combination Chemotherapy as Salvage Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2016;69(4):634-41.
107. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol.* 2017;8:561.
108. Arasanz H, Gato-Cañas M, Zuazo M, Ibañez-Vea M, Breckpot K, Kochan G, et al. PD1 signal transduction pathways in T cells. *Oncotarget.* 2017;8(31):51936-45.
109. Curtsinger JM, Johnson CM, Mescher MF. CD8 T cell clonal expansion and development of effector function require prolonged exposure to antigen, costimulation, and signal 3 cytokine. *J Immunol.* 2003;171(10):5165-71.
110. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(8):561-84.
111. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Mol Immunol.* 2008;45(13):3567-72.
112. Sun Z, Fourcade J, Pagliano O, Chauvin JM, Sander C, Kirkwood JM, et al. IL10 and PD-1 Cooperate to Limit the Activity of Tumor-Specific CD8+ T Cells. *Cancer Res.* 2015;75(8):1635-44.
113. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):467-77.
114. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236:219-42.
115. Thibult ML, Mamessier E, Gertner-Dardenne J, Pastor S, Just-Landi S, Xerri L, et al. PD-1 is a novel regulator of human B-cell activation. *Int Immunol.* 2013;25(2):129-37.
116. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med.* 2015;21(1):24-33.
117. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(5):275-87.
118. Schneider H, Downey J, Smith A, Zinselmeyer BH, Rush C, Brewer JM, et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. *Science.* 2006;313(5795):1972-5.
119. Sansom DM. CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? *Immunology.* 2000;101(2):169-77.
120. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541-7.
121. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82.

-
122. Schildhaus HU. [Predictive value of PD-L1 diagnostics]. *Pathologe*. 2018;39(6):498-519.
123. Gourd E. EMA restricts use of anti-PD-1 drugs for bladder cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):e341.
124. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(3):255-89.
125. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
126. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.
127. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2018;4(12):1721-8.
128. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-56.
129. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.
130. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-38.
131. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016;60:12-25.
132. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):161-9.
133. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):345-61.
134. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119(9):1675-82.
135. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1695-705.
136. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344805.
137. Pernot S, Ramtohul T, Taieb J. Checkpoint inhibitors and gastrointestinal immune-related adverse events. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):264-8.
138. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, van Thienen JV, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open*. 2018;3(1):e000278.
139. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladirie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):473-86.

-
140. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2375-91.
141. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38(6):976-87.
142. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(1):3.
143. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209.
144. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):195-207.
145. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:70-6.
146. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes*. 2018;67(8):1471-80.
147. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-82.
148. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078-85.
149. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):278-87.
150. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):749-55.
151. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-16.
152. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
153. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):155-64.
154. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-17.
155. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47.
156. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9.
157. Jhaveri KD, Perazella MA. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1163.

-
158. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):288-94.
159. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina*. 2018;38(6):1063-78.
160. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(4):387-94.
161. Conrady CD, Laroche M, Pecen P, Palestine A, Shakoob A, Singh A. Checkpoint inhibitor-induced uveitis: a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(1):187-91.
162. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210-25.
163. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):659-68.
164. Fellner A, Makranz C, Lotem M, Bokstein F, Taliansky A, Rosenberg S, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol*. 2018;137(3):601-9.
165. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist*. 2017;22(6):709-18.
166. Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1216-22.
167. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1-8.
168. Mancone S, Lycan T, Ahmed T, Topaloglu U, Dothard A, Petty WJ, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. *J Neurol*. 2018;265(7):1636-42.
169. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50.
170. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-64.
171. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
172. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391(10124):933.
173. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751-63.
174. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):393-8.
175. Cappelli LC, Brahmner JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):553-7.
176. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1747-50.

-
177. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):785-92.
178. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3193-8.
179. Marrone KA, Forde PM. Cancer Immunotherapy in Older Patients. 2017;23(4):219-22.
180. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, Kotb R, Hirokawa K, Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(6):489-513.
181. Attig S, Hennenlotter J, Pawelec G, Klein G, Koch SD, Pircher H, et al. Simultaneous infiltration of polyfunctional effector and suppressor T cells into renal cell carcinomas. *Cancer research*. 2009;69(21):8412-9.
182. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol*. 2009;27(6):653-67.
183. Kanavaras R, Cordoba R, Maggiore R. Immunotherapy in Older Adults With Advanced Cancers: Implications for Clinical Decision-Making and Future Research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:400-14.
184. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-22.
185. Schulz GB, Rodler S, Szabados B, Graser A, Buchner A, Stief C, et al. Safety, efficacy and prognostic impact of immune checkpoint inhibitors in older patients with genitourinary cancers. *J Geriatr Oncol*. 2020.
186. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-20.
187. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
188. Quivy A, Daste A, Harbaoui A, Duc S, Bernhard JC, Gross-Goupil M, et al. Optimal management of renal cell carcinoma in the elderly: a review. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:433-42.
189. Bedke J, Grimm MO, Grünwald V. Collection of real-world data on nivolumab's effectiveness in renal cell carcinoma: rationale for an observational study. *Future Oncol*. 2018;14(11):1023-34.
190. Sternberg CN, Loriot Y, James N, Choy E, Castellano D, Lopez-Rios F, et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *Eur Urol*. 2019;76(1):73-81.
191. Verzoni E, Carteni G, Cortesi E, Giannarelli D, De Giglio A, Sabbatini R, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):99.
192. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S, Giardiello D, Bamias A, Crabb SJ, et al. Nomogram-based Prediction of Overall Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Eur Urol*. 2017;71(2):281-9.

-
193. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, Pignata S, Lo Re G, Berruti A, et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199642.
194. Lalani AA, Bossé D, McGregor BA, Choueiri TK. Immunotherapy in the Elderly. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):403-12.
195. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6043-53.
196. Eigentler TK, Schlaak M, Hassel JC, Loquai C, Stoffels I, Gutzmer R, et al. Effectiveness and tolerability of ipilimumab: experiences from 198 patients included in a named-patient program in various daily-practice settings and multiple institutions. *J Immunother*. 2014;37(7):374-81.
197. Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist*. 2018;23(11):1358-65.
198. Krebs in Deutschland 2015/2016., G.d.e.K.i.D.e.V. Robert Koch-Institut, Editor. 2019, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin
199. Krebs in Deutschland 2017/2018., G.d.e.K.i.D.e.V. Robert Koch-Institut, Editor. 2019, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin
200. S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom | Version 4.0 | Februar 2023
201. ONKOPEDIA, Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), 03/2019, <https://www.onkopedia.com/s/7S4CZA>, Zugriff am 13.04.2024

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TNM (Classification of malignant tumors) -Klassifikationssystem (Tabelle aus (24)).	12
Abbildung 2: Von Hippel-Lindau-Weg in der renalen Tumorzelle, die parakrinen und autokrinen Einflüsse von VEGF und PDGF und Substanzen der zielgerichteten Therapie und deren Eingriffstellen (45).	16
Abbildung 3: TNM-Klassifikation von Urothelkarzinomen der Harnblase (62).	23
Abbildung 4: TNM-Klassifikation von Urothelkarzinomen der oberen Harnwege (UTUC) (73).	24
Abbildung 5: Therapiestruktur bei Harnblasenkarzinom blau: kurative Intention, gelb: palliative Intention ⁶ intravesikale Therapie mit BCG über 1 - 3 Jahre; ⁷ plus bilaterale pelvine Lymphadenektomie mit Entnahme von 10-16 Lymphknoten (201).	25
Abbildung 6: Der Mechanismus des PD1-Rezeptors und seines Liganden PD-L1/ L2 und Angriffspunkte der Immuntherapie (107).	32
Abbildung 7: Kreisdiagramm der Verteilung der Linientherapien.	48
Abbildung 8: Beobachtete unerwünschte therapieassoziierte Ereignisse.	50
Abbildung 9: Detaillierte Darstellung der einzelnen irAEs.	51
Abbildung 10: Prävalenzen der einzelnen höchstbeobachteten irAEs-Schwierigkeitsgrade in der Gesamtkohorte.	51
Abbildung 11: Häufigkeit des irAEs-Vorkommens bezüglich der CI-Infusionenanzahl (\geq Median ggb. $<$ Median, Median = 7) für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,005$.	52
Abbildung 12: Häufigkeit des irAEs-Vorkommens bezüglich der Komorbiditätslast (\leq und > 2) für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,248$; bei zwei Patienten gab es keine Angaben bzgl. des Komorbiditätenstatus.	54
Abbildung 13: Prävalenz von irAes, getrennt nach Alter für alle Patienten (RCC und UC). P-Werte $p < 0,05$ signifikant, Chi-Quadrat-Test, $p = 0,774$.	55
Abbildung 14: Prävalenz von mehreren irAes, geschichtet nach Alter für alle Patienten (RCC und UC). P-Werte $< 0,05$ signifikant, Chi-Quadrat-Test, $p = 0,135$.	56
Abbildung 15: Höchstbeobachtete CTCAE Grade Verteilung, gruppiert anhand des Altersunterschieds ($p = 0,01$).	56
Abbildung 16: Vergleich der Subgruppen des ECOG-Leistungsstatus $<$ und ≥ 2 - in Bezug auf die Altersverteilung, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $< 2 p = 0,463$; $\geq 2 p = 0,569$.	58
Abbildung 17: Vergleich der Subgruppen der Komorbiditätslast \leq und > 2 in Bezug auf die Altersverteilung, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $\leq 2 p = 0,792$; $> 2 p = 0,988$.	60
Abbildung 18: Das objektive Ansprechrates anhand der Therapielinien, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,105$.	67
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der ORR anhand der ECOG PS (ECOG < 2 und ≥ 2), Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,025$.	67
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der ORR anhand der Komorbiditätslast (≤ 2 und > 2), Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,033$; bei zwei Patienten gab es keine Angaben bzgl. des Komorbiditätenstatus.	68
Abbildung 21: Tumorspezifisches Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte, Kaplan-Meier-Verfahren.	69

Abbildung 22: Tumorspezifisches Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte anhand der Komorbiditätslast ($\leq > 2$), Kaplan-Meier-Verfahren, Log-Rank-Test $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,113$, bei 2 Patienten (blaue Linie) gab es keine Information bzgl Komorbiditätslast.	69
Abbildung 23: Tumorspezifisches Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte anhand des ECOG-Zustandes (ECOG $< \geq 2$) und des CI- Infusionenanzahl ($< \geq 7$), Kaplan-Meier-Verfahren, Log-Rank-Test $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,001$	70
Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben (PFS) der Gesamtkohorte.	71
Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben (PFS) anhand des ECOG-Leistungsstatus ($< \geq 2$), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,177$	71
Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben (PFS) anhand der Komorbiditätslast ($\leq > 2$), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,147$	72
Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben (Monaten) der Gesamtkohorte anhand des CI-Infusionenanzahl ($< \geq 10$), Kaplan-Meier-Verfahren, Log-Rank-Test $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,001$	72
Abbildung 28: Die Altersverteilung (< 75 .LJ und ≥ 75 .LJ) anhand der objektiven Ansprechrate, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,802$	73
Abbildung 29: Vergleich der ORR der Subgruppen des ECOG-PS ($<$ bzw. ≥ 2) in Bezug auf die Altersverteilung, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $< 2 p = 0,830$ und $\geq 2 p = 0,279$	74
Abbildung 30: Tumorspezifisches Gesamtüberleben (in Monaten) der zwei vordefinierten Altersgruppen (< 75 . LJ, ≥ 75 . LJ), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,670$	75
Abbildung 31: Tumorspezifisches Gesamtüberleben (in Monaten) der zwei vordefinierten Altersgruppen (< 75 . LJ, ≥ 75 . LJ) bei Patienten mit ECOG PS ≥ 2 , Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,073$	76
Abbildung 32: PFS anhand der zwei vordefinierten Altersgruppen, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,413$	77
Abbildung 33: Progressionsfreies Überleben (in Monaten) der zwei vordefinierten Altersgruppen (< 75 . LJ ≥ 75 . LJ) bei Patienten mit ECOG PS $< \geq 2$, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $< 2 p = 0,973$ bzw. $\geq 2 p = 0,042$	78
Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung von ORR bezüglich der Nebenwirkungslast, Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,003$	82
Abbildung 35: ORR bezüglich der Nebenwirkungslast für jede einzelne Altersgruppe ($< \geq 75$.Lebensjahr), Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 75 . LJ $p = 0,010$; ≥ 75 . LJ; $p = 0,108$	83
Abbildung 36: Einfluss des irAEs-Vorkommens auf das CSS der Gesamtkohorte, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p = 0,009$	84
Abbildung 37: CSS bezüglich der Nebenwirkungslast für jede einzelne Altersgruppe ($< \geq 75$. Lebensjahr), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 75 . LJ $p = 0,006$; ≥ 75 . LJ $p = 0,558$	84
Abbildung 38: Einfluss des irAEs-Vorkommens auf das PFS, Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,001$	85
Abbildung 39: PFS bezüglich der Nebenwirkungslast für jede einzelne Altersgruppe ($< \geq 75$. Lebensjahr), Log-Rank-Test, $p < 0,05$ signifikant, < 75 . LJ $p = 0,002$, ≥ 75 . LJ $p = 0,150$	86

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: S3-Leitlinien. Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie (34).....	14
Tabelle 2: Evidenzbasierte Empfehlungen aus der S3-Leitlinie für die zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/ oder metastasierten Nierenzellkarzinoms.....	21
Tabelle 3: Evidenzbasierte Empfehlungen aus der S3-Leitlinie für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen und/ oder metastasierten Harnblasenkarzinoms.	30
Tabelle 4: Flussdiagramm zum Einschlußprozess der Patientenfälle.....	46
Tabelle 5: Assoziation der klinischen Parameter mit dem Alter (< 75.Lebensjahr bzw. ≥ 75.Lebensjahr) bei Beginn der Immuntherapie, Chi-Quadrat-Test, p < 0,05 signifikant.	49
Tabelle 6: Einflussmerkmale auf die CI-Infusionenanzahl (≥ Median ggb. < Median, Median = 7) für die Gesamtkohorte, Chi- Quadrat-Test, p < 0,05 signifikant.	52
Tabelle 7: Einflussmerkmale auf die therapeutischen Linien (Erst-, Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie) für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, p < 0,05 signifikant.	53
Tabelle 8: Einflussmerkmale auf den ECOG-Zustand (ECOG < 2 und ≥ 2) und Signifikanz für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, p < 0,05 signifikant.....	54
Tabelle 9: Einflussmerkmale auf die Komorbiditätslast (≤ und > 2) und Signifikanz für die Gesamtkohorte, Chi-Quadrat-Test, p < 0,05 signifikant.	55
Tabelle 10: Assoziation der Schwierigkeitsgrade mit dem Alter bei Beginn einer Immuntherapie. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, p < 0,05 signifikant.	57
Tabelle 11: Assoziation des Alters mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung, einer Immuntherapiepausierung und eines Immuntherapieabbruchs aufgrund irAEs. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, p < 0,05 signifikant.....	57
Tabelle 14 : ECOG-Subgruppen. Assoziation von Alter mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung, einer Immuntherapiepausierung und eines Immuntherapieabbruchs aufgrund irAEs. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, p<0,05 signifikant.....	59
Tabelle 15: Komorbiditätslast in den Subgruppen. Assoziation von Alter mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung, einer Immuntherapiepausierung und eines Immuntherapieabbruchs aufgrund irAEs. Chi-Quadrat-Test nach Pearson, p < 0,05 signifikant.	61
Tabelle 16: Korrelation einiger klinischen Merkmale wie Geschlecht, Tumorentität, Alter, ECOG PS, Komorbiditätslast und CI- Infusionenanzahl mit dem irAEs-Auftreten, binäre logistische Regression, p < 0,05 signifikant.....	64
Tabelle 18: Vergleich der Komorbiditätslast in Bezug auf ORR (CR oder PR) und Alter, Chi-Quadrat-Test, p < 0,05 signifikant.	74
Tabelle 19: Auswirkung des Alters auf das CSS in den Komorbiditätslastsubgruppen, Log-Rank-Test, p < 0,05 signifikant.	76
Tabelle 20: Auswirkung des Alters auf PFS in den Geschlechts-, Tumorentitäts- und Komorbiditätslastsubgruppen, Log-Rank-Test, p < 0,05 signifikant.	77

Tabelle 21: Korrelation einiger klinischen Merkmale wie Geschlecht, Tumorentität, Alter, ECOG PS, Komorbiditätslast und CI- Infusionenanzahl mit dem ORR, binäre logistische Regression, $p < 0,05$ signifikant	79
Tabelle 22: Multivariate Analyse des tumorspezifischen Überlebens (CSS), Cox-Regression, $p < 0,05$ signifikant.	80
Tabelle 23: Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS), Cox-Regression, $p < 0,05$ signifikant.	81

13 Danksagungen

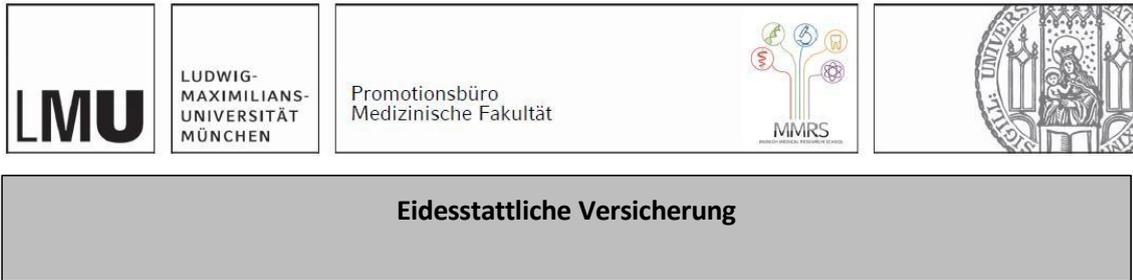
An erster Stelle gilt mein herzlichster Dank an PD Dr. med. Jozefina Casuscelli, Leiter der uroonkologischen Klinik an der LMU, für die Überreichung dieses spannenden Themas, für Ihre Ratschläge und stetige Unterstützung dieser Dissertation. Sie war nicht nur einen exzellenten Lehrer, sondern auch ein Vorbild, das stets mit Freundlichkeit und Verständnis mir gegenüber gehandelt hat. Selbst während der schwierigen Pandemiezeiten war sie immer bereit meine Fragen zu beantworten und Lösung für aufgetretene Probleme vorzuschlagen. Sie kümmerte sich ständig eine angenehme und motivierende Arbeitsatmosphäre für mich zu schaffen. Diese Arbeit wäre ohne ihre Hilfe nicht möglich gewesen.

Ein freundliches Dankeschön auch an meinen weiteren Betreuern PD Dr. med. Frank Strittmatter und PD Dr. med. Harun Ilhan aus der Nuklearmedizin, die mich in der Anfangsphase meines Forschungsvorhabens unterstützt haben. Ebenso danke ich an Dr. med. Severin Rodler, der stets Geduld und Hilfsbereitschaft mir gegenüber bei der Einarbeitung gezeigt hat. Ich bin auch sehr dankbar an Dr. med. Alexander Buchner für die Beratung bezüglich der statistischen Datenauswertung.

Einen besonderen Dank richte ich auch dem Klinikdirektor der urologischen Klinik und Poliklinik an der LMU, Herrn Prof. Dr. Christian Stief, der mir eine Chance gegeben hat, Teil seines außergewöhnlichen Teams zu sein.

Nicht zuletzt will mich herzlichst bei meiner ganzen Familie, speziell meinen Eltern, Aneta und Velislav, bedanken, ohne deren immer präsenten Einsatz und Aufopferung meine medizinisch-berufliche Entwicklung nicht denkbar gewesen wäre. Danke an meinem Freund Viliyan und meinem Freundeskreis für die Begleitung entlang meines Weges und die notwendige Ermunterung, die mir Kraft und Motivation gespendet hat.

14 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

—
Ivanova, Troya _____
Name, Vorname

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

Vergleich von Effektivität, Nebenwirkungslast und Sicherheit der systemischen Therapie bei Patienten mit Urogenitalkarzinomen unter und über dem vollendeten 75. Lebensjahr

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.

München, 11.07.2024
Ort, Datum

Troya Ivanova
Unterschrift Doktorandin



15 Publikationsliste

1. Rodler S, Apfelbeck M, Schulz GB, Ivanova T, Buchner A, Staehler M, Heinemann V, Stief C, Casuscelli J. Telehealth in Uro-oncology Beyond the Pandemic: Toll or Lifesaver? *Eur Urol Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1097-1103. doi: 10.1016/j.euf.2020.05.010. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534969; PMCID: PMC7286644.
2. Ivanova T, Stief CG, Magistro G. Akute Prostatitis: Diese Diagnose wird weitgehend klinisch gestellt [Acute bacterial prostatitis]. *MMW Fortschr Med*. 2022 Sep;164(15):41-43. German. doi: 10.1007/s15006-022-1815-x. PMID: 36064922.
3. Tamalunas A, Schott M, Ivanova T, Rodler S, Heinemann V, Stief CG, Casuscelli J. Strategies to successfully prevent COVID-19 outbreak in vulnerable uro-oncology patient population. *Infection*. 2022 Oct;50(5):1131-1137. doi: 10.1007/s15010-022-01775-1. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35201605; PMCID: PMC8867446.
4. Ivanova T, Stief CG, Magistro G. 2022 Jul 25, *Der Allgemeinarzt* 12-13/2022: 28-29
5. Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, Ledderose S, Pfitzinger PL, Volz Y, Berg E, Enzinger B, Rodler S, Atzler M, Ivanova T, Clevert DA, Stief CG, Chaloupka M. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Feb 13;10(2):247. doi: 10.3390/bioengineering10020247. PMID: 36829741; PMCID: PMC9952076.
6. Enzinger B, Pfitzinger PL, Ebner B, Ivanova T, Volz Y, Apfelbeck M, Kazmierczak P, Stief C, Chaloupka M. Häufige Fehler, „Pitfalls“ und Komplikationsmanagement der Prostatabiopsie : Die häufigsten diagnostischen und prozeduralen Herausforderungen der transrektalen Fusionsbiopsie der Prostata bei Erstdiagnose eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms [Common errors, pitfalls, and management of complications of prostate biopsy : The most common diagnostic and procedural challenges of transrectal fusion prostate biopsy in the initial diagnosis of clinically significant prostate cancer]. *Urologie*. 2023 May;62(5):479-486. German. doi: 10.1007/s00120-023-02063-y. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37052650.
7. Pfitzinger PL, Enzinger B, Ebner B, Ivanova T, Volz Y, Chaloupka M, Apfelbeck M, Stief C. Transrektale vs. transperineale Fusionsbiopsie der Prostata: Zeit für einen Wechsel zur perinealen Technik – Vergleich der Methoden und Beschreibung des transperinealen operativen Vorgehens in Lokalanästhesie [Transrectal vs. transperineal fusion biopsy of the prostate : Time to switch to the perineal technique-comparison of methods and description of the transperineal procedure under local anesthesia]. *Urologie*. 2023 May;62(5):473-478. German. doi: 10.1007/s00120-023-02066-9. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930234.
8. Pyrgidis, Nikolaos, Gerald Bastian Schulz, Christian Stief, Iulia Blajan, Troya Ivanova, Annabel Graser, and Michael Staehler. 2024. "Surgical Trends and Complications in Partial and Radical Nephrectomy: Results from the GRAND Study" *Cancers* 16, no. 1: 97. <https://doi.org/10.3390/cancers16010097>

