

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Professor Dr. med. Michael Stöckle

**Dosis-Eskalation zur Einleitung  
einer Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie  
mit Sunitinib bzw. Sorafenib  
beim metastasierten Nierenzellkarzinom**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
**der Medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2014

vorgelegt von Ellen Stella Kalchschmidt

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	2
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	4
<b>Abbildungs-/ Diagrammverzeichnis</b> .....	5
<b>Abkürzungen</b> .....	6
<b>1. Zusammenfassung</b>	
1.1. Zusammenfassung.....	8
1.2. Summary.....	10
<b>2. Einleitung</b>	
Nierenzellkarzinom	
2.1. Epidemiologie, Inzidenz und Einteilung.....	12
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren.....	14
2.3. Klinik, Diagnostik und TNM-Staging.....	16
2.4. Prognose.....	17
2.5. Therapie.....	19
2.5.1. Operative Therapie.....	19
2.5.2. Strahlentherapie.....	20
2.5.3. Medikamentöse Therapie.....	20
2.5.3.1. Molekulare Mechanismen.....	21
2.5.3.2. Sunitinib (SU11248; ATC-Code L01XE04; Sutent®).....	23
2.5.3.3. Sorafenib (ATC-Code L01XE05; Nexavar®).....	25
2.5.3.4. Everolimus (RAD-001; ATC-Code L01XE10; Afinitor®).....	25

2.5.3.5. Temsirolimus (CCI-779; ATC-Code L01XE09; Torisel®).....	26
2.5.3.6. Pazopanib (GW786034; ATC-Code L01XE11; Votrient®).....	27
2.5.3.7. Bevacizumab (ATC-Code L01XC07; Avastin®).....	28
2.5.3.8. Axitinib (ATC-Code L01XE17; Inlyta®).....	29
2.6. Zusammenfassung Medikamentöse Therapie, UAW und Lebensqualität.....	30
<b>3. Fragestellung</b> .....	<b>33</b>
<b>4. Patienten und Methoden</b>	
4.1. Patienten.....	34
4.2. Methoden.....	34
<b>5. Ergebnisse</b>	
5.1. Epidemiologische Daten der untersuchten Patienten.....	37
5.2. Angewandte Motzer-Kriterien.....	39
5.3. Targeted Therapien, Therapieeinheiten (TE) und UAW.....	40
5.4. Therapiedauer.....	44
5.5. Gesamtüberleben.....	46
<b>6. Diskussion</b> .....	<b>47</b>
6.1. Limitationen der Arbeit.....	49
6.2. Fazit.....	50
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>51</b>
<b>8. Dank</b> .....	<b>57</b>
<b>9. Lebenslauf</b> .....	<b>58</b>

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Auszug aus „International Kidney Cancer Incidence Rates per 100 000“ (Chow, Dong et al. 2010)

**Tabelle 2:** Tumorstadien des Nierenzellkarzinoms nach TNM-Klassifikation (UICC 2009)

**Tabelle 3:** Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002)

**Tabelle 4:** Prognosegruppen nach Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002)

**Tabelle 5:** Prognosegruppen nach Motzer-Kriterien 2004 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2004)

**Tabelle 6:** Prognosegruppen nach Mekhail-Kriterien (Mekhail, Abou-Jawde et al. 2005)

**Tabelle 7:** Tabelle 1 des Review „New perspectives in the treatment of rcc“ (Barriere, Hoch et al. 2012)

**Tabelle 8:** EAU 2013 - Evidenz basierte Empfehlungen für 1st-line und 2nd-line systemische Therapien bei Patienten mit mRCC (Ljungberg B. 2013)

**Tabelle 9:** Best-Response Kriterien in Anlehnung an die RECIST-Kriterien (Therasse, Arbuck et al. 2000)

**Tabelle 10:** Motzer-Kriterien der 57 Patienten (Motzer, Bacik et al. 2002)

**Tabelle 11:** Übersicht über die Dosierung in den entsprechenden x-Line-Therapien

**Tabelle 12:** Aufteilung 1st- bis 4th-Line-Therapie bei normaler Dosierung

**Tabelle 13:** Aufteilung 1st- bis 5th-Line-Therapie bei reduzierter Dosierung

**Tabelle 14:** Dosisreduktion bei Targeted Therapie mit normaler Dosis

**Tabelle 15:** Übersicht UAW unter Sunitinib nD/rD bzw. Sorafenib nD/rD

**Tabelle 16:** Gründe für den Abbruch der Targeted Therapie mit normaler Dosierung

**Tabelle 17:** Gründe für den Abbruch bei Targeted Therapie mit reduzierter Dosierung

**Tabelle 18:** Vergleich der Häufigkeiten toxisitätsbedingter Therapieabbrüche unter normaler Dosierung und reduzierter Dosis mittels Chi-Quadrat Test

**Tabelle 19:** Mittelwert und Median bei normaler Dosierung

**Tabelle 20:** Mittelwert und Median bei reduzierter Dosierung

**Tabelle 21:** Mittelwerte und Mediane für Überlebenszeit bei reduzierter und normaler Dosis

**Tabelle 22:** Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Therapie

**Tabelle 23:** Mittelwert und Median des Gesamtüberlebens aller Patienten

### **Abbildungs-/ Diagrammverzeichnis**

**Abbildung 1:** Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate beim NZK in Deutschland (Robert-Koch-Institut and e.V. 2010)

**Abbildung 2:** Altersspezifische Erkrankungsraten beim NZK in Deutschland (Robert-Koch-Institut and e.V. 2010)

**Abbildung 3:** VHL/HIF pathway and target genes (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006)

**Abbildung 4:** Homodimerisierte VEGF-Rezeptoren und ihre entsprechenden Liganden (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006)

**Abbildung 5:** Stimulierung des PI3K/AKT/mTOR- bzw. Raf/Ras/MAPK-Pathway (Clark 2009)

**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve – Therapiedauer (Wochen), normale Dosierung

**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve – Therapiedauer (Wochen), reduzierte Dosierung

**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve - Therapiedauer (Wochen), reduzierte und normale Dosierung

**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurve – Gesamtüberleben aller Patienten dieser Arbeit

**Diagramm 1:** Strahlentherapie vor TKI

**Diagramm 2:** Immuntherapie vor TKI

**Diagramm 3:** Verteilung der histologischen Subtypen

**Diagramm 4:** Prozentuale Altersverteilung der Patienten

**Diagramm 5:** Metastasen vor Beginn der Targeted Therapie

**Diagramm 6:** Prognoseberechnung anhand Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002)

## **Abkürzungen**

ATC – Acute Toxic Class

BEV – Bevacizumab

CT – Computertomographie

EAU – European Association of Urology

FKBP-12 – FK506-binding protein 12

Hb – Hämoglobin

HIF – Hypoxie induzierender Faktor

IFN  $\alpha$  – Interferon  $\alpha$

IL-2 – Interleukin-2

i.v. – intravenös

LDH – Laktatdehydrogenase

LQ – Lebensqualität

MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

MRT – Magnetresonanztomographie

mTOR – mammalian target of Rapamycin

MÜZ – mittlere Überlebenszeit

nD – normale Dosis

NZK – Nierenzellkarzinom

PDGF – platelet derived growth factor

PFÜ – progressionsfreies Überleben

RCC – Renal Cell Carcinoma

rD – reduzierte Dosis

TE – Therapie-Einheit

TGF  $\alpha$  – transforming growth factor  $\alpha$

TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor

TNM – Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen

UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung

UKS – Universitätsklinikum des Saarlandes

VEGF – vascular endothelial growth factor

VHL-Syndrom/Gen – Von-Hippel-Lindau-Syndrom/Gen

# 1. Zusammenfassung/Summary

## 1.1. Zusammenfassung

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms werden seit 2005 vor allem Targeted Therapien (Tyrosin-Kinase- und m-TOR-Inhibitoren) eingesetzt, die die Prognose der Patienten deutlich verbessert haben. Ein Nachteil der Therapie besteht darin, dass es unter der empfohlenen Tagesdosierung häufig zu einer toxizitätsbedingten Dosisreduktion oder Therapiepause kommt. Bei Sunitinib z.B. wurde im Rahmen der Zulassungsstudie die Dosis bei 32% der Patienten reduziert, bei 38% der Patienten musste die Therapie abgebrochen werden. Im klinischen Alltag etabliert sich daher zunehmend auch die Strategie einer einschleichenden Therapie, d.h., dass das jeweilige Medikament in einer reduzierten Dosierung eingeleitet wird und dann im Verlauf die Dosis in Abhängigkeit der Toxizität auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert wird. Allerdings ist bisher nicht bekannt, ob dieses Vorgehen onkologisch gerechtfertigt ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher die Therapie mit Targeted Therapien, v.a. den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, in reduzierter (= einschleichender) bzw. normaler Dosierung beim metastasierten Nierenzellkarzinom hinsichtlich Toxizität und onkologischer Effektivität untersucht. Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 57 Patienten ausgewertet, die zwischen März 2006 und Dezember 2012 eine Targeted Therapie bei einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom erhalten hatten. Der Schwerpunkt der Auswertung lag vor allem auf der Evaluation der nebenwirkungsabhängigen Dosisreduktion unter normaler Dosisgabe sowie der Auswertung des Nebenwirkungsprofils bei reduzierter Gabe unter Berücksichtigung der onkologischen Effektivität im Rahmen der Therapiedauer bzw. des Gesamtüberlebens. 26% der Patienten hatten bereits vor der Targeted Therapie eine Hormontherapie erhalten. Bei 12 Patienten (21%) lag vor Therapiebeginn eine gute Prognose nach den Motzer-Kriterien, bei 33 Patienten (58%) eine intermediäre und bei 3 Patienten (5%) eine schlechte Prognose vor. Bei 9 Patienten (16%) konnte die Prognosegruppe nicht ermittelt werden. Von den 57 Patienten erhielten 100% eine 1st-Line-Therapie, 58% eine 2nd-Line-Therapie, 26% eine 3rd-Line Therapie, 9% eine 4th-Line Therapie und 2% eine 5th-Line Therapie. Da die Patienten demnach häufig >1 Targeted Therapie im Verlauf erhalten haben wurden die weiteren Auswertung anhand von Therapieeinheiten durchgeführt. Die 57 Patienten erhielten insgesamt 67 Therapieeinheiten in normaler Dosierung und 43 Therapieeinheiten in reduzierter Dosis, die dann des Weiteren miteinander verglichen



wurden. In 58% der Fälle, in denen die Therapie zunächst in normaler Dosierung eingeleitet wurde, musste die Dosis aufgrund von Toxizitäten im Verlauf reduziert werden. Darüber hinaus zeigte sich, dass bei Patienten unter Targeted Therapie mit normaler Dosierung die Toxizitäten in 25,4% der Fälle zum Therapieabbruch führten, unter reduzierter Dosierung nur bei 20,9% der Fälle, was jedoch statistisch nicht signifikant war ( $p=0,593$ ). Die Therapiedauer sowohl bei normaler als auch bei reduzierter Dosis lag bei 32,9 Wochen (nicht signifikant,  $p=0,980$ ). Das Gesamtüberleben der 57 Patienten lag im Median bei 32 Monaten. Da die Patienten häufig sowohl eine Therapieeinheit in normaler Dosierung als auch in reduzierter Dosierung erhalten hatten, ist eine vergleichende Auswertung des Gesamtüberlebens nicht möglich. Zusammenfassend zeigt sich, dass eine Therapie in reduzierter Dosis keine geringere onkologische Effektivität, gemessen an der Therapiedauer, aufweist. Vielmehr scheint der Einsatz der Targeted Therapie mit einer reduzierten Anfangsdosierung zu einer Reduktion der Häufigkeit toxisitätsbedingter Therapieabbrüche zu führen, auch wenn hier die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde. Weitergehende Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl erscheinen daher notwendig, um die onkologische Effektivität einer einschleichenden Therapie abschließend beurteilen zu können.

## 1.2. Summary

### **Dosage escalation for launching a tyrosine kinase inhibitor therapy with Sunitinib or Sorafenib in metastasized renal cell carcinoma**

Since 2005 specialized targeted therapies (Tyrosine-Kinase- and m-TOR-Inhibitors) are used in the therapy procedure of metastasized renal cell carcinoma as they improve clearly the prognosis of the patients. A disadvantage of the therapy is that using the recommended daily dosage often leads to toxicity related dosage reduction or a therapy break. In the context of the approval study of Sunitinib for example, the dosage needed to be reduced in 32% of the patients and in 38% the therapy even had to be stopped. That for the strategy of escalation was established more and more at daily routine, that means the particular medication was started in a reduced dosage and then related on the toxicity escalated to the recommended daily dosage. Though until now it is not yet known if this approach is oncologically justified. That is why in the context of this thesis the administration of targeted therapies, particularly the inhibitors of tyrosine kinases Sunitinib and Sorafenib in reduced (= escalating) and normal dosage, was evaluated concerning toxicity and oncological effectivity in patients with metastatic renal cell carcinoma. The data of 57 patients with local progressive or metastasized renal carcinoma who were treated with a targeted therapy between March 2006 and December 2012 were analyzed retrospectively. The focus of the analysis was the evaluation of oncological effectivity and overall survival comparing the need of dosage reduction because of side-effects in normal or reduced dosage scheme. 26% of the patients already received a hormone therapy before receiving the targeted therapy. According to the Motzer criteria 12 patients (21%) had a good prognosis before starting the therapy, 33 patients (58%) an intermediate and 3 patients (5%) had a bad prognosis. In 9 patients (16%) the prognosis could not be evaluated. From the 57 patients 100% received a 1<sup>st</sup>-line therapy, 58% a 2<sup>nd</sup>-line therapy, 26% a 3<sup>rd</sup>-line, 9% a 4<sup>th</sup>-line therapy and 2% a 5<sup>th</sup> line therapy. Because patients often received more than one targeted therapy the evaluation was made on the basis of so called therapy units. The 57 patients received in total 67 therapy units in normal dosage and 43 therapy units in reduced (= dose escalating) dosage, which was compared during the further evaluation. In 58% of the cases with initial normal dosage, the dose had to be reduced because of toxicity. Furthermore it could be shown that toxicity lead to discontinuation of treatment in 25.4% of the patients who were administered normal dosage whereas only in 20.9% in the group of reduced dosage, but the difference was not statistically significant ( $p=0.593$ ). The duration of treatment was about 32.9 weeks

as well in the reduced as in the normal dosage scheme group (not significant,  $p=0.980$ ). Median overall survival was 32 months in both groups. A comparative analysis of the overall survival is not possible as patients often received both, a normal dosage in one therapy line and a reduced dose in another line. In summary a therapy with reduced dosage escalated to normal dosage does not show a reduced oncological effectivity related to the duration of therapy. Rather it seems that the use of targeted therapy with reduced launching dosage leads to a reduction of toxicity related therapy interruption, even if statistical significance therefore was not reached. Further studies are needed including a higher number of patients in order to finally assess the efficacy of the reduced launching dose in patients treated with targeted therapy.

## 2. Einleitung

### Nierenzellkarzinom

#### 2.1. Epidemiologie, Inzidenz und Einteilung

Im Jahr 2008 erkrankten 14 500 Menschen in Deutschland an Nierenkrebs. Dabei liegt die Wahrscheinlichkeit, neu an einem Nierenzellkarzinom (NZK) zu erkranken für Männer bei 9,7 pro 100 000 und für Frauen bei 4,4 pro 100 000. Männer erkranken damit etwa doppelt so häufig wie Frauen (Chow, Dong et al. 2010; Robert-Koch-Institut and e.V. 2012). Im internationalen Vergleich variiert die Inzidenz des NZK zwischen 2,9 und 15,2 pro 100 000 und zeigt darüber hinaus ein deutliches Nord-Süd-Gefälle. Die höchsten Inzidenzraten liegen in Nord Amerika und Europa, wohingegen die Inzidenz in Afrika, Südamerika und Asien geringer ist (Parkin, Pisani et al. 1999; Chow, Dong et al. 2010), siehe **Tabelle 1**.

International kidney cancer incidence rates per 100,000, age-standardized to World population, by cancer subtype and gender, Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX, 1998-2002<sup>§</sup>

Region/Country/Race/Ethnic	Renal Parenchyma <sup>†</sup>			Renal Pelvis <sup>‡</sup>		
	Incidence Rates		M/F Rate Ratio	Incidence Rates		M/F Rate Ratio
	Male	Female		Male	Female	
<b>Europe</b>						
Serbia	2.9	1.5	1.9	0.8	0.6	1.3
Italy, Salerno	3.6	1.6	2.3	0.8	0.2	4.0
Croatia	3.9	1.7	2.3	0.3	0.2	1.5
Spain, Zaragoza	4.7	2.3	2.0	0.7	0.1	7.0
Sweden	6.0	3.6	1.7	0.7	0.4	1.8
The Netherlands, Eindhoven	6.0	3.3	1.8	0.7	0.4	1.8
UK, England, Northern and Yorkshire	6.6	3.4	1.9	0.8	0.4	2.0
Italy, North East	9.0	3.9	2.3	0.7	0.3	2.3
Slovak Republic	9.1	4.4	2.1	0.7	0.5	1.4
<b>Germany, Munich</b>	<b>9.7</b>	<b>4.4</b>	<b>2.2</b>	<b>0.7</b>	<b>0.5</b>	<b>1.4</b>
Czech Republic	15.3	7.2	2.1	1.0	0.6	1.7

\* Curado, M.P., et al. (eds.) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC (2007). Registries were selected if cancer was reportable by legislation or administrative order, >70% of cases with microscopic confirmation, and relatively low percentages of cases treated outside registration area and non-residents treated inside registration area.

<sup>†</sup>Includes all adenocarcinomas occurring in kidney and renal pelvis, based on IARC classification.

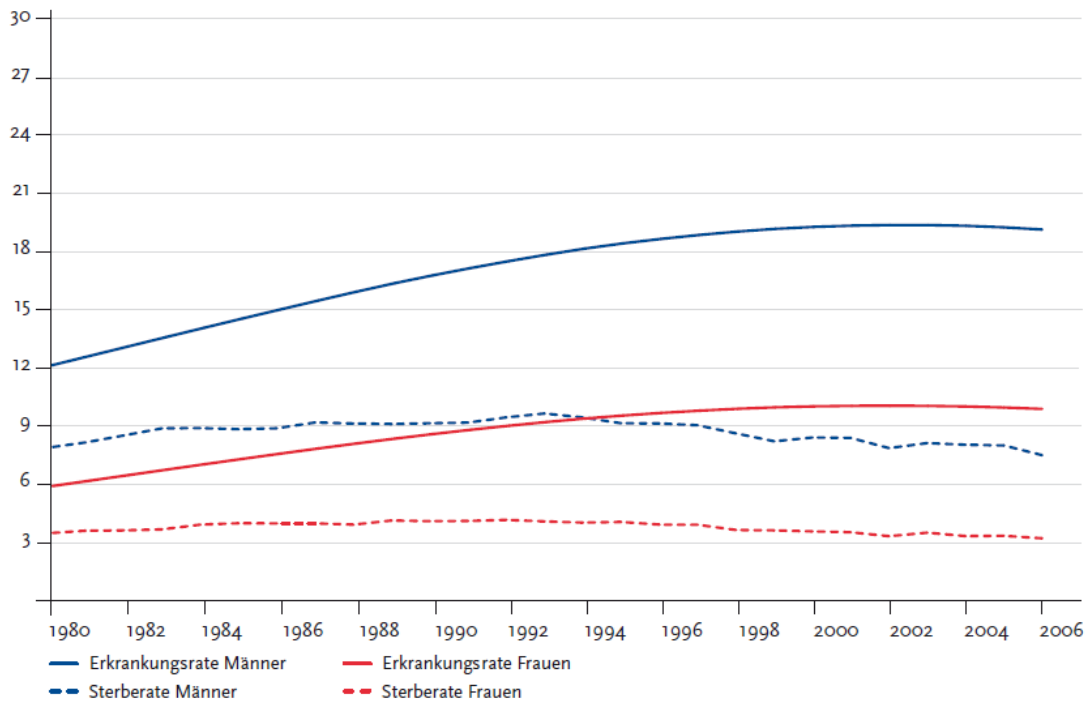
<sup>‡</sup>Includes transitional cell carcinoma and squamous cell carcinoma occurring in kidney and renal pelvis.

<sup>§</sup>Year of diagnosis 1996-2000

**Tabelle 1:** Auszug aus "International Kidney Cancer Incidence Rates per 100 000" (Chow, Dong et al. 2010)

Zurückblickend war die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in Deutschland bis Mitte der 90er Jahre steigend, seitdem ist die Tendenz eher gleichbleibend. Die altersstandardisierte Sterberate hingegen zeigt sowohl für Männer als auch für Frauen eine leicht fallende Tendenz (Robert-Koch-Institut and e.V. 2012), siehe **Abbildung 1**.

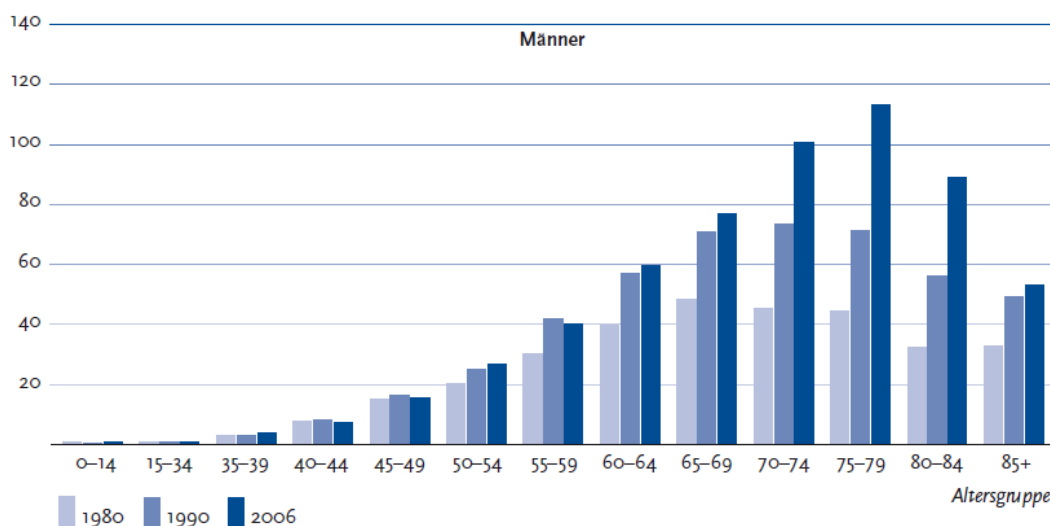
Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980–2006, ICD-10 C64–66, C68  
Fälle pro 100.000 (Europastandard)

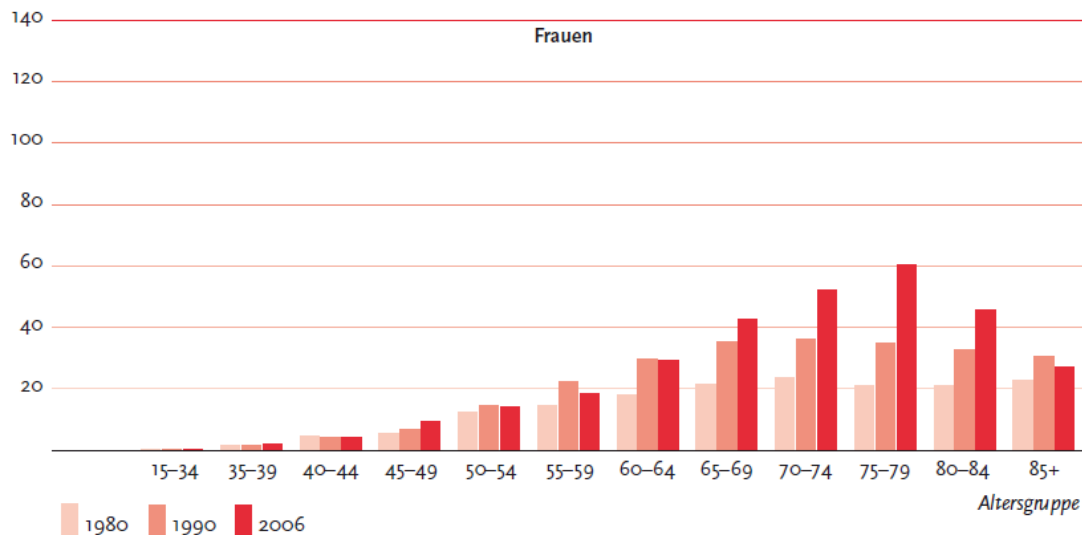


**Abbildung 1:** Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate bei NZK in Deutschland (Robert-Koch-Institut and e.V. 2010)

Mit steigendem Lebensalter, steigt auch die Wahrscheinlichkeit an einem NZK zu erkranken. Wie man in **Abbildung 2** sehen kann, liegt der Erkrankungsgipfel zwischen 60 und 69 bzw. 70 und 79 Jahren (Sun, Abdollah et al. 2011). Während in den 80er Jahren die 5-Jahres-Überlebensrate noch bei 50% lag, liegt sie aktuell für Männer bei 65%, für Frauen bei 67% (Robert-Koch-Institut and e.V. 2010; Robert-Koch-Institut and e.V. 2012).

Altersspezifische Erkrankungsrate in Deutschland nach Geschlecht, für 1980, 1990 und 2006, ICD-10 C64–66, C68  
pro 100.000





**Abbildung 2:** Altersspezifische Erkrankungsrate beim NZK in Deutschland (Robert-Koch-Institut and e.V. 2010)

Maligne Nierentumore gehen entweder vom Nierenparenchym oder vom Nierenbeckenurothel aus (Chow, Dong et al. 2010). Mit 90%-95% macht das Nierenzellkarzinom (NZK), das vom Nierenparenchym ausgeht, den größten Anteil an bösartigen Nierenerkrankungen beim Erwachsenen aus. Es nimmt dabei Platz drei der urologischen Tumore nach Neubildungen an Prostata und Blase ein (Jemal, Siegel et al. 2010; Robert-Koch-Institut and e.V. 2012).

Histologisch stellt das NZK eine heterogene Tumorentität mit mehreren Subtypen dar. Hierbei dominiert das klarzellige Nierenzellkarzinom (80-90%) mit der schlechtesten Prognose, gefolgt vom papillären, basophilen Typ I und eosinophilen Typ II (10-15%). Verglichen zum basophilen papillären Typ, hat der eosinophile papilläre Typ die schlechtere Diagnose. Sowohl klarzellige als auch papilläre NZK haben ihren Ursprung im proximalen Tubulusepithel. Des Weiteren gibt es noch den sogenannten chromophoben Typ (4-5%), der vom Sammelrohr ausgeht. Noch seltener tritt das sog. Ductus-Bellini-Karzinom oder Sammelrohrkarzinom auf (ca. 1%), das eine sehr schlechte Prognose hat (Delahunt, Eble et al. 2001; Cohen and McGovern 2005; Ljungberg, Cowan et al. 2010) .

## 2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des NZK ist noch nicht vollständig geklärt. Als nachgewiesene Risikofaktoren für ein NZK gelten jedoch aktives und passives Rauchen, Übergewicht und Hypertonie (Chow, Dong et al. 2010; Robert-Koch-Institut and e.V. 2012). Verglichen mit Nichtrauchern steigt das Risiko bei Männern um 50% und bei Frauen um 20% (Hunt, van der Hel et al.

2005). Sowohl beim Rauchen, als auch bei der Hypertonie scheint die Quantität ausschlaggebend zu sein (Ljungberg, Cowan et al. 2010).

Starkes Übergewicht spielt eine Rolle bei 40% der Fälle eines Nierenzellkarzinoms in den Vereinigten Staaten und über 30% in Europa, wobei dieser Zusammenhang vor allem bei Frauen zu bestehen scheint (Calle and Kaaks 2004; Robert-Koch-Institut and e.V. 2012) . Darüber hinaus gilt die chronische Niereninsuffizienz unabhängig von ihrer Ätiologie als Risikofaktor. Auch Nierenschäden, die durch phenacetinhaltige Schmerzmittel entstanden sind, werden als NZK verursachend angesehen. Diese Schmerzmittel dürfen heutzutage u.a. aus diesem Grund jedoch in Deutschland nicht mehr verschrieben werden. (Robert-Koch-Institut and e.V. 2010). Eine an Früchten und Gemüse reiche Ernährung scheint hingegen einen protektiven Effekt zu haben (Lee, Mannisto et al. 2009).

Bei der Entstehung des NZK wird auch eine hereditäre Komponente diskutiert, da das Risiko bei Verwandten ersten Grades von betroffenen Patienten etwa doppelt so hoch ist wie normal. Am Häufigsten kommt es im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms (VHL-Syndrom) zu Neubildungen der Niere, hier v.a. des klarzelligen NZK (Ljungberg, Campbell et al. 2011). Das VHL-Syndrom kommt bei etwa 1 von 36 000 Geburten vor und wird autosomal-dominant vererbt. Hierbei kommt es auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (3p25-26) zu einer Mutation des VHL-Gens, das normalerweise für ein Tumorsuppressor-Protein codiert. Bei der Vererbung wird für gewöhnlich nur ein defektes Allel an den Patienten weitergegeben („one hit“), wodurch anfangs noch keine Tumore auftreten. Erst beim Ausfall des zweiten Allels („second shot“) durch Mutation oder Deletion im Laufe des Lebens kommt es zu zahlreichen malignen und benignen Tumoren, sowie zystischen Veränderungen von Nieren, Nebennieren, ZNS und anderen Organen. Der Verdacht auf ein solches Neoplasie-Syndrom sollte v.a. bei einem frühen Krankheitsbeginn bzw. multifokalem oder bilateralem Auftreten abgeklärt werden (Lonser, Glenn et al. 2003; Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006; Ljungberg, Campbell et al. 2011). Im Verlauf der letzten Jahre hat sich darüber hinaus gezeigt, dass ein Ausfall des VHL-Gens auch beim sporadischen, unilateralen NZK vorkommt (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006). Weitere genetische Syndrome sind das hereditäre papilläre NZK, auch hereditary papillary renal cell carcinoma (HPRCC) genannt oder das Birt-Hogg-Dubbe-Syndrom, das ein chromophobes NZK verursachen kann (Ljungberg, Cowan et al. 2010).

### 2.3. Klinik, Diagnostik und TNM-Staging

Das NZK verursacht in frühen Krankheitsstadien keine spezifischen Symptome oder Frühwarnzeichen. Häufig wird es zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen entdeckt (Cohen and McGovern 2005; Koul, Huh et al. 2011). Die sog. „klinische Trias“, bestehend aus schmerzloser Makrohämaturie, Flankenschmerz und tastbarer abdomineller Raumforderung spielt bei der Entdeckung des NZK heutzutage eine untergeordnete Rolle, da sie nur noch bei etwa 6-10% der Patienten auftritt (Motzer, Bander et al. 1996; Warren and McFarlane 2005). Auch die bei vielen malignen Prozessen häufig imponierende Symptomatik aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust oder paraneoplastischen Syndromen wie Hyperkalzämie und Polyzythämie zeigen sich beim NZK erst im späteren Krankheitsverlauf (Cohen and McGovern 2005; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Bedingt durch diese fehlenden Frühwarnzeichen haben 25-30% der Patienten mit NZK bereits bei der Erstdiagnose Metastasen. Das NZK metastasiert vorwiegend in Lunge (50-60%), Knochen (30-40%) und ZNS (5%), darüber hinaus auch in Leber, Weichteile (Lymphknoten, Muskeln) und Haut (Motzer, Bander et al. 1996; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Eine wichtige Rolle bei der Prognose spielen folgende Laborparameter: Serum-Kreatinin, C reaktives Protein (CRP), glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Hämoglobin (Hb), Erythrozyten Sedimentationsrate, Laktatdehydrogenase (LDH), korrigiertes Serum-Kalzium sowie die Alkalische Phosphatase (Ljungberg, Cowan et al. 2010).

Zur Früherkennung werden vor allem bildgebende Verfahren wie Ultraschalldiagnostik oder Computertomographie-(CT)-Untersuchungen genutzt (Warren and McFarlane 2005; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Die Ausdehnung des Tumors bzw. das Tumor-Staging mittels TNM-System (siehe **Tabelle 2**, (UICC 2009)) und die Beurteilung der eventuell bereits erfolgten Metastasierung sowie der kontralateralen Niere erfolgt v.a. durch CT-Abdomen- bzw. -Thorax-Untersuchungen. Wichtig ist auch die Abgrenzung einer benignen zystischen Läsion zur malignen Raumforderung. Magnetresonanztomographie-(MRT)-Untersuchungen kommen vorwiegend bei Patienten mit Kontrastmittelallergien oder Schwangeren zum Einsatz. Auch die Beurteilung eines eventuell bestehenden Vena Cava Thrombus eines sogenannten „Tumorzapfens“ erfolgt mittels MRT (Warren and McFarlane 2005).

T1	Tumor begrenzt auf die Niere und $\leq 7$ cm
T1a	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung



T2	Tumor auf die Niere begrenzt und >7cm
T2a	Tumor begrenzt auf die Niere und 7-10 cm
T2b	Tumor begrenzt auf die Niere aber >10 cm
T3	Tumor infiltriert das umliegende Gewebe nicht über die Gerota-Faszie
T3a	Tumor infiltriert die Nebenniere oder das perirenale Gewebe
T3b	Tumor infiltriert die Nierenvene oder die Vena cava inferior bis unterhalb d. Zwerchfells
T3c	Tumor infiltriert die Vena cava inferior oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in einem Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 2:** Tumorstadien des Nierenzellkarzinoms nach TNM-Klassifikation (UICC 2009)

## 2.4. Prognose

Es gibt mehrere Faktoren, die bei der Beurteilung bzw. Klassifikation des Nierenzellkarzinoms eine Rolle spielen. Die anatomischen Aspekte werden im Rahmen des Stagings durch die TNM-Klassifikation berücksichtigt, s.o. (UICC 2009). Das histo-pathologische Grading orientiert sich am Subtyp des NZK, an Tumornekrose-Anteilen, mikrovaskulären Einbrüchen, sarkomatoider Differenzierung und der Beurteilung von Form und Größe des Nukleus im Rahmen der Fuhrman-Kriterien (Fuhrman, Lasky et al. 1982; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Darüber hinaus stehen für die Risikostratifikation und Definition des Therapieziels des NZK zwei Prognose-Scores zur Verfügung. Zum einen die Motzer-Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) und zum anderen die Mekhail-Kriterien (Motzer, Bacik et al. 2004; Mekhail, Abou-Jawde et al. 2005). Dabei gilt es zu beachten, dass Motzer et al. zwei verschiedene Prognose-Scores geschaffen haben: Einmal die 2002-Kriterien für Patienten, die erstmalig eine Therapie (=1st-Line) erhalten und einmal die 2004-Kriterien für Patienten, die bereits zuvor behandelt wurden (=2nd-Line) (Motzer, Bacik et al. 2002; Motzer, Bacik et al. 2004). Bei den Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC werden fünf Risikofaktoren vor Einleitung einer Therapie berücksichtigt und bei Erfüllen durch den Patienten mit jeweils einem Punkt gewertet. Dazu gehören ein niedriger Karnofsky-Index, ein hoher Laktatdehydrogenase-Spiegel, ein niedriger Hämoglobinspiegel, eine erhöhte korrigierte Serum-Calcium Konzentration sowie weniger als ein Jahr von der Erstdiagnose zur

Therapie (Karnofsky and Burchenal 1949; Motzer, Bacik et al. 2002), siehe **Tabelle 3**. Für die Motzer-Kriterien 2004, werden lediglich die drei Risikofaktoren niedriger Karnofsky-Index, niedriger Hämoglobinwert und erhöhte korrigierte Serum-Calcium Konzentration verwendet (Motzer, Bacik et al. 2004).

Kriterien	Geltungsbereich	Werte
Niedriger Karnofsky-Index*	<80%	
Hohe Laktatdehydrogenase-Spiegel	LDH > 1,5fache der Norm	> 262U/l
Niedriger Hämoglobin-Serum-Spiegel	Hb < unterem Grenzbereich	< 12g/dl
Hohe korrigierte Serum-Calcium Konzentration	>10mg/dl	>2,6mmol/l
Zeit von der Erstdiagnose (ED) des NZK bis zur Therapie mit IFN $\alpha$	< 1 Jahr	

\*Karnofsky-Index = Skala, die die Lebensqualität beurteilen soll und sich dabei auf die symptombezogene Aktivitätseinschränkung, Selbstversorgung und Selbstbestimmung eines Patienten mit malignem Tumor bezieht. 100% bedeutet dabei keinerlei Einschränkung, 0% den Tod (Karnofsky and Burchenal 1949).

**Tabelle 3:** Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002)

Je nach Punktwert der Motzer-Kriterien des MSKCC werden die Patienten dann einer Prognosegruppe mit entsprechender Mittlerer Überlebenszeit (MÜZ) zugeordnet, siehe **Tabelle 4 und 5**.

Risikofaktoren	Punkte	Prognose	MÜZ	1 JÜ*	3 JÜ*
Keine RF	0	gut	29,6 Monate	83 %	45 %
1-2 RF	1-2	mittel	13,8 Monate	58%	17%
3-5 RF	3-5	schlecht	4,9 Monate	20%	2%

\*1 JÜ = 1 Jahresüberleben, 3 JÜ = 3 Jahresüberleben

**Tabelle 4:** Prognosegruppen nach Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002)

Risikofaktoren	Punkte	Prognose	MÜZ
Keine RF	0	gut	22,1 Monate
1 RF	1	mittel	11,9 Monate
2-3 RF	2-3	schlecht	5,4 Monate

**Tabelle 5:** Prognosegruppen nach Motzer-Kriterien 2004 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2004)

Da auch die Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt ausschlaggebend für die Prognose und das Therapieziel ist, wurden im Rahmen der Mekhail-Kriterien Metastasen in  $\geq 2$  Organen als zusätzlicher signifikanter Prognosefaktor charakterisiert und zu den bereits bestehenden Motzer-Faktoren hinzugerechnet. Auch hier wird der Patient anhand des

erreichten Punktescores einer Prognosegruppe mit entsprechender MÜZ zugeordnet (Mekhail, Abou-Jawde et al. 2005), siehe **Tabelle 6**.

Risikofaktoren	Punkte	Prognose	MÜZ
0-1 RF	0-1	gut	26 Monate
2 RF	2	mittel	14 Monate
>2	>2	schlecht	7 Monate

**Tabelle 6:** Prognosegruppen nach Mekhail-Kriterien (Mekhail, Abou-Jawde et al. 2005)

Im klinischen Alltag haben sich allerdings die Prognosegruppen nach den Motzer-Kriterien des MSKCC durchgesetzt (Motzer, Bacik et al. 2002; Motzer, Bacik et al. 2004).

## 2.5. Therapie

Die passende Therapie wird anhand der Tumorgröße und -ausbreitung, Komorbiditäten und Nierenfunktion des Patienten, sowie entsprechend der Prognose nach den Motzer-Kriterien des MSKCC bestimmt (Motzer, Bacik et al. 2002; Motzer, Bacik et al. 2004; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Die einzige kurative Option beim nicht metastasierten NZK stellt die radikale bzw. partielle Nephrektomie dar. Zum Zeitpunkt der Diagnose hat das NZK jedoch häufig schon metastasiert und somit erfolgt die Operation in den meisten Fällen palliativ. Oft ist eine zusätzliche, systemische Therapie notwendig (Ljungberg, Cowan et al. 2010; Ljungberg B. 2013).

### 2.5.1. Operative Therapie

Die Operation kann offen oder laparoskopisch z.B. mittels Da-Vinci®-Roboter erfolgen (Ljungberg, Cowan et al. 2010). Die Urologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) in Homburg etablierte bereits 2006 als eine der ersten Kliniken Deutschlands diese Operationstechnik. Sofern möglich, wird versucht organerhaltend zu operieren. Absolut indiziert ist die Nieren-Teilresektion im Falle einer anatomischen oder funktionellen Einzelniere (Lonser, Glenn et al. 2003; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Im Rahmen einer Tumornephrektomie sollte auf keinen Fall routinemäßig eine Adrenaektomie erfolgen, sondern ausschließlich dann, wenn radiologisch oder intraoperativ eindeutige Hinweise auf einen tumorösen Befall vorliegen (Lane, Tiong et al. 2009; Ljungberg B. 2013).

### **2.5.2. Strahlentherapie**

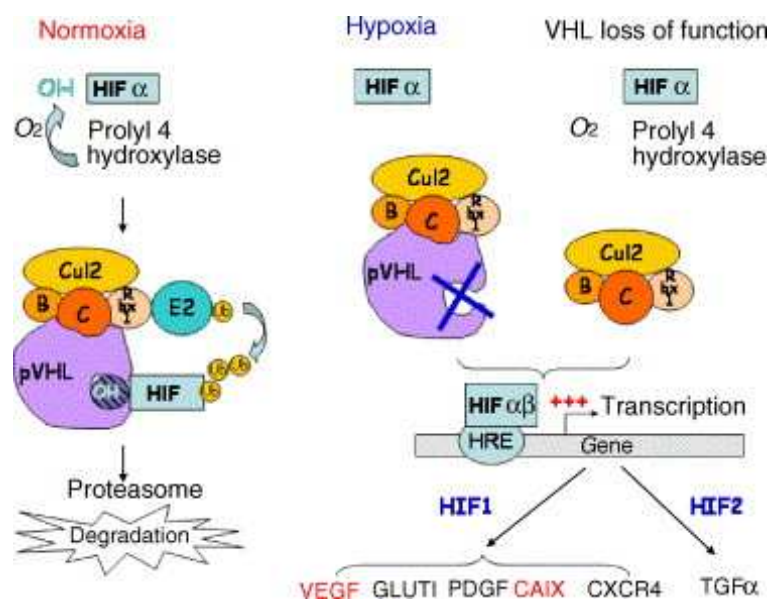
Das NZK selbst zeigt eine nur sehr geringe Sensibilität auf Strahlentherapie. Aus diesem Grund ist eine Strahlen- oder Radiotherapie lediglich bei Knochen- bzw. Gehirnetastasen indiziert, die auf eine systemische Therapie nicht ansprechen (Ljungberg, Cowan et al. 2010).

### **2.5.3. Medikamentöse Therapie**

NZK zeigen auf herkömmliche Chemotherapien nur eine geringe Sensibilität. Häufig exprimieren sie sogar das sogenannte Multi-Drug-Resistance-Protein, welches für die primäre Resistenz verantwortlich zu sein scheint. Im Gegensatz dazu stellte die Immuntherapie mit Cytokinen einen vielversprechenden systemischen Therapieansatz dar und so galt lange Zeit die Behandlung mit Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), ggf. auch mit Interleukin-2 und 5-FU als Standard. Gute Erfolge erzielte sie v.a. bei Patienten, die ein NZK mit guter Prognose nach Motzer-Kriterien des MSKCC hatten bzw. lediglich pulmonale Metastasen aufwiesen (Motzer, Bacik et al. 2002; Motzer, Bacik et al. 2004; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Auch Interleukin-2 (IL-2) als Bolus wurde für die systemische Therapie des NZK eingesetzt. Allerdings war die Toxizität höher als bei IFN- $\alpha$  und die Überlebensrate konnte nicht signifikant gesteigert werden (Coppin, Porzolt et al. 2005; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Parallel dazu hat es in den letzten Jahren große Fortschritte in der Molekularbiologie gegeben, die zu einem besseren Verständnis der biologischen Grundlagen des NZK führten. Das ermöglichte die Entwicklung von sog. Targeted Therapien, die auf molekularer Ebene viel gezielter eingesetzt werden können und somit einen vielversprechenden Ansatzpunkt bieten (Athar and Gentile 2008; Ljungberg, Cowan et al. 2010). Aus diesem Grund erhielten die IFN- $\alpha$ - bzw. IL-2-Monotherapie bereits in den EAU Guidelines 2010 lediglich eine Grad C Empfehlung und das auch nur in ausgewählten Fällen von Patienten mit klarzelligem NZK und guter Prognose (Ljungberg, Cowan et al. 2010). Eine Grad A Empfehlung hingegen wird für die sog. Targeted Therapie ausgesprochen, da diese, u.a. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Temsirolimus, Everolimus und Axitinib (s.u.), das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern. Ein Gesamtüberlebensvorteil konnte jedoch für keine der Therapie gezeigt werden (Motzer, Hutson et al. 2009; Ljungberg, Cowan et al. 2010; Ljungberg B. 2013).

### 2.5.3.1. Molekulare Mechanismen

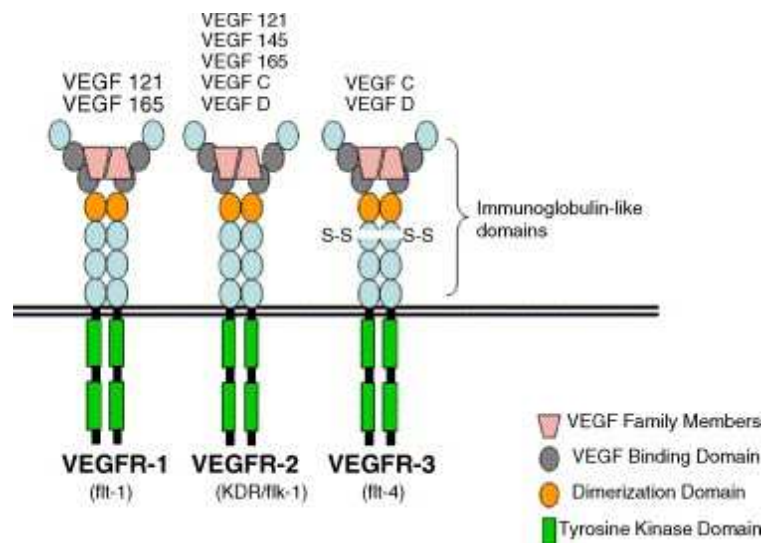
Auf molekularer Ebene hat sich unter anderem gezeigt, dass ein Ausfall des Von-Hippel-Lindau (VHL) Gens nicht nur beim seltenen VHL-Syndrom vorkommt, sondern auch bis zu 80% beim sporadischen klarzelligen NZK (Motzer, Hutson et al. 2007). Das VHL-Protein stimuliert zusammen mit weiteren Faktoren den Ubiquitin-Ligase-abhängigen Abbau anderer Proteine wie z.B. des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF) (Lonser, Glenn et al. 2003; Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006; Motzer, Hutson et al. 2007). Normalerweise wird dieser bei Hypoxie exprimiert, um durch Stimulation der Gefäßendothelzellen zur Angiogenese eine bessere Blutversorgung des unterversorgten Areals sicher zu stellen. Bei der Tumorgnese kommt es durch den mutationsbedingten Ausfall des VHL-Proteins zu einer Anreicherung von HIF. Das wiederum führt zu einer vermehrten Bildung von vascular endothelial growth factor (VEGF) sowie platelet-derived growth factor (PDGF). Darüber hinaus kommt es auch zu einer Überexpression von transforming growth factor  $\alpha$  (TGF  $\alpha$ ), der v.a. auf renale Epithelzellen mitogen wirkt (Lonser, Glenn et al. 2003; Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006; Athar and Gentile 2008; Ljungberg, Cowan et al. 2010), siehe **Abbildung 3**.



**Abbildung 3:** VHL/HIF pathway and target genes (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006)

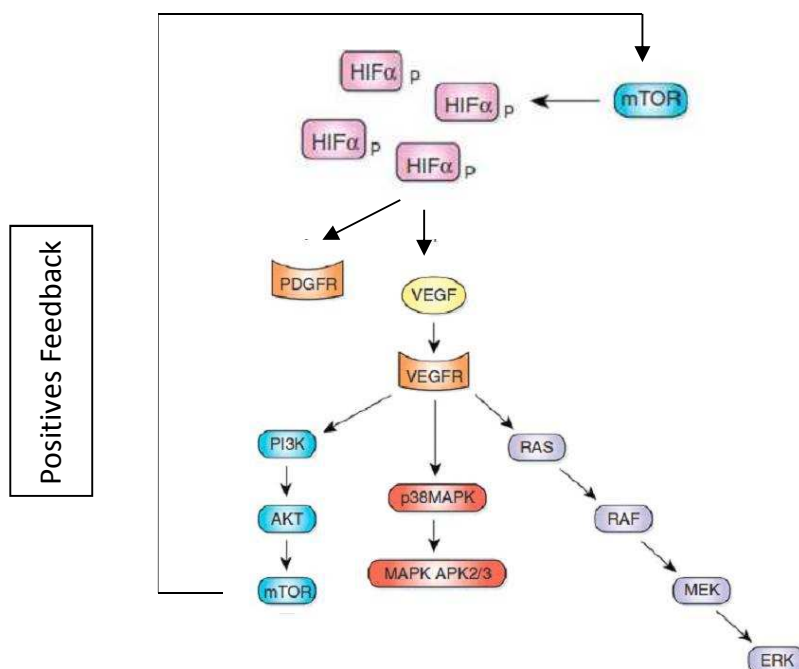
Zur Familie der VEGF gehören mehrere Proteine, die blut- und lymphgefäßbildend wirken und durch Neoangiogenese (VEGF-A) eine wichtige Rolle sowohl für das Tumorwachstum, als auch für die Metastasierung (VEGF-C/-D) des Nierenzellkarzinoms spielen. Die intrazelluläre Signalweitergabe der drei spezifischen VEGF-Rezeptor-Haupttypen (VEGFR 1 = Flt-1,

VEGFR 2 = KDR, VEGFR 3 = FLT-4) erfolgt mittels Tyrosinkinase-Kaskade, genauso wie beim PDGF-Rezeptor (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006) , siehe **Abbildung 4**.



**Abbildung 4:** Homodimerisierte VEGF-Rezeptoren und ihre entsprechenden Liganden (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006)

Diese Kinasen aktivieren ihrerseits weitere Signalwege, u.a. den Raf/MEK/ERK-, den Raf/Ras/MAPK- und den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg. Das dabei entstehende Enzym mTOR (mammalian target of Rapamycin) reguliert dann wiederum die Expression von HIF und es kommt durch positives Feedback zu einem Circulus Vitiosus (Hudson, Liu et al. 2002; Clark 2009) siehe **Abbildung 5**.



**Abbildung 5:** Stimulierung des PI3K/AKT/mTOR- bzw. Raf/Ras/MAPK-Pathway (Clark 2009)

Außerdem fungiert mTOR im Körper als Serin/Threonin-Kinase, die maßgeblich den PI3K (phosphatidyl-inositol-3-kinase)-AKT-mTOR Signalweg beeinflusst, der wiederum über andere Signalwege den Zellzyklus und damit das Zellwachstum beeinflusst. D.h. eine vermehrte Aktivierung dieses Signalwegs bewirkt auch ein vermehrtes Zellwachstum (Gera, Mellinshoff et al. 2004; Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006). Daneben bewirkt eine Überaktivierung der Raf/MEK/ERK-Signalkaskade, dass die Serin-/Threonin-Kinase-Raf-1 zu viele Signale für die Zellproliferation sendet und dadurch die natürlichen Apoptosefunktionen verhindert werden, was wiederum zu einem verlängerten Zellüberleben und damit Unterstützung des Tumorwachstums führt (Oka, Chatani et al. 1995; Hudson, Liu et al. 2002). Auf dieser Erkenntnis basierend wurden anti-angiogenetische bzw. Targeted Therapien hergestellt (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006).

### **2.5.3.2. Sunitinib (SU11248; ATC-Code L01XE04; Sutent®)**

Sunitinib ist ein Multikinase-Inhibitor bzw. genauer gesagt ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der oral verabreicht wird. Er inhibiert intrazellulär die Kinasen der PDGF- $\alpha$ -/ $\beta$ - und VEGF 1-3-Rezeptoren, die beim NZK überexprimiert werden, sowie die Kinasen der KIT-Rezeptoren, die v.a. beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST) in zu hoher Konzentration vorliegen. Damit wirkt er v.a. der tumorösen Neoangiogenese entgegen (Patard, Rioux-Leclercq et al. 2006; Fricke 2008). In einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase 3 Doppelblind-Studie mit 750 Patienten, die alle an einem metastasierten, klarzelligen NZK erkrankt waren, wurden 50mg Sunitinib und 9 MioIU IFN- $\alpha$  hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) verglichen. Die Patienten hatten im Vorfeld keine systemische Therapie erhalten. Während der Studie zeigte sich Sunitinib mit 11,8 Monaten (47,3 Wochen) PFÜ signifikant überlegen, verglichen mit 5,5 Monaten (22,0 Wochen) unter IFN- $\alpha$  ( $p < 0,000001$ ). Die mediane Therapiedauer betrug 6 Monate in der Sunitinib-Gruppe vs. 4 Monate in der IFN- $\alpha$ -Gruppe. Auch die Ansprechrate war mit 31% zu 6% bei Sunitinib deutlich besser (Motzer, Hutson et al. 2007). Das Gesamtüberleben unter Sunitinib lag in der Zulassungsstudie bei 26,4 Monaten im Vergleich zu 21,8 Monaten unter IFN- $\alpha$  ( $p = 0,051$ ) (Motzer, Hutson et al. 2009). Die Therapie erfolgte im sogenannten 4/2 Schema, d.h. Sunitinib wurde über 4 Wochen täglich verabreicht, dann erfolgte eine zweiwöchige Einnahme Pause (Motzer, Hutson et al. 2007; Fricke 2008). Hierbei traten unter Sunitinib häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Vergleich zu IFN- $\alpha$  auf, v.a. zu Therapiebeginn. Dazu zählten in erster Linie gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe

(5%) und Erbrechen (4%), jedoch auch Hypertension (8%) und das Hand-Fuß-Syndrom (5%), bei dem es zu schmerzhaften, erythematösen Hautveränderungen bis hin zur Blasenbildung kommt. Darüber hinaus kann es zu Stomatitis, Dysgeusie, Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie kommen (Motzer, Hutson et al. 2007; Fricke 2008). Im Rahmen dieser UAW musste in der Sunitinib-Gruppe bei 32% der Patienten die Dosis reduziert werden und bei 38% kam es sogar zu einer vorübergehenden Therapiepause. Die meisten durch Sunitinib hervorgerufenen UAW ließen sich jedoch durch Dosisreduktion auf 37,5mg bzw. 25mg oder vorübergehendes Pausieren der Gabe verbessern (Motzer, Hutson et al. 2007). Das ist ein wichtiger Aspekt der Targeted Therapie, da sich die Lebensqualität (LQ) der Patienten bei vermehrter Belastung durch UAW verringert. In Studien zur LQ der Patienten unter Sunitinib wurde zwar insgesamt eine im Vergleich zur IFN- $\alpha$  Therapie signifikant höhere LQ gemessen, jedoch zeigten sich v.a. zu Beginn der Therapie niedrige Werte, die sich u.a. auf die v.a. anfänglich vermehrten UAW zurückführen lassen (Motzer, Hutson et al. 2007; Cella, Li et al. 2008; Cella, Michaelson et al. 2010). Laut EAU Guidelines für NZK gilt Sunitinib als First-Line-Therapie beim metastasierten NZK mit guter bzw. mittlerer Prognose nach den Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002; Fricke 2008; Ljungberg B. 2013).

### **2.5.3.3. Sorafenib (ATC-Code L01XE05; Nexavar®)**

Auch Sorafenib ist ein oral zu verabreichender Multi-Kinase-Inhibitor. Allerdings blockiert Sorafenib neben den intrazellulären Anteilen der Kinasen der VEGF 1-3- und PDGF- $\beta$ -Rezeptoren auch die Serin-/Threonin-Kinase-RAF1. Dadurch stört es das Wachstum der Tumorzellen sowohl durch Hemmung der Neoangiogenese als auch durch Unterbrechung der Wachstums-Signalkaskade (Hudson, Liu et al. 2002; Fricke 2008). In einer internationalen, randomisierten Phase 3 Doppelblind-Studie (NCT00073307) wurde bei 903 Patienten, die alle ein klarzelliges NZK aufwiesen die Behandlung von Sorafenib mit Placebo-Gabe hinsichtlich des PFÜ sowie des Gesamtüberlebens verglichen. Die Patienten hatten auf eine vorausgehende Immuntherapie mit Cytokinen nicht ausreichend angesprochen und waren zum Großteil nephrektomiert. Während der Studie zeigte sich die Sorafenib-Gruppe mit 5,5 Monaten (23,9 Wochen) PFÜ der Placebo-Gruppe mit 2,8 Monaten (12 Wochen) signifikant überlegen. Das Gesamtüberleben in der Zulassungsstudie wurde im Median mit 19,3 Monaten angegeben (Escudier, Eisen et al. 2007). Über 200 Patienten wechselten nach erwiesener Progression von der Placebo- in die Verum-Gruppe (Escudier, Eisen et al. 2007).



Die Patienten der Verum-Gruppe erhielten eine Tagesgesamtdosis von 800mg Sorafenib in Form von zweimal 400mg täglich, was der normalen Dosierung entspricht. Die Mehrfachgabe zeigte sich dabei der einzelnen Gabe durch gesteigerte Akkumulation überlegen (Escudier, Eisen et al. 2007; Fricke 2008). Die häufigsten UAW unter Sorafenib in dieser Studie waren Diarrhoen (43%), Hautausschläge (40%), Fatigue (37%), Hand-Fuß-Syndrom (30%) sowie Alopezie (27%). Bei 13% der Patienten in der Verum-Gruppe war eine Dosisreduktion auf 400mg aufgrund von UAW notwendig, bei 21% sogar eine Therapiepause von ca. 7 Tagen. Die meisten durch Sorafenib hervorgerufenen UAW ließen sich jedoch durch Dosisreduktion oder vorübergehende Pausierung der Gabe verbessern (Escudier, Eisen et al. 2007). Bezüglich der Lebensqualität zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Bukowski, Cella et al. 2007; Escudier, Eisen et al. 2007). Im direkten Vergleich mit IFN- $\alpha$  zeigte sich Sorafenib hinsichtlich des PFÜ in einer Phase 2 Studie nicht überlegen (Escudier, Szczylik et al. 2009). Laut EAU Guidelines für NZK gilt Sorafenib als Second-Line-Therapie beim metastasierten NZK nach vorangegangener Tyrosinkinase-Inhibitor- oder Zytokin-Therapie (Escudier, Eisen et al. 2007; Fricke 2008; Ljungberg B. 2013).

#### **2.5.3.4. Everolimus (RAD-001; ATC-Code L01XE10; Afinitor®)**

Everolimus war der erste orale mTOR-Inhibitor in der Behandlung des NZK. Er hemmt die Schlüsselwirkung der mTOR-Kinase in der Regulation des Zellzyklus und unterbindet somit das Zellwachstum. Das geschieht durch Komplexbildung von Everolimus mit dem FK506-binding Protein 12 (FKBP-12), einem intrazellulären Protein (Fingar, Richardson et al. 2004; Motzer, Escudier et al. 2008; Yuan, Kay et al. 2009). In einer internationalen, randomisierten Phase 3 Doppelblind-Studie (RECORD-1) wurden 410 Patienten mit metastasiertem, klarzelligem NZK hinsichtlich ihres PFÜ unter täglicher Gabe von 10 mg Everolimus vs. Placebo verglichen. Die Patienten waren unter vorhergehenden VEGF-Rezeptor Targeted Therapien mit Sunitinib bzw. Sorafenib sowie Immuntherapien progredient gewesen. Es wurden Patienten aller 3 Prognosegruppen nach den Motzer-Kriterien 2004 des MSKCC in die Studie eingeschlossenen, 95% waren bereits nephrektomiert (Motzer, Bacik et al. 2004; Motzer, Escudier et al. 2008). Während der Studie zeigte sich die Everolimus-Gruppe mit 4 Monaten PFÜ der Placebo-Gruppe mit 1,9 Monaten signifikant überlegen (Motzer, Escudier et al. 2008). Unter Everolimus kam es insgesamt häufiger zu UAW als in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten UAW waren Stomatitis (40%), Hautrötungen (25%), Fatigue (20%) bzw. Asthenie (18%) und Diarrhoen (17%). In den meisten Fällen handelte es sich um UAW Grad

1-2, schwere UAW waren in beiden Gruppen selten. Jedoch kam es unter Everolimus vereinzelt zu schweren Fällen von Pneumonitis (3%). Insgesamt ließen sich die meisten der hervorgerufenen UAW durch Dosisreduktion auf 5mg oder vorübergehendes Pausieren der Gabe verbessern. Bezüglich Lebensqualität wurde kein nachteiliger Effekt durch Everolimus verzeichnet (Motzer, Escudier et al. 2008). Everolimus gilt nach den EAU Guidelines für NZK als Second- bzw. sogar Third-Line-Therapie bei Progressive Disease beim metastasierten NZK nach vorangegangenen Tyrosinkinaseinhibitor-Therapien (Motzer, Escudier et al. 2008; Ljungberg B. 2013).

#### **2.5.3.5. Temsirolimus (CCI-779; ATC-Code L01XE09; Torisel®)**

Temsirolimus ist ein intravenös zu verabreichender mTOR-Inhibitor, der die Serin/Threonin-Kinase-Aktivität des mTOR-Rezeptors durch Komplex-Bildung mit dem intrazellulären Protein FKBP-12 hemmt und dadurch bestimmte Signalwege unterbindet, die normalerweise den Zellzyklus und damit das Zellwachstum beeinflussen (Fingar, Richardson et al. 2004; Hudes, Carducci et al. 2007; Yuan, Kay et al. 2009). Das geschieht v.a. durch Inhibition des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs (Gera, Mellinshoff et al. 2004). Darüber hinaus wird auch die Neoangiogenese gehemmt, da der Circulus Vitiosus des HIF durchbrochen wird (Hudson, Liu et al. 2002; Clark 2009). Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Phase 3 Doppelblind-Studie (NCT00065468) wurde 626 Patienten mit klarzelligem NZK wöchentlich 25mg Temsirolimus i.v. gegeben und mit der alleinigen Gabe von IFN- $\alpha$  bzw. IFN- $\alpha$  plus 15mg Temsirolimus hinsichtlich PFÜ und Gesamtüberleben verglichen. Die in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten noch keine systemische Therapie erhalten, wiesen eine intermediäre bis schlechte Prognose nach den Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC auf und waren zu zwei Dritteln bereits nephrektomiert (Motzer, Bacik et al. 2002; Hudes, Carducci et al. 2007). Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 10,9 Monaten in der Temsirolimus-Gruppe signifikant höher als in der IFN- $\alpha$ -Gruppe mit 7,3 Monaten bzw. in der Temsirolimus plus IFN- $\alpha$ -Gruppe mit 8,4 Monaten. Dieser Effekt scheint bei Patienten unter 65 Jahren größer zu sein als bei älteren. In Bezug auf das PFÜ waren sowohl die Temsirolimus- als auch die Temsirolimus plus IFN- $\alpha$  Gruppe mit 5,5 bzw. 4,7 Monaten der IFN- $\alpha$ -Gruppe mit 3,1 Monaten signifikant überlegen (Hudes, Carducci et al. 2007). Im Rahmen der Studien kam es bei den Patienten unter Temsirolimus Behandlung insgesamt seltener zu UAW als in der IFN- $\alpha$  Gruppe (67% vs. 78%). Insgesamt kam es aber bei 20% aller Patienten zu UAW und v.a. bei der gemischten Gruppe sogar gehäuft zu Grad 3-4 Zwischenfällen. Die häufigsten UAW unter

Temsirolimus waren Asthenie (51%), gefolgt von Hautrötungen (46%), Anämie (45%), Übelkeit (37%), Dyspnoe (28%), Durchfall (27%), periphere Ödeme (27%), Hyperlipidämie (27%) sowie Hyperglykämie (26%), die sich jedoch durch Dosisreduktion in den meisten Fällen bessern ließen (Hudes, Carducci et al. 2007). Anhand der ausgewerteten EQ-5D Gesundheitsfragebogen wurde außerdem ersichtlich, dass Temsirolimus der IFN- $\alpha$  Therapie auch bezüglich Lebensqualität überlegen ist (Yang, de Souza et al. 2010). Temsirolimus wird nach den EAU Guidelines für NZK als First-Line Therapie beim metastasierten NZK bei Patienten mit schlechter Prognose nach den Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC gegeben (Motzer, Bacik et al. 2002; Ljungberg B. 2013).

#### **2.5.3.6. Pazopanib (GW786034; ATC-Code L01XE11; Votrient®)**

Pazopanib ist ein oraler Hemmstoff der Angiogenese, der v.a. durch Blockade der Rezeptorenkinasen von VEGF-1, -2, und -3, PDGF  $\alpha$  und - $\beta$  sowie c-KIT wirkt (Sonpavde and Hutson 2007; Hurwitz, Dowlati et al. 2009; Hutson, Davis et al. 2010). In einer globalen, multizentrischen, randomisierten, Phase 3 Doppelblind-Studie wurde bei 435 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem NZK die Gabe von 800mg Pazopanib mit Placebo hinsichtlich des PFÜ verglichen. 202 Patienten hatten im Vorfeld eine Immuntherapie erhalten, 88-89% waren bereits nephrektomiert. Mit 9,2 Monaten zu 4,2 Monaten PFÜ, war die Pazopanib-Gruppe der Placebo-Gruppe signifikant überlegen. Im Einzelnen zeigte sich bei den vorbehandelten Patienten eine Überlegenheit von 7,4 zu 4,2 Monaten, bei den Patienten, die noch keine Immun- oder Targeted Therapie erhalten hatten, waren es sogar 11,1 zu 2,8 Monate (Sternberg, Davis et al. 2010). Die häufigsten UAW in der Verum-Gruppe waren leichtgradiger Natur. Es kam v.a. zu Diarrhoen (52%), Hypertension (40%), Veränderung der Haarfarbe (38%), Übelkeit (26%), Appetitlosigkeit (22%) und Erbrechen (21%). Die meisten UAW ließen sich durch Dosisreduktion verbessern (Sternberg, Davis et al. 2010). Hinsichtlich der Lebensqualität unter der Pazopanib-Behandlung gaben die Patienten insgesamt eine verbesserte Lebensqualität an. Interessant ist jedoch, dass gerade kurz nach Beginn der Therapie die Werte für die LQ niedriger sind als im weiteren Verlauf der Therapie. Das ist u.a. mit den nach Therapie Beginn neu auftretenden UAW zu erklären (Sternberg, Davis et al. 2010; Cella, Pickard et al. 2012). Laut EAU Guidelines für NZK gilt Pazopanib als First-Line-Therapie beim metastasierten NZK mit guter bzw. mittlerer Prognose nach den Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC und als Second-

Line-Therapie nach vorheriger Zytokin-Therapie (Motzer, Bacik et al. 2002; Ljungberg B. 2013).

#### **2.5.3.7. Bevacizumab (ATC-Code L01XC07; Avastin®)**

Bevacizumab (BEV) ist ein rekombinierter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF-A bindet, dessen Interaktion mit dem VEGF-Rezeptor verhindert und dadurch die Tumervaskularisation hemmt (Presta, Chen et al. 1997; Yang, Haworth et al. 2003). In einer multizentrischen, randomisierten Phase 3 Doppelblind-Studie (AVOREN) von 2004 bis 2005 verglichen Escudier et al bei 649 Patienten die Gabe von 10mg/kg BEV i.v. plus 9 MioIU IFN- $\alpha$  mit Placebo plus IFN- $\alpha$  hinsichtlich des PFÜ und des Gesamtüberlebens. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend an klarzelligem NZK erkrankt und zum Großteil bereits nephrektomiert, sie hatten jedoch noch keine vorhergehende systemische Therapie erhalten (Escudier, Pluzanska et al. 2007). Es wurden Patienten aller Prognosegruppen nach Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC eingeschlossen (Motzer, Bacik et al. 2002; Escudier, Pluzanska et al. 2007). Das mediane PFÜ der BEV plus IFN- $\alpha$  -Gruppe lag mit 10,2 vs. 5,4 Monate signifikant über dem Wert der Vergleichsgruppe. Für die einzelnen Prognosegruppen bedeutete das: Bei guter Prognose 12,9 zu 7,6 Monate, bei mittlerer Prognose 10,2 zu 5,4 Monate und bei schlechter Prognose 2,2 zu 2,1 Monate. Auch die Ansprechrate lag unter BEV plus IFN- $\alpha$  höher als in der Vergleichsgruppe (Escudier, Pluzanska et al. 2007).

In einer weiteren multizentrischen, randomisierten Phase 3 Doppelblind-Studie (CALGB90206) von 2002 bis 2005 verglichen Rini et al bei 732 Patienten mit metastasiertem, klarzelligem NZK die Gabe von 10mg/kg BEV i.v. plus 9 MioIU IFN- $\alpha$  hinsichtlich des PFÜ mit einer IFN- $\alpha$ - Monotherapie. Die Patienten hatten im Vorfeld keine systemische Therapie erhalten und waren zu 85% nephrektomiert (Rini, Halabi et al. 2008). Es waren alle drei Prognosegruppen nach Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC vertreten (Motzer, Bacik et al. 2002; Rini, Halabi et al. 2008). Die BEV plus IFN- $\alpha$  Gruppe war der IFN- $\alpha$  Monotherapie-Gruppe bezüglich des medianen PFÜ mit 8,5 zu 5,2 Monaten signifikant überlegen. In den einzelnen Prognosegruppen bedeutete das 11,1 vs. 5,7 Monate bei Patienten mit guter Prognose, 8,4 vs. 5,3 Monate bei mittlerer Prognose und 3,3 vs. 2,6 Monate bei schlechter Prognose (Rini, Halabi et al. 2008). Die etwas niedrigere Zeitspanne des PFÜ der BEV plus IFN- $\alpha$ -Gruppe bei Rini et al erklären diese durch die unterschiedliche

Risikogruppenverteilung sowie dem Aspekt, dass bei Ihnen auch Patienten eingeschlossen wurden, die nur teilweise ein klarzelliges NZK aufwiesen im Gegensatz zu den prädominant vorkommenden klarzelligen NZK der Teilnehmer der anderen Studie (Rini, Halabi et al. 2008). In beiden Studien kam es in der BEV plus IFN- $\alpha$ -Gruppe häufiger zu UAW als in der Vergleichs-Gruppe. Dabei waren die häufigsten UAW Fatigue bzw. Asthenie, Neutropenie, Proteinurie, Hämorrhagien und Hypertension. Für BEV fand während der Studie keine Dosisreduktion statt, IFN- $\alpha$  konnte jedoch auf 6 bzw. 3 MioIU reduziert und somit auch die UAW teilweise abgemildert werden (Escudier, Pluzanska et al. 2007; Rini, Halabi et al. 2008). Laut EAU Guidelines für NZK gilt Bevacizumab plus IFN- $\alpha$  als First Line Therapie bei metastasiertem NZK bei Patienten mit guter bzw. mittlerer Prognose nach Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002; Ljungberg B. 2013).

#### **2.5.3.8. Axitinib (ATC-Code L01XE17; Inlyta®)**

Axitinib ist ein oral zu verabreichender, selektiver Inhibitor der VEGF 1-3-Rezeptoren der zweiten Generation, der diese bereits bei sub-nanomolaren Wirkstoffkonzentrationen inhibiert. Aus diesem Grund beeinflusst er, verglichen mit den VEGF-Rezeptor-Inhibitoren der ersten Generation, andere Zielstrukturen nur minimal (Rini, Escudier et al. 2011). In einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten jedoch nur teilweise geblindeten Phase 3 Studie (AXIS) wurden Axitinib und Sorafenib bei 723 Patienten verglichen, die im Vorfeld bereits eine Cytokin- oder Targeted Therapie mit Sunitinib, Temozolimumid oder Bevacizumab plus IFN- $\alpha$  erhalten hatten. Die Patienten erhielten entweder 2mal täglich 5mg Axitinib oder entsprechend 2mal täglich 400mg Sorafenib. Bei Patienten ohne erhebliche UAW (d.h. < Grad 2 Toxizität) wurde die Dosis von Axitinib im Verlauf auf bis zu 10mg 2mal täglich gesteigert. Andersherum konnte die Dosis bei Bedarf auf bis zu 2mg 2mal täglich reduziert werden (Rini, Escudier et al. 2011). Das mediane PFÜ zeigte sich unter Axitinib mit 6,7 Monaten gegenüber 4,7 Monaten unter Sorafenib signifikant überlegen. Im Einzelnen bedeutete das bei mit Cytokin vorbehandelten Patienten 12,1 Monate PFÜ unter Axitinib versus 6,5 Monate PFÜ unter Sorafenib. Bei den Patienten, die unter einer vorhergehenden Therapie mit Sunitinib progredient waren, zeigte sich das PFÜ unter Axitinib mit 4,8 Monaten dem PFÜ unter second-line Therapie mit Sorafenib mit 3,4 Monaten überlegen (Rini, Escudier et al. 2011). Die häufigsten UAW unter Axitinib waren Diarrhoe (55%), Hypertension (49%), Fatigue (39%), verminderter Appetit (34%), Übelkeit (32%) und Dysphonie (31%). Unter Sorafenib waren es hauptsächlich Hand-Fuß-Erythem (51%), Rash

(32%) und Hypertension (29%). Hinsichtlich UAW ergaben sich unter Axitinib gleich bis mehr Grad 3 Toxizitäten v.a. für Diarrhoe (11%), Hypertension (16%) und Fatigue (11%). Haut-Toxizitäten hingegen traten seltener auf, was von den Autoren a.e. auf die gezieltere Inhibition der VEGF-Rezeptoren zurückzuführen sei (Rini, Escudier et al. 2011). Laut EAU Guidelines für NZK wird Axitinib als Second-Line-Therapie beim metastasierten NZK bei Patienten mit guter bzw. mittlerer Prognose nach Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC nach vorangegangener Cytokin- oder TKI-Therapie empfohlen, unter der die Patienten einen Progress aufwiesen (Motzer, Bacik et al. 2002; Ljungberg B. 2013).

## 2.6. Zusammenfassung Medikamentöse Therapie, UAW und Lebensqualität

In der folgenden Tabelle aus dem Review von Barrière et al 2011 sind u.a. die oben genannten Studien bzw. Wirkstoffe zur Targeted Therapie beim fortgeschrittenen NZK in Bezug auf das PFÜ und Gesamtüberleben noch einmal zusammengefasst:

Results of main targeted therapy trials in metastatic renal cell carcinomas.

	Response rate (%)	Stabilization (%)	Time of stabilization assessment	Progression free survival (months)	Overall survival (months)
After progression under cytokine					
Bevacizumab vs. placebo [7]	10 vs. 0	–	–	<b>4.8 vs. 2.5<sup>a</sup></b>	15 vs. ≈12.5
Temsirolimus [8]	7	43	At 24 weeks	5.8	15
Sunitinib [9]	34	29	At 3 months	8.3	16
Everolimus vs. placebo [19,20]	1 vs. 0	62 vs. 32	At 56 days	<b>4 vs. 1.9</b>	14.8 vs. 14.4
Sorafenib vs. placebo [18,27]	10 vs. 2	52 vs. 35	At 3 months	<b>5.5 vs. 2.8</b>	17.8 vs. 15.2
Axitinib [22]	44	25	At 24 weeks	15.7	29.9
1st line metastatic					
Sunitinib 1st line vs. IFN-α [10,11]	31 vs. 6	48 vs. 49	–	<b>11 vs. 5</b>	26.4 vs. 21.8
Bevacizumab + IFN 1st line (AVOREN) vs. IFN-α [12,13] + Placebo*	31 vs. 13	46 vs. 50	–	<b>10.2 vs. 5.4</b>	23.3 vs. 21.3
Bevacizumab + IFN 1st line (CALGB) vs. IFN-α [14,15]	25.5 vs. 13.1	–	–	<b>8.5 vs. 5.2</b>	18.3 vs. 17.4
Temsirolimus 1st line vs. IFN-α vs. IFN-α + temsirolimus [16]	8.6 vs. 4.8 vs. –	32.1 vs. 15.5 vs. –	At 24 weeks <sup>b</sup>	<b>5.5 vs. 4.1 vs. 3.7<sup>a</sup></b>	<b>10.9 vs. 7.3 vs. 8.4</b>
Pazopanib (1st+2nd lines) vs. placebo [17]	30 vs. 3	38 vs. 41	At 12 weeks	<b>9.2 vs. 4.2</b>	–

<sup>a</sup> In bold statistically significant difference.

<sup>b</sup> Clinical benefit.

\*ergänzend hinzugefügte Daten, da diese im Vgl. zu den original Publikationen fehlten oder fehlerhaft waren

**Tabelle 7:** Tabelle 1 des Review „New perspectives in the treatment of rcc“ (Barriere, Hoch et al. 2012)

In **Tabelle 8** noch einmal der Therapie Algorithmus der EAU Guidelines 2013 für die systemische First- oder Second-Line Therapie beim NZK.

RCC type	MSKCC risk group (3)	1st-line therapy*	2nd-line therapy*†	3rd-line therapy
<u>Clear cell</u>	<u>Favourable</u> or <u>intermediate</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitinib [1b]</li> <li>• IFN-<math>\alpha</math> + bevacizumab [1b]</li> <li>Pazopanib ‡ [1b]</li> </ul>	<p><u>After prior TKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib [1b]</li> <li>• Sorafenib [1b]</li> <li>• Everolimus [1b]</li> </ul> <p><u>After prior cytokines:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib [1b]</li> <li>• Axitinib [1b]</li> <li>• Pazopanib [1b]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus after prior TKI(s) [1b]</li> </ul>
	<u>Poor</u> †	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temsirolimus [1b]</li> </ul>		
	Favourable	§		
Non-clear cell	Intermediate	§		
	Poor	§		

\* Doses: IFN- $\alpha$  9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for a period of 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication.

† Listed in the order of data quality.

‡ Initial phase III study; involved a substantially smaller number of patients than in phase III studies of other targeted agents.

§ No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials. If a trial is not available, a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with clear cell renal cell carcinoma.

¶ Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC (3) risk plus metastases in multiple organs.

**Tabelle 8:** EAU 2013 – Evidenz basierte Empfehlungen für 1st-line und 2nd-line systemische Therapien bei Patienten mit mRCC(Ljungberg B. 2013)

Insgesamt betrachtet haben sich das PFÜ sowie das Gesamtüberleben der Patienten mit NZK durch die Targeted Therapien stark verbessert. Da die Medikation jedoch in den meisten Fällen lebenslang gegeben werden sollte, darf die LQ v.a. in Bezug auf die Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden (Carmichael, Yuh et al. 2012). Die meisten Nebenwirkungen unter Sunitinib, Sorafenib, Everolimus, Temsirolimus, Pazopanib, Bevacizumab sowie Axitinib lassen sich durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapiepause relativ gut in den Griff bekommen (Escudier, Eisen et al. 2007; Hudes, Carducci et al. 2007; Motzer, Hutson et al. 2007; Motzer, Escudier et al. 2008; Sternberg, Davis et al. 2010; Rini, Escudier et al. 2011). Es ist auch zu beachten, dass für Patienten, die eine First-Line-Therapie erhalten, häufig der klinische Erfolg über der LQ steht, wohingegen LQ bei Second- oder Third-Line-Therapien für die Patienten zunehmend an Bedeutung gewinnt (Beaumont, Butt et al. 2011). Carmichael et al versuchten in ihrer Studie LQ bei Langzeitüberlebenden mit metastasiertem NZK nach Therapie mit den oben genannten Targeted Therapien einzuschätzen. Dazu verglichen sie den Einfluss von Therapie und UAW

auf die LQ zum Zeitpunkt ihrer Erhebung mit der protokollierten LQ zum Zeitpunkt der Phase 3 Studien. Bezüglich der UAW kamen sie zu dem Ergebnis, dass 59,2% der befragten Patienten aktuell unter Bluthochdruck leiden, der in 62,7% der Fälle nach Einleitung der Therapie aufgetreten ist. Ebenso blieb bei 46,6% ein Hand-Fuß-Syndrom bestehen. Bezüglich der langfristigen LQ gab es keine Abweichungen von der während der Studien erfassten LQ (Carmichael, Yuh et al. 2012). Bezüglich der LQ zeigte sich sowohl unter Behandlung mit Sunitinib als auch mit Pazopanib insgesamt eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur IFN- $\alpha$  Therapie bzw. Placebo-Gruppe. Interessanterweise waren aber gerade zu Beginn der Targeted Therapie die Werte für die LQ niedriger als im weiteren Verlauf, was eine Minderung der LQ durch die neu aufgetretenen UAW nahe legt. Diese konnten häufig durch Dosisreduktion verbessert werden, was wiederum die Wichtigkeit dieses Aspekts auf die LQ der Patienten verdeutlicht (Motzer, Hutson et al. 2007; Cella, Li et al. 2008; Cella, Michaelson et al. 2010; Cella, Pickard et al. 2012). Eine signifikante Verbesserung der LQ zeigte sich auch bei Temsirolimus im Vergleich zu IFN- $\alpha$  (Yang, de Souza et al. 2010). Keine Unterschiede bezüglich LQ zeigten sich beim Vergleich Sorafenib bzw. Everolimus vs. Placebo (Bukowski, Cella et al. 2007; Escudier, Eisen et al. 2007; Hudes, Carducci et al. 2007; Beaumont, Butt et al. 2011).



### 3. Fragestellung

Die Daten zur Lebensqualität aus den Zulassungsstudien von Sunitinib und Pazopanib beschreiben eine Minderung der Lebensqualität vor allem innerhalb der ersten Therapiezyklen, s.o. (Motzer, Hutson et al. 2007; Cella, Li et al. 2008; Cella, Michaelson et al. 2010; Sternberg, Davis et al. 2010; Cella, Pickard et al. 2012). Diese sind am ehesten durch die auftretenden UAW bzw. Toxizitäten nach Beginn der Therapie bedingt. Darüber hinaus zeigte sich in den Zulassungsstudien, dass bei Patienten häufig die Dosis reduziert werden muss bzw. sogar eine Therapieunterbrechung notwendig wird. So musste z.B. im Rahmen der Zulassungsstudie von Sunitinib bei 32% der Patienten eine Dosisreduktion erfolgen, bei 38% der Patienten kam es zu einer toxizitätsbedingten Therapiepause. Die Toxizitäten der Tyrosinkinase-Inhibitoren sind dosisabhängig, so dass eine Reduktion der Therapiedosis auch eine Reduktion der Toxizität bewirkt. Zudem ist bekannt, dass vor allem bei Initiierung der Therapie die LQ der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen deutlich absinkt und im Verlauf der Therapie bei nachlassenden Nebenwirkungen wieder ansteigt. Um dieser initialen Lebensqualitätsminderung entgegen zu wirken, wurde im klinischen Alltag die Dosis-Eskalation bei Therapie-Initiierung eingeführt, wobei unklar ist, ob dieses Vorgehen onkologisch sinnvoll ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, durch die Auswertung der erfassten und zu vergleichenden Daten die Dosis-Eskalation bei Therapieinitiierung im Hinblick auf die Toxizität und die onkologische Effektivität zu untersuchen.

Der Schwerpunkt der Auswertung lag vor allem auf der Evaluation der nebenwirkungsabhängigen Dosisreduktion unter normaler Dosierung sowie der Auswertung des Nebenwirkungsprofils bei reduzierter Gabe unter Berücksichtigung der onkologischen Effektivität im Rahmen der Therapiedauer bzw. Gesamtüberlebens.

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1. Patienten**

Im Zeitraum von März 2006 bis inklusive Dezember 2012 erhielten 57 Patienten (43 Männer und 14 Frauen) in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) aufgrund ihres metastasierten NZK eine systemische Therapie. Hierzu wurde im Rahmen der First-Line-Tyrosinkinase-Therapie vorwiegend eine Behandlung mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib (Sutent®) bzw. Sorafenib (Nexavar®) eingeleitet, was teilweise im Rahmen der jeweiligen Zulassungsstudie erfolgte. Die Wahl der First-Line-Therapie erfolgte nach individueller ärztlicher Einschätzung, sowie unter Zuhilfenahme der Motzer-Kriterien 2002 (Motzer, Bacik et al. 2002). Im weiteren Verlauf wurde bei Feststellen einer Progression nach RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, s.u.) (Therasse, Arbuck et al. 2000) entweder der jeweils andere TKI oder die mTOR-Inhibitoren Everolimus (Afinitor®) bzw. Temsirolimus (Torisel®), Pazopanib (Votrient®) oder der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit IFN- $\alpha$  in normaler bzw. reduzierter Dosis gegeben.

Für die Analyse wurden Patienten ausgewählt, die aufgrund ihres metastasierten NZK bereits radikal oder partiell nephrektomiert wurden und die unter initialer Radio- und/oder Immuntherapie einen Progress aufwiesen. Die einschleichende Therapie in reduzierter Dosis erfolgte je nach Medikament in unterschiedlicher Weise. Bei Sunitinib z.B. wurde zunächst eine Dosierung von 12,5 oder 25mg täglich gewählt, die dann in wöchentlichen Abständen um 12,5mg auf eine Dosis von 50mg gesteigert wurde, so dass hier nach Abschluss des ersten 4-wöchigen Therapiezyklus die empfohlene Tagesdosis erreicht wurde. Im Falle einer Therapie mit Sorafenib oder Pazopanib erfolgt die Einleitung der Therapie mit 200mg täglich, die dann ebenfalls im wöchentlichen Abstand um je 200mg auf die empfohlene Tagesdosis von 800mg eskaliert wurde.

### **4.2. Methoden**

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte retrospektiv aus den entsprechenden Krankenakten der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS). Diese konnten zum Großteil elektronisch mittels SAP-System bzw. falls notwendig in Papierform im Archiv des UKS eingesehen werden. Die Sammlung dieser Daten erfolgte mit Hilfe einer Microsoft-Excel-Tabelle, für die Textverarbeitung wurde Microsoft-Word verwendet. Zur

Erstellung von Tabellen und einfachen Graphiken wurden Microsoft-Excel bzw. Microsoft-PowerPoint verwendet. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS19 (Statistical Product and Service Solution). Dabei wurde für den Vergleich von Häufigkeiten der Fisher-Exakt-Test bzw. der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Bezüglich der zu ermittelnden Daten wurde bei unbekanntem Datum bzw. Tag der entsprechenden Ereignisse wie Erstdiagnose, Beginn der Therapie-Einheit (TE), letztes Staging etc. im Hinblick auf die Auswertung der 15. des jeweiligen Monats gewählt. Zur Analyse der Therapiezeit unter Targeted Therapie wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve (Kaplan and Meier 1958) das kumulative Überleben in Bezug auf die Therapiedauer unter Berücksichtigung der zensierten Daten dargestellt. Die Therapiedauer wurde in Wochen angegeben.

Zur Einschätzung der Überlebenszeit, Prognosestellung und Auswahl des Therapeutikums wurden noch vor Einleitung der TKI-Therapie die Motzer-Kriterien 2002 für 1st Line-Therapien herangezogen, da die Patienten im Vorfeld noch keine Targeted Therapie erhalten hatten (Motzer, Bacik et al. 2002). Dabei wurden 5 Risikofaktoren berücksichtigt und bei Erfüllen durch den Patienten mit jeweils einem Punkt gewertet. Im Einzelnen wurden hierfür folgende Daten bzw. Laborparameter aus den Patientenakten und der Datensammlung verwendet bzw. errechnet: Karnofsky-Index (Karnofsky and Burchenal 1949), Laktatdehydrogenase (LDH), Hämoglobin (Hb), korrigiertes Serum-Calcium und die Zeit von der Erstdiagnose (ED) bis zum Beginn der Therapie. Der letzte Punkt wurde dahingehend von den ursprünglichen Motzer-Kriterien auf die Fragestellung der Arbeit angepasst, als dass nicht die Zeit von der ED bis zum Beginn der Immuntherapie verwendet wurde, sondern bis zum Beginn der 1. TE mit dem entsprechenden TKI. Bezüglich des Karnofsky-Index wurde festgelegt, dass die in der Arbeit beschriebenen Patienten einen Index von mindestens 80% besitzen, da ansonsten keine Gabe der TKI-Therapie im Rahmen der Studie möglich gewesen wäre. Das korrigierte Serum-Calcium wird gewöhnlich nach folgender Formel von Payne et al berechnet (Payne, Carver et al. 1979):

$$\text{Calciumkorrigiert [mmol/l]} = \text{Calciumgemessen [mmol/l]} - 0,025 \times \text{Albumin [g/l]} + 1$$

Für die Werte des korrigierten Serum-Calciums, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, wurde der Online-Rechner der Homepage des Labors Dr. Limbach & Kollegen in Heidelberg verwendet (<http://www.labor-limbach.de/Calcium-Korrektur.322.0.html>). Eine Korrektur des Calciumwertes ist deswegen notwendig, weil das Gesamt-Calcium im Plasma bzw. Serum nur

teilweise als freies oder ionisiertes Calcium vorliegt und zu über 50% proteingebunden ist, dabei v.a. an Albumin. Dadurch können Störungen im Albuminhaushalt zu Störungen des Calciumwertes führen, ohne dass eine tatsächliche Erhöhung oder Erniedrigung des biologisch wirksamen, ionisierten Calciums vorliegt (Payne, Carver et al. 1979).

Eine Therapie-Einheit (TE) in dieser Arbeit ist definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der entsprechenden Targeted Therapie und dem Ende dieser Gabe unter Berücksichtigung der Anfangsdosis, einer eventuellen Dosisreduktion/-steigerung und Auswertung der Best-Response sowie der Toxizität. Bei den 57 Patienten wurden im Folgenden 67 TE normale Dosisgabe und 43 TE reduzierter Dosisgabe zur Therapie-Initiierung hinsichtlich Toxizität und onkologischer Effektivität verglichen. Hierfür wurden die Krankheitsverläufe der Patienten nach Einleitung der TKI-Therapie im Rahmen von Re-Staging Untersuchungen regelmäßig mittels CT oder MRT erfasst und bewertet. Die Bewertung fand mit Hilfe der Best-Response statt. Dem Begriff Best-Response werden in dieser Arbeit Stufen onkologischer Effektivität zu Grunde gelegt, siehe **Tabelle 9**, die sich an den sogenannten RECIST-Kriterien orientieren. Hierbei handelt es sich um die sogenannten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), die das Ansprechen solider Tumoren auf die entsprechende Therapie charakterisieren (Eisenhauer, Therasse et al. 2009). Die originalen RECIST-Kriterien schienen in diesem Fall für die Evaluation des Ansprechens nicht ausreichend.

1) <i>Stable disease</i> → wenn die Krankheit als stabil, d.h. als nicht fortschreitend beurteilt werden konnte.
2) <i>Minor response</i> → wenn eine Abnahme der Größe der Herde um $\leq 25\%$ vom Ausgangswert erfolgte.
3) <i>Partial response</i> → wenn der Gesamtdurchmesser der Herde um 25% an Größe abnahmen.
4) <i>Mixed response</i> → wenn unterschiedliche Herde an Größe sowohl zu- als auch abnahmen.
5) <i>Minor progression</i> → wenn eine Zunahme der Größe der Herde um $\leq 25\%$ vom Ausgangswert erfolgte.
6) <i>Progression (incl. new lesions)</i> → wenn die Größe der Herde um $>25\%$ des Ausgangswerts zunahm oder es zum Auftreten neuer Herde kam.
7) <i>Complete response</i> → wenn das NZK durch die Therapie vollständig verschwand.

**Tabelle 9:** Best-Response Kriterien in Anlehnung an die RECIST-Kriterien (Eisenhauer, Therasse et al. 2009)

Um die Daten schließlich auswerten zu können bedurfte es noch der Bestimmung und Beurteilung der Therapiedauer. In dieser Arbeit ist damit die Zeitspanne gemeint, in der die

jeweilige TE reduzierter oder normaler Dosis eines entsprechenden TKI gegeben wird, bis zu dem Zeitpunkt an dem die Gabe der TE aufhört.

Als Gründe für die Beendigung der TE zählten u.a. Toxizität, Progression, Tod, Patientenwunsch, Komplettremission oder Lost-to-follow-up.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Epidemiologische Daten der untersuchten Patienten

Im Zeitraum von März 2006 bis inklusive Dezember 2012 erhielten 57 Patienten (43 Männer und 14 Frauen) in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) aufgrund ihres metastasierten NZK eine systemische Therapie mit Targeted Therapien. In der vorliegenden Arbeit wurden hierbei v.a. Sunitinib und Sorafenib in normaler bzw. reduzierter Dosis hinsichtlich ihrer Toxizität und onkologischer Effektivität untersucht. Im Falle eines Progress (progressive disease) kamen jedoch im Rahmen einer 2nd-, 3rd, 4th- oder 5th-Line-Therapie auch noch weitere Targeted Therapien zum Einsatz (s.u.).

Im Rahmen der Behandlung der metastasierten NZK vor Einsatz der Targeted Therapien wurde bei 55 Patienten eine Nephrektomie durchgeführt. Hiervon wurde die betroffene Niere in 47 Fällen radikal und in 7 Fällen partiell entfernt. Bei einem Patienten kam es beim Befall beider Nieren zur radikalen Entfernung der einen und partiellen Nephrektomie der anderen Niere. Bei Diagnosestellung hatten bereits 16 Patienten (28%) Metastasen.

Vor ihrer Therapie mit dem TKI hatten 26,32% eine Immuntherapie mit IFN- $\alpha$  und IL-2, 21,05% der Patienten eine Strahlentherapie von ZNS und/oder Knochen-Metastasen und 10,52% beides erhalten, siehe **Diagramme 1** und **2**

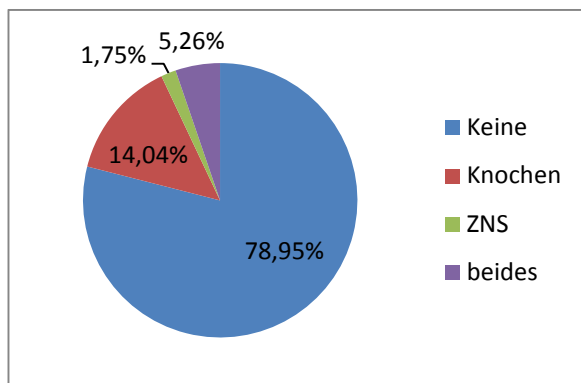


Diagramm 1: Strahlentherapie vor TKI

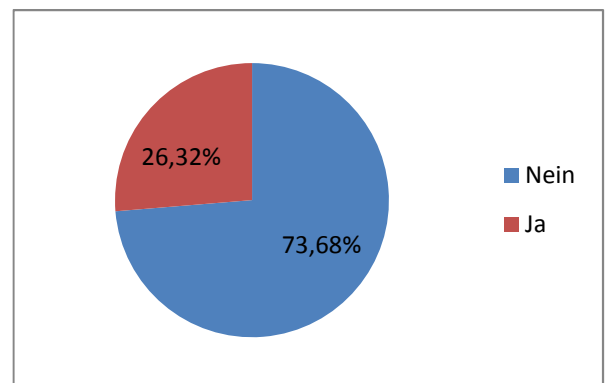
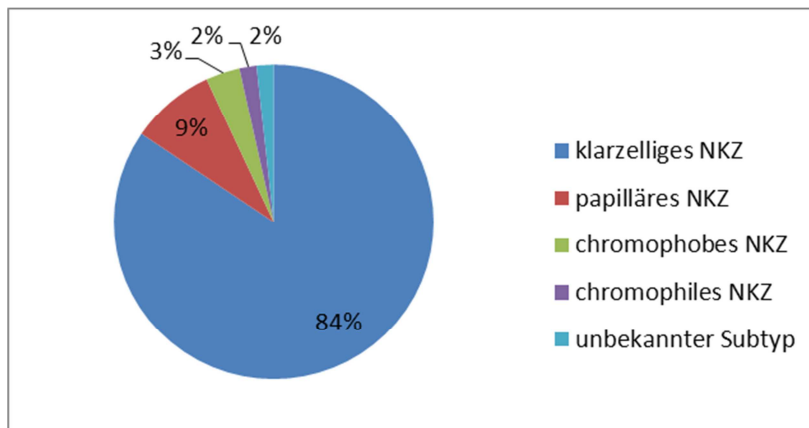


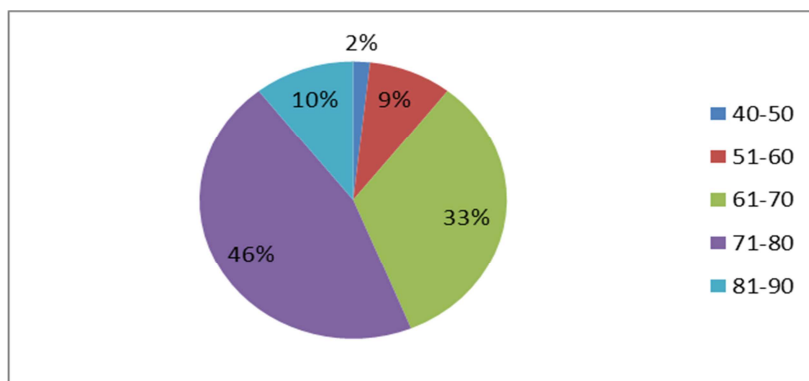
Diagramm 2: Immuntherapie vor TKI

In 49 Fällen (84%) handelte es sich bei dem diagnostizierten Subtyp um ein klarzelliges NKZ. Die restlichen Fälle teilten sich auf in 5 papilläre, 2 chromophobe sowie jeweils einen chromophilen und einen unbekannteren Fall, siehe auch **Diagramm 3**.



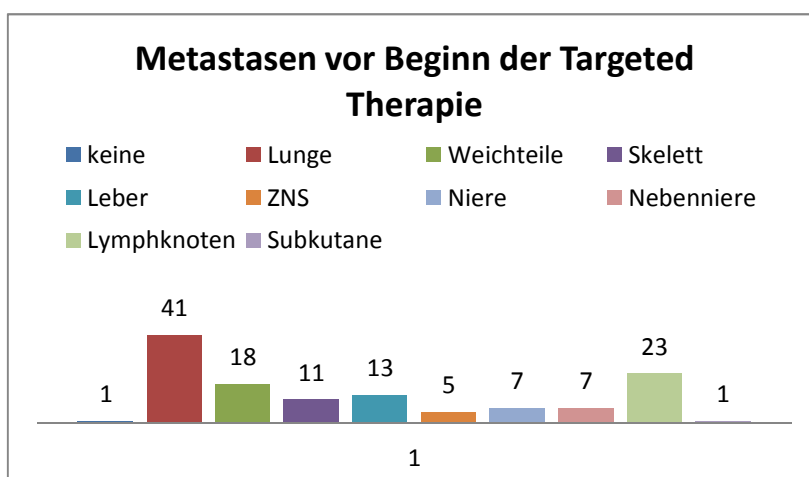
**Diagramm 3:** Verteilung der histologischen Subtypen

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 71,5 Jahre. Die prozentuale Altersverteilung der Patienten zwischen 47 und 89 Jahren kann **Diagramm 4** entnommen werden.



**Diagramm 4:** Prozentuale Altersverteilung der Patienten

Im Rahmen des vor Beginn der Targeted Therapie durchgeführten Stagings zeigten 56 von 57 Patienten Metastasen, v.a. in Lunge, Lymphknoten und den Weichteilen. Die Anzahl der jeweils betroffenen Patienten, sowie die entsprechenden Lokalisationen können **Diagramm 5** entnommen werden:



**Diagramm 5:** Metastasen vor Beginn der Targeted Therapie

Ein Patient wies bei Therapiebeginn keine Metastasen auf. Er erhielt die Targeted Therapie im Rahmen einer Studie mit Hoch-Risiko Patienten nach Nephrektomie.

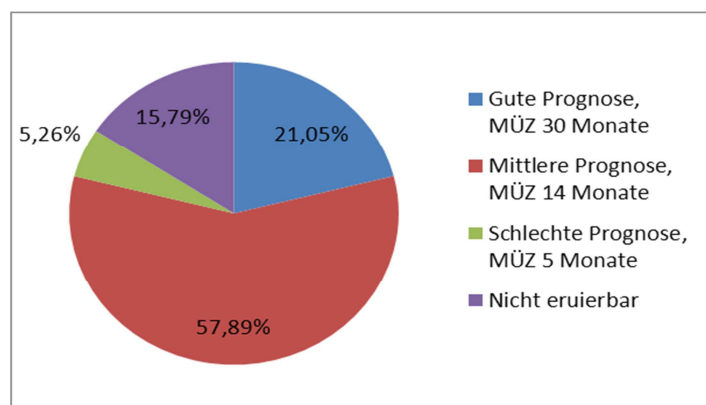
## 5.2. Angewandte Motzer-Kriterien 2002

Zur Einschätzung von Überlebenszeit, der individuellen Prognose und Auswahl des Therapeutikums wurden noch vor Einleitung der TKI-Therapie die Motzer-Kriterien 2002 herangezogen (Motzer, Bacik et al. 2002). Dabei wurden 5 Risikofaktoren berücksichtigt und bei Erfüllen durch den Patienten mit jeweils einem Punkt gewertet. Das bedeutete im Einzelnen: Der Karnofsky-Index, der in der Arbeit beschriebenen Patienten wurde wie oben beschrieben auf mindestens 80% festgelegt. Die LDH lag bei 18 Patienten >262 U/l, bei 2 Patienten wurde der Wert nicht bestimmt und der Rest befand sich im Normbereich. Der Hb-Wert lag in 19 Fällen <12 g/dl und in den restlichen Fällen >12g/dl. Das korrigierte Serum-Calcium lag bei 3 Patienten  $\geq 2,6$ mM und konnte in 9 Fällen nicht berechnet werden, da die entsprechenden Laborwerte zuvor nicht bestimmt worden waren. Bei 22 Patienten betrug der Zeitraum von der ED bis zum Beginn der 1. TE < 1 Jahr. Siehe **Tabelle 10**.

Motzer-Kriterien 2002	Anzahl Patienten	Patientenangaben nicht zu eruieren
LDH > 262 U/l	18	2
Hb < 12 g/dl	19	0
korrigiertes Serum-Ca > 2,5mM	3	9
ED bis 1. TKI < 1 Jahr	22	0

**Tabelle 10:** Motzer-Kriterien der 57 Patienten (Motzer, Bacik et al. 2002)

Entsprechend ergibt sich aus diesen Daten für 12 Patienten (21,05%) eine gute, für 33 Patienten (57,89%) eine mittlere und für 3 Patienten (5,26%) eine schlechte Prognose. Für 9 Patienten (15,79%) war aufgrund fehlender Daten keine Evaluation der Prognose möglich, siehe **Diagramm 6**.



**Diagramm 6:** Prognoseberechnung anhand Motzer-Kriterien 2002 des MSKCC (Motzer, Bacik et al. 2002)

### 5.3. Targeted Therapien, Therapieeinheiten (TE) und UAW

Für die Auswertung der Daten wurden im Rahmen der Targeted Therapie bei den 57 Patienten mit metastasiertem NZK 67 Therapieeinheiten (TE) normaler Dosis mit 43 TE reduzierter Dosis verglichen. Zum Einsatz kamen primär die TKI Sunitinib bzw. Sorafenib, im weiteren Verlauf z.B. bei Progressive Disease jedoch u.a. auch Bevacizumab + IFN- $\alpha$ , Pazopanib sowie die mTOR-Inhibitoren Everolimus bzw. Temsirolimus. Von den Patienten bekamen 100% eine 1st-Line-Therapie, 57,89% eine 2nd-Line-Therapie, 26,31% eine 3rd-Line-Therapie, 8,77% eine 4th-line Therapie und 1,75% sogar eine 5th-Line-Therapie. Die Verteilung der TE auf die Therapie-Linien ist in **Tabelle 11** nochmals zusammengefasst.

	1st-Line	2nd-Line	3rd-Line	4th-Line	5th-Line
<b>Sunitinib nD</b>	38 TE	3 TE	–	–	–
<b>Sunitinib rD</b>	9 TE	3 TE	6 TE	1 TE	1 TE
<b>Sorafenib nD</b>	6 TE	11 TE	–	–	–
<b>Sorafenib rD</b>	4 TE	10 TE	1 TE	–	–
<b>Everolimus nD</b>	–	2 TE	1 TE	–	–
<b>Everolimus rD</b>	–	3 TE	3 TE	–	–
<b>Bevacizumab + IFN-<math>\alpha</math> nD</b>	–	1TE	–	–	–
<b>Temsirolimus nD</b>	–	–	1 TE	–	–
<b>Temsirolimus rD</b>	–	–	2 TE	–	–
<b>Pazopanib rD</b>	–	–	–	3 TE	–

Dosierungen: Sunitinib nD (50mg), Sunitinib rD (12,5-37,5mg), Sorafenib nD (800mg), Sorafenib rD (400mg), Everoimus nD (10mg), Everolimus rD (5mg), Temsirolimus nD (50mg), Temsirolimus rD (25mg), Pazopanib rD (400mg).

**Tabelle 11:** Übersicht über die Dosierung in den entsprechenden x-Line-Therapien

Das bedeutet, dass von den 67 TE mit normaler Dosis 65,7% im Rahmen einer 1st-Line-Therapie verabreicht wurden, 25,4% im Rahmen einer 2nd-Line-Therapie, 6% im Rahmen einer 3rd-Line und 3% im Rahmen einer 4th-Line-Therapie. Es zeigt sich eine Abnahme des prozentualen Anteils der nD im Verlauf, siehe **Tabelle 12**.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig 1st-Line</b>	44	65,7	65,7	65,7
<b>2nd-Line</b>	17	25,4	25,4	91,0
<b>3rd-Line</b>	4	6,0	6,0	97,0
<b>4th-Line</b>	2	3,0	3,0	100,0
<b>Gesamt</b>	67	100,0	100,0	

**Tabelle 12:** Aufteilung 1st- bis 4th-Line-Therapie bei normaler Dosierung



Im Gegensatz dazu wurden von den 43 TE reduzierter Dosis 30,2% im Rahmen einer 1st-Line-Therapie verabreicht, 37,2% im Rahmen einer 2nd-Line-Therapie, 23,3% im Rahmen einer 3rd-Line, 7% im Rahmen einer 4th-Line-Therapie und 2,3% im Rahmen einer 5th-Line-Therapie, siehe **Tabelle 13**.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b> 1st line	13	30,2	30,2	30,2
2nd line	16	37,2	37,2	67,4
3rd line	10	23,3	23,3	90,7
4th line	3	7,0	7,0	97,7
5th line	1	2,3	2,3	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

**Tabelle 13:** Aufteilung 1st- bis 5th-Line-Therapie bei reduzierter Dosierung

Im Detail bedeutet das, dass bei 67 TE mit normaler Dosierung 43mal (64,18%) Sutent zum Einsatz kam, 17mal (25,37%) Sorafenib, 3mal (4,47%) Everolimus, 2mal (2,98%) Temsirolimus, sowie jeweils 1mal (1,49%) Pazopanib und Bevacizumab + IFN  $\alpha$ . Bei den 43 TE mit reduzierter Dosierung wurde 20mal Sunitinib (46,51%), 16mal (37,2%) Sorafenib und 7mal (16,27%) Everolimus verabreicht.

Weiterhin musste im Rahmen der Therapie mit normaler Dosierung in 58,2% der Fälle die Dosis reduziert werden, siehe **Tabelle 14**.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b> ja	39	58,2	58,2	58,2
nein	27	40,3	40,3	98,5
<b>Dosiseskalation</b>	1	1,5	1,5	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

**Tabelle 14:** Dosisreduktion bei Targeted Therapie mit normaler Dosis

Als Hauptgrund für die Dosisreduktion sind die unter der Therapie häufig auftretenden Toxizitäten zu sehen. Zu den häufigsten UAW zählten u.a. Fatigue, Hypertension, gastrointestinale Probleme wie Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Anorexie und Dysgeusie sowie Hautprobleme im Rahmen von Hand-Fuß-Syndrom oder anderen Hautausschlägen. In der folgenden Tabelle sind die häufigsten UAW unter jeweils Sunitinib normaler bzw. reduzierter Dosierung und Sorafenib unter normaler bzw. reduzierter Dosierung aufgezeigt, siehe **Tabelle 15**.

	Sunitinib nD (43 TE)	Sunitinib rD (20 TE)	Sorafenib nD (17 TE)	Sorafenib rD (16 TE)
	Anzahl (Prozent)			
<b>Fatigue</b>	22 (51,16%)	11 (55%)	3 (17,64%)	5 (31,25%)
<b>Hypertension</b>	12 (27,9%)	10 (50%)	2 (11,76%)	2 (12,5%)
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	18 (41,86%)	6 (30%)	4 (23,52%)	3 (18,75%)
<b>Diarrhoe</b>	16 (37,2%)	3 (15%)	9 (52,95%)	7 (43,75%)
<b>Stomatitis</b>	18 (41,86%)	8 (40%)	6 (35,29%)	5 (31,25%)
<b>Anorexie</b>	18 (41,68%)	5 (25%)	4 (23,52%)	4 (25%)
<b>Dysgeusie</b>	15 (34,88%)	9 (45%)	4 (23,52%)	1 (6,25%)
<b>Hautausschlag</b>	10 (23,25%)	5 (25%)	6 (35,29%)	7 (43,75%)
<b>Hand-Fuß-Syndrom</b>	15 (34,88%)	8 (40%)	8 (47,05%)	5 (31,25%)

**Tabelle 15:** Übersicht UAW unter Sunitinib nD/rD bzw. Sorafenib nD/rD

Wie schon in den Zulassungsstudien erprobt, lässt sich die Stärke der UAW häufig gut über eine Dosisreduktion vermindern. Trotz dieser Dosisreduktion führten bei den in dieser Arbeit analysierten Patienten unter Targeted Therapie mit normaler Dosierung die Toxizitäten in 25,4% der Fälle zum Therapieabbruch. Häufigster Grund war jedoch mit 50,7% das Fortschreiten der Krankheit. Weitere Gründe für einen Therapieabbruch sind **Tabelle 16** zu entnehmen.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b> kein Abbruch	2	3,0	3,0	3,0
Progress	34	50,7	50,7	53,7
Toxizität	17	25,4	25,4	79,1
Tod	4	6,0	6,0	85,1
Patientenwunsch	1	1,5	1,5	86,6
Komplettremission	4	6,0	6,0	92,5
Op-bedingt	1	1,5	1,5	94,0
lost to follow-up	3	4,5	4,5	98,5
palliativer Patient	1	1,5	1,5	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

**Tabelle 16:** Gründe für den Abbruch der Targeted Therapie mit normaler Dosierung

Bei den TE mit reduzierter Dosierung konnte die Dosis im Verlauf bei 48,8% der Patienten gesteigert werden, was der in dieser Arbeit speziell untersuchten Dosisescalation entspricht. Trotzdem war nur in 20,9% der Fälle ein Abbruch aufgrund der Toxizität der Therapie nötig, das heißt weniger häufig als unter normaler Dosierung. Jedoch war auch hier das Fortschreiten der Erkrankung der Hauptgrund für den Abbruch der Targeted Therapie, siehe **Tabelle 17**.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b> kein Abbruch	4	9,3	9,3	9,3
Progress	15	34,9	34,9	44,2
Toxizität	9	20,9	20,9	65,1
Tod	4	9,3	9,3	74,4
Patientenwunsch	1	2,3	2,3	76,7
Komplettremission	1	2,3	2,3	79,1
lost to follow-up	5	11,6	11,6	90,7
Behandlung elsewhere	1	2,3	2,3	93,0
Palliativer Patient	3	7,0	7,0	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

**Tabelle 17:** Gründe für den Abbruch bei Targeted Therapie mit reduzierter Dosierung

Der Unterschied in der Häufigkeit der toxizitätsbedingten Therapieabbrüche (25,4% versus 20,9%) war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,593$ ) s. **Tabelle 18**.

			Toxizitätsbedingter Abbruch		Gesamtsumme
			ja	nein	
Therapie	ND <sup>1</sup>	Anzahl	17	50	67
		% in Therapie	25,4%	74,6%	100,0%
	RD <sup>2</sup>	Anzahl	9	34	43
		% in Therapie	20,9%	79,1%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	26	84	110
		% in Therapie	23,6%	76,4%	100,0%

#### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,286 <sup>a</sup>	1	,593		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,093	1	,760		
Likelihood-Quotient	,290	1	,591		
Exakter Test nach Fisher				,651	,383
Zusammenhang linear-mit-linear	,284	1	,594		
Anzahl der gültigen Fälle	110				

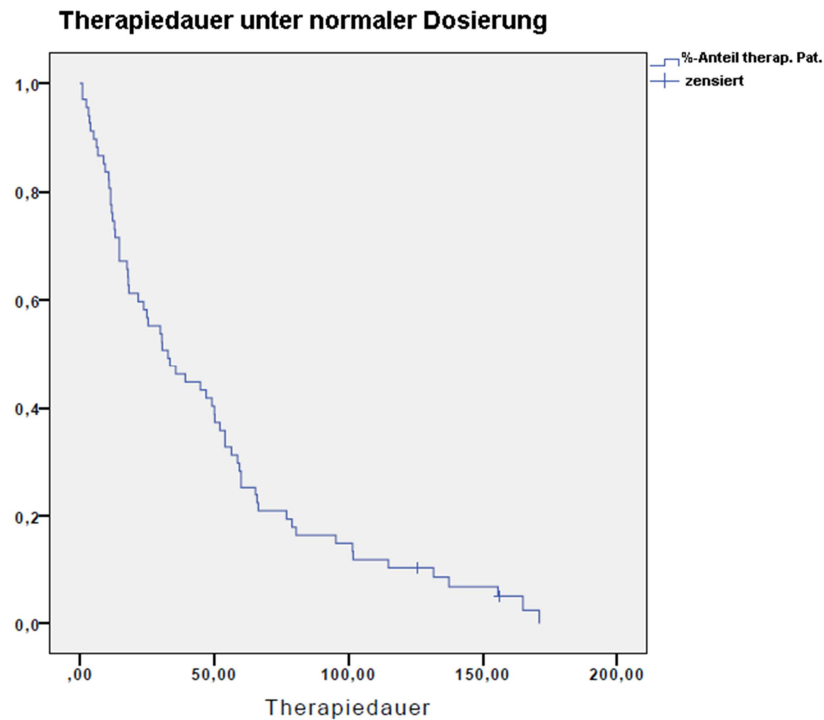
a. 0 Zellen (0,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 10,16.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

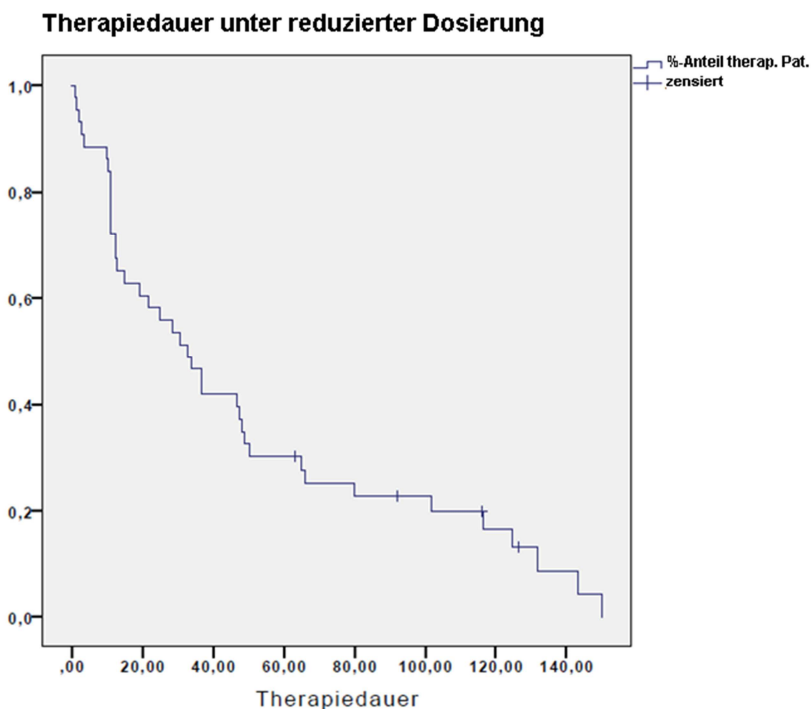
**Tabelle 18:** Vergleich der Häufigkeiten toxizitätsbedingter Therapieabbrüche unter normaler Dosierung und reduzierter Dosis mittels Chi-Quadrat Test (<sup>1</sup>ND=normale Dosis, <sup>2</sup>RD=reduzierte Dosis)

## 5.4. Therapiedauer

Zur Analyse der Therapiedauer unter Targeted Therapie wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve (Kaplan and Meier 1958) der prozentuale Anteil (=y-Achse) der behandelten Patienten in Bezug auf die Therapiedauer in Wochen (=x-Achse) unter Berücksichtigung der zensierten Daten dargestellt, siehe **Abbildung 6 und 7**.



**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve – Therapiedauer (Wochen), normale Dosierung, 2 zensierte Ereignisse



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve – Therapiedauer (Wochen), reduzierte Dosierung, 4 zensierte Ereignisse

Bei den 67 TE mit normaler Dosierung mussten 2 TE zensiert werden, da die Therapie zum Zeitpunkt der Erhebung noch andauerte. Bei den 43 TE mit reduzierter Dosierung wurden 4 TE zensiert, da die Targeted Therapie hier ebenfalls noch weiter erfolgt.

Die Therapiedauer der in dieser Arbeit analysierten Patienten bei TE mit normaler Dosis betrug im Median 32,9 Wochen (95% KI: 16,979-48,735) und unter reduzierter Dosis im Median ebenfalls 32,9 Wochen (95% KI: 17,989-47,725), d.h. ca. 8 Monate, siehe **Tabellen 19 und-20**.

Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
48,033	5,644	36,971	59,096	32,857	8,101	16,979	48,735

Tabelle 19: Mittelwert und Median bei normaler Dosierung

Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
49,892	7,475	35,241	64,544	32,857	7,586	17,989	47,725

Tabelle 20: Mittelwert und Median bei reduzierter Dosierung

Statistisch zeigte sich damit kein signifikanter Unterschied in der Therapiedauer zwischen beiden Gruppen ( $p=0,980$ ), s. **Abbildung 8**, sowie **Tabellen 21 und 22**. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Dosisreduktion für den Patienten ein vergleichbares Outcome im Sinne der Therapiedauer bei reduzierter Toxizität bringt.

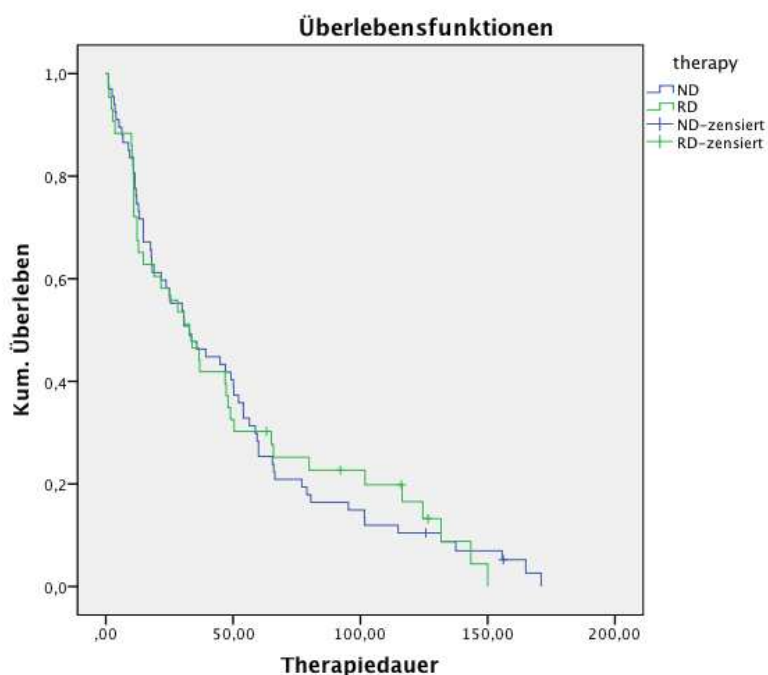


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve - Therapiedauer (Wochen), reduzierte und normale Dosierung

### Mittelwerte und Mediane für Überlebenszeit

Therapie	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
ND	48,033	5,644	36,971	59,096	32,857	8,101	16,979	48,735
RD	49,892	7,475	35,241	64,544	32,857	7,586	17,989	47,725
Insgesamt	48,934	4,542	40,033	57,836	32,857	4,994	23,070	42,644

a. Wenn die Schätzung zensiert ist, wird sie auf die größte Überlebenszeit begrenzt.

**Tabelle 21:** Mittelwerte und Mediane für Überlebenszeit bei reduzierter und normaler Dosis

### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,001	1	,980

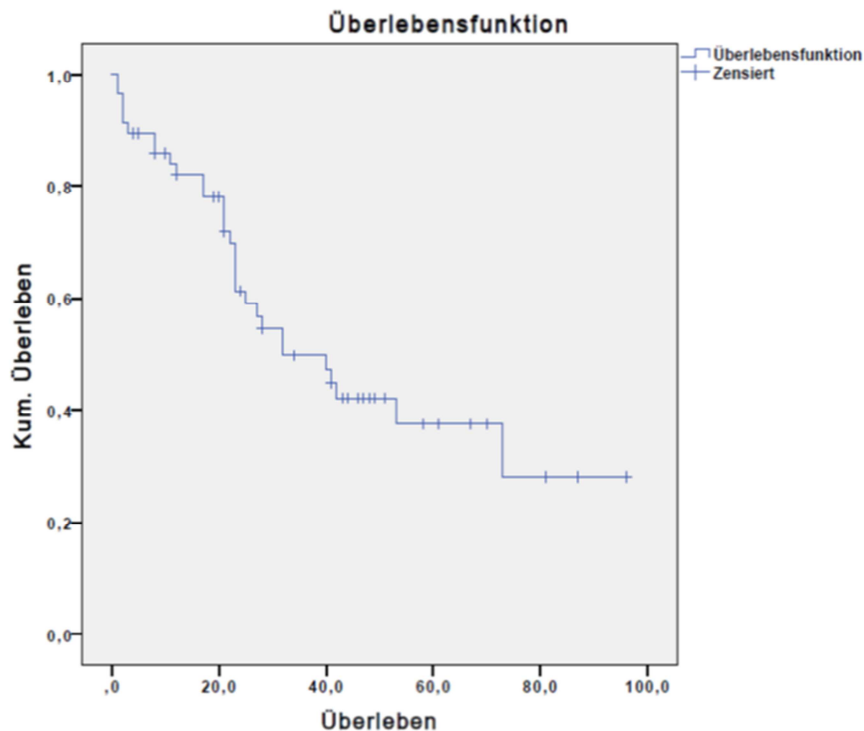
**Tabelle 22:** Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Therapie

## 5.5. Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der Patienten dieser Arbeit unter Targeted Therapie liegt im Median bei 32 Monaten (95% KI 15,39 bis 48,60), s. **Tabelle 23** und **Abbildung 9**. Als Ausgangspunkt wurde das Datum der Erstgabe der ersten TKI-TE genommen, Endpunkt war der Exitus letalis, soweit aus dem zuletzt dokumentierte Follow-Up bis März 2014 ersichtlich. Hierbei zeigte sich auch, dass von den initial 57 Patienten 30 verstarben.

Mittelwert <sup>a</sup>				Median			Median
Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzung	Standardfehler	95%...	95%...
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
48,077	5,472	37,352	58,802	32,000	8,473	15,392	48,608

**Tabelle 23:** Mittelwert und Median des Gesamtüberlebens aller Patienten



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurve – Gesamtüberleben aller Patienten dieser Arbeit

Das Gesamtüberleben kann nicht im Hinblick auf einen Unterschied zwischen den Patienten mit normaler Dosis bzw. reduzierter Dosis verglichen werden, da es Patienten gab, die sowohl eine normale Dosierung in einer Therapielinie und eine reduzierte Dosis in einer anderen Therapielinie erhalten haben. Daher wurden sämtliche Auswertungen anhand der Therapieeinheiten (TE) durchgeführt.

## 6. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Dosis-Eskalation bei Therapieinitiation im Hinblick auf die Toxizität und die onkologische Effektivität bei Targeted Therapien zu untersuchen.

Das Gesamtüberleben der Patienten dieser Arbeit liegt im Median bei 32 Monaten. Verglichen zu den Zulassungsstudien mit Sunitinib bzw. Sorafenib liegt das Gesamtüberleben der Patienten dort bei 26,4 bzw. 19,3 Monaten (Escudier, Eisen et al. 2007; Motzer, Hutson et al. 2009). Wenn man nun die Therapiedauer von Sunitinib bzw. Sorafenib in dieser Arbeit mit der Therapiedauer aus den Zulassungsstudien vergleicht, so zeigt sich eine Therapiedauer von ca. 8 Monaten (32,85 Wochen) im Median sowohl in reduzierter als auch

in normaler Dosierung bei den Patienten dieser Arbeit im Vergleich zu einer durchschnittlichen Therapiedauer von ca. 6 Monaten in der Zulassungsstudie von Sunitinib (Motzer, Hutson et al. 2007) bzw. 5,5 Monaten in der Zulassungsstudie von Sorafenib (Escudier, Eisen et al. 2007). Diese Unterschiede sind ggf. auf die Verteilung der Patienten hinsichtlich der Motzer-Kriterien zurück zu führen (Motzer, Bacik et al. 2004). Bezüglich der Patienten dieser Arbeit ergab sich im Rahmen der angewandten Motzer-Kriterien für 21,05% eine gute, für 57,89% eine mittlere und für 5,26% eine schlechte Prognose. Für 15,79% war aufgrund fehlender Daten keine Evaluation der Prognose möglich. In der Zulassungsstudie mit Sorafenib lag bei 51% der Patienten eine gute und bei 49% eine mittlere Prognose vor. Bei Sunitinib ergab sich im Rahmen der Zulassungsstudie vor Beginn der Therapie für 38% der Patienten eine gute, für 56% eine mittlere und für 6% eine schlechte Prognose (Motzer, Hutson et al. 2009). Ein weiteres Argument für das verlängerte Gesamtüberleben könnte in der Anzahl der Therapie Linien liegen, welche die Patienten erhalten haben. So zeigt sich in dieser Arbeit, dass 57,89% der Patienten eine 2nd-Line-, 26,31% eine 3rd-Line-, 8,77% eine 4th-Line- und 1,75% eine 5th-Line-Therapie erhielten.

Wenn man sich die Abbruchraten aufgrund von Toxizitäten in den Zulassungsstudien im Vergleich zu dieser Arbeit anschaut, dann zeigt sich, dass hier unter normaler Dosierung in 25,4% der Fälle ein Abbruch aufgrund von Toxizität notwendig war und bei 58,3% der Patienten eine Dosisreduktion nach Gabe der normalen Dosierung jedweder TKI stattfand. Unter reduzierter Dosierung war lediglich in 20,9% der Fälle ein Abbruch aufgrund Toxizität nötig und in 48,8% der Fälle konnte die Dosis sogar im Verlauf gesteigert werden. Die Rate an toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen (25,4% unter normaler Dosierung vs. 20,9% unter reduzierter Dosis) war jedoch nicht statistisch signifikant. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Sunitinib erfolgte in 8% ein Therapieabbruch aufgrund von Toxizitäten und 50% der Patienten erhielten eine Dosisreduktion aufgrund von UAW (Motzer, Hutson et al. 2007; Motzer, Hutson et al. 2009). Bei Sorafenib erfolgte in 10% der Fälle ein Therapieabbruch aufgrund von Toxizität, 13% der Patienten erhielten eine Dosisreduktion und bei 21% erfolgte eine Unterbrechung der Therapie mit der Option der Fortführung (Escudier, Eisen et al. 2007). Leider fand in den Zulassungsstudien keine gesonderte Auswertung der dosisreduzierten Patienten statt, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Dennoch lassen die Ergebnisse dieser Arbeit vermuten, dass die reduzierte Dosierung bei geringerer Toxizität eine vergleichbare onkologische Effektivität erreicht. Ergänzend muss hier allerdings aufgeführt werden, dass unter Therapieabbruch in dieser Arbeit lediglich das



Nichtfortführen der bisherigen Therapieeinheit angesehen werden kann. D.h. beim gleichen Patienten wurde die onkologische Therapie oft mit einer anderen Targeted Therapie in reduzierter oder normaler Dosierung weiter geführt und fließt somit als reduzierte oder normale TE ebenfalls in die finale Auswertung mit ein.

Wenn man sich den prozentualen Häufigkeitsanteil der normalen Dosierung an den Therapiezyklen anschaut, so zeigt sich eine Abnahme im Verlauf. Weiterhin zeigen sich bei normaler Dosierung mit 25,4% höhere Abbruchraten aufgrund von Toxizität im Gegensatz zu 20,9% unter reduzierter Dosierung. Wahrscheinlich lässt sich auch die Abnahme des prozentualen Anteils der normalen Dosierung auf die entsprechend höheren Abbruchraten aufgrund von Toxizitäten zurückführen. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei reduzierter Dosierung der prozentual größte Häufigkeitsanteil im Rahmen der 2nd-Line-Therapie, also wenn die Patienten bereits Targeted Therapien erhalten hatten. Auch hier lässt sich vermuten, dass das mit der zunehmenden Wichtigkeit von Lebensqualität und damit dem Wunsch nach Reduktion der Toxizitäten bei zunehmenden Therapiezyklen zu tun hat. Beaumont et al. haben bereits beschrieben, dass für Patienten, die eine First-Line-Therapie erhalten, häufig der klinische Erfolg über der Lebensqualität steht, wohingegen Lebensqualität bei Second- oder Third-Line-Therapien für die Patienten zunehmend an Bedeutung gewinnt (Beaumont, Butt et al. 2011).

### **6.1. Limitationen der Arbeit**

Aufgrund der Größe des Kollektivs in dieser Arbeit war leider keine verwertbare Erhebung bzw. Auswertung der Lebensqualität unter Therapie möglich. Bezüglich der Limitationen dieser Arbeit muss weiterhin eingeräumt werden, dass es deutliche Unterschiede im Patientenkollektiv gibt. So war die Größe des Kollektivs in dieser Arbeit deutlich kleiner als in den Zulassungsstudien. Bezüglich des Performance-Status unterschieden sich die Patienten durch den hier vorher festgesetzten Karnofsky-Index von mind. 80% und den in den Zulassungsstudien erforderlichen EGOG-Performance-Status 0 bis 1. Das bedeutet, dass die hier analysierten Patienten teilweise „weniger gesund“ waren als die Studienpatienten. Ebenfalls ist zu beachten, dass die hier ausgewerteten TE normaler bzw. reduzierter Dosis hinsichtlich ihrer Anzahl (67 vs. 43 TE) nicht ganz ausgeglichen waren. Weiterhin bleibt zu sagen, dass eine standardisierte Auswertung des Ansprechens nach RECIST Kriterien im Rahmen des Settings dieser Arbeit leider nicht möglich war.

In einer randomisierten Phase II Studie von Motzer, Hutson et al. wurde Sunitinib intermittierend in normaler Dosierung (50mg/d, 4/2w) mit durchgängiger aber reduzierter Dosierung (37,5mg/d) verglichen (Motzer, Hutson et al. 2012). Die Therapiedauer hierbei betrug 6 bzw. 5 Monate und die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die intermittierende, normale Dosierung der durchgängigen, reduzierten Dosierung hinsichtlich Zeit bis zum Progress (9,9 vs. 7,1 Monate) sowie UAW ( $p = 0,034$ ) überlegen ist (Motzer, Hutson et al. 2012). Zu diskutieren, v.a. im Vergleich zu den dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten ist allerdings, dass im durchgängigen, reduzierten Arm mehr Patienten mit schlechter Prognose (14% vs. 8%) nach Motzer-Kriterien 2002 (Motzer, Bacik et al. 2002) waren. Weiterhin hatten die Patienten bis zum Beginn der Studie noch keinerlei Therapie erhalten, unsere Patienten hingegen hatten im Vorfeld zu ca. 74% bereits eine Immuntherapie erhalten. Auch die Therapieschemata mit durchgängiger vs. intermittierender Therapie, jedoch mit ungleicher Dosierung, bleiben kritisch zu betrachten. Im Gegensatz dazu waren bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Patientendaten sowohl die normale als auch die reduzierte Dosierung im Rahmen eines intermittierenden Therapieschemas verabreicht worden. Interessant ist auch, dass das mediane PFÜ im Rahmen der Zulassungsstudien länger war als im Rahmen der Dosis-Vergleichsstudie (Motzer, Hutson et al. 2007; Motzer, Hutson et al. 2012). Somit lassen sich die oben genannten Unterschiede wohl am ehesten auf die abweichende Zusammensetzung der Patientengruppen sowie das zugrunde liegende Studiendesign zurückführen.

## **6.2. Fazit**

Wie auch schon in den Zulassungsstudien erprobt, lässt sich die Stärke der UAW häufig gut über eine Dosisreduktion vermindern. Diese Dosisabhängigkeit haben wir uns für die zugrunde liegende Arbeit zunutze gemacht und die Daten von reduzierter Dosierung mit denen normaler Dosierung hinsichtlich onkologischer Effektivität und Toxizität verglichen. Für den klinischen Alltag würde das bedeuten, dass die reduzierte Dosierung der Therapie mit dadurch reduzierter Toxizität zu keinem onkologischen Nachteil der Patienten führt.

Im Hinblick auf eine zukünftig noch weiter optimierte Behandlung von Patienten mit NZK ist es sicherlich sinnvoll, weiterhin großangelegte, prospektive Studien zur Dosisoptimierung zu veranlassen, da die Aussagekraft retrospektiver Studien im Vergleich immer etwas eingeschränkt bleibt.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Athar, U. and T. C. Gentile (2008). "Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review." *The Canadian journal of urology* 15(2): 3954-3966.
2. Barriere, J., B. Hoch, et al. (2012). "New perspectives in the treatment of metastatic renal cell carcinoma." *Critical reviews in oncology/hematology* 84 Suppl 1: e16-23.
3. Beaumont, J. L., Z. Butt, et al. (2011). "Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy." *The oncologist* 16(5): 632-640.
4. Bukowski, R., D. Cella, et al. (2007). "Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer." *American journal of clinical oncology* 30(3): 220-227.
5. Calle, E. E. and R. Kaaks (2004). "Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms." *Nature reviews. Cancer* 4(8): 579-591.
6. Carmichael, C., B. E. Yuh, et al. (2012). "Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Assessment of Long-Term Survivors." *Clinical genitourinary cancer*.
7. Cella, D., J. Z. Li, et al. (2008). "Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(22): 3763-3769.
8. Cella, D., M. D. Michaelson, et al. (2010). "Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis." *British journal of cancer* 102(4): 658-664.
9. Cella, D., A. S. Pickard, et al. (2012). "Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial." *European journal of cancer* 48(3): 311-323.
10. Chow, W. H., L. M. Dong, et al. (2010). "Epidemiology and risk factors for kidney cancer." *Nature reviews. Urology* 7(5): 245-257.
11. Clark, P. E. (2009). "The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy." *Kidney international* 76(9): 939-945.

12. Cohen, H. T. and F. J. McGovern (2005). "Renal-cell carcinoma." *The New England journal of medicine* 353(23): 2477-2490.
13. Coppin, C., F. Porzolt, et al. (2005). "Immunotherapy for advanced renal cell cancer." *Cochrane database of systematic reviews*(1): CD001425.
14. Delahunt, B., J. N. Eble, et al. (2001). "Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases." *Human pathology* 32(6): 590-595.
15. Eisenhauer, E. A., P. Therasse, et al. (2009). "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)." *European journal of cancer* 45(2): 228-247.
16. Escudier, B., T. Eisen, et al. (2007). "Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma." *The New England journal of medicine* 356(2): 125-134.
17. Escudier, B., A. Pluzanska, et al. (2007). "Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial." *Lancet* 370(9605): 2103-2111.
18. Escudier, B., C. Szczylik, et al. (2009). "Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(8): 1280-1289.
19. Fingar, D. C., C. J. Richardson, et al. (2004). "mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/eukaryotic translation initiation factor 4E." *Molecular and cellular biology* 24(1): 200-216.
20. Fricke, U., Klaus, W. (2008). *Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen von 2002 bis 2005 zugelassenen Arzneimitteln*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
21. Fuhrman, S. A., L. C. Lasky, et al. (1982). "Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma." *The American journal of surgical pathology* 6(7): 655-663.
22. Gera, J. F., I. K. Mellinshoff, et al. (2004). "AKT activity determines sensitivity to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors by regulating cyclin D1 and c-myc expression." *The Journal of biological chemistry* 279(4): 2737-2746.
23. Hudes, G., M. Carducci, et al. (2007). "Temsirrolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma." *The New England journal of medicine* 356(22): 2271-2281.

24. Hudson, C. C., M. Liu, et al. (2002). "Regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  expression and function by the mammalian target of rapamycin." *Molecular and cellular biology* 22(20): 7004-7014.
25. Hunt, J. D., O. L. van der Hel, et al. (2005). "Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies." *International journal of cancer. Journal international du cancer* 114(1): 101-108.
26. Hurwitz, H. I., A. Dowlati, et al. (2009). "Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer." *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15(12): 4220-4227.
27. Hutson, T. E., I. D. Davis, et al. (2010). "Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(3): 475-480.
28. Jemal, A., R. Siegel, et al. (2010). "Cancer statistics, 2010." *CA: a cancer journal for clinicians* 60(5): 277-300.
29. Kaplan, E. L. and P. Meier (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observations." *Journal of the American Statistical Association* 53: 457-481.
30. Karnofsky, D. and J. Burchenal (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." MacLeod CM (Ed), Columbia Univ Press, 1949:196.
31. Koul, H., J. S. Huh, et al. (2011). "Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review." *American journal of cancer research* 1(2): 240-254.
32. Lane, B. R., H. Y. Tiong, et al. (2009). "Management of the adrenal gland during partial nephrectomy." *The Journal of urology* 181(6): 2430-2436; discussion 2436-2437.
33. Lee, J. E., S. Mannisto, et al. (2009). "Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies." *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18(6): 1730-1739.
34. Ljungberg, B., S. C. Campbell, et al. (2011). "The epidemiology of renal cell carcinoma." *European urology* 60(4): 615-621.
35. Ljungberg, B., N. C. Cowan, et al. (2010). "EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update." *European urology* 58(3): 398-406.
36. Ljungberg B., B. K., Bex A. et al (2013). "Guidelines on renal cell carcinoma." EAU.

37. Lonsler, R. R., G. M. Glenn, et al. (2003). "von Hippel-Lindau disease." *Lancet* 361(9374): 2059-2067.
38. Mekhail, T. M., R. M. Abou-Jawde, et al. (2005). "Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(4): 832-841.
39. Motzer, R. J., J. Bacik, et al. (2002). "Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20(1): 289-296.
40. Motzer, R. J., J. Bacik, et al. (2004). "Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22(3): 454-463.
41. Motzer, R. J., N. H. Bander, et al. (1996). "Renal-cell carcinoma." *The New England journal of medicine* 335(12): 865-875.
42. Motzer, R. J., B. Escudier, et al. (2008). "Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial." *Lancet* 372(9637): 449-456.
43. Motzer, R. J., T. E. Hutson, et al. (2012). "Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(12): 1371-1377.
44. Motzer, R. J., T. E. Hutson, et al. (2009). "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* 27(22): 3584-3590.
45. Motzer, R. J., T. E. Hutson, et al. (2007). "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." *The New England journal of medicine* 356(2): 115-124.
46. Oka, H., Y. Chatani, et al. (1995). "Constitutive activation of mitogen-activated protein (MAP) kinases in human renal cell carcinoma." *Cancer research* 55(18): 4182-4187.

47. Parkin, D. M., P. Pisani, et al. (1999). "Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990." *International journal of cancer. Journal international du cancer* 80(6): 827-841.
48. Patard, J. J., N. Rioux-Leclercq, et al. (2006). "Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma." *European urology* 49(4): 633-643.
49. Payne, R. B., M. E. Carver, et al. (1979). "Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual." *Journal of clinical pathology* 32(1): 56-60.
50. Presta, L. G., H. Chen, et al. (1997). "Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders." *Cancer research* 57(20): 4593-4599.
51. Rini, B. I., B. Escudier, et al. (2011). "Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial." *Lancet* 378(9807): 1931-1939.
52. Rini, B. I., S. Halabi, et al. (2008). "Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(33): 5422-5428.
53. Robert-Koch-Institut and G. d. e. K. i. D. e.V. (2010). "Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends." 7. Ausgabe.
54. Robert-Koch-Institut and G. d. e. K. i. D. e.V. (2012). *Krebs in Deutschland 2007/2008.* 8. Ausgabe.
55. Sonpavde, G. and T. E. Hutson (2007). "Pazopanib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor." *Current oncology reports* 9(2): 115-119.
56. Sternberg, C. N., I. D. Davis, et al. (2010). "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* 28(6): 1061-1068.
57. Sun, M., F. Abdollah, et al. (2011). "A Stage-for-Stage and Grade-for-Grade Analysis of Cancer-Specific Mortality Rates in Renal Cell Carcinoma According to Age: A Competing-Risks Regression Analysis." *European urology* 60(6): 1152-1159.
58. Therasse, P., S. G. Arbuck, et al. (2000). "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of

Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada." *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216.

59. UICC (2009). TNM classification of renal cell carcinoma.

60. Warren, K. S. and J. McFarlane (2005). "The Bosniak classification of renal cystic masses." *BJU international* 95(7): 939-942.

61. Yang, J. C., L. Haworth, et al. (2003). "A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer." *The New England journal of medicine* 349(5): 427-434.

62. Yang, S., P. de Souza, et al. (2010). "Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha." *British journal of cancer* 102(10): 1456-1460.

63. Yuan, R., A. Kay, et al. (2009). "Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy." *Journal of hematology & oncology* 2: 45.



## **8. Dank**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Carsten Ohlmann, meinem Doktorvater und Betreuer, für seine immer währende Unterstützung mit Rat und Tat und seine bewundernswerte Geduld bedanken. Selbst auf die Entfernung war mittels moderner Kommunikationswege immer Verlass auf ihn. Somit hat er in entscheidender Weise dazu beigetragen, dass ich diese Doktorarbeit beginnen und nun auch zu Ende bringen konnte. Vielen, vielen Dank!

Weiterhin gilt mein Dank aus tiefstem Herzen meiner Familie, die mich auch in den sogenannten „Durstphasen“ humorvoll unterstützt und motiviert hat. Dank eurer Motivationsschübe und Unterstützung ist dieses Projekt jetzt zum Abschluss gekommen. Tausend Dank!

## 9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen aus der Online-Version entfernt.