

Aus der  
Urologischen Klinik und Poliklinik  
Des Klinikums der Universität München  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Christian G. Stief

Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Prostata- und  
Nierenzellkarzinoms

**Habilitationsschrift**

Zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach

**Experimentelle Urologie**

vorgelegt von

**Dr. med. Annabel Kristina Graser, geb. Spek**

geboren in Berlin-Wilmersdorf

München 2022

# Inhaltsverzeichnis

<i>1. Wissenschaftlicher Hintergrund</i> .....	3
<i>2. Zielsetzung</i> .....	5
<i>3. Wissenschaftliche Arbeiten</i> .....	6
<b>3.1. Diagnostik des Nierenzellkarzinoms</b> .....	6
3.1.1. Das Perfusions-CT als Marker für ein frühes Ansprechen auf eine Therapie mit einem Multikinaseinhibitor bei metastasiertem NZK .....	6
3.1.2. Die Unterscheidung zwischen klarzelligen und papillären NZK mithilfe der Jodkonzentration im Dual Energy CT.....	12
<b>3.2. Therapie des Nierenzellkarzinoms</b> .....	15
3.2.1. Adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom: das sagen die Urologen dazu .....	15
3.2.2. Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom – gibt es eine optimale Reihenfolge? .....	19
3.2.3. Cyberknife Therapie von viszeralen und Lymphknotenmetastasen des Nierenzellkarzinoms	22
<b>3.3. Therapie des Prostatakarzinoms</b> .....	25
3.3.1. Cyberknife Therapie zur Behandlung von lokalen Rezidiven nach radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom .....	25
<i>4. Zusammenfassung und Ausblick</i> .....	30
<i>5. Literaturverzeichnis</i> .....	34
<i>6. Abkürzungsverzeichnis</i> .....	38
<i>7. Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten</i> .....	39
<i>8. Vollständiges Schriftenverzeichnis</i> .....	40
<i>9. Curriculum vitae</i> .....	46
<i>10. Versicherung an Eides Statt</i> .....	48

## 1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Das Nierenzellkarzinom (NZK) hat in Deutschland einen Anteil von 2,3% (bei Frauen) bzw. 3,6% (bei Männern) an allen Tumorerkrankungen, das Prostatakarzinom (PC) macht 22,7% aller Fälle aus. 11,6% aller Krebssterbefälle bei Männern gehen auf das Prostatakarzinom zurück, bei der Niere sind es 2% (Frauen) bzw. 2,6% (Männer) aller Krebstoten in Deutschland (1). Bei insgesamt etwa 230.000 durch einen malignen Tumor verursachten Todesfällen pro Jahr ist der Anteil der beiden oben genannten Tumorarten nicht unerheblich. In Anbetracht dieser Zahlen zeigt sich, wie dringend notwendig eine intensive Krebsforschung mit experimentellen Arbeiten und klinischen Studien – gerade bei den urogenitalen Tumoren – ist, um baldmöglichst weitere Fortschritte in der Therapie zu erzielen. In den letzten Jahren gab es einige Meilensteine in der Therapie der metastasierten Tumorstadien sowohl des Nieren- als auch des Prostatakarzinoms.

Die klassische Chemotherapie als Therapieoption in der Behandlung des metastasierten NZK fällt praktisch weg, da das NZK an sich und vor allem der zu 90% vorherrschende Subtyp des klarzelligen NZKs gegenüber den üblichen zytotoxischen und zytostatischen Substanzen beinahe vollständig resistent ist. Deshalb konnte mit diesem Therapieansatz keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden (2, 3).

Die Tumorzellen des NZK sind ebenso wenig strahlensensibel, weshalb eine klassische Bestrahlung des Tumors nicht ausreichend wirksam ist. Aktuell gibt es in Studien für den Primärtumor und auch außerhalb des Hirns lokalisierten Metastasen des NZK mit einer Hochdosis-Strahlentherapie gute Erfolge (4-6).

Daher gelang am 19.07.2006 ein Durchbruch in der Therapie, als erstmals Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in Europa für die Behandlung des metastasierten NZK zugelassen wurden; diese Wirkstoffe hemmen selektiv Tyrosinkinasen (vor allem VEGFR), die eine Schlüsselrolle in der Tumorentstehung spielen. Nun gibt es eine effektive Therapie, die das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben verbessert und im Gegensatz zur Chemotherapie andere, jedoch häufig weniger ausgeprägte Nebenwirkungen haben. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, aber auch Axitinib, Cabozantinib und Tivozanib sind die für das NZK wichtigen Vertreter aus dieser Wirkstoffgruppe.

Zehn Jahre nach Zulassung des ersten TKIs gab es mit dem als erstes für das NZK zugelassenen Immuntherapeutikum Nivolumab eine neue wegweisende Therapieoption (7). Nach kurzer Zeit wurden neben Nivolumab noch Ipilimumab, Pembrolizumab und Avelumab vor allem in Kombinationstherapien zugelassen. Ab diesem Zeitpunkt konnten Therapien in Studien mit komplett unterschiedlichen Wirkansätzen in verschiedenen Sequenzen getestet werden. Aufgrund der völlig unterschiedlichen Wirkweise der TKIs im Vergleich zu den Immuntherapeutika, welche die extrazelluläre Bindungsstelle der PD-1-Rezeptoren blockieren und somit die T-Zell-Aktivität und die körpereigene Immunantwort steigern, entstanden zügig Studien zu Kombinationstherapien zweier Wirkstoffe, welche in verschiedenen Stadien der Erkrankung mit unterschiedlichen Medikamenten zugelassen sind. Ebenso erhielt die Kombination der zwei Immuntherapeutika Nivolumab und Ipilimumab für die Erstlinie des metastasierten NZK 2018 die Zulassung (8, 9).

Auf den detaillierteren wissenschaftlichen Hintergrund wird unter den jeweiligen Unterpunkten der einzelnen wissenschaftlichen Arbeiten eingegangen, dieser Abschnitt soll lediglich einen groben Abriss der Geschichte der Therapie des Nierenzellkarzinoms aufzeigen. Da nur eine Arbeit zur Therapie des Prostatakarzinoms behandelt wird, ist der wissenschaftliche Hintergrund zu dieser Arbeit lediglich dort zu finden und wird im Allgemeinen nicht besprochen.

## 2. Zielsetzung

Die Fortschritte in der Diagnostik sowie der Therapie zweier großer uroonkologischer Themengebiete, namentlich des Prostata- und des Nierenzellkarzinoms, sind Gegenstand dieses Habilitationsprojektes. Hierbei liegt der Schwerpunkt vor allem auf der Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms: Ein Meilenstein in der Therapie des metastasierten NZK ist im Jahre 2006 gelegt worden mit der Einführung der zielgerichteten Therapien und somit einer hochwirksamen Therapieoption für die betroffenen Patienten. Zuvor gab es ausschließlich nicht zufriedenstellende und häufig wenig wirksame, nebenwirkungsintensive Therapien. Mit der Zulassung des ersten Immuntherapeutikums im Jahre 2016 wurde die Therapie des metastasierten NZK noch einmal gründlich verändert und aktuell gibt es nicht nur Tyrosinkinase-Inhibitoren und Immuntherapien, sondern auch eine Vielzahl an zugelassenen Kombinationen der beiden Wirkmechanismen für die verschiedenen Therapielinien. Doch welche Therapie ist die beste für welchen Patienten mit welchen (Risiko)Merkmale? Sollte man Hochrisikopatienten adjuvant therapieren und wenn ja, welches ist der beste Wirkstoff? Was machen wir mit einer Mixed Response auf eine Therapie? Gibt es eine Sequenz, die im Outcome besser ist als eine andere? Diese und viele weitere Fragen stellen sich, wenn man sich mit der Forschung zur Therapie des NZK beschäftigt. Doch ebenso wichtig wie die Therapie, wenn nicht sogar ausschlaggebender für den Verlauf, ist eine sinnvolle und aussagekräftige Diagnostik. Hierzu wurden aus unserer Arbeitsgruppe Studien zu neuen bildgebenden Verfahren veröffentlicht. Das Prostatakarzinom umfasst in der Urologie den zahlenmäßig größten Bereich und dementsprechend gibt es hier mannigfaltige Forschungsschwerpunkte. Ich habe im Rahmen meiner Habilitationsarbeit die Therapie des Lokalrezidives mittels Radiochirurgie untersucht. Hier ergeben sich viele weitere Fragestellungen, auf die ich in meiner weiteren wissenschaftlichen Laufbahn eingehen möchte.

## 3. Wissenschaftliche Arbeiten

### 3.1. Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

#### 3.1.1. Das Perfusions-CT als Marker für ein frühes Ansprechen auf eine Therapie mit einem Multikinaseinhibitor bei metastasiertem NZK

##### **Hintergrund**

Das Nierenzellkarzinom ist in Deutschland für 3,6% aller Krebserkrankungen bei Männern und 2,3% aller bei Frauen verantwortlich (1). Ungefähr ein Drittel der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung ihrer Erkrankung auf. Ebenso entwickeln etwa 30% der Patienten mit einem lokalisierten Befund im Laufe ihres Lebens eine Metastasierung der Erkrankung (10). Vor allem eine sehr spät (mehr als 10 Jahre nach Diagnosestellung) auftretende Metastasierung ist für das Nierenzellkarzinom charakteristisch.

Mit der Einführung der ersten Tyrosinkinase-Inhibitoren, die tumorbiologisch die Onkogenese an der Signaltransduktion des VEGF Rezeptors hemmen, wandelte sich die Therapie des metastasierten NZK. Die zentrale Rolle in der Tumorgenese ist die Dysregulation dieses Signalweges, der zu einem ungehemmten Wachstum des NZK führt (11). 2006 kamen die beiden Medikamente Sunitinib und Pazopanib auf den Markt und revolutionierten die bisher beschränkte und wenig wirkungsvolle Therapie des metastasierten NZK. Hierunter verbesserte sich sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben deutlich (12, 13). Jedoch gab es immer wieder Patienten, die von der Gabe eines TKI nicht profitierten, sondern unter Therapie weiter im Progress waren. Neben den hohen Kosten, die diese Medikamente mit sich bringen, sind ebenso die teils schwerwiegenden und die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränkenden Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen (14). Insofern wäre es sehr wünschenswert, wenn wir die Patienten im Vorhinein oder zumindest zu Beginn der Therapie selektionieren könnten in diejenigen, die von der Therapie profitieren und diejenigen, welchen die kostspieligen und nebenwirkungsreichen Medikamente nicht helfen werden.

Die Therapie des metastasierten NZK wird routinemäßig mittels CT-Bildgebung mit Kontrastmittel überwacht. Hierbei wird das Ansprechen anhand der sogenannten RECIST Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) klassifiziert. Für die Bewertung eines Therapieansprechens sind diese Kriterien jedoch nicht optimal, da die Effekte der antiangiogenetischen Therapie sich häufig nicht in der signifikanten Größenabnahme oder dem Verschwinden der Metastasen zeigen, sondern eher in der verminderten Durchblutung der

Läsionen (13-15). Die neu eingeführten CHOI-Kriterien, die Änderungen der Tumorvaskularität als Ansprechkriterium aufgenommen haben, und vor allem bei gastrointestinalen Stromatumoren und der Multikinaseinhibitoren-Therapie mit Imatinib erfolgreich angewendet werden, konnten das Ansprechen beim metastasierten NZK unter MKI nicht genauer vorhersagen (16).

Die funktionale Bildgebung, wie zum Beispiel eine dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT, MRT oder Ultraschall ermöglicht eine quantitative Bewertung des Ansprechens unter MKI bei onkologischen Patienten. Dieses Verfahren wurde bereits bei anderen soliden Tumoren mit Erfolg angewendet (17, 18) und gerade die funktionale CT-Untersuchung hat mit ihrer kurzen Scan-Zeit und einer einfachen Implementation in die klinische Routine hohes Potential, als potentieller Biomarker die Therapie des metastasierten NZK zu beeinflussen.

Ziel der Studie war die weitergehende Evaluation des Perfusions-CT als potentiellen, unabhängigen, nicht-invasiven Biomarker im Langzeitergebnis bei Patienten mit metastasiertem NZK unter antiangiogenetischer Therapie.

### **Durchführung**

Von September 2011 bis April 2015 wurden insgesamt 82 Patienten, darunter 61 Männer und 21 Frauen, mit einem metastasierten NZK und der Indikation eines Therapiebeginns mit MKI in diese prospektive Studie eingeschlossen. Es musste mindestens eine radiologisch sichtbare Metastase, die größer als 10mm im Durchmesser ist, vorhanden sein. Ausschlusskriterium waren Hirnmetastasen und Kontraindikationen gegen Kontrastmittel. Die Patienten waren solange unter MKI Therapie gemäß des jeweils zugelassenen Schemas bis nicht mehr beherrschbare Nebenwirkungen, Progression nach RECIST Kriterien oder der Tod eintraten. Die Patienten wurden bis einschließlich Dezember 2020 nachgesorgt.

Bei der sogenannten Perfusions-Computertomographie (Perfusions-CT) handelt es sich um eine dynamische zeitaufgelöste kontrastmittelverstärkte Untersuchung, die unter bestimmten technischen Voraussetzungen mit hochmodernen Scannern akquiriert werden kann. Entscheidend sind mehrere Faktoren: Der Scanner muss über eine ausreichende Detektorbreite mit mindestens 128 physikalischen Detektorzeilen verfügen; idealerweise ist eine große z-Achsen-Abdeckung dabei durch einen sogenannten „Shuttle-Modus“ implementiert, durch welchen der Scanner während der Bilddatenakquisition kontinuierlich über einen

vordefinierten Untersuchungsbereich hin- und herfährt. Außerdem muss das Gerät dazu in der Lage sein, mit einer sehr hohen Rotationsgeschwindigkeit von 0,33-0,5 Umdrehungen pro Sekunde zu scannen. Außerdem sind moderne Detektoren erforderlich, welche im „low kVp“-Bereich, also bei niedriger Röhrenspannung, kontrastreiche Bilder mit dennoch geringem Bildrauschen erzeugen können. Dies ist erforderlich, da bei hohen Röhrenspannungen eine sehr hohe Strahlenexposition des Patienten resultiert und weiterhin, weil niedrige Röhrenspannungen eine Untersuchung näher an der sogenannten K-Kante von Jod erlauben, was wesentlich bessere Kontraste erzeugt und die quantitative Auswertung erleichtert.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, wird der Perfusions-Scan nach schneller Injektion von 50 ml Kontrastmittel gestartet und es werden Datensätze mit Zeitauflösung von 1,5 s erzeugt, welche dann unter Verwendung einer speziellen Software quantitativ ausgewertet werden. Auf diese Weise können Absolutwerte für Blutfluss und Blutvolumen kalkuliert und farbkodiert dargestellt werden. Dies bildet die Basis für unsere Untersuchungen zum Thema Perfusions-CT.

### **Ergebnisse**

71 Patienten im mittleren Alter von 64 Jahren konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Der Blutfluss vor Therapie erreichte Werte von 22 – 486 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup> mit einem Median von 130 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup>. Nach 8-10 Wochen unter Therapie zeigte sich ein Blutfluss von 49 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup> im Median. Patienten mit einer Blutflussreduktion von mehr als 50% im Vergleich zur Baseline wurden als „Responder“ klassifiziert, Patienten mit einer Reduktion von weniger als 50% oder einem Anstieg des Blutflusses der Läsion wurden als „Non Responder“ bezeichnet, siehe hierzu Abbildung 1.

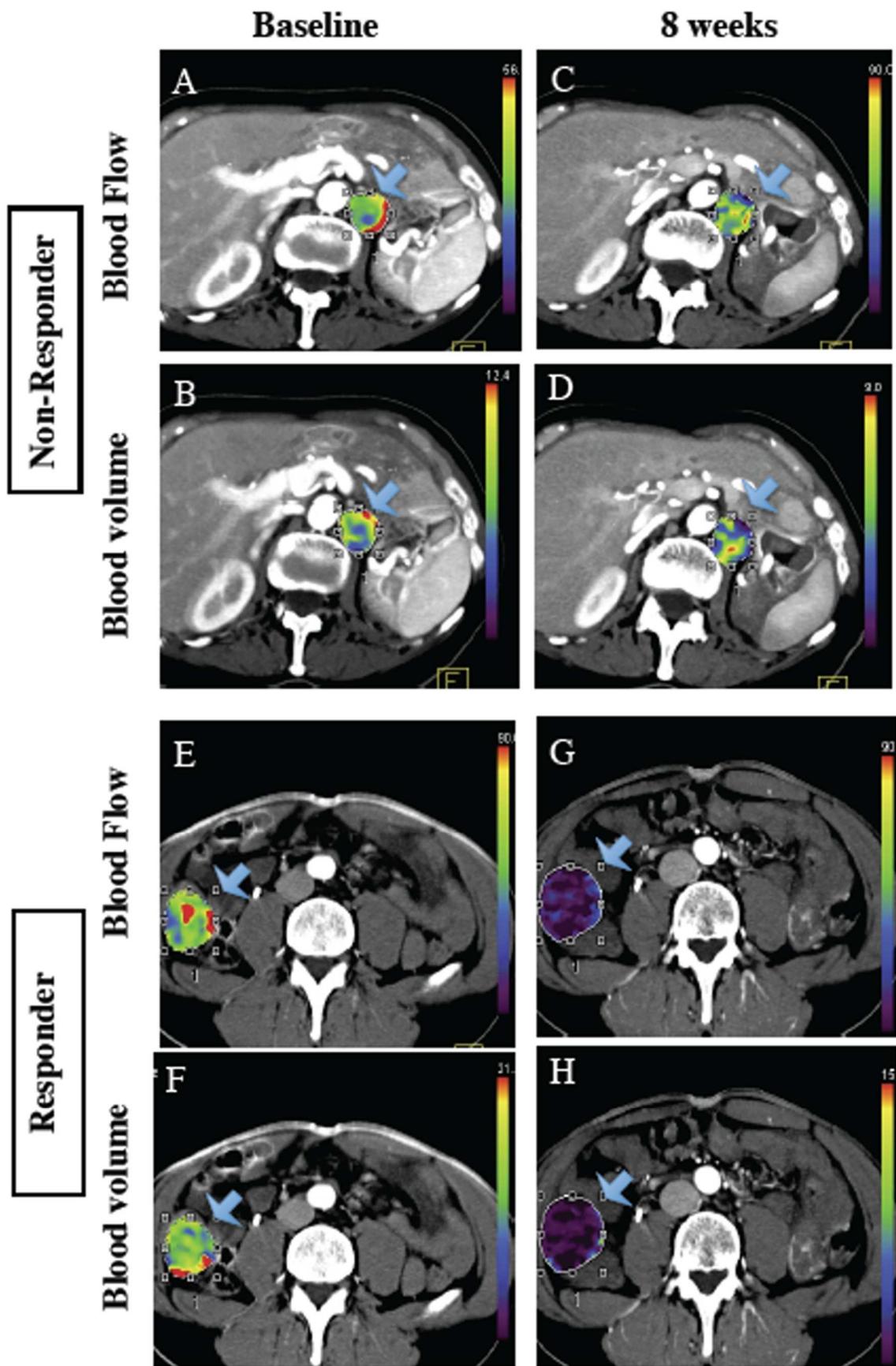


Abbildung 1: Transverse CTP functional color-coded maps of functional index lesions for BF and BV before (A,B and E, F) and after 8 weeks treatment with sunitinib (C, D and G, H) in two patients with papillary mRCC, both presenting with intraabdominal lymph node metastasis (arrows). In patient A (A-D), classified as a Non-Responder due to disease progression after 4 months, BF and BV values - as visually indicated by the color coding - between the baseline (A, B) and the follow-up

*scan (C,D) were only slightly decreased. BSL BF: 54 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup> vs. at 8 weeks: BF 42 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup>, relative BF change – 23%; BSL BV: 9 ml x 100 g<sup>-1</sup> vs. 8 week BV: 6 ml x 100 g<sup>-1</sup>, relative BV change -33%. In patient B (E-H), a responder with a PFI of 16 months, a significant decrease of BF and BV values after 8 weeks of antiangiogenic treatment was noted, reflected in a corresponding change of color coding of the assessed metastatic lesion to low values (blue color) on the follow-CTP scan (G,H): BSL BF values: 72 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup> vs. 8 week BF: 9 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup>; relative BF change: -88%; BSL-BV: 12 ml x 100 g<sup>-1</sup> vs. 8 week-BV: 2 ml x 100 g<sup>-1</sup>, relative BV-change: -84%. Both patients showed SD as best clinical response according to RECIST as no relevant change in tumor diameter was detectable.*

Mit Verwendung des o.g. Grenzwertes von 50% konnten 42 Patienten als Responder und 29 als Non Responder, von denen acht keinen Abfall, sondern einen Anstieg des Blutflusses hatten, bezeichnet werden. Responder zeigten einen medianen Blutfluss vor Therapie von 170,5 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup> und einen mittleren Abfall von 79,4% nach 8-10 Wochen unter Therapie. Die mediane Baseline vor Therapie der Non Responder lag bei 95 ml x min<sup>-1</sup> x 100 g<sup>-1</sup> bei einem Abfall von 27,7% (21/29) bzw. einem mittleren Anstieg des Blutflusses von 8% (8/29). Die ebenso gemessenen Werte des Blutvolumens in den Zielläsionen verhielten sich ähnlich zum Blutfluss. Es gab insgesamt 8 Fälle, in denen sich die Zuordnung zu den Gruppen im Vergleich Blutvolumen zu Blutfluss unterschied. Nachdem sich der Blutfluss als der bessere Marker bei unseren Patienten herausstellte, wurden die Überlebensdaten nicht mit dem Blutvolumen analysiert und assoziiert.

Bei einer sehr langen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten im Median waren wir in der Lage, sowohl Progressionsfreies (PFS) als auch Gesamtüberleben (OS) der Patienten zu berechnen: hierbei zeigte sich ein medianes PFS der Responder von 15 Monaten (95% Konfidenzintervall (KI): 10,9-19,0) und ein OS von 34 Monaten (95% KI:13,9–54,1). Die Non Responder wurden in zwei Gruppen, mit Abfall und mit Anstieg des Blutflusses, geteilt: es zeigte sich ein medianes PFS von 4 (95% KI: 2,0–5,9) bzw. 2 Monaten (95% KI:1,3 – 2,7) bei einem OS von 12 (95% KI: 5,6 – 18,4) bzw. 7 Monaten (95% KI: 2,8 – 11,2) im Median. Anhand unserer Daten stellte sich die 50% Blutflussreduktions-Marke als bester Wert zur Unterscheidung der beiden Gruppen heraus, siehe hierzu Abbildung 2 und 3.

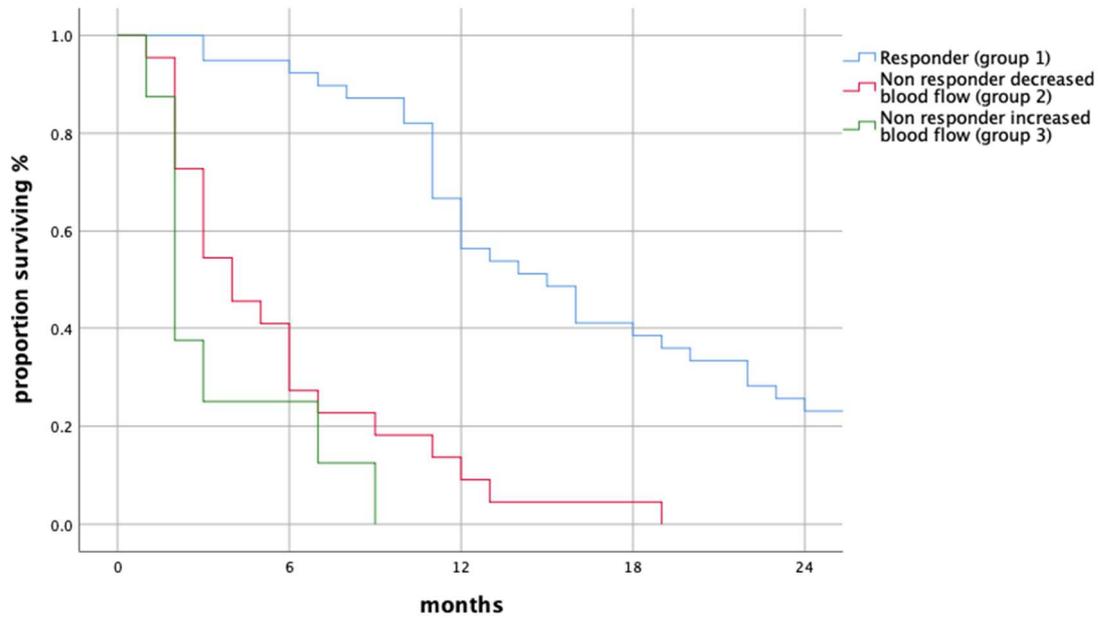


Abbildung 2: Progression free survival (PFS) for responders (group 1) and non responders (group 2 and 3) using Kaplan Meier Analysis

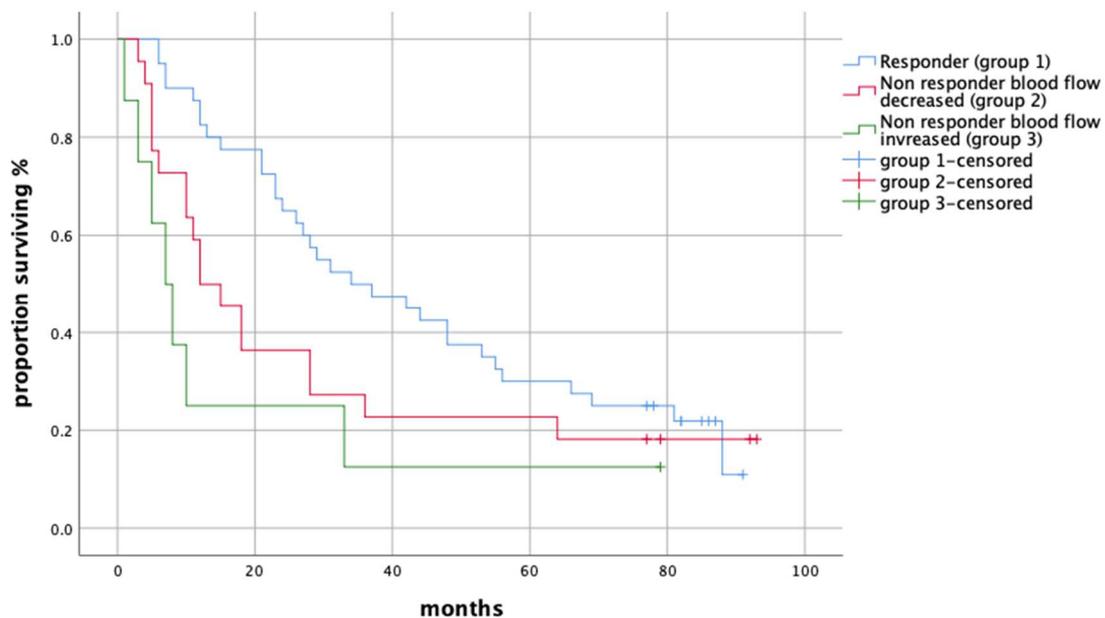


Abbildung 3: Overall survival (OS) of the responders (group 1) and non responders (group 2 and 3) using Kaplan Meier Analysis.

Bei allen Patienten wurde weiterhin alle 3 Monate ein CT Thorax/Abdomen mit RECIST Auswertung gemacht und dieses auch als Goldstandard für die Therapieüberwachung bzw. Bewertung herangezogen. RECIST Befunde sind aufgeteilt in 3 Ansprechkategorien: partielles Ansprechen (PR) mit einer Verkleinerung der Tumormasse um mind. 30% gegenüber der

Baseline, einem stabilen Befund (SD) und einer Progression des Tumors (PD). In unserer Kohorte zeigte sich ein PR bei 28 Patienten, 31 hatten eine stabile Erkrankung und 12 waren zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach 8-10 Wochen im Progress. Wenn man die Daten der Perfusion mit denen der RECIST Auswertung vergleicht, findet man unter den Respondern 28 Patienten mit einer PR und 14 wurden als SD klassifiziert. Die Non Responder zeigten entweder einen stabilen Befund oder befanden sich im Progress. Die RECIST Auswertung wurde ebenfalls mit den Überlebensdaten der Patienten verglichen. Hierbei zeigte sich ein PFS und OS von 16 (95%KI: 9,2 – 22,8) bzw. 48 (95% KI: 29,4 – 66,6) Monaten für die PR Gruppe. Die SD Gruppe hatte ein PFS und OS von 8 (95%KI: 4,7 – 11,3) bzw. 23 (95%KI: 12,9 – 33,1) Monaten. Wenn man die Gruppe der SD Patienten je nach Ansprechen im Perfusions-CT aufteilt, zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Überleben der beiden Gruppen. Die Auswertung mittels Perfusions-CT kann somit wesentlich besser die Patienten unterscheiden, welche von einer MKI Therapie profitieren und welche nicht.

Das Therapieansprechen auf die MKI Therapie ist weitgehend unabhängig vom MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) Risikoprofil der Patienten. Ebenso hatte die Subgruppenbildung der Patienten nach histologischem Subtyp keine Auswirkungen auf Blutfluss, Blutvolumen, PFS und OS.

Im Dezember 2020 waren 13 Patienten noch am Leben, 56 verstarben an ihrem Tumor und 2 aufgrund anderer Ursache.

Zusammenfassend lässt sich für die Diagnostik der metastasierten NZK Patienten festhalten, dass das Perfusions-CT unabhängig von anderen Faktoren das Gesamtüberleben der Patienten unter MKI Therapie zu einem sehr frühen Zeitpunkt vorhersagen kann.

### 3.1.2. Die Unterscheidung zwischen klarzelligen und papillären NZK mithilfe der Jodkonzentration im Dual Energy CT

#### **Hintergrund**

Etwa 90% aller Nierentumore gehören der histologisch gesehen sehr heterogenen Gruppe der Nierenzellkarzinome an (19), wobei die klarzelligen und die papillären Subtypen den Großteil ausmachen (20, 21). Beim lokalisierten NZK ist eine (partielle) Nephrektomie die Methode der Wahl, bei metastasierten oder nicht operablen Tumoren ist eine systemische Therapie erforderlich, die je nach Medikament auf den jeweiligen Subtyp des NZK mehr oder weniger

gut anspricht (22). Insofern wäre es natürlich wünschenswert, wenn man bereits vor Therapie anhand der Diagnostik sagen kann, um welchen Typ des NZK es sich handelt und daraufhin das Therapiemanagement optimieren kann.

Für die histopathologische Unterscheidung der Subtypen und die Einordnung des Tumorgrades des NZK spielt die Mikrogefäßdichte eine große Rolle. Im Dual-Energy CT (DECT) lässt sich die Mikrogefäßdichte nicht direkt messen, jedoch können über die Jodaufnahme und damit verbunden die Jodkonzentrationen der einzelnen Gewebe Rückschlüsse auf die Mikrogefäßdichte gezogen werden (23). Die vorliegende Studie wollte das Potential des DECT bei der nicht invasiven Unterscheidung in klarzelliges bzw. papilläres NZK untersuchen. Zudem sollte herausgefunden werden, ob eine Unterscheidung in gut (G1/2) und schlecht (G3/4) differenzierte Tumoren radiologisch möglich ist. Die Ergebnisse aus der Bildgebung wurden mit den histopathologischen Befunden nach Operation korreliert.

### **Durchführung**

68 Patienten mit der Diagnose eines nicht metastasierten klarzelligen oder papillären NZK, bei denen im Zeitraum von Januar 2009 bis Juli 2011 vor Operation ein DECT durchgeführt wurde, konnten eingeschlossen werden. Die Dual-Energy Untersuchung wurde auf einem Somatom Definition Dual Source (DS) und Somatom Definition Flash (FLASH) Scanner der Firma Siemens Healthineers durchgeführt. Alle bekamen 80 Sekunden vor Untersuchung 1,3 ml/Kg KG Kontrastmittel (350 mg/ml Iomeprol/Iomeron®, Bracco Diagnostics). Die Bilddaten wurden mit beiden Scannern erhoben und mithilfe der Bildbearbeitungssoftware syngo via „CT Dual-Energy“ (Version VB20A\_HF4, Siemens Healthineers) ausgewertet. Ein Softwarealgorithmus bildet die Jodaufnahme nach und kreiert daraus eine farbcodierte Aufnahme über die unterschiedliche Jodverteilung der Gewebe. Die Jodkonzentration der Tumore wurde mittels ROI (region of interest) im axialen DECT Bild durch einen erfahrenen Uroradiologen mehrmals gemessen und der Mittelwert für die Analyse genommen.

Die Tumorpräparate wurden von unseren Pathologen im Haus untersucht, welche die Messung der Mikrogefäßdichte sowie die Subtypen-Klassifikation vorgenommen haben.

### **Ergebnisse**

Die Analyse der Jodkonzentration zeigte signifikante Unterschiede im Vergleich von klarzelligem zu papillären NZK: die mittlere Jodkonzentration fürs klarzellige NZK lag bei  $8,83 \pm 1,75$  mg/ml (im Bereich von 2,2–11,5 mg/ml) und fürs papilläre NZK bei  $2,53 \pm 1,59$  (0,4–6,6 mg/ml). Die ROC (Receiver Operating Characteristic) Kurve zeigte, dass der ideale

Grenzwert für die Einteilung in die beiden Subgruppen bei  $\leq 3,1$  mg/ml (AUC 0,866,  $p < 0.001$ ) liegt. Spezifität und Sensitivität lagen bei 90,6% bzw. 73,3% bei einer Treffsicherheit von 86,8%.

In der Analyse der klarzelliger Kohorte konnte im radiologischen Bild ein signifikanter Unterschied zwischen G1/2 und G3/4 Tumoren gefunden werden ( $p = 0,045$ ), siehe Abbildung 4. Bei Betrachtung der Gesamtkohorte zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Tumorgrad ( $p = 0,066$ ).

Zwischen der histopathologischen Mikrogefäßdichte und der bildgebenden Jodkonzentration zeigte sich ein starker Zusammenhang in der Auswertung.

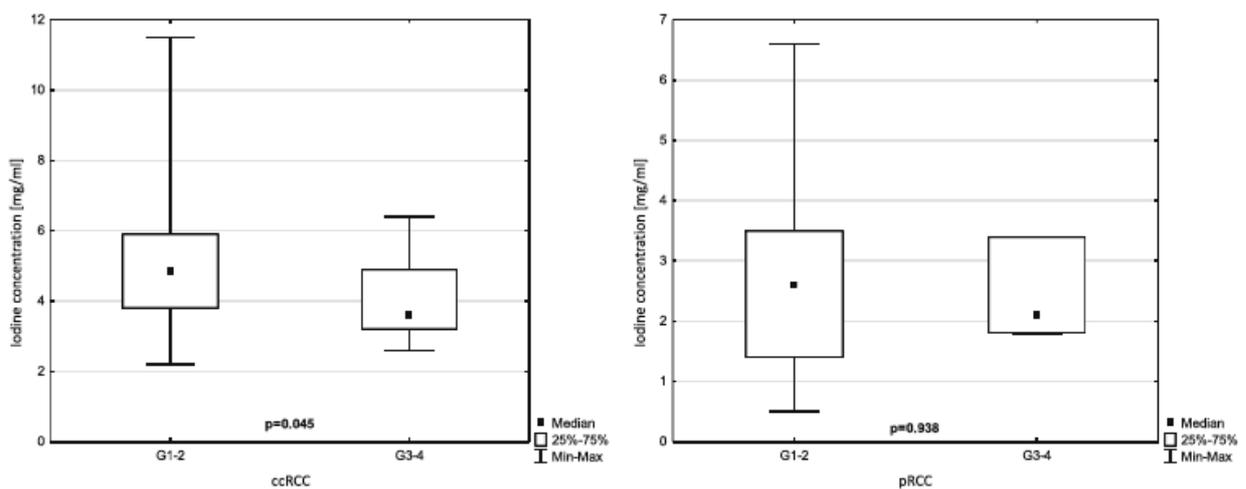


Abbildung 4: Association between IC and Fuhrman grade for ccRCC and pRCC

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der Auswertung der Jodkonzentration im DECT die Diagnostik des NZK verbessert werden kann. Die Ergebnisse zeigen eine hohe diagnostische Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bezüglich der Unterscheidung von klarzelligem zu papillärem NZK, wie bereits in vorhergehenden Studien beschrieben. Ob man die DECT Untersuchung als Standard in die klinische Routine aufnehmen sollte, bedarf weiterer Studien.

## 3.2. Therapie des Nierenzellkarzinoms

### 3.2.1. Adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom: das sagen die Urologen dazu

#### **Hintergrund**

Das Nierenzellkarzinom ist wie bereits oben erwähnt ein Tumor, der mit gut 2% aller Krebstodesfälle in Deutschland eine nicht zu vernachlässigende maligne Tumorerkrankung ist. Therapie der Wahl ist für lokalisierte und auch lokal fortgeschrittene Tumoren die chirurgische Entfernung, entweder als Nierenteilresektion oder radikale Nephrektomie (22). Die Prognose der Patienten mit einem NZK hängt von Größe, Tumorstadium, Grading, LK-Status und Vorhandensein von Metastasen ab. Das individuelle Rezidivrisiko kann in verschiedenen Modellen berechnet werden, wobei das Integrated Staging System der University of California Los Angeles (UISS) (24) und das SSIGN (stage, size, grade, and necrosis) Modell von Leibovic et al. die am häufigsten verwendeten sind (25).

Selbst nach der Einführung von TKIs gab es keine kurative Therapie und auch das komplette Verschwinden der Metastasen wird nur äußerst selten unter Therapie beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit nach kompletter chirurgischer Tumorentfernung im Laufe des Lebens ein Rezidiv zu entwickeln, liegt bei denen als Hochrisiko klassifizierten Patienten bei etwa 50% (26). Das liegt höchstwahrscheinlich an den bereits bei Operation vorhandenen, jedoch für uns in der Bildgebung nicht sichtbaren Mikrometastasen, die im Organismus vorhanden sind und sich in der perioperativen Phase als Metastase absiedeln und auf sichtbare Größe wachsen können. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist es, diese Mikrometastasen nach Operation zu eliminieren und damit das PFS und OS der Patienten zu erhöhen. Frühere Studien zu adjuvanten Therapiestrategien mit Interferon, Interleukin 2, Hormon- oder Radiotherapie zeigten keine Erfolge (27, 28). In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene Studien im adjuvanten Setting mit TKI und mTOR Therapien durchgeführt: die beiden wichtigsten im Jahre 2016 publizierten großen Studien zum Thema sind die S-TRAC (NCT0037567) (28) und die ASSURE (NCT003268) Studie (26) mit jeweils 615 und 1943 Patienten. Beide Studien waren doppelblinde Placebo-kontrollierte randomisierte Phase 3 Studien, wobei die S-TRAC Sunitinib und die ASSURE-Studie Sunitinib und Sorafenib im Vergleich zu Placebo untersucht haben. Während die ASSURE-Studie keine Überlegenheit von Sunitinib oder Sorafenib im Gegensatz zu Placebo adjuvant zeigen konnte, demonstrierten die Autoren der S-TRAC-Studie eine signifikante Überlegenheit im krankheitsfreien Überleben für Sunitinib im Gegensatz zu Placebo. Momentan gibt es noch keine Empfehlung für die Gabe einer adjuvanten Therapie für Hochrisiko-Patienten, weitere Studien mit der neu zugelassenen Immuntherapie und

Kombinationen von MKI und Immuntherapie laufen. Ziel der Studie war es, ein Stimmungsbild unter den deutschen Urologen zu erhalten, ob und wie mit adjuvanter Therapie im klinischen Alltag umgegangen wird und wie die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien die tägliche Therapieentscheidung beeinflussen.

### **Durchführung**

Ein Fragebogen mit 20 Fragen wurde für im deutschsprachigen Raum praktizierende Urologen entworfen und deckte Fragen zu Arbeitsplatz, Arbeitsumfeld, chirurgische und medikamentöse Therapie des NZK sowie Fragen zur Nachsorge ab. Die Antworten von 157 Urologen aus Deutschland, Schweiz und Österreich, welche im Januar 2017 gegeben wurden, konnten mithilfe von Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics, Version 24 ausgewertet werden.

### **Ergebnisse**

Unter den vielen Ergebnissen der einzelnen Fragen sind vor allem im Hinblick auf die Habilitationsleistung die Fragen zur (adjuvanten) Therapie von Interesse und somit wird auf die Auswertung der weiteren Fragen in diesem Abschnitt nicht eingegangen. 69% der Urologen unserer Umfrage behandelten ihre Patienten selbst mit Systemtherapie, im Schnitt 2,9 Patienten pro Jahr. Als Medikament wurde von den Kollegen mit 94% am häufigsten Sunitinib verschrieben, gefolgt von 48% Pazopanib, 25% Sorafenib; 21% verschrieben Immuntherapie, 12% Everolimus und 8% Temsirolimus.

Im Hinblick auf die Studienlage sagten 36% der Urologen, dass ihnen eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens ausreicht für ihre Therapieentscheidung in der adjuvanten Situation. Für 46% war die Kenntnis des Gesamtüberlebens zwingend notwendig für die Therapieentscheidung. 47% behaupteten, für sie sei die Hazard ratio (HR) der publizierten Studien relevant, siehe hierzu Abbildung 5. Weitere Studien zur adjuvanten Therapie beim NZK waren 34% der Befragten bekannt. Der überzeugendste Parameter zur Entscheidung, ob eine adjuvante Therapie angeboten werden sollte oder nicht, war für 69% das Gesamtüberleben, gefolgt von krankheitsfreiem Überleben, HR und am unwichtigsten war den Kollegen die Expertenmeinung. 62% sagten aus, dass sie der ASSURE-Studie mit ihrem negativen Ergebnis bezüglich einer adjuvanten Therapie mehr Vertrauen schenken, wenn es um die eigene Therapieentscheidung geht. 38% nutzten als Basis für ihre therapeutische Entscheidung die S-TRAC-Studie mit ihrem positiven krankheitsfreien Überleben bezogen auf die adjuvante Therapie.

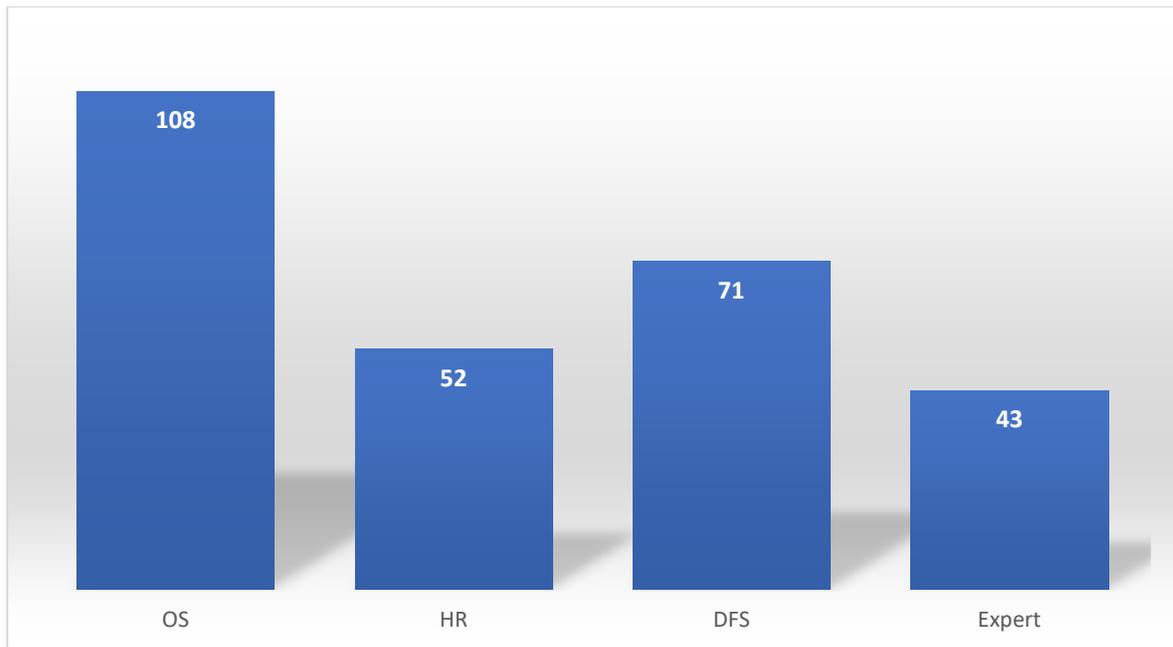


Abbildung 5: Most convincing statistical parameter for trial assessment. Decision making in favor of adjuvant treatment

44% der Urologen gaben an, dass sie selbst Patienten adjuvant therapieren würden mit im Schnitt 11,9 Monaten Therapiedauer. Die Mehrheit der Ärzte sagte, dass Patienten mit positiven Lymphknoten geeignete Kandidaten für eine adjuvante Therapie wären. Ebenso hohes Potential für eine adjuvante Therapie hätten Patienten mit einem T3 G3 Tumor, weitere Ergebnisse hierzu siehe Abbildung 6.

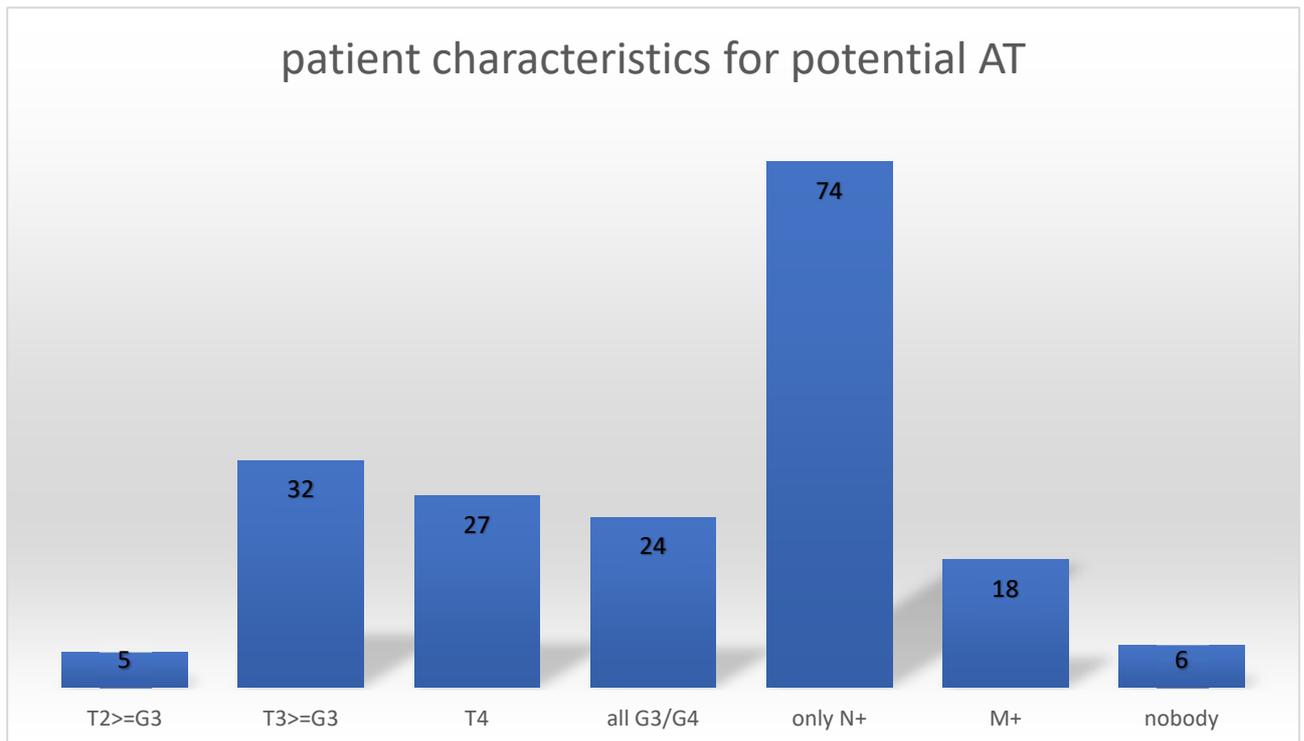


Abbildung 6: patient characteristics for potential adjuvant therapy

Insgesamt wurde angegeben, dass im Mittel 2,6 Patienten pro Jahr in der Praxis oder Klinik gesehen werden, die potentiell die Indikation für eine adjuvante Therapie erfüllen. Stand Januar 2017 sagten 76% der Befragten, dass sie Sunitinib als Medikament für die adjuvante Therapie bevorzugt nutzen würden, gefolgt von Pazopanib (24/157), Sorafenib (15/157) und Immuntherapie (8/157). 62% antworteten, dass die Option einer adjuvanten Therapie mit z.B. Sunitinib die Entscheidung zur Wahl des Erstlinien-Medikamentes beim Auftreten einer Metastasierung beeinflusst.

Insgesamt lässt sich aus der Umfrage ableiten, dass die Bereitschaft zur Gabe einer adjuvanten Therapie eher gering ist. Vor allem Gesamtüberleben und Hazard Ratio sind die subjektiv statistisch wichtigen Parameter, mit denen die Aussagekraft verschiedener Studien verglichen und bewertet wird. 62% und damit die Mehrheit vertraut eher den Studienergebnissen der ASSURE-Studie. 44% würden ihre Hochrisiko Patienten im Schnitt 12 Monate und am ehesten mit Sunitinib adjuvant therapieren.

### 3.2.2. Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom – gibt es eine optimale Reihenfolge?

#### **Hintergrund**

Das Nierenzellkarzinom ist in Europa eine häufig auftretende Krebserkrankung mit über 80.000 neuen Fällen und über 34.000 Todesfällen pro Jahr (29). Wie bereits oben erwähnt, änderte sich die Therapie der Patienten mit einem metastasierten NZK grundlegend im Jahre 2006 mit der Zulassung der zielgerichteten antiangiogenetischen Therapien. Jedoch ist die Wirksamkeit jeder einzelnen Therapie am Patienten nicht unbegrenzt gut und flacht unterschiedlich schnell ab oder wirkt im schlechtesten Fall gar nicht. Insofern ist man dazu übergegangen, die verschiedenen Therapien zu sequenzieren, um eine bessere therapeutische Wirksamkeit und ein längeres Überleben für den Einzelnen zu erzielen (30). Es gibt bereits viele Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der einzelnen Therapien und Medikamente, jedoch keine evidenzbasierte Empfehlung, wie man die einzelnen Therapien sequenzieren soll, in welcher Reihenfolge was am sinnvollsten und wirksamsten ist (31); und gerade die Reihenfolge der Gabe der einzelnen Medikamente beeinflusst das Gesamtüberleben des einzelnen Patienten. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie wurde von den Leitlinien eine Erstlinientherapie mit Sunitinib (Su), Pazopanib (Pa) oder Bevacizumab mit Interferon alpha (IFN-a) für das klarzellige NZK empfohlen. Für nicht klarzellige NZK kamen in der Erstlinie Sunitinib, Everolimus oder Temsirolimus in Frage. Sorafenib (So) diente als Vergleichsparameter bei vielen Studien im Hinblick auf das Outcome mit anderen Agenzien (32-36). Diese Studien legten nahe, dass Sorafenib und Sunitinib einen klinischen Vorteil bringen, wenn sie nacheinander in der Erst- und Zweitlinie verwendet werden. Die erste prospektive, randomisierte Phase 3 Studie zur Überprüfung dieser These, dass Sequenztherapie mit der Erstliniengabe von Sorafenib und danach Sunitinib das progressionsfreie Überleben verlängert im Gegensatz zur umgekehrten Sequenz, war die sogenannte SWITCH (Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Sunitinib Versus Sunitinib Followed by Sorafenib in the Treatment of First-Line Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma) Studie (37). Ziel unserer Arbeit war analog zur SWITCH Studie der Vergleich des klinischen Ergebnisses der jeweiligen Sequenzschemata bei metastasierten NZK Patienten.

#### **Durchführung**

Patientendaten einer prospektiv angelegten Datenbank von NZK Patienten des LMU Klinikums München Großhadern zwischen Januar 2005 und August 2011 wurden eingeschlossen und

ausgewertet. Die Patienten erhielten entweder zuerst Sorafenib 400mg zweimal täglich und bei Progress erfolgte der Wechsel auf Sunitinib 50mg einmal täglich im normalen Zyklus von 4 Wochen und 2 Wochen Pause oder starteten mit Sunitinib in der Erstlinie und wechselten dann auf Sorafenib. Die Therapie wurde mittels CT Thorax/Abdomen alle 3 Monate und einem Schädel-CT einmal pro Jahr, falls keine Hirnmetastasen bekannt waren, überwacht. Die Auswertung und das Therapieansprechen wurde mittels RECIST dokumentiert und klassifiziert. Falls ein Progress in der Bilddokumentation auftrat oder unerträgliche Nebenwirkungen die Gabe des Medikamentes nicht weiter erlaubten, wurde die Therapie auf das jeweils andere Medikament gewechselt. PFS und OS wurden mithilfe von Kaplan-Meier Kurven für jedes Medikament einzeln und für die beiden Sequenzen berechnet.

## **Ergebnisse**

57 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren konnten in die Studie eingeschlossen werden. Im Schnitt hatten die Patienten 2,5 Metastasen zu Beginn ihrer medikamentösen Therapie, von denen 62% in der Lunge, 39% Knochenmetastasen, 29% Lymphknotenbefall, 26% Leber und 12% der Metastasen im Gehirn lokalisiert waren. Alle Patienten hatten vor Start ihrer Systemtherapie eine Nephrektomie erhalten. Nach MSKCC Risikostatus wurden 25,6% mit einem niedrigen Risiko eingestuft, 67,4% als intermediär und 7% als Hochrisiko Patienten.

32 Patienten erhielten die Sequenz Sorafenib gefolgt von Sunitinib (So-Su) und 25 die umgekehrte Reihenfolge Sunitinib gefolgt von Sorafenib (Su-So). Für die Patienten, welche in der Erstlinie Sorafenib erhielten, errechnete sich ein PFS von 11,6 Monaten (95% KI: 8,8-14,5) und für die mit Sunitinib in der Erstlinie ein PFS von 8,7 Monaten (95%KI: 6,7-10,8), siehe hierzu auch Abbildung 7. Statistisch stellte sich der Unterschied als nicht signifikant heraus. Patienten, die in der Zweitlinie Sorafenib erhielten und zuvor Sunitinib bekamen, hatten ein medianes PFS von 5 Monaten (95% KI: 2,46-7,62). Patienten mit der Folge So-Su hatten in der Zweitlinie unter Sunitinib ein signifikant längeres PFS von 13,8 Monaten (95%KI: 8,5-18,1;  $p=0,007$ ), vergleiche Abbildung 8. Das mediane Gesamtüberleben für die Sequenz Su-So betrug 118,8 Monate und unterschied sich statistisch nicht signifikant vom OS der Sequenz So-Su mit 83,3 Monaten ( $p=0,82$ ).

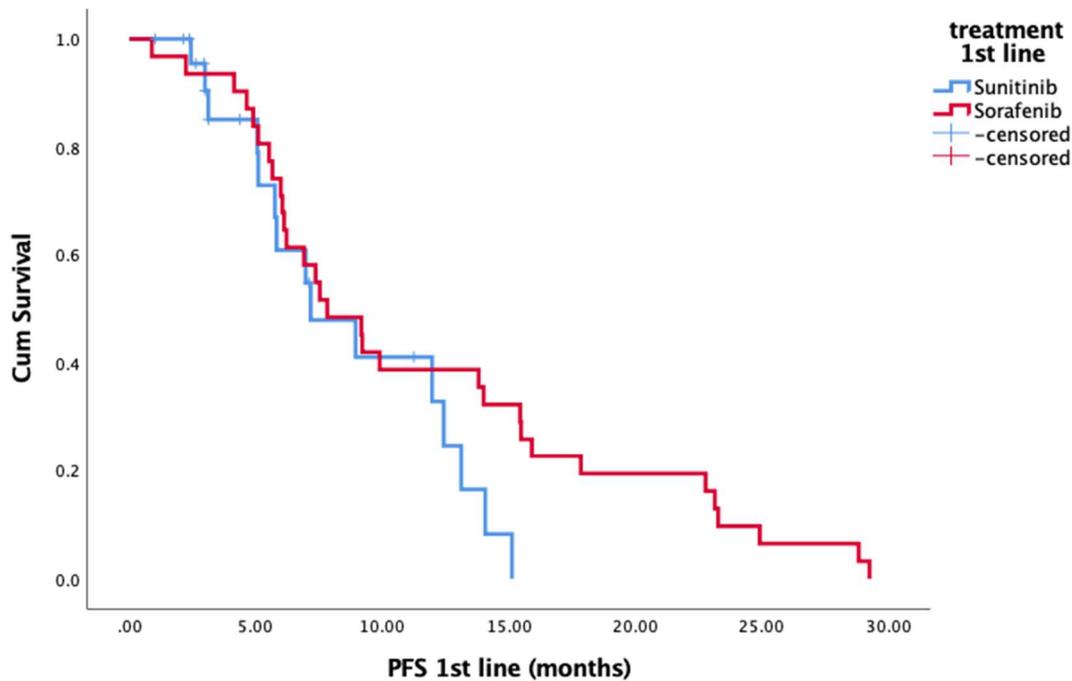


Abbildung 7: PFS in 1st line therapy

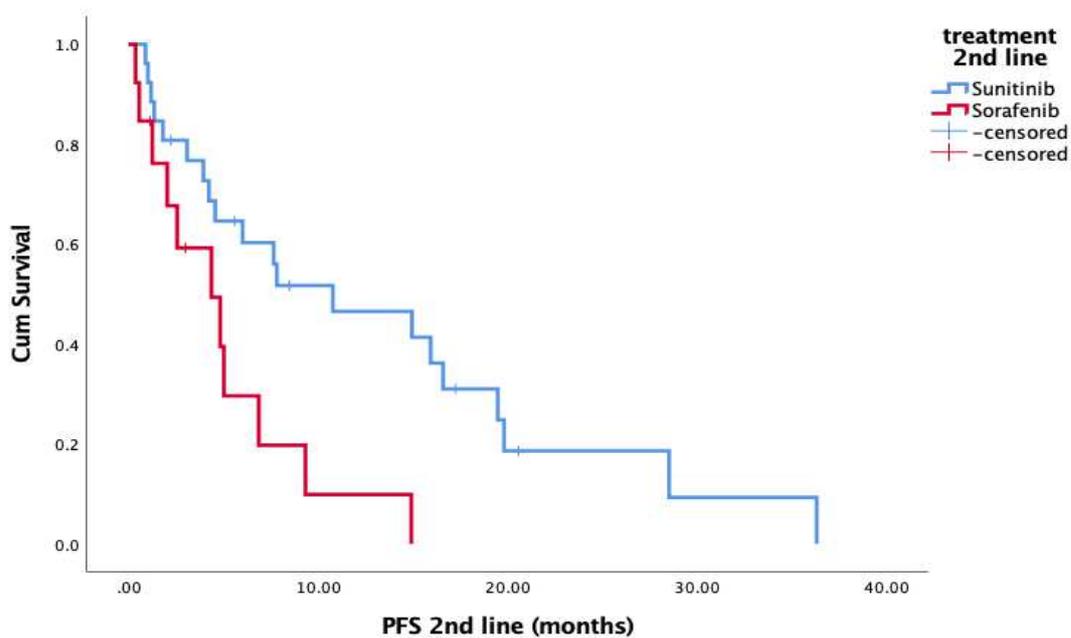


Abbildung 8: PFS in 2nd line therapy

Im Nebenwirkungsprofil zeigten 22,8% der Patienten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 in der Erstlinie und 26,3% in der Zweitlinie.

Die Ergebnisse der Studie sind mit Vorbehalt zu interpretieren, da in der Zeit von 2005 - 2011, in der die Daten erhoben wurden, den Patienten kaum ein anderes Medikament als den beiden

berichteteten zur Verfügung stand; das kann zu einer Verzerrung bezüglich der Aussagekraft der Daten führen. Um die Realität möglichst gut abzubilden, wurden die PFS Daten nicht nur aus zentralen RECIST Befunden berechnet, sondern auch aus dem Zeitintervall, in dem die Einnahme der Medikation tatsächlich stattgefunden hat.

Insgesamt lässt sich keine Empfehlung für eine der beiden Sequenzen aussprechen, jedoch zeigt sich, dass mit der Sequenzierung der Therapien und nicht dem Therapieabbruch nach der ersten oder zweiten Linie das OS deutlich gesteigert werden kann.

### 3.2.3. Cyberknife Therapie von viszeralen und Lymphknotenmetastasen des Nierenzellkarzinoms

#### **Hintergrund**

Zur Therapie des Nierenzellkarzinoms, sobald es Metastasen gebildet hat, gehört eine systemische Medikation (38). Die häufigsten Lokalisationen der Metastasen beim NZK sind Lunge mit 45% und Knochen mit 30% sowie Lymphknoten mit 22%; etwas weniger oft betroffen sind Leber und Nebenniere (39). Nach der Einführung der bereits häufig angesprochenen zielgerichteten Therapien hat sich in den letzten Jahren noch einmal einiges geändert zu Gunsten der therapeutischen Möglichkeiten in der metastasierten Situation: die Zulassung von Immuntherapien und deren Kombinationen mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor verlängern sowohl PFS als auch OS der Patienten. Hierbei ist vor allem die alleinige Gabe von Nivolumab in der Zweitlinie (7) sowie die Kombinationen von Ipilimumab mit Nivolumab (8) und Pembrolizumab mit Axitinib (40) als aktueller Therapiestandard hervorzuheben.

Doch auch mit den nun vielfältigen medikamentösen Therapieansätzen bleibt vor allem die Therapie bei Patienten mit einem gemischten Therapieansprechen eine Herausforderung (41). Bei ausgewählten Patienten kann eine lokale Therapie einzelner Metastasen als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes von Nutzen sein. Lange Zeit spielte die Strahlentherapie in der lokalen Behandlung des NZK keine Rolle, da man in vitro eine hohe Strahlenresistenz der einzelnen NZK Zelllinien nachweisen konnte (42). Die Strahlentherapie wurde daher nur palliativ zur Symptomlinderung eingesetzt. Vor allem bei hohen ablativen Dosen zeigte sich in Studien dennoch eine Radiosensibilität des NZK mit einer akzeptablen Toxizität (43) (6). Die stereotaktische Bestrahlung als eine Methode, bei der man mit hoher ablativer Strahlendosis in einer einzelnen Gabe Tumore behandeln kann, hat in den letzten Jahren immer mehr Aufsehen erregt (44). Die roboterassistierte Strahlenchirurgie ist eine Variante der stereotaktischen

Bestrahlung und hat ihre Bedeutung vor allem in der Behandlung von Hirnmetastasen, Meningeomen und Schwannomen, da sie mit einer Genauigkeit von etwa 1mm das Gewebe lokalisieren und daraufhin exakt bestrahlen kann ohne die gefürchteten Kollateralschäden, die bei einer herkömmlichen Bestrahlung auftreten können (45). Die Bestrahlung von nicht metastasierten NZK mittels Cyberknife (CK), wie das robotergestützte Radiochirurgie-System heißt, zeigte lokale Tumorkontrollraten von 98% mit einer hohen Sicherheit und wenig Nebenwirkungen (5). Bisher ist jedoch die Effektivität und Sicherheit der Cyberknife-Therapie bei Behandlung von Lymphknoten- und viszeralen Metastasen des NZK unklar; daher entwickelten wir diese Studie zur Überprüfung der lokalen Tumorkontrolle, PFS und OS ebenso wie Nebenwirkungen bei NZK Patienten, welche eine Cyberknife-Therapie einer oder mehrerer Metastasen bekamen.

### **Durchführung**

Es wurden retrospektiv NZK Patienten mit einer CK-Therapie im Zeitraum von Dezember 2005 bis Dezember 2019 untersucht. Einschlusskriterien waren ein histologisch gesichertes metastasiertes NZK und radiologisch bestätigte viszerale oder Lymphknotenmetastasen, welche mittels CK behandelt wurden. Viszerale Metastasen beinhalteten solide Organmetastasen in Leber, Nebenniere, Pankreas und Milz. Die Bestrahlung fand außerhalb unserer Universitätsklinik statt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte direkt nach CK-Therapie und nach 6 Wochen, daraufhin im 3 Monats-Rhythmus, wie von den Leitlinien als Nachsorgeschema empfohlen (46). Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß der allgemeinen Kriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE) eingeordnet (47). Die Bestrahlung wurde mit einem Cyberknife System (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) durchgeführt: Hierbei wird ein 6-MV Linearbeschleuniger in Position gebracht mithilfe eines 6 armigen Roboters, der Bestrahlungen in einer einzigen Sitzung mit 270 Grad Drehung um den Körper durchführen kann. Die Bewegungen der einzelnen Organe, wie zum Beispiel durch Atmung oder Darmtätigkeit, werden durch Röntgenkameras beobachtet und zeitgleich nachjustiert (48).

### **Ergebnisse**

60 Patienten im medianen Alter von 64 Jahren (52-83 Jahre) zum Zeitpunkt der CK-Therapie und 56 Jahren im Median bei Diagnosestellung konnten eingeschlossen werden. 44 von ihnen hatten viszerale Metastasen, 16 wurden an Lymphknotenmetastasen behandelt. In beiden Gruppen waren vorrangig Männer (70% und 75%) mit einem günstigen Risikoprofil (61,4% und 50%) und

einem klarzelligen NZK (86% und 94%) vertreten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 22,1 Monate (über einen Zeitraum von 2,9 - 108,2 Monaten).

Die Patienten mit viszeralen Metastasen brauchten signifikant weniger Bestrahlungssitzungen, wobei der Median bei Lymphknoten- und viszeralen Metastasen bei 1 lag (im Bereich von 1-5 Sitzungen;  $p=0,003$ ). Strahlungsdosis, Isodosis und das Zielvolumen unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, siehe Tabelle 1.

Parameter	Visceral Metastases (n=44)		Lymph node metastases (n=16)		p value
	Median	Range	Median	Range	
Fractions	1	1-5	1	1-5	0.003
Prescription Dose	24	22-45	24	16-45	0.864
Prescription Isodose	70	60-75	70	65-70	0.434
Target volume	26.3	1.4-97.4	18.6	2.9-120	0.609

*Tabelle 1: Robotic radiosurgery treatment parameters*

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 17,4 Monate (2,7 – 70 Monate), bei 96,7% konnte eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Zwei Patienten bekamen ein Rezidiv an ihrer jeweiligen mit CK behandelten Stelle nach 2,3 bzw. 7,5 Jahren. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Kohorte 65,7 Monate (2,9 – 108,6 Monate), wobei 30% der Patienten nach 3 Jahren Nachbeobachtung noch am Leben waren.

Während CK-Therapie sowie kurz danach traten keine Nebenwirkungen auf. Lediglich in der 6 Wochen-Kontrolle gaben 8,3% der Patienten Beschwerden an: zwei berichteten von einer Grad 1 Fatigue und einer litt unter einer Grad 2 Fatigue, ein weiterer Patient gab an, einen Schlaganfall und eine Thrombose des linken Armes erlitten zu haben.

Die Daten zeigen zum ersten Mal die klinisch bedeutsame Effektivität einer CK-Therapie zur lokalen Kontrolle von viszeralen und Lymphknotenmetastasen beim NZK. Die lokale Tumorkontrolle von 97% entspricht der, die man nach chirurgischer Entfernung erwartet. Die CK-Therapie eignet sich hervorragend für die Hochdosis-Bestrahlung, welche die Zellen des NZK brauchen, um effektiv behandelt werden zu können, und der Tumor kann in Echtzeit verfolgt und selbst Bewegungen innerhalb der Bestrahlung können ausgeglichen werden.

### 3.3. Therapie des Prostatakarzinoms

#### **3.3.1. Cyberknife Therapie zur Behandlung von lokalen Rezidiven nach radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom**

##### **Hintergrund**

Die radikale Prostatektomie (rPE) ist im Rahmen des therapeutischen Managements bei Diagnose eines Prostatakarzinoms neben der Bestrahlung Therapie der Wahl (49). In Deutschland steht das PC an erster Stelle der Krebserkrankungen beim Mann mit mehr als 57.000 Neuerkrankungen pro Jahr (1). Nach erfolgreicher kurativer Therapie werden die Patienten mithilfe des Prostata-spezifischen-Antigen (PSA)-Wertes nachgesorgt. Bei etwa 17-30%, je nach Literatur, tritt innerhalb von 5 Jahren nach rPE ein erneuter Anstieg des PSA Wertes auf – abhängig von Tumorgröße, Gleason, Lymphknotenstatus und Resektionsstatus (50-52). Wenn der PSA-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen steigt, spricht man von einem biochemischen Rezidiv. Männer, welche bisher noch keine adjuvante Bestrahlung erhielten, sollten bei Diagnose eines biochemischen Rezidives bestrahlt werden (49). Bei bereits vorbestrahlten Patienten oder bei denjenigen, die aufgrund ihrer Metastasierung eine systemische Therapie benötigen, wird normalerweise mit einer antihormonellen Therapie (AHT) begonnen (53).

In letzter Zeit ist vor allem die lokale Therapie der Prostataloge in den Fokus gerückt, da mithilfe des PSMA-PET/CTs, welches Einzug in die klinische Routine der Rezidivdiagnostik gefunden hat, die lokalen Rezidive sehr gut und genau diagnostiziert werden können (54). Natürlich wird die lokale Therapie der systemischen AHT bevorzugt aufgrund der Nebenwirkungen und Lebenseinschränkungen für den Mann. Ein Hinauszögern der AHT durch eine lokale Therapie kann das Gesamtüberleben des Einzelnen verbessern (55, 56). Eine chirurgische Sanierung als mögliche Therapieoption eines lokalen Rezidives bringt hohe Komplikationsraten aufgrund der technischen Herausforderung eines bereits voroperierten Areales und den damit verbundenen Verwachsungen, veränderten anatomischen Verhältnissen sowie der erschwerten Suche des Tumorherdes bei einer offenen OP mit sich (57, 58). Die klassische perkutane Bestrahlung für ein lokales Rezidiv in der Prostataloge wird gut toleriert, jedoch wird dabei die gesamte Loge bestrahlt und damit können schwere Nebenwirkungen aufgrund höherer Strahlendosen durch Streustrahlung im umgebenden Gewebe auftreten. Die CK-Therapie ist eine moderne Technik, die in der Lage ist, kleine Läsionen in einer einzigen Sitzung mit einer sehr hohen ablativen Bestrahlung und geringer Toxizität zu behandeln (59). Eine CK-Therapie benötigt meist nur eine einzige Sitzung mit einer Dosis von 20-22 Gray,

weswegen die Compliance der Patienten in Bezug auf eine solche Therapie hoch ist und diese gut angenommen wird (60-62).

Das Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Effektivität einer CK-Therapie beim lokalen Rezidiv in der Prostataloge nach rPE mit oder ohne vorherige adjuvante Bestrahlung.

### Durchführung

Im Zeitraum von April 2016 bis Juni 2019 konnten 35 Patienten mit einem isolierten lokalen Rezidiv nach rPE und ggf. adjuvanter Radiatio (20 von 35 Patienten) eingeschlossen werden. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines biochemischen Rezidives nach primär kurativer chirurgischer Behandlung, schriftliches Einverständnis, keine nachweisbaren Fernmetastasen und die Diagnose eines einzigen lokalen Rezidivherdes im PSMA-PET/CT sowie im multiparametrischen MRT (mpMRT) des Beckens. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission geprüft und genehmigt.

Vor Therapie erfolgte bei 23 Patienten ein 1,5 Tesla (Siemens Magnetom Aera 48 Kanal / 2016) und bei 12 Patienten ein 3 Tesla mpMRT (Siemens Magnetom Vida 64 Kanal /2018, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) zur exakten Lokalisation des Rezidives in der Prostataloge. Im Mittel 88 Tage vor Therapie erhielten alle Patienten ein PSMA-PET/CT zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur exakten Lokalisation des Rezidives. Eine vorherige Biopsie wurde bei deckungsgleichen Befunden in der Bildgebung nicht gemacht. Es wurde für jeden Patienten ein individueller Therapieplan erstellt auf Basis der Daten von mpMRT, PSMA-PET/CT und Planungs-CT, wie in Abbildung 9 dargestellt.

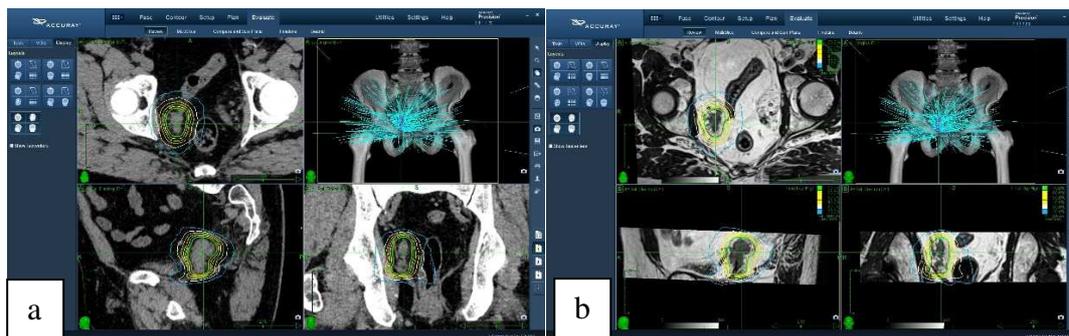


Abbildung 9: treatment plan based on the planning CT (a), PET/CT and MRI (b) dataset

Vor Therapie wurden ultraschallgesteuert 2 Goldmarker in die Prostataloge als Ankerpunkte für die exakte Bestrahlung gelegt. Die Zielvolumenberechnung erfolgte mittels der Precision

2.0 Planungssoftware (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA), bei der der sichtbare Tumor mit einem Sicherheitssaum von 2-3 mm rundherum eingezeichnet wurde.

Die Therapie wurde mit einer Cyberknife M6 Anlage (Accuray Inc., Sunnyvale, USA) in einer einzigen Sitzung mit einer medianen Dosis von 21 Gy (20-22 Gy) durchgeführt. Der Therapieerfolg wurde mittels PSA-Messungen alle 3 Monate und im Falle eines Progresses, mit der Durchführung eines erneuten PSMA-PET/CTs, verfolgt. Nebenwirkungen und Lebensqualität wurden alle 3 Monate bei der Vorstellung der Patienten nach Therapie mittels standardisierter Fragebögen dokumentiert.

## Ergebnisse

Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der CK-Therapie betrug 72 Jahre (57-80 Jahre). 20 Männer erhielten nach ihrer rPE eine adjuvante Bestrahlung im Median 23 Monate (IQR 7-42 Monate) nach der Operation mit einer Dosis von 64 bis 70 Gy. Zwischen Operation und CK-Therapie lagen im Median 96,8 Monate (IQR 69,3 - 160,2 Monate). Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgezählt.

<b>Age at initial diagnosis</b>	<i>n</i>	%
<= 60	20	57
>60	15	43
<b>primary treatment</b>		
rPx	15	57
rPx + RT	20	43
<b>pT</b>		
pT2a	2	6
pT2b	6	17
pT2c	7	20
pT3a	13	37
pT3b	7	20
<b>Gleason</b>		
6	4	11
7	22	63

8	4	11
9	5	14

Tabelle 2: characteristics at primary treatment (rPx)

Das mediane Serum-PSA vor CK-Therapie lag bei 1,38 ng/ml (IQR 0,75 – 2,72 ng/ml), keiner der Männer hat vor CK eine antihormonelle Therapie bekommen. Die Bestrahlung erfolgte in einer Sitzung mit 20 (n=5), 21 (n=27) oder 22 (n=3) Gy. In der ersten PSA Kontrolle 3 Monate nach Therapie zeigte sich bei 27 von 35 Patienten ein deutlicher Rückgang des PSA-Wertes von 1,47 ng/ml (IQR 0,82 – 2,78 ng/ml) im Median auf 0,35 ng/ml (IQR 0,25 - 0,68 ng/ml) im Median. Zu diesem frühen Zeitpunkt nach Therapie zeigten 3 Patienten einen vorübergehenden Anstieg ihres PSA-Wertes (Patient 1: von 0,75 auf 0,96 ng/ml; Patient 2: von 0,79 auf 1,45 ng/ml; Patient 3: von 0,62 auf 0,71 ng/ml), deren Werte nach 6 Monaten in der Kontrolle jedoch deutlich abfielen (Patient 1: 0,11 ng/ml; Patient 2: 0,3 ng/ml; Patient 3: 0,25 ng/ml).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der halbjährlichen Kontrolle 30 Patienten eine biochemische Antwort auf die CK-Therapie zeigten mit einem signifikanten PSA Abfall, 5 Patienten waren im Progress. Drei von diesen 5 Männern hatten ein systemisches Rezidiv im PSMA-PET/CT, bei denen das behandelte Lokalrezidiv jedoch keine Traceraufnahme zeigte. Die zwei anderen hatten ansteigende PSA-Werte ohne ein im PSMA-PET/CT sichtbares Korrelat. In Tabelle 3 sind die PSA-Werte vor OP, vor CK-Therapie sowie der Nadir post Radiatio zusammen mit den Tumorcharakteristika für jeden behandelten Patienten dargestellt.

no	Age at first diagnosis	PSA before Surgery	Gleason-Score	Stage	adjuvant RT	PSA before SRS	SRS dose	PSA nadir
1	48	120	4+5	T3b	x	1,22	22	0,78
2	58	6,5	3+4	T2b		0,75	22	<0,03
3	74	15	4+5	T3b	x	1,7	21	1,57
4	66	31,34	3+3	T2c	x	4,01	21	1,45
5	57	8,2	4+3	T2a		1,36	21	0,03
6	64	6,11	3+4	T2c	x	1,38	21	0,07
7	57	9,2	3+4	T3a		10,71	20	0,33
8	62	11,5	3+4	T2c	x	0,9	22	0,07
9	61	5,4	3+3	T2a	x	2,75	21	0,79
10	61	8,27	3+4	T3a	x	0,75	21	0,13
11	53	18,2	5+4	T2c	x	2,8	21	0,31
12	54	9	4+3	T3a	x	1,47	20	0,16
13	57	63	4+5	T3b	x	0,68	21	0,87
14	62	16,4	3+4	T3a		5,47	20	12,8
15	51	13	3+4	T3a	x	2,8	21	0,1
16	51	8,82	3+4	T3b	x	0,6	21	7,00
17	46	5,8	4+3	T2b	x	17,28	21	1,49
18	60	13,5	3+4	T2b		0,74	21	0,02
19	54	8,9	4+4	T2b		2,68	21	0,12
20	76	5,82	4+3	T3a		0,79	21	0,303
21	63	4,3	3+3	T2b		1,57	21	0,55
22	68	6,15	3+4	T3a		1,62	21	5,42
23	59	6,8	3+4	T2c		0,5	21	0,33
24	62	5,1	4+3	T2c		0,48	21	0,09
25	52	11,7	4+4	T3b	x	1,87	21	0,13
26	67	7,86	4+5	T3a		7,86	21	0,65
27	74	13,9	4+3	T3a		0,62	21	0,245
28	50	18	4+4	T3b	x	1,16	21	0,378
29	55	6,62	3+4	T3a	x	0,88	21	0,5
30	75	7	3+4	T2c	x	0,11	21	0,07
31	59	15,3	3+3	T2b		3,19	21	0,67
32	61	30	3+4	T3b		2	20	0,34
33	56	6,3	4+3	T3a	x	0,3	21	0,34
34	57	9,5	4+3	T3a	x	0,51	21	0,001
35	60	14,45	4+4	T3a	x	1,45	20	1,35

*Tabelle 3: PSA values and characteristics at first treatment*

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate (6-47 Monate). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenabschlusses am Leben. Bei 3 Patienten zeigte sich eine Grad 1 urogenitale Nebenwirkung, die sich bei zweien in Form einer Zystitis und bei einem mit einer Pollakisurie als Spättoxizität zeigte. Eine Grad 1 gastrointestinale Nebenwirkung trat bei 2 Patienten als temporäre und intermittierender Diarrhoe zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach CK. Eine höhergradige Toxizität wurde nicht dokumentiert.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen Jahren wurden bahnbrechende Fortschritte in der Therapie uroonkologischer Tumoren erzielt. Der Schwerpunkt der hier vorgelegten Forschungsarbeiten liegt auf der Diagnostik und der Therapie des Nierenzellkarzinoms.

In der klinischen Routine wird in der Diagnostik des Nierenzellkarzinoms standardmäßig die CT mit Kontrastmittel und oder die MRT eingesetzt. Die zeitaufgelöste kontrastverstärkte Perfusions-CT, mit deren Hilfe die Durchblutung von Tumoren direkt dargestellt und quantifiziert werden kann, wird in Studien angewendet, konnte aber bisher noch keinen Eingang in den klinischen Alltag finden.

In der ersten zu dieser Habilitation gehörenden Arbeit wurde die Aussagekraft des Perfusions-CTs als Marker für ein frühes Ansprechen des metastasierten NZKs auf eine Therapie mit einem Multikinaseinhibitor untersucht. Bei Gabe der neuen zielgerichteten Therapien ist es aktuell mit der Standard-Computertomographie mit Kontrastmittelgabe nicht möglich, das Therapieansprechen zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen. Das Routineintervall für das erste Restaging beträgt 10-12 Wochen, und erst zu diesem Zeitpunkt kann erkannt werden, in welche Richtung sich die Tumorerkrankung unter Therapie entwickelt; bleibt sie stabil, handelt es sich um einen Progress oder ein Ansprechen auf Therapie. Für Sunitinib werden Ansprechraten von 31% und - wenn man den die „stable disease“ nach RECIST in der Bildgebung mit einbezieht - von 79% beschrieben (12). In diesen 10-12 Wochen der Unsicherheit erleiden die Patienten zum Teil erhebliche therapieassoziierte Nebenwirkungen und sind zudem dem psychoonkologischen Stress einer Unsicherheit ausgesetzt, ob die Therapie effektiv wirkt oder nicht. Umso wichtiger wäre es, einen Biomarker zu identifizieren, der schon frühzeitig eine Aussage darüber erlaubt, welcher Patient von seiner Therapie tatsächlich profitiert und welchem Patienten man die hohen Therapiekosten und zum Teil signifikanten Nebenwirkungen ersparen kann. Mit Hilfe des Perfusions-CTs, welches vor Therapie, 7 Tage nach Beginn der Behandlung sowie noch einmal nach 10-12 Wochen unter Therapie durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass der mit dieser Methode gemessene Blutfluss bereits nach 7 Tagen ein guter Marker für das langfristige Ansprechen, das PFS und auch das OS der Patienten unter TKI-Therapie ist. Das Perfusions-CT kann als unabhängiger bildgebender Biomarker für das Ansprechen auf eine antiangiogenetische Therapie helfen, das klinische Therapiemanagement deutlich zu verbessern. Es wäre ein interessanter sich logisch anschließender Aspekt, eine

weiterführende Studie zu gestalten, die das Verhalten der Tumore im Perfusions-CT unter Immuntherapie und Kombinationstherapien untersucht.

Die nächste Arbeit beschäftigt sich mit einer relativ neu entwickelten Bildgebungstechnik beim NZK, konkret mit dem Einsatz der „Dual Energy“-Computertomographie. Die Dual Energy CT ist in der Lage, mit hochentwickelter Hardware – einem CT-System mit zwei in einem 90-Grad-Winkel zueinander angeordneten Röhren und Detektoren – und einer entsprechenden Bildverarbeitungssoftware die Jodkonzentration im Untersuchungsbereich zu messen und ermöglicht damit, Rückschlüsse auf die Mikrogefäßdichte der einzelnen Organe und Gewebe zu ziehen. Diese Unterschiede in der Mikrogefäßdichte sind histopathologisch bei der Unterscheidung der einzelnen Subtypen des NZK von großer Bedeutung. Das papilläre und das klarzellige NZK weisen in der hier vorliegenden Studie signifikant unterschiedliche Werte in der Jodkonzentration während der DECT auf, sodass mit einer hohen Treffsicherheit von 86,8 % eine Unterscheidung dieser histologischen Subtypen des NZK gelang. Es gelang ebenso die Unterscheidung von gut und schlecht differenzierten Tumoren innerhalb der Untergruppe der klarzelligen NZK mithilfe der quantitativen Analyse der Jodkonzentration. Aufgrund der geringeren Fallzahl der papillären NZK wurde auf weitere Berechnungen in dieser Subgruppe verzichtet. Die DECT konnte bereits in anderen urologischen Bereichen zu erfolgreichen diagnostischen Fortschritten führen: es wurde aus der Arbeitsgruppe 2016 eine Arbeit publiziert, die zeigt, dass sich mit der Methode harnsäurehaltige von nicht harnsäurehaltigen Harnsteinen unterscheiden lassen (63). Dies kann als Teil der Routine Stein-CT erfolgen und benötigt kein intravenöses Kontrastmittel. Bei zuverlässiger Diagnostik kann bei Vorliegen eines Harnsäurekonkrementes ein medikamentöser Therapieversuch als Alternative zu einem invasivem Eingriff unternommen werden, was für den einzelnen Patienten und gerade für rezidivierende Steinbildner von Vorteil ist (63, 64).

Die adjuvante Therapie im Management des Nierenzellkarzinoms ist seit Einführung der TKI und besonders der Immuntherapie ein wieder intensiv diskutierter Therapieansatz, der aktuell nicht in den geltenden Leitlinien empfohlen wird; durch die im August 2021 im „New England Journal of Medicine“ publizierte *Keynote-564* Studie, im Rahmen derer durch eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab bei high risk-Patienten mit NZK ein signifikant besseres PFS erreicht werden konnte, liegt nun weitere Evidenz für die Adjuvanz vor (65). Zuvor wurden im Jahre 2016 zwei wichtige Studien zum Thema adjuvante Therapie, *S-TRAC* (28) und *ASSURE* (26), publiziert. Beide waren doppelblinde Placebo-kontrollierte randomisierte Phase 3-

Studien, wobei die *S-TRAC* Sunitinib und die *ASSURE*-Studie Sunitinib und Sorafenib im Vergleich zu Placebo untersuchten. *S-TRAC* zeigte ein positives Ergebnis, während *ASSURE* keinen Vorteil einer adjuvanten Therapie nachweisen konnte. In unserer Arbeit wurden im Jahr 2017 Urologen aus Deutschland befragt, welche Einstellung sie in Bezug zur adjuvanten Therapie haben, wie wichtig ihnen persönlich welche Studie mit welchen Parametern ist und wie sie selbst im klinischen Alltag mit Hochrisiko-Patienten umgehen. Es stellte sich heraus, dass 44% ihre Hochrisiko-Patienten am ehesten ein Jahr mit Sunitinib adjuvant therapieren würden und die Mehrheit den Studienergebnissen der *ASSURE*-Studie vertraut.

Nach Veröffentlichung der *Keynote-564* Studie wäre es ein interessantes Projekt, ein erneutes Stimmungsbild unter den Urologen zu erfragen, um herauszufinden, ob und wie sich die Ansichten und der klinische Alltag mit neuen Studienergebnissen verändert hat.

Ein weiteres Thema des hier vorliegenden Habilitationsprojektes beschäftigt sich mit der unterschiedlichen Sequenzierung der Therapien bei metastasierten NZK. In der Studie, die Patientendaten aus den Jahren 2005 bis 2011 erhoben und ausgewertet hat, wurden die Therapie-Sequenzen Sunitinib-Sorafenib oder Sorafenib-Sunitinib eingeschlossen. Es konnte nach Analyse der Überlebensdaten keine Überlegenheit der einen oder anderen Sequenz gezeigt werden, jedoch die Tatsache, dass eine Sequenzierung der Therapien das Outcome bessert und auf keinen Fall ohne Grund die Therapie nach der ersten oder zweiten Linie abgebrochen werden sollte.

Zwei weitere dieser Arbeit zugrunde liegende Studien beschäftigen sich mit der Radiochirurgie, bei der mit einer sehr hohen Dosis in normalerweise einer einzigen Bestrahlungssitzung ein bestimmtes kleines Areal mit quasi chirurgischer Präzision behandelt wird, sodass das Gewebe dort unmittelbar zerstört wird. Aufgrund der vielen Artefakte durch Atembewegungen, Peristaltik des Darmes etc. wurde diese Technik vor allem zur Behandlung von Tumoren im Kopf angewandt. Mit dem Cyberknife System, das mithilfe eines Roboters den 6-MV Linearbeschleuniger in Position bringt, lassen sich auch Areale außerhalb des Gehirns behandeln; es werden lediglich Marker im umliegenden Gewebe als Ankerpunkte benötigt, um die Gewebewebungen während der Sitzung miteinzuberechnen. Die CK Therapie kam in der ersten Arbeit für die Therapie von viszeralen und Lymphknotenmetastasen beim NZK zum Einsatz: trotz der vielen Fortschritte in der systemischen Therapie bei NZK Patienten gibt es immer wieder Situationen, in denen die lokale Therapie einzelner Metastasen von großem Nutzen wäre. Hierzu haben wir die Radiochirurgie genutzt und konnten anhand von 60

therapierten Patienten zeigen, dass eine lokale Tumorkontrolle in 96,7% erzielt werden konnte bei einer Strahlendosis von 18 Gy (Lymphknoten) bzw. 24 Gy (viszerale Metastase) im Median. Das mediane PFS betrug 17,4 Monate bei einem Gesamtüberleben von 65,7 Monaten. Hinzu kamen nur geringe Nebenwirkungen bei 8,3% der Patienten, eine einzige Grad 4 Nebenwirkung trat innerhalb der ersten 6 Wochen nach Therapie auf. Insofern stellt sich die CK-Therapie als eine zuverlässige und effektive Therapieoption im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes für Patienten, bei denen einzelne Metastasen nicht auf die systemische Therapie ansprechen oder die nur eine einzige Metastase aufweisen, dar.

Die zweite Arbeit beschäftigt sich mit der Radiochirurgie als therapeutische Option beim Auftreten eines Lokalrezidives des Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie: es wurde untersucht, inwieweit ein im MRT oder PSMA-PET/CT diagnostiziertes reines Lokalrezidiv ohne Nachweis von Fernmetastasen mit Cyberknife effektiv behandelt werden kann, sodass keine antihormonelle Therapie benötigt wird, die für den Patienten mit häufig gravierenden Nebenwirkungen verbunden ist und einen rein palliativen Therapieansatz darstellt. Wir konnten anhand von 35 Patienten zeigen, dass 86% der Patienten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten von der Therapie profitierten. Drei im Progress befindliche Patienten präsentierten eine systemische Erkrankung, wobei der behandelte Lokalbefund im PSMA-PET/CT keine Traceraufnahme aufwies; zwei Patienten erlitten einen PSA-Anstieg nach Therapie ohne sichtbares Korrelat in wiederholt durchgeführter Bildgebung.

Die Cyberknife-Therapie lässt sich vielseitig sowohl beim Prostata- als auch beim Nierenzellkarzinom einsetzen und wird sicher auch bei multimodalen Therapieansätzen in Kombination mit Immuntherapien gerade beim NZK in Zukunft eine große Rolle spielen. In unserem klinischen Umfeld hat sich diese Therapie als unmittelbare Folge aus den hier präsentierten Forschungsergebnissen bereits in der klinischen Routine etabliert.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland Zentrum für Krebsregisterdaten 2018 [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c61\\_prostata.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c61_prostata.pdf?blob=publicationFile).
2. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000;27(2):177-86.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(9):1928-35.
4. Rodler S, Schott M, Tamalunas A, Marcon J, Graser A, Mumm JN, et al. Safety and Efficacy of Robotic Radiosurgery for Visceral and Lymph Node Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Retrospective, Single Center Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(4).
5. Staehler M, Bader M, Schlenker B, Casuscelli J, Karl A, Roosen A, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *The Journal of urology.* 2015;193(3):771-5.
6. Siva S, Kothari G, Muacevic A, Louie AV, Slotman BJ, Teh BS, et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. *Nature reviews Urology.* 2017;14(9):549-63.
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13.
8. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
9. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1370-85.
10. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003;30(4):843-52.
11. Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2011;16 Suppl 2:4-13.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
13. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):1061-8.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-31.
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.
16. van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, Boven E, Choi B. Response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Br J Cancer.* 2010;102:803.
17. Garcia-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, Baleato-Gonzalez S, Garrido M, Leon L, et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol.* 2012;200(1):8-19.
18. O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, Roberts C, Jayson GC. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical trials of antivascular therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;9(3):167-77.

19. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-21.
20. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*. 2009;103(11):1496-500.
21. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras*. 2015;48(3):166-74.
22. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-24.
23. Graser A, Johnson TR, Chandarana H, Macari M. Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen. *Eur Radiol*. 2009;19(1):13-23.
24. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: An International Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3316-22.
25. C. LB, L. BM, C. CJ, M. LC, Igor F, D. KE, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003;97(7):1663-71.
26. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10032):2008-16.
27. Pal SK, Haas NB. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future. *Oncologist*. 2014;19(8):851-9.
28. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(23):2246-54.
29. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
30. Porta C, Tortora G, Linassier C, Papazisis K, Awada A, Berthold D, et al. Maximising the duration of disease control in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents: an expert agreement. *Medical Oncology*. 2012;29(3):1896-907.
31. Oudard S, Elaidi R-T. Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: Optimizing patient benefit. *Cancer Treatment Reviews*. 2012;38(8):981-7.
32. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3312-8.
33. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760-7.
34. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(30):3791-9.
35. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;378(9807):1931-9.
36. Buchler T, Pavlik T, Bortlicek Z, Poprach A, Vyzula R, Abrahamova J, et al. Objective response and time to progression on sequential treatment with sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma. *Medical Oncology*. 2012;29(5):3321-4.

37. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *European Urology*. 2015;68(5):837-47.
38. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009.
39. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(4):973-80.
40. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-27.
41. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU international*. 2012;110(4):510-6.
42. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;34(1):251-66.
43. Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer*. 1997;80(12 Suppl):2519-28.
44. Hara W, Tran P, Li G, Su Z, Puataweepong P, Adler JR, Jr., et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery*. 2009;64(2 Suppl):A26-A32.
45. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
46. Bruno JJ, 2nd, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int*. 2006;97(5):933-8.
47. Tselis N, Chatzikonstantinou G. Treating the Chameleon: Radiotherapy in the management of Renal Cell Cancer. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2019;16:7-14.
48. Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013;31(4):455-60.
49. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29.
50. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28(3):555-65.
51. Ploussard G, de la Taille A, Moulin M, Allorys Y, Abbou C, Salomon L. Conditional Disease-free Survival After Radical Prostatectomy: Recurrence Risk Evolution Over Time. *Urology*. 2016;94:173-9.
52. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*. 1999;281(17):1591-7.

53. Krebsgesellschaft D. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0. In: AWMF, editor.: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2018.
54. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int.* 2016;117(5):732-9.
55. Detti B, Bonomo P, Masi L, Doro R, Cipressi S, Iermano C, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for isolated recurrence in the prostatic bed. *World J Urol.* 2016;34(3):311-7.
56. Triggiani L, Alongi F, Buglione M, Detti B, Santoni R, Bruni A, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer.* 2017;116(12):1520-5.
57. Horn T, Kronke M, Rauscher I, Haller B, Robu S, Wester HJ, et al. Single Lesion on Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron Emission Tomography and Low Prostate-specific Antigen Are Prognostic Factors for a Favorable Biochemical Response to Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(4):517-23.
58. Maurer T, Robu S, Schottelius M, Schwamborn K, Rauscher I, van den Berg NS, et al. 99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *European Urology.* 2019;75(4):659-66.
59. Correa RJ, Salama JK, Milano MT, Palma DA. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastasis: Opportunities for Biology to Guide Clinical Management. *Cancer J.* 2016;22(4):247-56.
60. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist.* 2012;17(8):1100-7.
61. Miszczyk L, Stapor-Fudzinska M, Miszczyk M, Maciejewski B, Tukiendorf A. Salvage CyberKnife-Based Reirradiation of Patients With Recurrent Prostate Cancer: The Single-Center Experience. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818785496.
62. Jereczek-Fossa BA, Rojas DP, Zerini D, Fodor C, Viola A, Fanetti G, et al. Reirradiation for isolated local recurrence of prostate cancer: Mono-institutional series of 64 patients treated with salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Br J Radiol.* 2019;92(1094):20180494.
63. Spek A, Strittmatter F, Graser A, Kufer P, Stief C, Staehler M. Dual energy can accurately differentiate uric acid-containing urinary calculi from calcium stones. *World J Urol.* 2016;34(9):1297-302.
64. Magistro G, Bregenhorn P, Krauß B, Nörenberg D, D'Anastasi M, Graser A, et al. Optimized management of urolithiasis by coloured stent-stone contrast using dual-energy computed tomography (DECT). *BMC Urol.* 2019;19(1):29.
65. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y-H, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(8):683-94.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

AHT	antihormonelle Therapie
CK	Cyberknife
DECT	Dual Energy Computertomographie
HR	Hazard ratio
KI	Konfidenzintervall
MKI	Multikinaseinhibitor
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MV	Megavolt
NZK	Nierenzellkarzinom
OS	overall survival
PC	Prostatakarzinom
PD	progressive disease
PFS	progressionfree survival
PR	partial remission
PSA	Prostata-spezifisches-Antigen
PSMA PET/CT	Prostata-Spezifisches-Membran-Antigen Positronenemissionstomographie und Computertomographie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROI	Region of interest
rPE	radikale Prostatektomie
SD	stable disease
So-Su	Sorafenib – Sunitinib
Su-So	Sunitinib – Sorafenib
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## 7. Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten

Spek A, Graser A, Casuscelli J, Szabados B, Rodler S, Marcon J, Stief C, Staehler M. Dynamic contrast-enhanced CT-derived blood flow measurements enable early prediction of long term outcome in metastatic renal cell cancer patients on antiangiogenic treatment. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2021 Sept 14; 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.08.012>

Spek A, Szabados B, Casuscelli J, Stief C, Staehler M. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: the perspective of urologists. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jun;24(6):694-697. doi: 10.1007/s10147-019-01398-x. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758764.

Rodler S, Schott M, Tamalunas A, Marcon J, Graser A, Mumm JN, Casuscelli J, Stief CG, Fürweger C, Muacevic A, Staehler M. Safety and Efficacy of Robotic Radiosurgery for Visceral and Lymph Node Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Retrospective, Single Center Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 8;13(4):680. doi: 10.3390/cancers13040680. PMID: 33567564; PMCID: PMC7915686.

Spek A, Graser A, Habl G, Muacevic A, Fuerweger C, Seitz M, Haidenberger A. Single-fraction image-guided robotic radiosurgery efficiently controls local prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJUI Compass*. 2020; 1: 139– 145. <https://doi.org/10.1002/bco2.32>

Schlemmer M, Spek A, Rodler S, Schott M, Casuscelli J, Staehler M. Sequential Treatment Based on Sunitinib and Sorafenib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cureus*. 2019 Mar 13;11(3):e4244. doi: 10.7759/cureus.4244. PMID: 31131167; PMCID: PMC6516620.

Marcon J, Graser A, Horst D, Casuscelli J, Spek A, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT-correlation with microvascular density. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):1-10. doi: 10.1007/s00330-019-06298-2. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31278580.

## 8. Vollständiges Schriftenverzeichnis

### 1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin

1. **Spek A**, Graser A, Casuscelli J, Szabados B, Rodler S, Marcon J, Stief CG, Staehler M. Dynamic contrast-enhanced CT-derived blood flow measurements enable early prediction of long term outcome in metastatic renal cell cancer patients on antiangiogenic treatment. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2021 Sept 14; 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.08.012> (IF: 3,8)

2. **Spek A**, Li B, Rutz B, Ciotkowska A, Huang R, Liu Y, Wang R, Strittmatter F, Waidelich R, Stief CG, Hennenberg M. Purinergic smooth muscle contractions in the human prostate: estimation of relevance and characterization of different agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021 Jun;394(6):1113-1131. doi: 10.1007/s00210-020-02044-4. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33427927; PMCID: PMC8208936. (IF: 2,3)

3. **Spek A**, Graser A, Habl G, Muacevic A, Fuerweger C, Seitz M, Haidenberger A. Single-fraction image-guided robotic radiosurgery efficiently controls local prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJUI Compass*. 2020; 1: 139– 145. <https://doi.org/10.1002/bco2.32> (IF: n.a.)

4. **Spek A**, Buchner A, Khury F, Khoder W, Tritschler S, Stief C. Can we define reliable risk factors for anastomotic strictures following radical prostatectomy? *Urologia*. 2020 Nov;87(4):170-174. doi: 10.1177/0391560320933024. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594901. (IF: 0,83)

5. **Spek A**, Schlemmer M, Rodler S, Schott M, Casuscelli J, Staehler M. Sequential Treatment Based on Sunitinib and Sorafenib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cureus*. 2019 Mar 13;11(3):e4244. doi: 10.7759/cureus.4244. PMID: 31131167; PMCID: PMC6516620. (IF: n.a.)

6. **Spek A**, Szabados B, Casuscelli J, Stief C, Staehler M. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: the perspective of urologists. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jun;24(6):694-697. doi: 10.1007/s10147-019-01398-x. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758764 (IF: 3,402)

7. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, Ruf C, Schmidt S, **Spek A**. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. *Urol Oncol*. 2018 Oct;36(10):448-458. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.06.047. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28712790. (IF: 3,767)
8. **Spek A**, Szabados B, Ziegel Müller B, Stief C, D'Anastasi M, Staehler M: Clinical Usage of Different Guidelines in Routine Management, Therapy and Follow-Up of Patients with Renal Cell Cancer in Germany. *Urol Int* 2017;98:156-161. doi: 10.1159/000448435. (IF: 2,0)
9. **Spek A**, Buchner A, Szabados A, Stief CG, Karl A, et al. Perioperative Complications and Long-Term Outcome of Salvage Radical Prostatectomy Compared to Primary Radical Prostatectomy. *JOJ Uro & Nephro*. 2017; 1(3): 555564.
10. **Spek A**, Strittmatter F, Graser A, Kufer P, Stief C, Staehler M. Dual energy can accurately differentiate uric acid-containing urinary calculi from calcium stones. *World J Urol*. 2016 Sep;34(9):1297-302. doi: 10.1007/s00345-015-1756-4. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26749082. (IF: 4,2)

## 2. Originalarbeiten als Koautorin

1. Rodler S, Schott M, Tamalunas A, Marcon J, **Graser A**, Mumm JN, Casuscelli J, Stief CG, Fürweger C, Muacevic A, Staehler M. Safety and Efficacy of Robotic Radiosurgery for Visceral and Lymph Node Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Retrospective, Single Center Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 8;13(4):680. doi: 10.3390/cancers13040680. PMID: 33567564; PMCID: PMC7915686. (IF: 6,1)
2. Schulz GB, Rodler S, Szabados B, **Graser A**, Buchner A, Stief C, Casuscelli J. Safety, efficacy and prognostic impact of immune checkpoint inhibitors in older patients with genitourinary cancers. *J Geriatr Oncol*. 2020 Sep;11(7):1061-1066. doi: 10.1016/j.jgo.2020.06.012. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565147. (IF: 3,2)
3. Li B, Wang X, Wang R, Rutz B, Ciotkowska A, Gratzke C, Herlemann A, **Spek A**, Tamalunas A, Waidelich R, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of neurogenic and thromboxane A<sub>2</sub> -induced human prostate smooth muscle contraction by the integrin  $\alpha 2\beta 1$  inhibitor BTT-3033 and the integrin-linked kinase inhibitor Cpd22. *Prostate*. 2020

Aug;80(11):831-849. doi: 10.1002/pros.23998. Epub 2020 May 25. PMID: 32449814. (IF: 2,876)

4. Li B, Yu Q, Wang R, Gratzke C, Wang X, **Spek A**, Herlemann A, Tamalunas A, Strittmatter F, Waidelich R, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of Female and Male Human Detrusor Smooth Muscle Contraction by the Rac Inhibitors EHT1864 and NSC23766. *Front Pharmacol.* 2020 Apr 7;11:409. doi: 10.3389/fphar.2020.00409. PMID: 32317972; PMCID: PMC7154109. (IF: 3,845)

5. Staehler M, **Spek AK**, Rodler S. Real-World Results from One Year of Therapy with Tivozanib. *Kidney Cancer*, 2019; 3 (4), 235-239. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;3:541–541.

6. Ziegelmüller BK, **Spek A**, Szabados B, Casuscelli J, Buchner A, Stief C, Staehler M. Partial Nephrectomy in pT3a Tumors Less Than 7 cm in Diameter Has a Superior Overall Survival Compared to Radical Nephrectomy. *Cureus.* 2019 Sep 27;11(9):e5781. doi: 10.7759/cureus.5781. PMID: 31723540; PMCID: PMC6825485. (IF: n.a.)

7. Marcon J, Graser A, Horst D, Casuscelli J, **Spek A**, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT-correlation with microvascular density. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):1-10. doi: 10.1007/s00330-019-06298-2. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31278580 (IF: 4,024)

8. Kunath, F., **Spek, A.**, Jensen, K. et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance—protocol for a systematic review. *Syst Rev* 4, 182 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0167-3> (IF: 2,75)

9. Kranz J, Kunath F, Borgmann H, Dräger DL, Krabbe L-M, Kröger N, Otto W, **Spek A**, Zengerling F, Wullich B, Miernik A. „UroEvidence“ – Zentrum für evidenzbasierte Medizin der DGU. *Der Urologe.* 2014;53(1):83-6. <https://doi.org/10.1007/s00120-013-3396-x> (IF: 0,437)

10. Lanowska M, Mangler M, **Spek A**, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Köhler C, Speiser D. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with

laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Nov;21(8):1458-64. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182216aa7. PMID: 21701392. (IF: 3,44)

### Kasuistiken/CaseReports

**Spek A**, Faber C, Stief C. Nicht mehr messbares prostataspezifisches Antigen nach Resektion metachroner Lungenmetastasen. *Der Urologe*. 2015;54(10):1425-8. doi: 10.1007/s00120-015-3923-z. IF: 0,437

### Übersichtsartikel/Reviews

**1. Spek A.** Bipolare vs. monopolare Resektion der Prostata bei durch eine gutartige Obstruktion der Prostata hervorgerufenen Symptomen des unteren Harntrakts. *Urologe* 60, 780–783 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01524-6> (IF: 0,64)

**2. Spek A.** Nephroureterektomie beim Urothelkarzinom des oberen Harntraktes. *Der Urologe*. 2020. 59(4):480-483. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01150-8>. (IF: 0,64)

**3. Spek A.** Hormonchemotherapie beim metastasierten Prostatakarzinom: Taxan-basierte Ansätze [Chemohormonal therapy for metastatic prostate cancer : Taxane-based approaches]. *Urologe A*. 2019 Apr;58(4):428-431. German. doi: 10.1007/s00120-019-0899-0. PMID: 30859234. (IF: 0,55)

4. Ziegelmüller BK, Szabados B, **Spek A**, Casuscelli J, Stief C, Staehler M. Emphysematous pyelonephritis: Case report and literature overview. *Urologia*. 2018 Aug;85(3):123-126. doi: 10.1177/0391560317749428. Epub 2018 Mar 26. PMID: 30117388. (IF: 0,83)

**5. Spek A.** Minimal-invasive vs. offene Prostatektomie beim lokalisierten Prostatakarzinom. *Urologe A*. 2018;57(3):323-6. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0600-z>. (IF: 0,55)

6. Ziegelmüller BK, **Spek A**, Szabados B, Casuscelli J, Clevert D-A, Staehler M. Epidemiologie und Diagnostik kleiner Nierentumoren. *Der Urologe*. 2018;57(3):274-9. doi: [10.1007/s00120-018-0585-7](https://doi.org/10.1007/s00120-018-0585-7). (IF: 0,55)

7. Chaloupka M, Herlemann A, **Spek A**, Gratzke C, Stief C. Die zytoreduktive radikale Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom. *Urologe* 56, 1430–1434 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0505-2>. (IF: 0,437)

**8. Spek A**, Schmidt S. Transurethraler oder suprapubischer Zugang bei der kurzfristigen Katheterisierung von hospitalisierten Erwachsenen. *Der Urologe*. 2017;56(6):796-9. doi: 10.1007/s00120-017-0399-z (IF: 0,437)

**9. Spek A**, Herlemann A, Gratzke C, Stief CG. Die radikale Prostatektomie als Teil eines multimodalen Konzepts für Patienten mit Prostatakarzinom- und Knochenmetastasen bei der Erstdiagnose. *Der Urologe*. 2017;56(5):595-8. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0366-8>. (IF: 0,437)

10. Schmidt S, **Spek A**. Aldosteron-Antagonisten zur Prävention des Fortschreitens der chronischen Niereninsuffizienz. *Urologe* 55, 1360–1363 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0215-1>. (IF: 0,437)

11. Schmidt S, **Spek A**. Chirurgische Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes. *Der Urologe*. 2015;54(8):1125-8. doi: 10.1007/s00120-015-3882-4. (IF: 0,437)

**12. Spek A**, B. Szabados, A. Roosen and C. Stief. “PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.” *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 140 (2015): 1435-1437. doi: 10.1055/s-0041-102939. (IF: 0,552)

#### Buchkapitel/Book Chapters

Leuwer M, Marx G, Trappe HJ, Zuzan O. Checkliste Intensivmedizin: Kapitel 25.4: Spezielle postoperative Intensivmedizin - Urologische Operationen; Georg Thieme Verlag; 5. Auflage 2017

#### Sonstige Veröffentlichungen

**Spek A**, Stief C. Erwiderung. *Dtsch med Wochenschr*. 2016;141(01):8-9. doi: 10.1055/s-0041-110717. (IF: 0,552)

Schmidt, S., Kunath, F., Kranz, J. et al. Der Sprachbarriere zum Trotz. Urologe 54, 76–77 (2015). Schmidt S, Kunath F, Kranz J, Zengerling F, Dräger DL, Kröger N, Krabbe LM, Miernik A, Borgmann H, **Spek A**, Meerpohl J, Dahm P, Wullich B. Der Sprachbarriere zum Trotz. Der Urologe. 2015;54(1):76-7. <https://doi.org/10.1007/s00120-014-3750-7>. (IF: 0,437)

## 9. Curriculum vitae

**Dr. med. Annabel Kristina Graser, geb. Spek**

geboren am 18.02.1988 in Berlin-Wilmersdorf

Verheiratet, 2 Kinder



## 10. Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Annabel Kristina Graser, geb. Spek, geboren am 18.02.1988, an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren gebe ich die Erklärung ab, dass ich nicht schon zweimal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe oder mir ein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein Verfahren anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 28.09.2021

Annabel Graser