

**Der Wert der chirurgischen Therapie
beim hepatisch metastasierten Nierenzellkarzinom
im Zeitalter von Tyrosinkinaseinhibitoren**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Florian Daniel Thalmann

Geburtsdatum / Geburtsort: 01.07.1991 / Hildesheim

angefertigt an / in: Universität Leipzig

Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und
Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

Betreuer: Privatdozent Dr. med. habil. Robert Sucher

Co-Betreuer: Privatdozent Dr. med. habil. Hans-Michael Hau

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 22.02.2022

gewidmet meiner Oma Marlies

Inhaltsverzeichnis

1. Bibliographische Zusammenfassung	IV
2. Abkürzungsverzeichnis	VI
3. Einführung	1
3.1. Nierenzellkarzinom	1
3.1.1. Epidemiologie	1
3.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	2
3.1.3. Prognose und Risikostratifizierung	3
3.1.4. Histologie	4
3.1.5. Therapie	4
3.1.5.1. Lokal begrenztes und lokal fortgeschrittenes Stadium	4
3.1.5.1.1. Operative Therapie	4
3.1.5.1.2. Alternative Therapieansätze	5
3.1.5.2. Metastasiertes Stadium	6
3.1.5.2.1. Lokale Therapie des metastasierten NZKs	6
3.1.5.2.2. Systemtherapie	8
3.2. Zielsetzung der Arbeit	11
4. Publikationsmanuskript	12
5. Zusammenfassung der Arbeit	26
6. Anlagen	29
6.1. Literaturverzeichnis	29
6.2. Selbständigkeitserklärung	34
6.3. Erklärung über den wissenschaftlichen Anteil des Promovenden	35
6.4. Lebenslauf	36
6.5. Danksagung	37

1. Bibliographische Zusammenfassung

Name: Florian Daniel Thalmann
Titel: Der Wert der chirurgischen Therapie beim hepatisch metastasierten Nierenzellkarzinom im Zeitalter von Tyrosinkinaseinhibitoren

Universität Leipzig, Publikationspromotion

43 S., 69 Lit. (Einführung), 42 Lit. (Publikation) , 2 Tab. (Einführung), 3 Abb. (Publikation), 4 Tab. (Publikation), 5 Anlagen

Referat:

Das Management von Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK) befindet sich in ständigem Wandel und erfolgt zunehmend in einem multidisziplinären Ansatz. Die Entwicklung einer zielgerichteten Therapie mittels Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) stellt einen Meilenstein in der Behandlung dieser Erkrankung dar. Da jedoch eine komplette Remission unter rein medikamentöser Behandlung noch immer selten beobachtet wird, spielt die chirurgische Entfernung des Primärtumors und seiner Metastasen eine wichtige Rolle im multimodalen Behandlungskonzept dieser Patienten. Dies gilt insbesondere dann, wenn ein kurativer Therapieansatz verfolgt wird.

Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv medizinische Daten von 35 Patienten mit einem mNZK, welche bei histologisch gesicherten Lebermetastasen zwischen 1992 und 2015 am Universitätsklinikum Leipzig mittels einer leber-gerichteten Therapie (LDT) behandelt wurden. Bei einem Teil der Patienten (16 Patienten) wurde nach chirurgischer bzw. interventioneller Behandlung der Lebermetastasen eine sofortige TKI-Therapie begonnen.

Wir konnten zeigen, dass eine zeitnah postoperativ begonnene Therapie mit TKIs signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) korrelierte und zudem eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Tumorprogress (PFS) zu beobachten war. Daneben konnten in der multivariaten Überlebenszeitanalyse nach Leberresektion die TKI-Therapie, der ECOG-Status ($p = 0.001$) sowie das Metastasierungsverhalten ($p = 0.015$) als unabhängige prognostische Parameter identifiziert werden. Diese Ergebnisse stärken die Empfehlung, dass die LDT im Zeitalter der TKI-Therapie bei geeigneten Patienten ein sicheres und zuverlässiges additives Verfahren im multimodalen Behandlungskonzept des mNZK darstellt.

Vor dem Hintergrund von neuen und potenteren systemischen Therapieoptionen (TT und Checkpointinhibitortherapie) spielt eine sorgfältige Patientenselektion für eine chirurgische Therapie eine wesentliche Rolle. Dabei könnten klinische und paraklinische Prognosefaktoren wie auch diagnostische/therapeutische Algorithmen helfen, Patienten zu identifizieren, welche von einer chirurgischen Therapie in hohem Maße profitieren.

2. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CI	Checkpointinhibitor
CIT	Checkpointinhibitortherapie
CN	Zytoreduktive Nephrektomie
CTL-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
LDH	Lactatdehydrogenase
LDT	Leber-gerichtete Therapie (Liver Directed Therapy)
mNZK	metastasiertes Nierenzellkarzinom
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NZK	Nierenzellkarzinom
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
RFA	Radiofrequenzablation
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TT	Target-Therapie (targeted therapy)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

3. Einführung

3.1. Nierenzellkarzinom

3.1.1. Epidemiologie

Während das Nierenkarzinom im Jahr 2012 mit etwa 338.000 Neuerkrankungen weltweit zwar nicht zu den zehn häufigsten Tumorerkrankungen zählte, so ist doch seine Bedeutung in den Ländern der Europäischen Union mit einer im Vergleich zur globalen Situation dreifach erhöhten altersstandardisierten Rate (12.4 zu 4.4) um einiges größer (Ferlay et al. 2015). Mit wenigen Ausnahmen ist das Nierenzellkarzinom in allen Ländern Europas nach wie vor durch eine steigende Inzidenzrate gekennzeichnet (Znaor et al. 2015). In Deutschland ist dies vor allem auf einen seit über 20 Jahren bestehenden kontinuierlichen Anstieg der absoluten Neuerkrankungszahlen bei Männern zurückzuführen. Bei Frauen, die im Vergleich zu Männern nur etwa halb so häufig betroffen sind, wird etwa seit 2010 eine Verringerung der Fallzahlen beobachtet (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2015). Diese Entwicklung deckt sich mit den Berichten aus anderen Industrienationen wie beispielsweise den Vereinigten Staaten von Amerika (Siegel et al. 2016). Die Mortalitätsrate ist in weiten Teilen West- und Nordeuropas, so auch in Deutschland, in den letzten Jahren flächendeckend gesunken, während in den südöstlichen Teilen des Kontinents weiterhin eine Zunahme der Mortalität beobachtet wird (Znaor et al. 2015). Ein möglicher Erklärungsansatz für die Entwicklung in der Bundesrepublik liegt sicherlich im Einsatz und der zunehmenden Qualität der bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie, wodurch eine frühzeitige Entdeckung von Tumoren gewährleistet werden kann - nicht zuletzt als Zufallsbefund. Aber auch der Einsatz neuer zielgerichteter Stoffwechselhemmer, der sogenannten Target-Therapie (TT) spielt in den letzten Jahren eine zunehmend relevante Rolle. Hierzulande liegt das Alter bei Erstdiagnose bei Männern im Mittel bei 68 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2015). Bei 25-30 % dieser Patienten liegt zum Diagnosezeitpunkt bereits ein metastasiertes Stadium vor (Gupta et al. 2008). Durchschnittlich 40-50 % der initial in kurativer Absicht therapierten Patienten entwickeln einen Progress im Verlauf (Choueiri et al. 2007; Kim et al. 2014).

3.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursache für die signifikanten regionalen Unterschiede der epidemiologischen Daten sind nach wie vor nicht abschließend geklärt, ihre Inhomogenität legt aber ein Vorhandensein von modifizierbaren Risikofaktoren nahe (Macleod et al. 2013).

Vor allem ein Zusammenhang der Erkrankung mit Zigarettenkonsum war in den letzten Jahren vermehrt Gegenstand der Forschung. Hunt et al. kamen im Jahr 2005 zu dem Schluss, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und dem Risiko für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms besteht. Das konkrete relative Risiko lag für Männer bei 1.50 und für Frauen bei 1.27. Ebenfalls konnten sie eine deutliche Risikoreduktion bei jenen ehemaligen Rauchern berichten, welche seit über zehn Jahren abstinent waren (Hunt et al. 2005).

Ein weiterer, vor allem die Industrienationen betreffender Faktor ist die zunehmende Verbreitung von Übergewicht in der Gesellschaft. Ein Großteil der durchgeführten Studien beschrieb eine Korrelation zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) und der Entwicklung eines NZKs, auch wenn die Datenlage nicht in allen Veröffentlichungen so eindeutig war (Golabek et al. 2016). Mit einem relativen Risiko von 1.5 bei einem BMI von 25-30 kg/m² und 2.5 bei einem BMI >30 kg/m² konnte eine Abhängigkeit der erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von dem Ausprägungsgrad der Adipositas beschrieben werden (Calle und Kaaks 2004).

Im Zuge der EPIC-Studie konnte im Jahr 2008 eine unabhängige Beziehung zwischen arterieller Hypertonie und dem Risiko für ein Nierenzellkarzinom belegt werden. Die Rolle der antihypertensiven Therapie als eigenständiger Risikofaktor konnte allerdings nicht bestätigt werden (Weikert et al. 2008). Die Vermutung, die Bedeutung der Hypertonie könnte allein mit der hohen Koinzidenzrate mit der oben beschriebenen Adipositas zu erklären sein, konnte bereits im Jahr 2000 widerlegt werden (Chow et al. 2000).

Im Gegensatz zu diesen modifizierbaren Risikofaktoren gibt es auch noch eine Reihe nicht beeinflussbarer Dispositionen, die eine Ausbildung von Nierentumoren begünstigen. Maisonneuve et al. attestierten im Jahre 1999, dass nicht nur eine erfolgte Nierentransplantation die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Nierenkarzinoms erhöht, sondern gleichermaßen dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz hierfür prädisponiert sind (Maisonneuve et al. 1999). Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass etwa 3-5 % aller Nierenkarzinome direkt mit familiären Syndromen in Verbindung zu bringen sind (Haas und Nathanson 2014). Die Bekanntesten unter den etwa zehn bislang Beschriebenen sind sicherlich das Von-Hippel-Lindau-Syndrom sowie das Birt-Hogg-Dubé-

Syndrom, welche sich grundlegend unterscheiden in Bezug auf betroffene Gene und histopathologische Merkmale der Tumoren (Linehan et al. 2009).

3.1.3. Prognose und Risikostratifizierung

Die individuelle Prognose der betroffenen Patienten mit einem Nierenzellkarzinom wird durch anatomische, histologische, klinische und molekulare Faktoren beeinflusst. Diese Parameter werden in unterschiedlichen Prognosemodellen zur Risikostratifizierung verwendet. Hierbei ist für das lokal begrenzte Stadium primär der UISS-Score (University of California Los Angeles Integrated Staging System Score) neben anderen Staging-Systemen zu nennen (Mühlbauer 2017). Im metastasierten Stadium wurde in der Zytokin-Ära der Memorial Sloan-Ketter Cancer Center (MSKCC) Score geprägt. Dieser besteht aus den Risikofaktoren: niedriger Karnofsky-Index (<80 %), erniedrigter Hämoglobinspiegel, erhöhter Lactatdehydrogenasespiegel und Hyperkalzämie (Motzer et al. 2002). Bereits 1998 zeigten Kavolius et al. 1998, dass Patienten, die für eine chirurgische Therapie des mNZK geeignet waren, eine gute Chance auf langfristiges Überleben hatten. Dies galt insbesondere für Patienten unter 60 Jahren und jene mit nur einer einzigen Metastasenlokalisation. Nach Einführung der TT etablierte sich der IMDC-Score (International Metastatic RCC Database Consortium). Der MSKCC- und der IMDC-Score gleichen sich in der Benennung eines niedrigen Karnofsky-Index (<80 %), eines erniedrigten Hämoglobinspiegels und des Vorliegens einer Hyperkalzämie als signifikante negative Prädiktionsfaktoren. Darüber hinaus wurden im IMDC eine erhöhte Zahl an Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten im Blut (jeweils oberhalb des Normbereichs) als Risikofaktoren identifiziert (Heng et al. 2013). Aktuell spielt insbesondere der IMDC-Score in der Auswahl der geeigneten Erstlinientherapie beim mNZK eine wichtige Rolle (Ahrens et al. 2020).

Tabelle 1 – prognostische Scores (MSKCC und IMDC) (Maute und Bergmann 2016)

MSKCC-Score	IMDC-Score
<ul style="list-style-type: none"> - Karnofsky-Index < 80 % - Intervall zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn < 1 Jahr - korrigiertes Serumkalzium > 2,5 mmol/l - Hämoglobinspiegel < Normwert - LDH > 1,5 des Normwertes 	<ul style="list-style-type: none"> - Karnofsky-Index < 80 % - Intervall zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn < 1 Jahr - korrigiertes Serumkalzium > 2,5 mmol/l - Hämoglobinspiegel < Normwert - LDH > 1,5 des Normwertes - Neutrophilenzahl > Normwert - Thrombozyten > Normwert

3.1.4. Histologie

Histologisch unterschieden wird je nach Zellmorphologie zwischen dem klarzelligem, dem papillären und dem chromophoben Nierenzellkarzinom. Relevante Sonderformen stellen das Onkozytom und seltene Tumoren des Sammelrohrs dar. Der klarzellige Subtyp repräsentiert hierbei mit knapp 75 % den weitaus häufigsten Vertreter dieser Tumorerkrankung (Cohen und McGovern 2005). Er tritt überwiegend kortikal und solitär auf, ohne hierbei eine Seitenpräferenz aufzuweisen. Makroskopisch zeigt sich typischerweise eine gelbliche Raumforderung variabler Größe mit Nekrosearealen, Verkalkungen und Einblutungen (Lopez-Beltran et al. 2006). Mikroskopisch imponieren Ansammlungen von Zellnestern mit hellem Zytoplasma, umgeben von einem dichten kapillären Netzwerk (Jonasch et al. 2014). Seinen Ursprung nimmt es wie auch das papilläre Nierenzellkarzinom von den Zellen des proximalen Tubulussystems (Shuch et al. 2015).

In 10-15 % der Fälle und damit dem zweithäufigsten histologischen Subtyp dominiert beim papillären Karzinom eine tubulopapilläre Architektur das mikroskopische Bild, anhand dessen eine Unterklassifikation in Typ 1 und Typ 2 möglich ist (Cheville et al. 2003). Typisch ist außerdem das Vorliegen von Schaumzellen (Jonasch et al. 2014). Ausgehend vom distalen Tubulus oder dem Sammelrohr zeichnet sich das papilläre Nierenzellkarzinom durch eine deutlich sichtbare perinukleäre Aufhellung in einem sonst variabel hell bis eosinophilen Zytoplasma aus (Cheville et al. 2003). Im Vergleich zum klarzelligem Nierenzellkarzinom ist hier auch ein multifokales Auftreten nicht untypisch und der Tumor befindet sich meist in der Nähe einer der Nierenpole. Die meist unterschiedlich großen Papillen beinhalten einen bindegewebigen Kern oder formen einen kompakten Tubulus (Srigley et al. 2013).

Chromophobe Nierenzellkarzinome, die in etwa 5 % der Fälle auftreten, gehen von den zwischengelagerten Zellen des Sammelrohrs aus. Sie zeichnen sich durch eine gut abgrenzbare orangefarbene solide Tumorformation aus (Lopez-Beltran et al. 2006). Intrazellulär dominieren zytoplasmatische Vesikel das mikroskopische Bild (Mühlbauer 2017).

3.1.5. Therapie

3.1.5.1. Lokal begrenztes und lokal fortgeschrittenes Stadium

3.1.5.1.1. Operative Therapie

Nach wie vor bleibt die chirurgische Therapie der einzig kurative Ansatz im Management des lokal begrenzten Nierenkarzinoms (Ljungberg et al. 2015). Bedingt durch flächendeckende Verfügbarkeit und technologische Fortschritte im Bereich der radiologischen Früherkennung

steigt die Anzahl der diagnostizierten Nierenraumforderungen mit einem Durchmesser <4 cm kontinuierlich an (Baillargeon-Gagn et al. 2010). Wenn technisch möglich, ist heute vor allem bei kleineren, wenig invasiven Karzinomen die Nierenteilresektion das Mittel der Wahl (Ljungberg et al. 2015). Ziel ist es, durch die reduzierte Radikalität gesundes Nierengewebe zu erhalten. Die absolute Indikation zur Nierenteilresektion besteht bei anatomischer oder funktioneller Einnierigkeit, dem synchronen bilateralen Vorliegen eines Nierenzellkarzinoms oder bei Assoziation des Tumors mit einem Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Die relative Indikation besteht im Falle von Begleiterkrankungen, die eine physiologische Nierenfunktion beeinträchtigen, wie Nephrolithiasis, arterielle Hypertonie, Diabetes und Pyelonephritis (Hsieh et al. 2017). Die Wahl des operativen Verfahrens hängt von der Expertise und Erfahrung des Operateurs und der Klinik ab. Während früher offene OP-Verfahren den Goldstandard dargestellt haben, so werden diese heutzutage je nach Tumorstadium und -größe an vielen Kliniken minimalinvasiv laparoskopisch oder roboter-assistiert durchgeführt (Lane und Gill 2010).

Wann immer die Möglichkeit der Durchführung einer partiellen Nephrektomie aufgrund von anatomischen Gegebenheiten, fortgeschrittenem Tumorstadium oder erhöhtem Operationsrisiko nicht gegeben ist, sollte eine radikale Nephrektomie erfolgen (Gratzke et al. 2009). Diese besteht primär aus der Entfernung der Niere und des perirenal Fettgewebes. Eine standardmäßige Mitentfernung der ipsilateralen Nebenniere erfolgt zwar oft, kann ohne nachweisbare Tumordinfiltration jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (MacLennan et al. 2012). Auch eine etwaige Prognoseverbesserung durch eine regionale Lymphknotendissektion konnte bislang nicht bewiesen werden. Dennoch kann dieser Operationsschritt der Sicherung des Tumorstadiums dienen (Ljungberg et al. 2015). Im Falle des Vorliegens einer Invasion der Vena Cava Inferior mit konsekutiver Bildung eines Tumorzapfens sollte dieser, falls chirurgisch möglich, ebenfalls entfernt werden (Kirkali und van Poppel 2007).

3.1.5.1.2 Alternative Therapieansätze

Insbesondere bei Patienten mit starker gesundheitlicher Einschränkung, höherem Alter oder beträchtlichem Operationsrisiko kommen auch alternative Behandlungsmaßnahmen in Betracht. Hier sind insbesondere interventionelle Verfahren wie die Kryoablation, Radiofrequenzablation und die laparoskopische HIFU-Therapie (hochintensiver fokussierter Ultraschall), aber auch embolisierende Verfahren zu nennen. Langzeiterfahrungen an größeren Patientenkollektiven stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus (Schostak und Blana 2016). Im Zuge der „Active Surveillance“ wird bei älteren, komorbiden Patienten unter engmaschiger bildgebender Kontrolle eine Intervention bis zur signifikanten Größenprogredienz des Tumors hinausgezögert (Smaldone et al. 2012). Eine konventionelle

Strahlentherapie spielt in der Therapie des lokal begrenzten NZKs insbesondere aufgrund von starken Resistenzmechanismen keine Rolle (Meerleer et al. 2014).

3.1.5.2. Metastasiertes Stadium

Durch den infiltrativen Charakter des Karzinomwachstums ist die Verschleppung und damit Metastasierung der Nierentumorzellen auf unterschiedliche Weise möglich. Zum einen kann eine Ausbreitung in angrenzende Organe - meist unter Durchbruch der Gerota'schen Faszie - per continuitatem beobachtet werden, zum anderen zeigt sich eine lymphogene oder hämatogene Aussaat der Zellen mit der Entstehung von Fernmetastasen. Ein Abfluss der regionären Lymphknoten in die Cisterna Chyli, den Ductus Thoracicus und anschließend die Vena Cava Superior in den Blutkreislauf ermöglicht zudem Mischformen dieser Metastasierungswege (Stahler 1988). Bianchi et al. untersuchten im Zeitraum von 1998 – 2007 ein Patientenkollektiv von 11 157 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und verifizierten hierbei die Lunge als favorisiert betroffenes Organ (45.2 %). Bei etwa 61 % der Patienten beschränkte sich der Befall auf ein Organsystem, während bei den anderen 39 % gleich mehrere Metastasierungslokalisationen festgestellt wurden. Bemerkenswerterweise war der Anteil an jungen Patienten (<55 Jahren) am Kollektiv derer, die multiple Metastasen aufwiesen, signifikant erhöht. Abgesehen von Lymphknotenmetastasen gehörten ossäre (29.5 %) und hepatische Metastasen (20.3 %) mit zu den am häufigsten diagnostizierten Filiae (Bianchi et al. 2012). Durchschnittlich 20-30 % der Patienten weisen bei Erstdiagnose des Primärtumors bereits (synchrone) Metastasen auf. Dem stehen 20-40 % der Patienten mit Nierenzellkarzinom gegenüber, die erst im Verlauf nach der Primärtumorthherapie (metachrone) Metastasen entwickeln (Stahler et al. 2007).

3.1.5.2.1. Lokale Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Zytoreduktive Nephrektomie beim metastasierten NZK

Die zytoreduktive Nephrektomie (CN), also die Entfernung der tumortragenden Niere bei vorliegenden Metastasen, spielte vor der Jahrtausendwende eine primär palliative Rolle im Falle von direkt mit dem Primärtumor in Zusammenhang stehenden Beschwerden (Flanigan 1989). Erst 2001 konnte gezeigt werden, dass eine CN im metastasierten Stadium mit Entfernung der gesamten Tumormasse, gefolgt von einer Interferontherapie einer alleinigen Zytokintherapie überlegen war (Flanigan et al. 2001). Seitdem ist die CN bei geeigneten Patienten als anteilige Standardtherapie angesehen. Diese Ergebnisse lassen sich im Zeitalter der Tyrosinkinaseinhibitoren bislang noch nicht bestätigen (Méjean et al. 2018). Die

Durchführung einer CN wird aktuell für ausgewählte Patienten mit gutem Allgemeinzustand, großem Primärtumor und geringer Metastasenlast empfohlen (Ljungberg et al. 2015).

Lokale Metastasentherapie / Leber-gerichtete Therapie

Im Vergleich zur chirurgischen Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom ist die Therapie bei nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen nicht eindeutig geklärt. Obwohl zahlreiche Studien ein gutes Ergebnis nach chirurgischer Therapie (Resektion/interventioneller Therapie) einer breiten Vielfalt an Tumorentitäten aufzeigen konnten, sind die verfügbaren Daten der chirurgischen Therapie bei Patienten mit hepatisch mNZK, insbesondere im Zeitalter von TT und Immuntherapie, limitiert. Der Großteil der vorliegenden Daten stammt aus Studien retrospektiven Charakters von Patienten mit nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Lebertumoren, bei welchen Lebermetastasen von NZKs circa 5-8 % ausmachen (Bianchi et al. 2012). Es konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten eine vollständige chirurgische Therapie der Metastasen mit einer Prognoseverbesserung assoziiert ist (Pinotti et al. 2019). Ob ein Vorteil einer chirurgischen Resektion gegenüber interventionellen Verfahren besteht, ist bislang noch nicht endgültig geklärt.

Zusammengefasst unter dem Begriff der lebergerichteten Therapie (*liver-directed therapy – LDT*) stehen eine Reihe weiterer lokal-ablativer Verfahren, die bei Patienten mit Lebermetastasen eingesetzt werden können, zur Verfügung. Überwiegend zur Therapie von kolorektalen Leberfiliae eingesetzt, erweitern Mikrowellenablation, Kryotherapie, selektive lokale Bestrahlung (SIRT), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und vor allem die Radiofrequenzablation (RFA) das Spektrum an Behandlungsoptionen erheblich (Cirocchi et al. 2012). Vor allem für kleine (< 3 cm) und operativ schlecht erreichbare Metastasen wird die RFA immer häufiger eingesetzt. Die gezielte Zerstörung von Tumorgewebe durch die Applikation von thermaler Energie, ausgelöst durch elektromagnetische Wellen, bildet hierbei das therapeutische Prinzip (McDermott und Gervais 2013). Einschränkend ist allerdings zu erwähnen, dass bislang keine prospektiv randomisierten Studien einen Vergleich zwischen der chirurgischen Resektion und ablativen Verfahren zur Therapie von Lebermetastasen bei Nierenzellkarzinom aufgestellt haben (Loveman et al. 2014).

Mit der Entwicklung neuer und potenterer systemischer Therapieverfahren ist die Auswahl geeigneter Kandidaten für eine chirurgische Therapie nun wichtiger als je zuvor. Vor dem Hintergrund neuer, effektiverer Therapeutika versuchten bereits einige Arbeitsgruppen prognostische Faktoren und Algorithmen hinsichtlich Patientenselektion für eine Metastasenresektion zu etablieren. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives und der unterschiedlichen Tumorbiologie des Primärtumors ist dies nur teilweise gelungen.

In der folgenden Arbeit soll nun im Zeitalter der TT ein Fokus auf die Identifikation prognostischer Marker gelegt werden und geeignete Patienten zu detektieren, welche von einem chirurgischen Verfahren profitieren.

3.1.5.2.2. Systemtherapie

Zytokin-Therapie

Insbesondere aufgrund der bekannten Resistenz des metastasierten NZK gegen konventionelle Chemotherapien, war gegen Ende des 20. und Beginn des 21. Jahrhunderts der therapeutische systemische Einsatz von Zytokinen Goldstandard in der Behandlung des mNZK (Coppin et al. 2005). In der Theorie verstärken Zytokine wie Interferon-alpha oder Interleukin-2 die körpereigene Immunaktivität gegen maligne Zellen. Auch wenn die genauen Mechanismen, die bei einer Zytokintherapie zur Tumorregression führen, nach wie vor nicht abschließend geklärt sind, ergaben Studien Ansprechraten von 15-20 % und ein durchschnittliches Gesamtüberleben (OS) von etwa zwölf Monaten (Fisher et al. 2000). Als Gemeinsamkeit hatten die verfügbaren Zytokintherapien, vor allem bei Anwendung von Hochdosisschemata, eine beträchtlichen Toxizität (Kapoor und Hotte 2007). Die französische PERCY Quattro Studie kam sogar zu dem Schluss, dass bei Patienten mit mittlerer Prognose eine Zytokintherapie keinerlei Überlebensvorteil erwirkte (Negrier et al. 2007).

Target-Therapeutika

Intensive Forschung, die zu einem verbesserten Verständnis der abnormalen intrazellulären Signaltransduktionswege und somit der Tumorentstehung führte, ermöglichte die Entwicklung von Medikamenten, die zielgerichtet genau in diese aberranten Zellteilungsmechanismen eingriffen. Vordergründig betrachtet wurden die Rollen des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) und des *mammalian target of rapamycin* (mTOR) Signalwegs bei der Pathogenese des metastasierten Nierenkarzinoms. Durch Mutation entstandene Überexpression dieser Moleküle und ihrer Rezeptoren begünstigen sie die Tumorneoangiogenese, das Tumorwachstum und die Bildung von Metastasen (Mulders 2009). Yang et al. 2003 konnten 2003 beschreiben, dass eine Therapie mit dem extrazellulären VEGF-Hemmer Bevacizumab die Zeit bis zum Tumorprogress bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom signifikant verlängerte. Bei einem Großteil dieser Target-Therapeutika handelt es sich allerdings um innerhalb der Zellen wirkende Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Diese hemmen die Aktivität von für die Zellproliferation unerlässlichen Tyrosinkinasen (TK), wie beispielsweise des Rezeptors des VEGF (VEGFR).

Als erstes Medikament aus dieser Gruppe der Kinaseinhibitoren wurde Sorafenib im Jahr 2005 zugelassen und dessen signifikante Wirkung auf den Tumorprogress bei vorbehandelten

Patienten im Zuge der TARGET-Studie (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) bestätigt (Escudier et al. 2007). Zuletzt war Sorafenib vorwiegend für die Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit Zytokinen vorgesehen.

Zuletzt vor allem relevant für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms waren Sunitinib und Pazopanib, deren Wirksamkeit einer Therapie mit Interferon-alpha in Studien deutlich überlegen war (Motzer et al. 2007). Untersuchungen zur Lebensqualität (QoL) nach erfolgter Therapie mit Tyrosinkinasehemmern gegenüber der üblichen Zytokintherapie attestierten Sunitinib deutlich positivere Werte in verifizierten Patientenfragebögen (Cella et al. 2008). Mit einem größeren Spektrum an hemmbaren Tyrosinkinasen war das 2009 zugelassene Pazopanib sowohl als Erstlinientherapie als auch als Zweitlinientherapie nach erfolgter Behandlung mit Interferon-alpha geeignet (Mattei et al. 2014). Ein Vergleich von Pazopanib und Sunitinib wurde im Jahr 2013 durch die COMPARZ-Studie vorgenommen, in welcher beiden eine ähnliche Wirksamkeit zugeschrieben wurde und Pazopanib als alternative Erstlinientherapie etabliert wurde. Zusätzlich schien eine Pazopanib-Therapie mit leicht verbesserter Lebensqualität einherzugehen (Motzer et al. 2013).

Bei dem seit 2012 zugelassenen Axitinib handelt es sich um einen weiteren TKI der zweiten Generation, dessen besondere Eigenschaft eine hohe Spezifität gegenüber dem VEGF-Rezeptor ist (Bellesoeur et al. 2017). Die ebenfalls antiangiogenetisch wirksamen Targettherapeutika Bevacizumab, Cabozantinib, Tivozanib und Lenvatinib spielen aktuell primär in der Zweitlinientherapie des mNZK eine Rolle (Choueiri und Motzer 2017).

Einen weiteren Angriffspunkt einer Target-Therapie bildet der mTOR-Signalweg. So stellen Everolimus und Temsirolimus Inhibitoren der in Nierenzellkarzinomen überaktiven PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskade dar. Intrazelluläres FKBP12 wird gebunden und somit der mTOR1-Komplex, der sonst die Transkription von HIF81alpha induziert, selektiv gehemmt. Auf diesem Weg werden die HIF81alpha-abhängigen intrazellulären Prozesse, die zur Aktivierung der Zellproliferation, Angiogenese, Metastasierung und Chemoresistenz erforderlich sind, inhibiert (Wysocki 2009).

Wie oben beschrieben, wurden zu Zeiten der Zytokintherapie bei synchroner Metastasierung noch standardmäßig die sogenannte zytoreduktive Nephrektomie, also operative Entfernung des Primarius trotz bereits bestehender Fernmetastasierung, durchgeführt (Flanigan et al. 2001). Sowohl in der CARMENA- als auch in der SURTIME-Studie wurde suggeriert, dass insbesondere Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 2) nicht von einer zytoreduktiven Nephrektomie vor Einleitung der Tyrosinkinaseinhibitorthherapie profitieren (Grünwald und Bex 2018).

Immun-Checkpointinhibitoren

Wie auch bei der Zytokin-Therapie besteht bei Checkpointinhibitoren (CI) das therapeutische Prinzip in einer Stimulation des körpereigenen Immunsystems zur Bekämpfung des metastasierten Tumors. Über die Checkpointmoleküle CTL-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) und PD-1 (programmed cell death 1) können jene Signalwege unterbunden werden, die maligne Tumoren verwenden, um sich vor dem Immunsystem zu schützen (Ribas 2015). In der CheckMate 214-Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine Kombination aus dem CTL-4-Antikörper Ipilimumab und dem PD-1-Antikörper Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ein signifikant erhöhtes OS bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko gemäß dem IMDC, erreicht werden konnte (Motzer et al. 2018). Weitere für die Therapie des mNZK relevante Checkpointinhibitoren sind der PD-1-Antikörper Pembrolizumab und der PD-L1-Antikörper (programmed cell death 1 ligand) Avelumab, welche jeweils in Kombination mit dem TKI Axitinib in der KEYNOTE-426- und der JAVELIN Renal 101-Studie einer Monotherapie mit Sunitinib überlegen waren (Rini et al. 2019; Motzer et al. 2019).

Sequenztherapie

In Abhängigkeit des individuellen Risikoprofils bestehen unterschiedliche Algorithmen zur Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie des mNZKs. Eine feste Sequenz ist aufgrund fehlender randomisierter Studien bislang nicht etabliert (Bamias et al. 2017). Eine Standardempfehlung für eine Erstlinientherapie kann nach dem aktuellen Stand jedoch für eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab + Axitinib auch ungeachtet des Risikoprofils und des histologischen Subtyps gegeben werden. Die Alternative mit Ipilimumab + Nivolumab kommt nur bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (IMDC ≥ 1 Punkte) in Frage.

Tabelle 2 - Erstlinientherapie (Ahrens et al. 2020), Stand 10/2020

Risikoprofil	Niedriges Risiko (IMDC 0)	Intermediäres Risiko (IMDC 1-2)	Hohes Risiko (IMDC ≥ 3)
Standard-empfehlung	Pembrolizumab + Axitinib	Pembrolizumab + Axitinib Ipilimumab + Nivolumab	Pembrolizumab + Axitinib Ipilimumab + Nivolumab
Zweite Wahl	Bevacizumab + IFNalpha, Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib	Cabozantinib Sunitinib	Cabozantinib Sunitinib

Zweitlinientherapie

Aufgrund der erst kürzlich zugelassenen therapeutischen Kombinationen mit Immuncheckpointinhibitoren in der Erstlinientherapie und der damit niedrigen Evidenzlage für eine Zweitlinientherapie kann bislang lediglich eine Empfehlung für Substanzen ausgesprochen werden, die in der Erstlinie nicht verwendet wurden. Dies schließt vor allem eine TKI-Therapie nach der Kombination CTL4- mit einem PD-1-Antikörper ein (Ahrens et al. 2020).

3.2. Zielsetzung der Arbeit

Aus neuen und verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten mit Weiterentwicklung der Bildgebung, Etablierung neuer Biomarker sowie erweiterten chirurgischen Methoden und effektiveren Systemtherapien ergibt sich aktuell die Notwendigkeit einer steten Neubewertung der Rolle von Diagnostik und Therapie in der multimodalen Behandlung von Patienten mit einem hepatisch metastasierten Nierenzellkarzinom.

Grundlage dieser Arbeit war die retrospektive Erfassung von prä-, intra- und postoperativen Daten von 35 Patienten, die zwischen 1992 und 2015 aufgrund eines hepatisch metastasierten Nierenzellkarzinoms am Universitätsklinikum Leipzig behandelt wurden. Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Grenzen, Möglichkeiten und der Stellenwert einer leber-gerichteten Therapie (chirurgisch oder interventionell) für Patienten mit nicht-kolorektalen und nicht-neuroendokrinen Lebertumoren (hier am Beispiel des hepatisch metastasierten Nierenzellkarzinoms) vor dem Hintergrund neuer und verbesserter systemischer Therapeutika untersucht werden. Darüber hinaus sollten insbesondere der Einfluss und die Effektivität einer unmittelbar postoperativen zielgerichteten Therapie („targeted therapy“) mittels TKI auf die Kurz- und Langzeitprognose bzw. –verlauf dieser Patienten näher beleuchtet werden.

4. Publikationsmanuskript

BMC Surgery

DOI 10.1186/s12893-016-0163-0

The value of hepatic resection in metastasic renal cancer in the Era of Tyrosinkinase Inhibitor Therapy

H-M. Hau^{*1}, F. Thalmann^{*1}, C. Lübbert⁴, M. H. Morgul¹, M. Schmelzle², G. Atanasov², C. Benzing², U. Lange¹, R. Ascherl¹, R. Ganzer³, D. Uhlmann¹, H-M. Tautenhahn¹, G. Wiltberger¹, M. Bartels¹

*: Co-Autoren mit gleichem Anteil

1: Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie,
Universitätsklinikum Leipzig

2: Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie,
Campus Virchow, Charité-Universitätsmedizin Berlin

3: Klinik für Urologie,
Universitätsklinikum Leipzig

4: Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin,
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum Leipzig

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The value of hepatic resection in metastatic renal cancer in the Era of Tyrosinkinase Inhibitor Therapy

Hans Michael Hau^{1*}, Florian Thalmann^{1†}, Christoph Lübbert⁴, Mehmet Haluk Morgul¹, Moritz Schmelzle², Georgi Atanasov², Christian Benzing², Undine Lange¹, Rudolf Ascherl¹, Roman Ganzer³, Dirk Uhlmann¹, Hans-Michael Tautenhahn¹, Georg Wiltberger^{1†} and Michael Bartels^{1†}

Abstract

Background: The value of liver-directed therapy (LDT) in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) is still an active field of research, particularly in the era of tyrosinkinase inhibitor (TKI) therapy.

Methods: The records of 35 patients with MRCC undergoing LDT of metastatic liver lesions between 1992 and 2015 were retrospectively analyzed. Immediate postoperative TKI was given in a subgroup of patients after LDT for metastatic lesions. Uni- and multivariate models were applied to assess overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and disease-free survival (DFS).

Results: Following primary tumor (renal cell cancer) resection and LDT, respectively, median OS was better for a total of 16 patients (41 %) receiving immediate postoperative TKI with 151 and 98 months, when compared to patients without TKI therapy with 61 ($p = 0.003$) and 40 months ($p = 0.032$). Immediate postoperative TKI was associated with better median PFS (47 months versus 19 months; $p = 0.023$), whereas in DFS only a trend was observed (51 months versus 19 months; $p = 0.110$).

Conclusions: LDT should be considered as a suitable additive tool in the era of TKI therapy of MRCC to the liver. In this context, postoperative TKI therapy seems to be associated with better OS and PFS, but not DFS.

Keywords: Liver resection, Metastatic renal cancer, Tyrosinkinase inhibitor agents

Background

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common tumors with an increasing incidence of approximately 85 new cases and 35 deaths per 100 000 reported in 2012 in Europe [1–3]. The majority of patients with RCC present with an early stage of their disease, 20–30 % have synchronous metastases and 20–50 % of the patients develop metastatic disease after primary tumor resection [4–7].

Most data exist for lung metastases which represent the common sites of distant metastases [5, 8]. Although it is less common, liver metastases were observed in 30–40 % of the patients with metastatic disease [5, 9]. Unfortunately, development of liver metastasis was generally considered as a poor prognostic factor and was frequently associated with more widespread disease [10, 11]. That's the reason why liver resections in these patients are often single decisions and consequently, there is little available literature on this topic. Although larger series were published with a focus on non-colorectal/non-neuroendocrine metastases, patients with RCC represent only a small subgroup and were not the focus of these studies [10, 12].

Unfortunately, the prognosis is poor in MRCC with 5-year survival ranging from 5 to 15 %, because chemotherapy, radiotherapy or immunotherapy have almost no

* Correspondence: HansMichael.Hau@medizin.uni-leipzig.de
Hans Michael Hau and Florian Thalmann are contributed equally to this work and share first authorship. Georg Wiltberger and Michael Bartels are contributed equally to this work and share senior authorship.

[†]Equal contributors

¹Department of Visceral, Transplantation, Vascular and Thoracic Surgery, University Hospital of Leipzig, Liebigstrasse 20, 04103 Leipzig, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

influence or showed limited response [6, 8, 9, 11, 13–16]. Since several years, antiangiogenic targeted therapies (TT), particularly tyrosinkinse inhibitor (TKI) agents, have become available and showed improved clinical outcomes in large multicenter trials [17–21]. However, a majority of patients treated with TT develop resistance to this drugs and complete response remains extremely rare. Surgical treatment if feasible is the only potentially curative treatment option for patients with MRCC [7, 8, 22]. Complete resection of metastatic lesions is consistently associated with survival benefits as previous studies has noted [23–25]. Thus, some authors reported 25–52 % five-year survival rates in cases of MRCC with complete resection and decreased risk of death from RCC [7, 8, 25–27].

However, little information has been available on the utility and benefit of systemic treatment after complete resection of metastatic lesions. There are only a few reports with small patient numbers reporting low long-term progression-free survival rates after metastasectomy [8, 23, 26, 27]. Most of the studies had a focus on the adjuvant treatment with immunotherapeutic or chemotherapeutic agents [6, 24, 28]. Therefore, understanding the role of surgery in the era of TKI therapy - especially in the neoadjuvant and/or adjuvant multimodal treatment setting - is of increasing importance and interest.

In the present study, we examined besides the efficacy of surgical therapy for MRCC - with a focus to the liver - the different treatment regimens that were received by patients with hepatic metastasized RCC after surgical resections of metastases. In addition, we assessed the effect of immediate postoperative TT on short- and long-term outcome like survival, tumor recurrence and morbidity in patients with MRCC following primary tumor resection and liver-directed therapy, respectively.

Methods

Patient selection and study population

Medical records of patients undergoing liver-directed therapy (liver-directed therapy - LDT) for histologically proven RCC liver metastases (RCCLM) at the Department of Surgery, University Hospital of Leipzig, between 1992 and 2015 were analyzed retrospectively. The study was approved by the local ethical commission board from the University of Leipzig (AZ EK: 243-14-14072014). Due to the retrospective design of the study and accordingly national guidelines, the local ethic committee confirmed, that informed consent was not necessary from participants.

Inclusion criteria consist of patients with metastatic RCC to the liver who underwent LDT. Only patients with complete available follow-up data were included in the study. Patients with extended and unresectable liver tumors, peripheral diffuse metastatic disease, or diffuse

hepatic involvements of all liver lobes were excluded from study. Resectable synchronous extra-hepatic site metastases were no contraindications for study inclusion provided that the overall surgical strategy aimed to be curative. All patients underwent staging examinations to determine suitability and eligibility for surgery including physical examination, serum laboratory tests, abdominal ultrasound, computed tomography (CT) (abdomen/chest) or magnetic resonance tomography. In some cases the diagnosis of liver metastasis was confirmed by fine-needle cytology or biopsy. The Karnofsky Performance Scale (KPS) of our study population were not less than 80.

All cases of patients with RCCLM were discussed by a multidisciplinary team to assess the indication and suitability for surgery. The decision for use of neoadjuvant and/or immediate adjuvant targeted therapy following liver metastasectomy was made on an individual basis in oncological tumor board and was not prospectively specified. With regards to survival analysis, patients who are withdrawn from a study as well as patients who are lost to follow-up or alive without the event occurrence at latest follow-up were censored in the survival chart.

The primary aim of the present study was to assess the effect of immediate postoperative TT/TKI therapy on progression-free survival (PFS)/disease-free survival (DFS) of patients with hepatic metastasized renal cell cancer who received metastasectomy of primary metastatic lesions or liver-directed therapy of metastatic hepatic lesions, respectively. The secondary endpoint was to assess the overall survival in the different treatment regimes.

Variables/data collection

Standard clinicopathological and demographic parameters of the study population were collected including: Patient age (years); gender (male versus female); body mass index (kg/m^2); oncological parameters (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance Status (0–5)); primary tumor characteristics (tumor location (right versus left kidney), T-stage (T1–T4), lymph node stage (N0–N2), Fuhrman grading (low (1–2); high (3–4)), histological subtype (clear cell, chromophobe, papillary/other)); treatment of the primary tumor (type of surgery (complete or partial nephrectomy)). Variables were also collected on the number (n), location (unilobular versus multilobular); size (cm), weight (g) of hepatic lesions as well as occurrence of liver metastases (synchronous versus metachronous) as well as presence of extrahepatic metastases (yes versus no). A particular interest applied with details of adjuvant TT/TKI therapy (yes versus no) after occurrence of metastatic lesions and liver resection. Additionally, the different TKI treatment regimes, the onset and duration of TKI therapy following liver-directed therapy as well as the efficacy of TKI therapy were examined.

Operative information including type of liver-directed therapy (surgery, interventional procedure (ablation, electroporation), operating time (minutes), intraoperative transfusion (yes vs. no), red blood cell concentrate (RBCC), fresh frozen plasma (FFP), application of vascular inflow occlusion (Pringles manoeuvre: yes vs. no) and extent of resection. Hepatectomy was classified as minor (less than three segments) and major (three or more segments). Margin status (microscopically complete- R0, microscopic (R1) and macroscopic involvement (R2)) was determined based on final pathological assessment. Peri- and postoperative collected data including length of intensive care unit (ICU) stay (days), length of hospital stay (days), tumor recurrence, survival such as morbidity and mortality rate. Post-operative complications are presented according to the Clavien-Dindo-Classification (grade I to V). Therefore, grades I and II were taken together as minor complications and grade III-V as major complications. The perioperative mortality was defined as 30-day mortality.

Overall survival (OS) was either calculated as the time interval between primary tumor operation (renal cell cancer resection) until latest follow-up/or death or secondary tumor operation (liver tumor therapy) until latest follow-up/or death.

Disease-free interval (DFI) was calculated as the time interval from liver-directed therapy until first recurrence at any site. Progression-free survival (PFS) was calculated from time of resection of first metastases/start of TKI therapy until time of progression/recurrence or last follow-up/death. Disease-free survival (DFS) was calculated from date of liver-directed therapy to first recurrence, distant metastases, last follow-up or death.

Statistical analysis

All data are presented as either percentage, mean value with range or median value with interquartile range (IQR). Data were analyzed using Student's *t*-test and Wilcoxon rank sum test for continuous variables, and the chi-squared test or Fisher's exact test for discrete variables, where appropriate. Disease-free survival, progression-free survival and overall survival were examined using the Kaplan-Meier Method and potential prognostic factors were evaluated in univariate analysis by a two-sided log-rank test. A multivariable Cox proportional hazard regression model was used to identify independent prognostic factors for disease recurrence and survival/mortality. Included tested variables in Cox proportional hazard regression analysis were chosen according to the literature and the primary/secondary aims of the study: immediate post-operative targeted Therapy, ECOG performance status >1, synchronous liver metastases and multiple liver metastases. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant. All data were analyzed by using SPSS software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, version 19.0).

Results

General and oncological characteristics

The outcome of 35 patients (female = 11, male = 24) with a median age of 65 years (IQR: 59–71) at time of LDT was investigated.

The primary tumor location was nearly equally distributed between the patient collective (right kidney; 21 (60 %)/left kidney; 14 (40 %). Each patient underwent curative surgery for the primary tumor: radical nephrectomy in 31 patients (86 %) and partial nephrectomy in 4 patients (14 %). The majority of patients (60 %) had lymph node metastases associated with the primary tumor (N1; 40 %, N2; 20 %) and most primary tumors were pathologic T2 or T3 lesions (T1: 20 %; T2: 25.8 %; T3, 42.8 %; T4, 11.4 %). The primary tumor could be removed completely in all patients. Fuhrman Grading was low in most patients (grade 1: 2 patients (5.7 %); grade 2: 22 patients (62.9 %); grade 3: 9 patients (25.7 %); grade 4: 2 patients (5.7 %)). The final histology of the primary tumor showed in all patients RCC, comprising a clear cell subtype in 25 patients (71.4 %), followed by chromophobe carcinoma in 6 (17.1 %) and unclassified/papillary subtype in 3 cases (11.5 %). Prognostic criteria using ECOG performance status were 0 in 29 patients (83 %) and >1 in the remaining 6 patients (17 %). The complete list of patient characteristics is shown in Table 1 without relevant differences regarding general and oncological characteristics between the groups.

Most RCCLM were metachronous ($n = 29$; 82.9 %); the median time interval between the diagnosis of primary tumor and the occurrence of first metastases was 13 months (IQR: 3–36 months), 15 months (IQR: 3–39 months) between primary tumor operation and occurrence of liver metastases. The median time between last staging and liver surgery was 1 month (IQR: 0–2 months). The mean number of hepatic metastatic lesions was 1.7 (range: 1–5) being localized unilobular in the liver ($n = 28$, 80 %). The median size of the largest lesion was 4.4 cm (IQR: 2.9 – 6.0 cm).

Details of liver-directed therapy

Among the 35 patients with RCCLM, liver-directed treatment consisted of liver resection in 33 patients (94.3 %) and local ablation in 2 patients (5.7 %) (Table 2). In the resection-group, 16 of 35 patients (48.5 %) underwent major liver resections, in 17 patients (51.5 %) minor liver resections were performed. On final pathological analysis, local R0 (margin free) resection could be achieved in 30 patients (85.7 %); only 5 patients (14.3 %) had microscopic disease at the margin (R1) and none patient had macroscopic disease (R2).

Median operating time was 238 min (IQR: 161.5–276 min), median ICU and hospital stay were 1.9 days (IQR: 1–6 days) and 18.7 (IQR: 11–28 days), respectively.

Table 1 Basic general and oncological characteristics according to state of postoperative Tyrosinkinase Inhibitor (TKI) therapy

Variables	Overall (n = 35)	TKI (+) (n = 16)	TKI (-) (n = 19)	p-value
Median Age (years)	65 (59–71)	64.5 (58–71)	69 (62–71)	0.160 ^a
Gender	24:11	12:4	12:7	0.452 ^d
Male/female	(68.6/31.4 %)	(34.3/11.4 %)	(34.3/20 %)	
Median Body mass index (kg/m ²)	26.5 (24.5–28.0)	26.9 (26.0–28.3)	25.9 (24.2–27.7)	0.349 ^a
ECOG performance status (%)				
0	29 (82.9 %)	15 (42.9 %)	14 (40 %)	0.117 ^d
1	6 (17.1 %)	1 (2.9 %)	5 (14.3 %)	
Primary tumor characteristics				
Right side/left side; n (%)	21/14 (60 %:40 %)	7/9 (20 %:25.7 %)	14/5 (40 %:14.3)	0.072 ^d
Primary tumor histology				
Clear cell	25 (71.4 %)	10 (28.6 %)	15 (42.9 %)	0.283 ^c
Non-clear cell	10 (28.6 %)	6 (17.1 %)	4 (11.5 %)	
Primary tumor T-stage				
Stage 1–2	16 (45.8 %)	8 (22.9 %)	8 (22.9 %)	0.640 ^c
Stage 3–4	19 (54.2 %)	11 (31.3 %)	8 (22.9 %)	
Primary tumor grading				
Low (Fuhrmann 1–2)	24 (68.6 %)	12 (34.3 %)	12 (34.3 %)	0.452 ^d
High (Fuhrmann 3–4)	11 (31.4 %)	4 (11.4 %)	7 (20 %)	
Liver tumor distribution				
Unilobular/Multilobular	28:7 (80 %:20 %)	14:2 (40 %:14.3 %)	14:5 (40 %:5.7 %)	0.309 ^d
Median tumor size (cm)	4.4 (2.9–6.0)	3.9 (2.5–4.5)	5.6 (3.0–7.5)	0.094 ^a
Mean number of hepatic tumor lesions	1.70 (1–5)	1.64 (1–4)	1.74 (1–5)	0.813 ^b
Median weight of resected liver (g)	212.5 (39.2–652.5)	81.4 (15.5–265.0)	290 (70–916.3)	0.138 ^a
Timing of liver metastases				
Synchronous/ metachronous	6 (17.1 %) 29 (82.9 %)	4 (11.4 %) 12 (34.3)	2 (5.7 %) 17 (48.6 %)	0.258 ^d
Extrahepatic disease at time of liver-directed therapy				
Yes	7 (20 %)	5 (14.3 %)	2 (5.7 %)	0.127 ^d
No	28 (80 %)	11 (31.4 %)	17 (48.6 %)	

Used statistical tests:

^aStudent's t-test^bWilcoxon rank sum test^cchi-squared test^dFisher's exact test

Postoperative complications were classified according to the Clavien-Dindo Classification, with an overall postoperative morbidity in 10 patients (28.5 %). In this context, minor complications (grade I, $n = 0$; 0 %; grade II, $n = 3$; 8.6 %) were observed in 3 patients (8.6 %), major complications occurred in 7 patients (19.9 %) (grade IIIa, $n = 5$, 14.3 %; grade IIIb, $n = 1$, 2.9 %; grade IV, $n = 1$, 2.9 %; grade V, $n = 0$; 0 %). The 30-day mortality of the study group was 0 %.

Treatment after resection of metastatic lesions/recurrence analysis

At time of liver-directed therapy, the liver was the first and only metastases in 28 patients ($n = 80$ %). Whereas,

there was evidence of extrahepatic disease in 7 patients (20 %). These metastases were surgically treated with curative intention before liver resection, or were synchronously discovered at laparotomy and subsequently resected. The most common sites of metastases were the retroperitoneum/local recurrence ($n = 5$; 14.3 %), the lung ($n = 2$; 5.7 %), the adrenal glands ($n = 2$; 5.7 %) and the bone ($n = 1$; 2.8 %).

A total of 16 patients (41 %) received TKI therapy following liver-directed therapy of their metastatic hepatic lesions after a median duration of 2.4 months (IQR: 1–5 months) (Fig. 1). In 3 patients a preoperative targeted therapy was started with median duration of 2.1 months

Table 2 Operative and perioperative details at time of liver-directed therapy of our study population ($n = 35$ patients) according to state of Tyrosinkinase Inhibitor (TKI) Therapy

Variables	Total ($n = 35$)	TKI+ ($n = 16$)	TKI- ($n = 19$)	<i>p</i> -value
Extent of resection				
Minor resection	17 (51.5 %)	11 (33.3 %)	6 (18.2 %)	0.008 ^d
Major	16 (48.5 %)	3 (9.1 %)	13 (39.4 %)	
Type of liver resection				
Segmental resection	9 (27.3 %)	6 (18.2 %)	3 (9.1 %)	0.13 ^d
Anatomical right/left resection	11 (33.3 %)	9 (27.2 %)	2 (6.1 %)	0.003 ^d
Extended resection right/left	5 (15.2 %)	4 (12.1 %)	1 (3.1 %)	0.06 ^d
Atypical resection	8 (24.2 %)	4 (12.1 %)	4 (12.1 %)	0.61 ^d
Resection Margin				
Complete Resection (R0)	30 (85.7 %)	14 (40 %)	16 (45.7 %)	0.78 ^d
Microscopically positive margin (R1)	5 (14.3 %)	2 (5.7 %)	3 (8.6 %)	
Transfusion intraoperative				
Substitution	15 (8 %)	9 (4.8 %)	3 (1.6 %)	0.7 ^d
- Transfusion erythrocyte concentrations	0.27 (0–6)	0.23 (0–6)	0.36 (0–4)	0.7 ^d
- Transfusion Fresh frozen plasma	0.17 (0–8)	0.2 (0–8)	0.03 (0–1)	0.7 ^d
Pringle manoeuvre	19 (54.3 %)	6 (17.1 %)	13 (37.1 %)	0.067 ^c
Median Hospital stay (days)	18.7 (11–28)	16.6 (11–18)	20.5 (16–24)	0.360 ^a
Median Intensive care unit stay (days)	1.9 (1–6)	2.0 (1–6)	1.8 (1–5)	0.716 ^a
Median Operating time (min)	238 (161.5–276)	224.5 (164.5–272.5)	242 (155–281)	0.477 ^a
Complications				
Grade I	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Grade II	3 (8.6 %)	2 (5.7 %)	1 (2.9 %)	0.434 ^d
Grade IIIa	5 (14.3 %)	4 (11.4 %)	1 (2.9 %)	0.096 ^d
Grade IIIb	1 (2.9 %)	0 (0 %)	1 (2.9 %)	0.352 ^d
Grade Iva	1 (2.9 %)	1 (2.9 %)	0 (0 %)	0.269 ^d
Grade IVb	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Grade V	0 (0.5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-

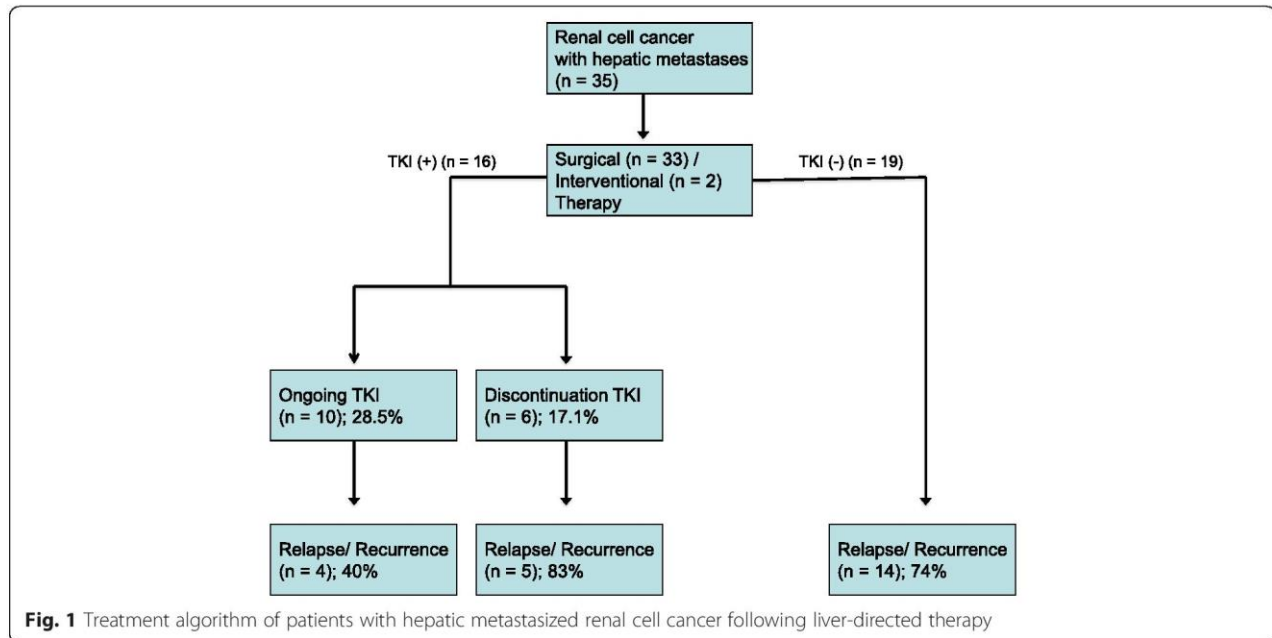
Used Statistical tests:

^aStudent's *t*-test^bWilcoxon rank sum test^cchi-squared test^dFisher's exact test

(IQR: 1–25 months) and continued after liver-directed therapy. The given targeted therapy included sunitinib ($n = 10$ patients; 62.5 %), sorafenib ($n = 2$ patients; 12.5 %), pazopanib ($n = 3$ patients; 18.8 %) and everolimus ($n = 1$ patient; 6.2 %).

Of these 16 patients, 10 patients (28.5 %) had ongoing TT after liver-directed therapy for a median duration of 21 months (IQR: 18–49 months) and 6 patients (17.1 %) discontinued TT therapy at a median duration of 13 months (IQR: 7–35 months) without evidence of recurrence. Of the 10 patients with ongoing TT after liver-directed therapy, 4 patients (40 %) experienced relapse/recurrence. Of the 6 patients discontinued TT, 5 patients (83 %) experienced relapse/recurrence.

Of the 19 patients (59 %), who did not receive immediate postoperative targeted therapy, 14 patients (74 %) experienced recurrence after a median time of 11 months (IQR: 4–31 months). In total, 23 patients (66 %) did develop recurrence following LDT within a median time of 16 months (IQR: 5–34 months). Among these patients, the pattern of recurrence was extrahepatic in 13 patients (57 %), intrahepatic in 7 patients (30 %) and both in 3 patients (13 %). At the end of the observation period, 20 patients (57 %) had died. Of the 15 patients (43 %) alive, 8 patients (54 %) remained free of recurrence after a median follow-up of 2.1 years (range: 1–4.3 years). Of the 7 patients (43 %) developed recurrence, only 2 patients had local metastases in the pre-existing site. Lung metastases were developed most frequently ($n = 4$), followed



by the liver ($n = 2$) and the bone ($n = 1$). Sites of recurrence were not different according to the immediate postoperative TKI therapy.

Median progression-free survival and median disease-free survival was 27 months (IQR: 8–47 months; median follow-up was 3.1 years (IQR: 1.1–4.8 years)) following resection of first metastatic lesions and 19 months (IQR: 7–58 months; median follow-up was 2.1 years (IQR: 1–4.3 years)) following LDT, respectively. One-, 3-, and 5-year progression-free survival following resection of first metastases was 60, 28.6 and 11.4 %, respectively. Following LDT, 1-, 3- and 5-year disease-free survival was 60, 22.9 and 14.3 %, respectively.

In univariate analysis for progression-free survival, immediate postoperative targeted therapy ($p = 0.023$) (Fig. 2), ECOG performance status 0 ($p = 0.015$), metachronous liver metastases ($p = 0.035$), negative resection margins ($p = 0.001$), T-stage 1/2 ($p = 0.027$) and low Fuhrman Grading ($p = 0.002$) were associated with significantly longer progression-free survival rates (Table 3). At multivariable Cox regression analysis, immediate postoperative targeted therapy (HR 0.32, 95 CI: 0.1–0.9, $p = 0.032$) could be identified as a favourable significant independent predictor of good progression-free survival. In contrast, ECOG performance status >1 (HR 3.4, 95 CI 1.2–9.8, $p = 0.023$) could be identified as independent significant predictor associated with disease progression.

Following factors show beneficial effects on disease-free survival in univariate analyses: Negative resection margins ($p = 0.014$) and low Fuhrman grading ($p = 0.001$) (Table 4). Immediate postoperative TKI therapy

($p = 0.1$), ECOG status 0 ($p = 0.1$), metachronous liver metastases ($p = 0.08$) and T-stage 1/2 ($p = 0.07$), however, showed only a trend for a decreased recurrence rate in univariate analysis.

Survival analysis

Median overall survival was 86 months (IQR: 21 – 136 months; median follow-up was 5.1 years (IQR: 1.8 – 8.0 years) following primary tumor resection and 42 months (IQR: 18 – 98 months; median follow-up was 2.2 years (IQR: 1 – 4.8 years) following LDT, respectively. One-, 3-, and 5-year survival following resection of the primary tumor was 88.6, 68.6 and 51.4 %, respectively. Following LDT, 1-, 3- and 5-year survival was 77.1, 45.7 and 20 %, respectively.

In the univariate analysis using the Kaplan-Meier Method, immediate postoperative TKI therapy ($p = 0.032$) (Fig. 3), ECOG performance status 0 ($p < 0.001$), metachronous liver metastases ($p = 0.006$), liver tumor size <45 mm ($p = 0.007$), negative resection margins ($p = 0.013$) and a disease free survival >12 months ($p = 0.002$) were significant predictors of good overall survival following liver-directed therapy (Table 4).

Multivariate survival analysis using a Cox regression model showed that immediate postoperative TKI therapy (HR 0.28, 95CI: 0.1–0.99, $p = 0.046$) was a favourable significant independent predictor of good overall survival. Whereas ECOG performance status >1 (HR 4.6, 95 CI 1.4–14.7, $p < 0.001$) and synchronous liver metastases (HR 5.7 95 CI 1.4–23.8, $p = 0.015$) are significant independent predictors of poor overall survival. Whereas, multiple liver

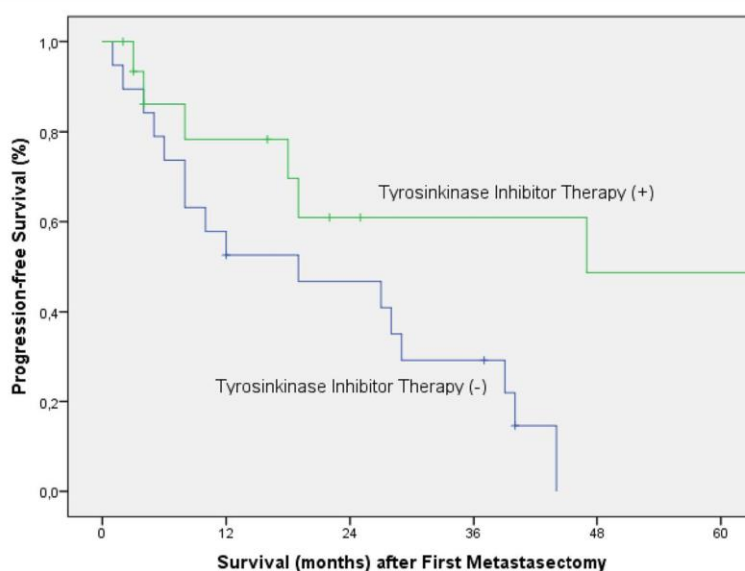


Fig. 2 Kaplan-Meier survival curve representing progression-free survival after first metastasectomy according to immediate postoperative tyrosinkinase inhibitor therapy ($p = 0.023$)

metastases (HR 1.1; 95 CI 0.4–2.9, $p = 0.8$) were no significant independent predictors of overall survival.

Following primary tumor resection, in univariate analysis immediate postoperative TKI therapy ($p = 0.003$), ECOG performance status 0 ($p < 0.001$), metachronous liver metastases ($p = 0.006$), liver tumor size < 45 mm ($p = 0.007$) and negative resection margins ($p = 0.041$) were of prognostic impact on good overall survival. Multivariate analysis using a Cox regression model confirmed immediate postoperative TKI therapy (HR 0.14, 95 CI: 0.03–0.6, $p = 0.011$) as a favourable significant independent predictor of good overall survival. In contrast, ECOG performance status > 1 (HR 8.3, 95 CI 1.9–18.7, $p < 0.001$) and synchronous liver metastases (HR 5.4 95 CI 1.1–26.8, $p = 0.013$) are significant independent predictors of poor overall survival.

Discussion

To our best knowledge, this is one of the largest studies examining the value of metastasectomy with a special focus on liver resection in patients with MRCC in the era of TKI therapy. We examined whether TKI therapy is associated with MRCC prognosis when it is provided immediately after surgical resection of metastatic hepatic lesions. Uni- and multivariate analyses showed that median overall survival such as progression-free survival were significantly better in patients receiving immediate postoperative TKI therapy following primary tumor resection and LDT, respectively. However, disease recurrence following liver resection showed only a trend to be less common in patients who received immediate postoperative TKI therapy. These results could be a sign that

immediate postoperative TKI therapy improves survival and disease control by decreasing tumor recurrence following resection of metastatic hepatic lesions.

Various treatment options have been studied for the therapy of MRCC and the benefits of metastasectomy in these patients could be demonstrated in some retrospective studies [7, 8, 29]. In this context, there is emerging evidence that surgical resection may represent a significant tool in multimodal concepts of MRCC. In accordance with retrospective studies, our study demonstrates liver resection to be safely applicable with comparable survival and recurrence rates for patients with resectable RCCLM [6, 10, 11, 13, 30]. Therefore, selected clinical characteristics and patient-defined variables have been determined to stratify risk for metastasectomy in MRCC patients to help to define groups of patients which benefit most from surgical therapy with a focus on liver metastasectomy. In accordance with previous reports, in our study immediate postoperative TKI therapy, ECOG performance status, timing of liver metastases presence, tumor diameter, primary tumor characteristics (Fuhrman Grading, T-Stage), negative resection margins and time of disease free interval were of prognostic value for overall survival and recurrence [6, 10, 11, 25, 30–33].

However, the prognostic value of Fuhrman grading in papillary renal cancer is inconsistent and nowadays not considered as the best grading system for non-clear cell renal cancer. In recent studies, nuclear grade seems to be more effective to predict outcome in patients with non-clear cell renal cancer [34]. Other factors like patients' age, number of metastases, presence

Table 3 Univariate analysis of potential prognostic factors for progression-free survival ($n = 35$ patients) and disease-free survival ($n = 35$ patients) following metastasectomy of primary and hepatic metastatic lesions, respectively

Variables	n	Progression-free Survival after first Metastasectomy		Disease-free Survival after Liver-directed therapy (LDT)	
		Median Time (months) with IQR	<i>p</i> -value	Median Time (months) with IQR	<i>p</i> -value
Gender					
Male	24	8 (5–44)	0.324	15 (5–44)	0.346
Female	11	27 (10–47)		20 (9–58)	
Targeted therapy					
TKI+	16	47 (18–79)	0.023	58 (18–79)	0.110
TKI–	19	19 (6–39)		19 (4–46)	
ECOG					
0	29	29 (10–47)	0.015	20 (8–71)	0.132
> 1	6	6 (2–28)		15 (1–28)	
Age					
< 65 years	18	19 (8–40)	0.518	19 (5–71)	0.960
> 65 years	17	39 (8–71)		20 (9–58)	
Tumor distribution					
unilobular	28	28 (8–44)	0.772	28 (8–58)	0.981
multilobular	7	19 (3–77)		19 (3–79)	
Extrahepatic Disease					
Yes	28	27 (7–45)	0.412	19 (8–59)	0.962
No	7	29 (4–82)		20 (4–29)	
Liver metastasis Timing					
Synchronous	6	4 (2–9)	0.035	4 (2–8)	0.085
Metachronous	29	28 (10–47)		26 (12–58)	
Tumor size, cm					
< 4.5 cm	21	39 (10–71)	0.07	19 (9–42)	0.376
> 4.5 cm	14	18 (6–29)		18 (5–35)	
Resection margin					
Radical resection (R0)	30	28 (12–51)	0.001	28 (12–58)	0.014
Irradical resection (R1/R2)	5	6 (3–10)		4 (3–9)	
Number of metastases					
Solitary	22	27 (8–47)	0.653	28 (9–51)	0.967
Multiple	13	19 (8–40)		19 (5–79)	
Grading of RCC					
Low (G1/G2)	24	40 (18–71)	0.002	44 (18–71)	0.001
High (G3/G4)	11	8 (5–19)		8 (4–19)	
T-stage					
T1/T2	16	44 (12–79)	0.027	29 (15–71)	0.071
T3/T4	19	18 (6–39)		18 (4–51)	
Disease-free intervall					
< 12 months	17	28 (5–79)	0.753	28 (5–79)	0.501
> 12 months	18	27 (10–40)		19 (9–58)	

TKI Tyrosinkinase InhibitorTherapy, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group
The bold data specifies a staticial significance *p*-values < 0.05

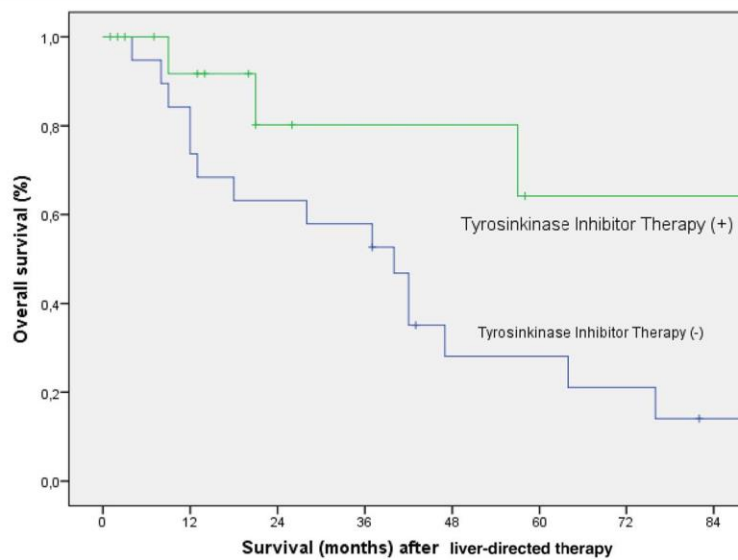


Fig. 3 Kaplan-Meier overall survival curve representing follow-up after liver-directed therapy according to immediate postoperative tyrosinkinase inhibitor therapy ($p = 0.032$)

of synchronous extrahepatic disease such as factors related to tumor biology might help to decide to operate or not.

Overall, approximately 70 % (25/35) of our patients experienced disease recurrence after surgical resection of first metastatic lesions. Our results are consistent with previous studies which have shown that large numbers of patients experience disease recurrence after metastasectomy with excellent cancer-specific overall survival. Johansen et al. reported that disease recurrence was observed in 66.7 % of patients, with complete response achieved by targeted therapy alone or no evidence of disease with additional metastasectomy after a median follow up of 12 months [35]. More recently, Park et al. reported about disease recurrence in 60.4 % of patients received immediate postoperative targeted therapy after metastasectomy or not over a median follow-up of 12 months [27]. These results confirmed the fact that some residual cancer cells might remain after the complete resection of metastatic lesions.

Some clinical trials showed that advanced RCC is often resistant to most systemic therapies, and shows limited response to immunotherapy [8, 16]. Recently, several randomized controlled trials have shown that TKI like sorafenib, sunitinib or pazopanib, and other targeted therapeutical agents are correlated with improvements in PFS and OS [20, 21, 36, 37]. These new drugs have dramatically changed the treatment and prognosis of patients with MRCC, and give the opportunity to perform metastatic resection in a new and expanded population of patients as more response has been noted. However, cure is rare with TKI alone and complete remission after

TKI treatment occurs in only 1–3 % of cases [18, 19]. Whereas, partial response could be achieved in 10–39 % of patients, and ceiling of the overall survival was 18.8 months (range 7.8 to 43.2 depending of the risk factors) [35, 38, 39]. Therefore, metastasectomy remains an important treatment for MRCC and the growing evidence of long-term response with TKI therapy has been stimulating multimodal approaches in the last years.

However, there is currently low experience with the role of systemic TT after surgical treatment of metastatic lesions in patients with RCC and experience is based on case reports and small series [8, 22, 26, 40]. Reliable data examining patients with RCCLM following liver resection are completely missing. The largest series was published recently by Park et al. who examined the efficacy of adjuvant targeted therapy after complete resection of metastatic lesions in 53 patients with MRCC; however none of the patients had RCCLM. 19 (35.9 %) of the patients received immediate postoperative targeted therapy. Of the 34 who did not receive immediate postoperative targeted therapy, 27 (79.4 %) experienced disease recurrence. Immediate postoperative targeted therapy was associated with better median progression free survival (not reached versus 20.0 months, $p = 0.017$), but not cancer-specific survival [27]. According to the missing available data, prospective, randomized multicentre clinical trials (RESORT Study and SMAT-AN 20/04 of the Working Group of Urological Oncology (AUO)) were initiated within the last years to studying the effects and benefits of targeted adjuvant therapy following metastasectomy [18, 41, 42].

Table 4 Univariate analysis of potential prognostic factors for overall Survival ($n = 35$ patients) following primary tumor resection and liver directed therapy (LDT), respectively

Variables	n	Follow-Up Liver-directed therapy		Follow-Up Primary Tumor Resection	
		Median Time (months) with IQR	<i>p</i> -value	Median Time (months) with IQR	<i>p</i> -value
Gender					
Male	24	42 (21–98)	0.7	96 (34–130)	0.4
Female	11	37 (12–68)		62 (63–126)	
Targeted therapy					
TKI+	16	98 (57–133)	0.032	151 (126–202)	0.003
TKI–	19	40 (12–64)		61 (25–103)	
ECOG					
0	29	57 (37–98)	0.001	103 (79–151)	<0.001
> 1	6	12 (9–18)		15 (13–34)	
Age					
< 65 years	18	64 (35–98)	0.07	96 (34–151)	0.31
> 65 years	17	40 (12–57)		63 (79–126)	
Tumor distribution					
unilobular	28	98 (21–76)	0.911	126 (25–151)	0.8
multilobular	7	42 (12–98)		86 (54–126)	
Synchronous Extrahepatic Disease					
Yes	7	21 (9–37)	0.312	63 (54–126)	0.727
No	28	47 (28–98)		86 (61–159)	
Liver metastasis Timing					
Synchronous	6	9 (8–12)	0.006	15 (8–63)	0.006
Metachronous	29	47 (28–98)		96 (54–151)	
Tumor size, cm					
< 45 mm	21	98 (28–133)	0.007	103 (86–151)	0.007
> 45 mm	14	37 (12–57)		63 (18–85)	
Resection margin					
Radical resection (R0)	30	47 (21–98)	0.013	96 (48–151)	0.041
Irradical resection (R1/R2)	5	9 (8–28)		86 (13–92)	
Number of metastases					
Solitary	22	64 (12–98)	0.850	85 (54–153)	0.990
Multiple	13	42 (21–76)		116 (34–130)	
T-stage					
T1/T2	16	47 (37–98)	0.062	126 (62–151)	0.257
T3/T4	19	40 (12–64)		85 (54–103)	
Grading of RCC					
Low (G1/G2)	24	47 (37–133)	0.543	116 (63–126)	0.501
High (G3/G4)	11	28 (9–98)		85 (51–151)	
Disease-free intervall					
< 12 months	17	13 (9–42)	0.002	79 (18–96)	0.2
> 12 months	18	64 (42–98)		103 (62–151)	

Table 4 Univariate analysis of potential prognostic factors for overall Survival ($n = 35$ patients) following primary tumor resection and liver directed therapy (LDT), respectively (*Continued*)

Histology					
Clear cell	25	47 (40–98)	0.821	96 (51–151)	0.498
Non clear cell	10	42 (18–132)		85 (54–116)	
Surgical complications					
Yes	10	28 (21–40)	0.996	85 (49–118)	0.104
No	25	47 (13–98)		151 (54–202)	

TKI Tyrosinkinase InhibitorTherapy, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group
The bold data specifies a statistical significance p -values < 0.05

Nevertheless, there are some limitations to our study. Firstly, it concerns a small patient sample and due to the retrospective nature of our study it is susceptible to bias in data selection and survival analysis. Although our results show significant differences in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), we could not find significant differences in disease-free survival (DFS), which at first sight might seem astonishing. The three outcome variables are very distinct from each other and may not readily be compared as they include different patients. Also, regarding the trends in the data, the follow up might have been too short to show differences in terms of DFS. Unfortunately, the sample size was too small to allow a final answer to our hypotheses.

Secondly, there are no comparative studies in this highly selected patient population which examine patients with MRCC without surgical intervention who were treated with targeted therapy. Thirdly, there were no standard protocols for the clinical decision making process concerning the choice of given targeted agents as well as the timing of restarting or discontinuing the targeted therapy. This fact is especially mirrored in our study because of the long observation period of 23 years. For our first patients TKI therapy was not yet available. During the next period, several publications about the use of TKI in different clinical settings influenced the decision of our interdisciplinary tumor board to use or avoid additional TKI after surgery, respectively. Furthermore, in patients with R1 resection and higher tumor stages the decisions in favour of using TKI were influenced more positively compared to lower tumor stages. Therefore differences in survival might also be due to some selection bias. Of interest, data on patient Quality of Life (QoL) might be an important addition in future studies for the results of our analysis.

Conclusions

The present data suggest that a surgical approach of MRCC to the liver in combination with adjuvant TKI therapy should be carefully considered case-by-case, taking into account patient QoL in order to optimize the management of these patients. However, future prospective studies, preferably with randomized design and

larger populations, are needed to increase the quality of evidence regarding the role of (liver-)metastasectomy with integration of TKI therapy in the (neo)-adjuvant setting. Moreover, a careful balance of the benefit/risk ratio must be shared among a multidisciplinary team to tailor treatments individually and with the patient. Therefore, prognostic models and algorithms might indeed help in deciding which patients benefit from (liver-) metastasectomy as an additive tool in the multimodal therapeutical setting of MRCC.

Abbreviations

CT, computed tomography; DFI, disease-free interval; DFS, disease-free survival; ECOG, eastern cooperative oncology group; FFP, fresh frozen plasma; HR, hazard ratio; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; KPS, karnofsky performance scale; LDT, liver-directed therapy; MRCC, metastatic renal cell carcinoma; OS, Overall Survival; PFS, progression-free survival; QoL, quality of life; RBCC, red blood cell concentrate; RCC, renal cell carcinoma; RCCLM, renal cell carcinoma liver metastases; TKI, tyrosinkinase inhibitor; TT, Targeted Therapy

Acknowledgements

We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and University of Leipzig within the program of Open Access Publishing.

Funding

This work was supported by the German Research Foundation (DFG) and Leipzig University within the program of Open Access Publishing. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

Our database contains highly sensible data which may provide insight in clinical and personnel information about our patients and lead to identification of patients. Therefore, according to organizational restrictions and regulations these data cannot be made publically available.

Authors' contributions

HMH, FT, GW, and MB were responsible for the study conception and design; HMH, FT, GW, MHM, UL, GA, CL and CB were responsible for data acquisition; HMH, FT, GW, MS, HMT, UL and MB analyzed and interpreted the data; HMH, FT and GW drafted the manuscript; and MHM, MS, DU, CL and HMT critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the local ethical commission board from the University of Leipzig (AZ EK: 243-14-14072014). Due to the retrospective design of the study and accordingly national guidelines, the local ethic committee confirmed, that informed consent was not necessary from participants.

Author details

¹Department of Visceral, Transplantation, Vascular and Thoracic Surgery, University Hospital of Leipzig, Liebigstrasse 20, 04103 Leipzig, Germany.
²Department of General, Visceral and Transplant Surgery, Campus Virchow, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin, Germany.
³Department of Urology, University of Leipzig, Leipzig, Germany. ⁴Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany.

Received: 5 September 2015 Accepted: 13 July 2016

Published online: 22 July 2016

References

- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.
- Bex A, Powles T, Karam JA. Role of targeted therapy in combination with surgery in renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2016;23:5–12.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–403.
- Mickisch GHJ, Garin A, Van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *Lancet*. 2001;358:966–70.
- Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, Tian Z, Schmitges J, Graefen M, Perrotte P, Menon M, Montorsi F, Karakiewicz PI. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis. *Ann Oncol*. 2012;23:973–80.
- Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, Stief CG, Jauch KW, Bruns CJ. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol*. 2010;28:543–7.
- Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer. The role of surgery. *World J Urol*. 2010;28:295–301.
- Kim DY, Karam J a, Wood CG. Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *World J Urol*. 2014; 32:631–42.
- Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, Staehler M, Powles T, Ljungberg B, Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15:549–61.
- Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience. *HPB*. 2006;8:100–5.
- Ruys AT, Tanis PJ, Iris ND, van Duijvendijk P, Verhoef C, Porte RJ, van Gulik TM. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1932–8.
- Schmelzle M, Eisenberger CF, Am Esch JS, Matthaai H, Krausch M, Knoefel WT. Non-colorectal, non-neuroendocrine, and non-sarcoma metastases of the liver: Resection as a promising tool in the palliative management. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:227–34.
- Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, Cosgrove D, Pawlik TM. Treatment options and surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:758–66.
- Santoni M, De Tursi M, Felici A, Lo Re G, Ricotta R, Ruggeri EM, Sabbatini R, Santini D, Vaccaro V, Milella M. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13:697–709.
- Pal SK, Haas NB. Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma: Past, Present, and Future. *Oncologist*. 2014;19:851–9.
- McDermott DF. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115:2298–305.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061–8.
- Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt FWT. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011;108:1556–63.
- Husillos Alonso A, Carbonero García MGEC. Is there a role for systemic targeted therapy after surgical treatment for metastases of renal cell carcinoma? *World J Nephrol*. 2015;4:254–62.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–24.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125–34.
- De Lichtenberg TH, Hermann GG, Rørth M, Højer Larsen M-J, Mansourvar Z, Holm ML, Scheike T. Overall survival after immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors and surgery in treatment of metastatic renal cell cancer: outcome of 143 consecutive patients from a single centre. *Scand J Urol*. 2014;48:379–86.
- van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne F. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*. 1999;35:197–203.
- Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: Comparison with conservative treatment. *Urol Int*. 2007;79:145–51.
- Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117:2873–82.
- Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, Jonasch E, Matin SF, Campbell SC, Wood CG, Tannir NM. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011;185:439–44.
- Park YH, Jung JW, Lee BK, Lee S, Jeong SJ, Byun SLS. Targeted therapy after complete resection of metastatic lesions in metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2015;22:153–7.
- Daliani DD, Tannir NM, Papatheou CN, Wang X, Swisher S, Wood CG, Swanson DA, Logothetis CJ, Jonasch E. Prospective assessment of systemic therapy followed by surgical removal of metastases in selected patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;104:456–60.
- Tosco L, Van Poppel H, Frea B, Gregoraci G, Joniau S. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63:646–52.
- Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg*. 2007;31:802–7.
- Langan RC, Ripley RT, Davis JL, Prieto PA, Datrice N, Steinberg SM, Bratslavsky G, Rudloff U, Kammula US, Stojadinovic A, Avital I. Liver directed therapy for renal cell carcinoma. *J Cancer*. 2012;3:184–90.
- Hatzaras I, Gleisner AL, Pulitano C, Sandroussi C, Hirose K, Hyder O, Wolfgang CL, Aldrighetti L, Crawford M, Choti MA, Pawlik TM. A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer. *HPB*. 2012;14:532–8.
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2530–40.
- Cornejo KM, Dong F, Zhou AG, Wu C-L, Young RH, Braaten K, Sadow PM, Nielsen GP, Oliva E. Papillary renal cell carcinoma: correlation of tumor grade and histologic characteristics with clinical outcome. *Hum Pathol*. 2015;46:1411–7.
- Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, Flörcken A, Schmittel A, Otto T, Bex A, Hein P, Miller K, Weikert S, Grünwald V. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol*. 2011;22:657–63.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A. Efficacy of Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Lancet*. 2008;372:449–56.
- Ciccarese C, Massari F, Santoni M, Heng DY, Sotte V, Brunelli M, Conti A, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cascinu S, Tortora G, Montironi R. New molecular targets in non clear renal cell carcinoma: An overview of ongoing clinical trials. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:614–22.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N,

- Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14:141–8.
39. Bex A, Fournier L, Lassau N, Mulders P, Nathan P, Oyen WJPT. Assessing the response to targeted therapies in renal cell carcinoma: technical insights and practical considerations. *Eur Urol.* 2014;65:766–77.
 40. Lee CY, Bae MK, Park IK, Kim DJ, Lee JG, Choi JS, Han K-HH, Chung KY. Surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma: Analysis of prognosis in relation to primary control. *J Surg Oncol.* 2010;101:239–43.
 41. Procopio G, Verzoni E, Biondani P, Grassi P, Testa I, de BF GE. Rationale and protocol of RESORT, a randomized, open-label, multicenter phase II study to evaluate the efficacy of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma after radical resection of the metastases. *Tumori.* 2014;100:28–30.
 42. Rexer H. [Urgent patient admission to Working Group for Urological Oncology (AUO) studies on metastasized renal cell carcinoma needed: prospective randomized multicenter phase II study on resection of pulmonary metastases in clear cell renal cell carcinoma ± adjuv. *Urologe A.* 2012;51:252–3.

5. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Der Wert der chirurgischen Therapie beim hepatisch metastasierten Nierenzellkarzinom im Zeitalter von Tyrosinkinaseinhibitoren

eingereicht von: Florian Daniel Thalmann

angefertigt an / in: Universität Leipzig
Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Leipzig

betreut von: PD Dr. med. habil. Robert Sucher
PD Dr. med. habil. Hans Michael Hau

November 2020

Mit seinen in Europa noch immer steigenden Inzidenzraten, stellt das Nierenzellkarzinom eine immer größer werdende Belastung für unser Gesundheitssystem dar. Das Management im Rahmen des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium dieser Erkrankung spielt eine immer bedeutsamere Rolle im klinischen Alltag. Durch Fortschritte in der chirurgischen und insbesondere der medikamentösen Therapie kann immer häufiger eine komplette Heilung der Patienten erzielt werden. Einen großen Anteil daran haben die Anfang der 2000er Jahre entwickelten TKIs. Diese Stoffwechselhemmer beeinflussen die zytoplasmatische Signaltransduktion und sind auf diese Weise in der Lage, ein Tumorwachstum effektiv zu verlangsamen oder sogar ganz zu verhindern. Trotz erwiesener Wirksamkeit dieser

Medikamente ist ein Rückgang der Tumorlast bis unter die Nachweisgrenze bei alleiniger systemischer Therapie bei weitem nicht die Regel. Daher stellt die chirurgische Therapie (hier am Beispiel der Leberresektion und interventioneller Verfahren) immer noch die einzige Chance für ein Langzeitüberleben beim mNZK dar.

In dieser Arbeit wurde der Stellenwert der chirurgischen Therapie von 35 Patienten, welche bei hepatisch metastasiertem NZK an der Universitätsklinik Leipzig zwischen 1992 und 2015 mittels einer LDT behandelt wurden, näher untersucht. Von diesen 35 Patienten erhielten 16 Patienten nach vollständiger Entfernung/Behandlung der Metastasen eine unmittelbare systemische Therapie mittels TKI.

Das 1-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben nach LDT betrug 77.1, 45.7 und 20%. Das krankheitsfreie Überleben über die gleiche Zeitspanne konnte mit 60, 22.9 und 14.3% beziffert werden und das progressionsfreie Überleben betrug jeweils 60, 28.6 und 11.4%.

Die 30-Tages-Mortalität betrug 0%, die Rate an postoperativen Komplikationen lag bei 28.5%. Nach Behandlung der Lebermetastasen zeigten sich in der multivariaten Analyse des Gesamtüberlebens die unmittelbare TKI-Behandlung ($p = 0.046$, HR 0.28, 95 CI: 0.1–0.99), der ECOG-Status >1 ($p = 0.001$, HR 4.6, 95 CI: 1.4–14.7) sowie das Metastasierungsverhalten ($p = 0.015$, HR 5.7, 95 CI: 1.4–23.8) von unabhängigem prognostischem Wert.

Bei Betrachtung des progressionsfreien Überlebens konnte in der multivariaten Analyse die TKI-Behandlung ($p = 0.032$, HR 0.32, 95 CI: 0.1–0.9) sowie der ECOG-Status ($p = 0.023$, HR 3.4, 95 CI: 1.2–9.8) als unabhängige Variablen identifiziert werden.

Unsere Ergebnisse unterstreichen - im Zusammenschau mit der aktuellen Literatur - die Tatsache, dass eine Leberresektion bzw. interventionelle Therapie bei ausgewählten Patienten mit hepatisch metastasiertem Nierenzellkarzinom additiv zur systemischen Therapie (insbesondere durch Einführung von TTs) eine sichere und vielversprechende Therapieoption mit guten Langzeitergebnissen im multimodalem Behandlungskonzept dieser Patienten darstellt.

Aufgrund der zwar steigenden, jedoch insgesamt vergleichsweise niedrigen Inzidenz maligner primärer Nierentumore und der Heterogenität in ihrer Histopathologie und Metastasierungsmustern, ist die Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien mit großen Fallzahlen schwierig zu etablieren. Diese sind jedoch zwingend notwendig, um die Evidenz und Rolle der Leberresektion integriert in eine TKI-Therapie im neo- bzw. adjuvanten Behandlungskonzept des mNZK klarer darzustellen.

Mehrere Studien untersuchen aktuell die Rolle der chirurgischen Therapie beim mNZK als Teil einer Kombinationstherapie mit (neo-)adjuvanter Target- bzw. Immuntherapie (Adashek et al.

2019) und könnten so die lokale Metastasentherapie in der Behandlung des mNZK weiter etablieren.

Bis dahin stellt die chirurgische Therapie weiterhin eine Einzelfallentscheidung dar und sollte individuell für den einzelnen Patienten in einem multidisziplinären Tumorboard besprochen und festgelegt werden.

Zuverlässige patientenabhängige und tumorcharakteristische prognostische Faktoren könnten zukünftig die Einschätzung der Langzeitprognose vereinfachen. Diese könnten außerdem Patienten identifizieren, welche von einer chirurgischen Therapie als additive Option im multimodalen Therapierregime beim hepatisch metastasiertem NZK profitieren.

6. Anlagen

6.1. Literaturverzeichnis

1. Adashek, Jacob J.; Aydin, Ahmet Murat; Kim, Patricia; Spiess, Philippe E. (2019): The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. In: *AME Med. J* 4, S. 30. DOI: 10.21037/amj.2019.06.02.
2. Ahrens, Marit; Hartmann, Arndt; Bergmann, Lothar (2020): Was ist neu bei der Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms? In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 145 (11), S. 734–739. DOI: 10.1055/a-0982-4331.
3. Baillargeon-Gagn, Sara; Jeldres, Claudio; Lughezzani, Giovanni; Sun, Maxine; Isbarn, Hendrik; Capitanio, Umberto et al. (2010): A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. In: *BJU International* 105 (3), S. 359–364. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08745.x.
4. Bamias, Aristotle; Escudier, Bernard; Sternberg, Cora N.; Zagouri, Flora; Dellis, Athanasios; Djavan, Bob et al. (2017): Current Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Critical Evaluation. In: *The oncologist* 22 (6), S. 667–679. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0435.
5. Bellesoeur, Audrey; Carton, Edith; Alexandre, Jerome; Goldwasser, Francois; Huillard, Olivier (2017): Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development, and place in therapy. In: *Drug design, development and therapy* 11, S. 2801–2811. DOI: 10.2147/DDDT.S109640.
6. Bianchi, M.; Sun, M.; Jeldres, C.; Shariat, S. F.; Trinh, Q-D; Briganti, A. et al. (2012): Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma. A population-based analysis. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 23 (4), S. 973–980. DOI: 10.1093/annonc/mdr362.
7. Calle, Eugenia E.; Kaaks, Rudolf (2004): Overweight, obesity and cancer. Epidemiological evidence and proposed mechanisms. In: *Nature reviews. Cancer* 4 (8), S. 579–591. DOI: 10.1038/nrc1408.
8. Cella, David; Li, Jim Z.; Cappelleri, Joseph C.; Bushmakin, Andrew; Charbonneau, Claudie; Kim, Sindy T. et al. (2008): Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa. Results from a phase III randomized trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (22), S. 3763–3769. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5145.
9. Cheville, John C.; Lohse, Christine M.; Zincke, Horst; Weaver, Amy L.; Blute, Michael L. (2003): Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. In: *The American journal of surgical pathology* 27 (5), S. 612–624.
10. Choueiri, Toni K.; Garcia, Jorge A.; Elson, Paul; Khasawneh, Mohamad; Usman, Saif; Golshayan, Ali Reza et al. (2007): Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. In: *Cancer* 110 (3), S. 543–550. DOI: 10.1002/cncr.22827.
11. Choueiri, Toni K.; Motzer, Robert J. (2017): Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 376 (4), S. 354–366. DOI: 10.1056/NEJMra1601333.
12. Chow, W. H.; Gridley, G.; Fraumeni, J. F.; Järnholm, B. (2000): Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. In: *The New England journal of medicine* 343 (18), S. 1305–1311. DOI: 10.1056/NEJM200011023431804.
13. Cirocchi, Roberto; Trastulli, Stefano; Boselli, Carlo; Montedori, Alessandro; Cavaliere, Davide; Parisi, Amilcare et al. (2012): Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from

- colorectal cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (6), CD006317. DOI: 10.1002/14651858.CD006317.pub3.
14. Cohen, Herbert T.; McGovern, Francis J. (2005): Renal-cell carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 353 (23), S. 2477–2490. DOI: 10.1056/NEJMra043172.
15. Coppin, C.; Porzolt, F.; Awa, A.; Kumpf, J.; Coldman, A.; Wilt, T. (2005): Immunotherapy for advanced renal cell cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2.
16. Escudier, Bernard; Eisen, Tim; Stadler, Walter M.; Szczylik, Cezary; Oudard, Stéphane; Siebels, Michael et al. (2007): Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 356 (2), S. 125–134. DOI: 10.1056/NEJMoa060655.
17. Ferlay, Jacques; Soerjomataram, Isabelle; Dikshit, Rajesh; Eser, Sultan; Mathers, Colin; Rebelo, Marise et al. (2015): Cancer incidence and mortality worldwide. Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. In: *International journal of cancer* 136 (5), E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
18. Fisher, R. I.; Rosenberg, S. A.; Fyfe, G. (2000): Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. In: *The cancer journal from Scientific American* 6 Suppl 1, S55-7.
19. Flanigan, R. C. (1989): Role of surgery in metastatic renal cell carcinoma. In: *Seminars in urology* 7 (3), S. 191–194.
20. Flanigan, R. C.; Salmon, S. E.; Blumenstein, B. A.; Bearman, S. I.; Roy, V.; McGrath, P. C. et al. (2001): Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. In: *The New England journal of medicine* 345 (23), S. 1655–1659. DOI: 10.1056/NEJMoa003013.
21. Golabek, Tomasz; Bukowczan, Jakub; Szopinski, Tomasz; Chlosta, Piotr; Lipczynski, Wacław; Dobruch, Jakub; Borowka, Andrzej (2016): Obesity and renal cancer incidence and mortality--a systematic review of prospective cohort studies. In: *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* 23 (1), S. 37–43. DOI: 10.5604/12321966.1196850.
22. Gratzke, Christian; Seitz, Michael; Bayrle, Florian; Schlenker, Boris; Bastian, Patrick J.; Haseke, Niko et al. (2009): Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. In: *BJU International* 104 (4), S. 470–475. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x.
23. Grünwald, Viktor; Bex, Axel (2018): The role of nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. In: *Nature reviews. Nephrology* 14 (10), S. 601–602. DOI: 10.1038/s41581-018-0041-3.
24. Gupta, Kiran; Miller, Jeffrey D.; Li, Jim Z.; Russell, Mason W.; Charbonneau, Claudie (2008): Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). A literature review. In: *Cancer treatment reviews* 34 (3), S. 193–205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.12.001.
25. Haas, Naomi B.; Nathanson, Katherine L. (2014): Hereditary kidney cancer syndromes. In: *Advances in chronic kidney disease* 21 (1), S. 81–90. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.10.001.
26. Heng, Daniel Y. C.; Xie, Wanling; Regan, Meredith M.; Harshman, Lauren C.; Bjarnason, Georg A.; Vaishampayan, Ulka N. et al. (2013): External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model. A population-based study. In: *The Lancet. Oncology* 14 (2), S. 141–148. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
27. Hsieh, James J.; Purdue, Mark P.; Signoretti, Sabina; Swanton, Charles; Albiges, Laurence; Schmidinger, Manuela et al. (2017): Renal cell carcinoma. In: *Nature reviews. Disease primers* 3, S. 17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9.

28. Hunt, Jay D.; van der Hel, Olga L.; McMillan, Garnett P.; Boffetta, Paolo; Brennan, Paul (2005): Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking. Meta-analysis of 24 studies. In: *International journal of cancer* 114 (1), S. 101–108. DOI: 10.1002/ijc.20618.
29. Jonasch, Eric; Gao, Jianjun; Rathmell, W. Kimryn (2014): Renal cell carcinoma. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 349, g4797.
30. Kapoor, Anil K.; Hotte, Sébastien J. (2007): Current status of cytokine therapy in management of patients with metastatic renal cell carcinoma. In: *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 1 (2 Suppl), S28-33.
31. Kavolius, J. P.; Mastorakos, D. P.; Pavlovich, C.; Russo, P.; Burt, M. E.; Brady, M. S. (1998): Resection of metastatic renal cell carcinoma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (6), S. 2261–2266. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.6.2261.
32. Kim, Dae Y.; Karam, Jose A.; Wood, Christopher G. (2014): Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. In: *World journal of urology* 32 (3), S. 631–642. DOI: 10.1007/s00345-014-1293-6.
33. Kirkali, Ziya; van Poppel, Hein (2007): A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. In: *European urology* 52 (3), S. 658–662. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.05.009.
34. Lane, Brian R.; Gill, Inderbir S. (2010): 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. In: *The Journal of urology* 183 (2), S. 473–479. DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.023.
35. Linehan, W. Marston; Pinto, Peter A.; Bratslavsky, Gennady; Pfaffenroth, Elizabeth; Merino, Maria; Vocke, Cathy D. et al. (2009): Hereditary kidney cancer. Unique opportunity for disease-based therapy. In: *Cancer* 115 (10 Suppl), S. 2252–2261. DOI: 10.1002/cncr.24230.
36. Ljungberg, Borje; Bensalah, Karim; Canfield, Steven; Dabestani, Saeed; Hofmann, Fabian; Hora, Milan et al. (2015): EAU guidelines on renal cell carcinoma. 2014 update. In: *European urology* 67 (5), S. 913–924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
37. Lopez-Beltran, Antonio; Scarpelli, Marina; Montironi, Rodolfo; Kirkali, Ziya (2006): 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. In: *European urology* 49 (5), S. 798–805. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.11.035.
38. Loveman, Emma; Jones, Jeremy; Clegg, Andrew J.; Picot, Joanna; Colquitt, Jillian L.; Mendes, Diana et al. (2014): The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases. Systematic review and economic evaluation. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 18 (7), vii-viii, 1-283. DOI: 10.3310/hta18070.
39. MacLennan, Steven; Imamura, Mari; Lapitan, Marie C.; Omar, Muhammad Imran; Lam, Thomas B. L.; Hilvano-Cabungcal, Ana M. et al. (2012): Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. In: *European urology* 61 (5), S. 972–993. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.039.
40. Macleod, Liam C.; Hotaling, James M.; Wright, Jonathan L.; Davenport, Michael T.; Gore, John L.; Harper, Jonathan; White, Emily (2013): Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. In: *The Journal of urology* 190 (5), S. 1657–1661. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.130.
41. Maisonneuve, P.; Agodoa, L.; Gellert, R.; Stewart, J. H.; Buccianti, G.; Lowenfels, A. B. et al. (1999): Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease. An international collaborative study. In: *Lancet (London, England)* 354 (9173), S. 93–99.
42. Mattei, Jane; da Silva, Rodrigo Donalísio; Sehrt, David; Molina, Wilson R.; Kim, Fernando J. (2014): Targeted therapy in metastatic renal carcinoma. In: *Cancer letters* 343 (2), S. 156–160. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.038.
43. Maute, Luise; Bergmann, Lothar (2016): Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (7), S. 466–469. DOI: 10.1055/s-0042-104594.

44. McDermott, Shaunagh; Gervais, Debra A. (2013): Radiofrequency ablation of liver tumors. In: *Seminars in interventional radiology* 30 (1), S. 49–55. DOI: 10.1055/s-0033-1333653.
45. Meerleer, Gert de; Khoo, Vincent; Escudier, Bernard; Joniau, Steven; Bossi, Alberto; Ost, Piet et al. (2014): Radiotherapy for renal-cell carcinoma. In: *The Lancet. Oncology* 15 (4), e170-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70569-2.
46. Méjean, Arnaud; Ravaud, Alain; Thezenas, Simon; Colas, Sandra; Beauval, Jean-Baptiste; Bensalah, Karim et al. (2018): Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 379 (5), S. 417–427. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675.
47. Motzer, Robert J.; Bacik, Jennifer; Murphy, Barbara A.; Russo, Paul; Mazumdar, Madhu (2002): Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (1), S. 289–296. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.289.
48. Motzer, Robert J.; Hutson, Thomas E.; Cella, David; Reeves, James; Hawkins, Robert; Guo, Jun et al. (2013): Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 369 (8), S. 722–731. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989.
49. Motzer, Robert J.; Hutson, Thomas E.; Tomczak, Piotr; Michaelson, M. Dror; Bukowski, Ronald M.; Rixe, Olivier et al. (2007): Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 356 (2), S. 115–124. DOI: 10.1056/NEJMoa065044.
50. Motzer, Robert J.; Penkov, Konstantin; Haanen, John; Rini, Brian; Albiges, Laurence; Campbell, Matthew T. et al. (2019): Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 380 (12), S. 1103–1115. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
51. Motzer, Robert J.; Tannir, Nizar M.; McDermott, David F.; Arén Frontera, Osvaldo; Melichar, Bohuslav; Choueiri, Toni K. et al. (2018): Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 378 (14), S. 1277–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.
52. Mühlbauer, Julia Karen (2017): Outcome von Patienten mit primär metastasierten Nierenzellkarzinomen. Dissertation. LMU, München. Medizinische Fakultät.
53. Mulders, Peter (2009): Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma. Differences and synergies of two targeted mechanisms. In: *BJU International* 104 (11), S. 1585–1589. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08987.x.
54. Negrier, Sylvie; Perol, David; Ravaud, Alain; Chevreau, Christine; Bay, Jacques-Olivier; Delva, Remy et al. (2007): Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis. Results of a randomized controlled trial. In: *Cancer* 110 (11), S. 2468–2477. DOI: 10.1002/cncr.23056.
55. Pinotti, Enrico; Montuori, Mauro; Giani, Alessandro; Uggeri, Fabio; Garancini, Mattia; Gianotti, Luca; Romano, Fabrizio (2019): Surgical treatment of liver metastases from kidney cancer: a systematic review. In: *ANZ journal of surgery* 89 (1-2), S. 32–37. DOI: 10.1111/ans.15000.
56. Ribas, Antoni (2015): Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. In: *The New England journal of medicine* 373 (16), S. 1490–1492. DOI: 10.1056/NEJMp1510079.
57. Rini, Brian I.; Plimack, Elizabeth R.; Stus, Viktor; Gafanov, Rustem; Hawkins, Robert; Nosov, Dmitry et al. (2019): Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. In: *The New England journal of medicine* 380 (12), S. 1116–1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
58. Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausg. Berlin (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

59. Schostak, Martin; Blana, Andreas (Hg.) (2016): *Alternative operative Therapien in der Uroonkologie. Operationen, Interventionelle Techniken, Radiochemotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-44420-7>.
60. Shuch, Brian; Amin, Ali; Armstrong, Andrew J.; Eble, John N.; Ficarra, Vincenzo; Lopez-Beltran, Antonio et al. (2015): Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma. Distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. In: *European urology* 67 (1), S. 85–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.029.
61. Siegel, Rebecca L.; Miller, Kimberly D.; Jemal, Ahmedin (2016): Cancer statistics, 2016. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 66 (1), S. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
62. Smaldone, Marc C.; Kutikov, Alexander; Egleston, Brian L.; Canter, Daniel J.; Viterbo, Rosalia; Chen, David Y. T. et al. (2012): Small renal masses progressing to metastases under active surveillance. A systematic review and pooled analysis. In: *Cancer* 118 (4), S. 997–1006. DOI: 10.1002/cncr.26369.
63. Srigley, John R.; Delahunt, Brett; Eble, John N.; Egevad, Lars; Epstein, Jonathan I.; Grignon, David et al. (2013): The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. In: *The American journal of surgical pathology* 37 (10), S. 1469–1489. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
64. Staehler, Gerd (1988): *Das Nierenkarzinom. Aktuelle Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-47573-3>.
65. Staehler, Michael; Haseke, Nicolas; Schoeppler, Gita; Stadler, Thomas; Gratzke, Christian; Stief, Christian G. (2007): Modern Therapeutic Approaches in Metastatic Renal Cell Carcinoma. In: *EAU-EBU Update Series* 5 (1), S. 26–37. DOI: 10.1016/j.eeus.2006.08.004.
66. Weikert, Steffen; Boeing, Heiner; Pischon, Tobias; Weikert, Cornelia; Olsen, Anja; Tjonneland, Anne et al. (2008): Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. In: *American journal of epidemiology* 167 (4), S. 438–446. DOI: 10.1093/aje/kwm321.
67. Wysocki, Piotr J. (2009): mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. In: *Expert review of molecular diagnostics* 9 (3), S. 231–241. DOI: 10.1586/erm.09.8.
68. Yang, James C.; Haworth, Leah; Sherry, Richard M.; Hwu, Patrick; Schwartzentruber, Douglas J.; Topalian, Suzanne L. et al. (2003): A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. In: *The New England journal of medicine* 349 (5), S. 427–434. DOI: 10.1056/NEJMoa021491.
69. Znaor, Ariana; Lortet-Tieulent, Joannie; Laversanne, Mathieu; Jemal, Ahmedin; Bray, Freddie (2015): International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. In: *European urology* 67 (3), S. 519–530. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.002.

6.2. Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Datum

Unterschrift

6.3. Erklärung über den wissenschaftlichen Anteil des Promovenden

Florian Daniel Thalmann war bei der vorliegenden Publikation unter anderem verantwortlich für:

- Design und Konzept der Studie
- Akquise von Patientendaten
- Datenanalyse und –interpretation
- Entwicklung und Finalisierung des Manuskriptes

(Prof. Dr. med. Michael Bartels)

(Prof. Dr. med. Roman Ganzer)

(Prof. Dr. med. Dirk Uhlmann)

(PD Dr. med. habil. Hans-Michael Hau)

(PD Dr. med. habil. Christian Lübbert)

(PD Dr. med. habil. Georg Wiltberger)–

(PD Dr. med. habil. Moritz Schmelzle)

(Dr. med. Mehmet Haluk Morgul)

(Dr. med. Christian Benzing)

(Dr. med. Georgi Atanasov)

(Dr. med. Undine Lange)

6.4. Lebenslauf

6.5. Danksagung

Zuerst danke ich Frau Univ.-Prof. Dr. med. Ines Gockel und Herrn Prof. Dr. med. Daniel Seehofer für das Überlassen des Themas im Bereich der hepatobiliären Chirurgie und die Möglichkeit an der Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie meine Doktorarbeit anfertigen zu dürfen.

Ein großer Dank gilt meinem initialen Doktorvater und Co-Autoren Herrn PD Dr. med. habil. Hans-Michael Hau, auf dessen großartige wissenschaftliche und methodische Unterstützung ich immer zählen konnte. Darüber hinaus gilt mein Dank auch Herrn PD Dr. med. Sucher für die nahtlose Weiterbetreuung.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitautoren, die mich bei der aufwendigen Datenakquise und –auswertung unterstützt haben.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern danken, die mich mein gesamtes Studium über bis ins Berufsleben unterstützt haben und mir so meinen persönlichen Werdegang überhaupt erst ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich insbesondere noch meiner Verlobten Kristin danken, die mir mit viel Geduld und Liebe immer dann besonders zur Seite steht, wenn ich es am meisten benötige.