

Diplomarbeit

**Die prognostische Relevanz von
Leukozytose, Thrombozytose und Anämie
bei PatientInnen mit nicht-metastasiertem
Nierenzellkarzinom**

eingereicht von
Daniel Krieger

Zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Urologie

unter Anleitung von
Priv.-Doz. Dr. Georg C. Hutterer
und
Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Martin Pichler
Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.01.2015

Daniel Krieger eh

Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei meinem primären Betreuer Priv.-Doz. Dr. Georg C. Hutterer bedanken. Sein Engagement in der Beantwortung meiner Fragen und sein Rat an den Hürden dieser Arbeit waren eine enorme Hilfe für mich.

Ebenfalls möchte ich meinem sekundären Betreuer Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Martin Pichler danken. Ich konnte ungemein von seinem statistischen Fachwissen profitieren.

Ohne die herausragende Betreuung dieser beiden Herren hätte ich diese Diplomarbeit in dieser Form nicht schreiben können.

Zu guter Letzt möchte ich auch meinen Eltern danken. Ohne ihre Unterstützung und ihren Glauben an mich wäre das Medizinstudium nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung

Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (NZK) ist die häufigste maligne Neoplasie der Erwachsenenenniere. Inflammatorische Laborparameter wie Differentialblutbild, Leukozyten- und Thrombozytenzahl können durch ein Tumorgeschehen verschiedenartig beeinflusst werden. Je mehr quantitative Tumormasse vorhanden ist, aber auch abhängig von den biologischen Eigenschaften eines Tumors, desto massiver können Abweichungen in den Serumspiegeln inflammatorischer Laborparameter bei betroffenen PatientInnen auftreten. Eine möglichst akkurate individuelle präoperative Risikoeinschätzung kann nachhaltigen Einfluss auf die Radikalität eines geplanten tumorchirurgischen Eingriffs, aber vor allem auch auf die Nachsorge der betroffenen PatientInnen, sowie die Einleitung einer etwaigen adjuvanten Therapiemodalität, ausüben. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen den präoperativen inflammatorischen Laborparametern Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und absolute Leukozytenzahl, und dem krebspezifischen Überleben bei PatientInnen mit nicht-metastasiertem NZK.

Methoden

Es wurde eine retrospektive Datenauswertung von 736 PatientInnen mit nicht-metastasiertem NZK durchgeführt, welche im Zeitraum von 2004-2012 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz konsekutiv in Behandlung waren. Diese Daten umfassten neben den erwähnten präoperativen inflammatorischen Laborparametern zusätzliche Angaben über Geschlecht, Lebensalter, Tumorgröße, pathologisches Tumorstadium, Tumorgrad und die histologische Klassifikation. Primärer Endpunkt dieser Studie war das krebspezifische Überleben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Häufigkeitsverteilungen, receiver-operating curve (ROC)-Analyse, Kaplan-Meier-Methode und multivariater Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse

Es konnte eine statistisch signifikante prognostische Relevanz für die präoperative Thrombozytenzahl ($p=0,008$) nachgewiesen werden. Für die präoperative Hämoglobinkonzentration ($p=0,277$) als auch präoperative absolute Leukozytenzahl ($p=0,842$) konnte hingegen kein unabhängiger prädiktiver Wert festgestellt werden.

Schlussfolgerung

Dieses Ergebnis bestätigt vorangegangene Studien, welche eine präoperative Thrombozytose als unabhängigen prädiktiven Faktor beim nicht-metastasierten NZK identifizieren konnten.

Abstract

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common malignant tumor of the adult kidney. Inflammatory parameters like haemoglobin concentration, platelet counts and absolute leukocyte counts might influence the tumor activity. Increased tumor mass and further biological properties can lead to deviations in the serum levels of the above parameters. The objective of this study was to investigate a possibly existing correlation between these preoperative inflammatory parameters (haemoglobin concentration, platelet counts and absolute leukocyte counts) and cancer-specific survival (CSS) in patients with non-metastatic RCC.

Methods

We retrospectively evaluated data from 736 consecutive patients with non-metastatic RCC, who underwent surgery at the Department of Urology at the Medical University of Graz between 2004 and 2012. Preoperative serum laboratory parameters, namely haemoglobin concentration, platelet counts and absolute leukocyte counts were assessed one day before surgical intervention. Moreover, patients' gender, age, tumor size, pathologic T-stage, tumor grade, as well as the histologic RCC subtype were recorded. Cancer-specific survival represented the primary study endpoint. Statistical analyses included contingency tables, receiver-operating curve (ROC)-analysis, the Kaplan-Meier method, as well as multivariate Cox regression analysis.

Results

Preoperative platelet counts achieved independent predictor status in multivariate analysis ($p=0,008$), whereas the preoperative haemoglobin concentration ($p=0,277$), as well as the preoperative absolute leukocyte counts ($p=0,842$) did not.

Conclusion

Preoperatively assessed platelet counts were found to represent an independent prognostic factor in non-metastatic RCC patients. This result corroborates previous studies that equally determined a preoperative thrombocytosis as an independent prognosticator in non-metastatic RCC.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Glossar und Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Ätiologie	2
1.3 Klinik und Diagnostik.....	3
1.3.1 <i>Klinische Symptomatik</i>	3
1.3.2 <i>Klinische Diagnostik</i>	4
1.4 Klassifikation	6
1.4.1 <i>Histologische Klassifikation</i>	6
1.4.2 <i>TNM-Klassifikation nach UICC</i>	6
1.4.3 <i>Grading nach Fuhrman</i>	7
1.5 Prognose.....	8
1.5.1 <i>MSKCC-Score (Motzer-Kriterien)</i>	8
1.5.2 <i>Mayo Scoring System (Leibovich Prognosis-Score)</i>	9
1.5.3 <i>Biomarker</i>	10
1.6 Therapie	11
1.6.1 <i>Therapie bei nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom</i>	11
1.6.2 <i>Therapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom</i>	11
2 Material und Methoden	14
2.1 Studienkohorte	14
2.2 Statistische Auswertung.....	14
3 Ergebnisse	16
3.1 Häufigkeiten.....	16
3.2 Verteilungen.....	17
3.3 ROC-Analysen.....	17
3.3.1 <i>Hämoglobinkonzentration</i>	18
3.3.2 <i>Thrombozytenzahl</i>	19

3.3.3	<i>Absolute Leukozytenzahl</i>	20
3.4	Kreuztabellen	21
3.4.1	<i>Hämoglobinkonzentration</i>	21
3.4.2	<i>Thrombozytenzahl</i>	22
3.4.3	<i>Absolute Leukozytenzahl</i>	23
3.5	Kaplan-Meier-Kurven.....	23
3.5.1	<i>Hämoglobinkonzentration</i>	24
3.5.2	<i>Thrombozytenzahl</i>	25
3.5.3	<i>Absolute Leukozytenzahl</i>	26
3.6	Multivariate Cox-Regressionsanalyse	27
4	Diskussion	28
4.1	Schlussfolgerung.....	31
5	Literaturverzeichnis	32

Glossar und Abkürzungen

NZK	Nierenzellkarzinom
BMI	body mass index
VHL	von Hippel-Lindau-Syndrom
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
BSR	Blutsenkungsreaktion
AP	Alkalische Phosphatase
LDH	Laktatdehydrogenase
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
HU	Hounsfield units
WHO	Weltgesundheitsorganisation
sNZK	sarkomatoides Nierenzellkarzinom
UICC	Union internationale contre le cancer
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
VEGF	vascular endothelial growth factor
CA9/CAIX	Carboanhydrase 9
mTOR	mechanistic target of rapamycin
SAA	Serum Amyloid A
PFS	progressionsfreies Überleben
ROC	receiver-operating curve-Analyse
AUC	area under the curve
95%CI's	95% Konfidenzintervalle
HR's	hazard ratios
CSS	cancer-specific survival
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz-/Mortalitätsraten für Nierentumore in Österreich	2
Abbildung 2: ROC-Analyse präoperatives Hämoglobin	18
Abbildung 3: ROC-Analyse präoperative Thrombozyten	19
Abbildung 4: ROC-Analyse präoperative Leukozyten	20
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve präoperatives Hämoglobin	24
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve präoperative Thrombozyten	25
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve präoperative Leukozyten	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bosniak-Klassifikation	5
Tabelle 2: TNM-Klassifikation	6-7
Tabelle 3: Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation.....	7
Tabelle 4: Grading nach Fuhrman	7
Tabelle 5: Leibovich Prognosis-Score.....	9
Tabelle 6: Häufigkeitstabelle verwendeter Parameter	16
Tabelle 7: Auswertung ROC-Analyse präoperatives Hämoglobin	18
Tabelle 8: Auswertung ROC-Analyse präoperative Thrombozyten	19
Tabelle 9: Auswertung ROC-Analyse präoperative Leukozyten	20
Tabelle 10: Kreuztabelle präoperatives Hämoglobin	21
Tabelle 11: Kreuztabelle präoperative Thrombozyten	22
Tabelle 12: Kreuztabelle präoperative Leukozyten	23
Tabelle 13: Auswertung Kaplan-Meier-Kurve präoperatives Hämoglobin	24
Tabelle 14: Log-Rank-Test zu Tab. 13	24
Tabelle 15: Auswertung Kaplan-Meier-Kurve präoperative Thrombozyten	25
Tabelle 16: Log-Rank-Test zu Tab. 15	25
Tabelle 17: Auswertung Kaplan-Meier-Kurve präoperative Leukozyten	26
Tabelle 18: Log-Rank-Test zu Tab. 17	26
Tabelle 19: Multivariate Cox-Regressionsanalyse	27

1 Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (NZK) [Synonyme: Grawitz-Tumor, Hypernephrom] ist ein maligner epithelialer Tumor, welcher seinen Ursprung in den Tubuluszellen/Sammelrohren der Niere hat. Es macht rund 1-3% aller Malignome aus [1].

1.1 Epidemiologie

Anmerkung: Die nachfolgenden Angaben zu Inzidenzen und Mortalitäten beziehen sich immer auf 100.000 Personen.

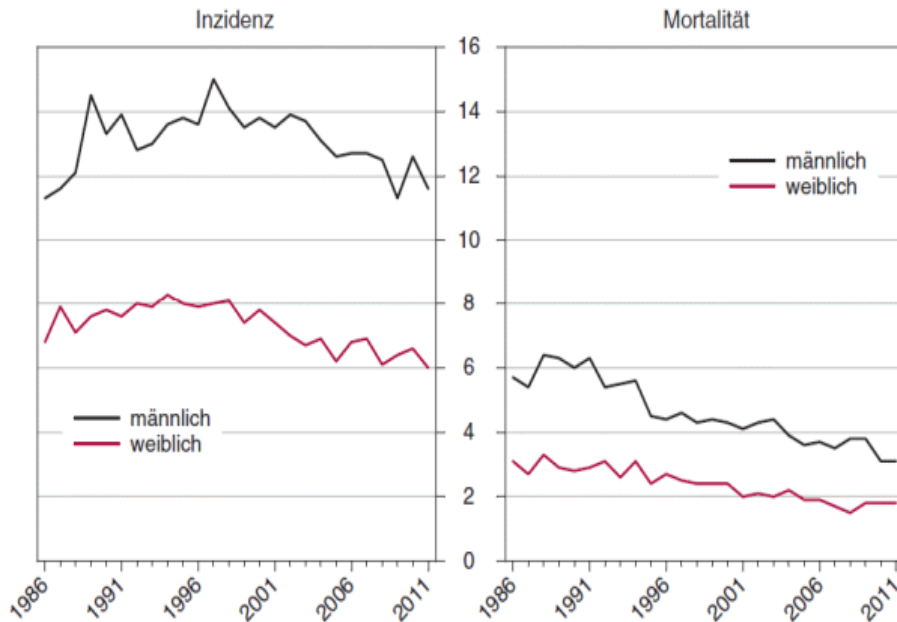
Das NZK repräsentiert mit etwa 90% die häufigste maligne Neoplasie der Erwachseneniere [1-2]. Die Inzidenzrate variiert global, mit hohen Raten in Nordamerika und Europa [3]. Während in Europa zeitweise eine rückläufige Inzidenz beobachtet wird, steigt diese jedoch in den USA konstant an, mit einer erwarteten Zahl von 63.920 neu aufgetretenen malignen Krebserkrankungen der Niere und des Nierenbeckens für das Jahr 2014, wobei Männer schätzungsweise 60% häufiger betroffen sind als Frauen [4-6].

Die Mortalität beläuft sich dabei auf 5,8 bei Männern und auf 2,6 bei Frauen. Beide Geschlechter haben, mit 22% beim Mann und 20% bei der Frau, jedoch eine ähnlich hohe Letalität aufzuweisen [6]. Der Altersgipfel für das sporadisch auftretende NZK liegt bei beiden Geschlechtern zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Bei den hereditären Formen erfolgt die Diagnosestellung oftmals schon vor dem 40. Lebensjahr [1,7].

In Deutschland betrug die Inzidenz der malignen Nierentumore 2006 beim Mann 17,5 (Mortalität: 5,3) und bei der Frau 8,6 (Mortalität: 2,5). Im zeitlichen Verlauf sanken diese Zahlen bis zum Jahr 2011 auf 16,4 (Mortalität: 4,9) bei Männern und auf 8,0 (Mortalität: 2,3) bei Frauen [8].

Für Österreich kann man den Verlauf von Inzidenz und Mortalität für die Jahre 1986 bis 2011, aus Abbildung 1 entnehmen [9].

Bösartige Neubildungen der Niere im Zeitverlauf
 altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen
 (WHO-Weltbevölkerung, 2001)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 17.10.2013) und Todesursachenstatistik.
 Erstellt am 25.10.2013.

Abbildung 1: Inzidenz-/Mortalitätsraten für Nierentumore in Österreich [9]

Man erkennt in Abbildung 1, dass Österreich ebenfalls, mit seinen rückläufigen Zahlen für Inzidenz und Mortalität bei Männern und Frauen, dem gesamteuropäischen Trend folgt. Hingegen konnte die überwiegende Zahl der osteuropäischen Staaten keinen Rückgang, aber eine Stabilisierung ihrer Mortalitätsraten verzeichnen. Besonders Tschechien und die baltischen Republiken wiesen, entgegen dem europäischen Trend, hohe Mortalitätsraten auf [4].

1.2 Ätiologie

Die größten Risikofaktoren an einem NZK zu erkranken gelten als Lifestyle-bedingt. Dazu zählen insbesondere das Rauchen von Zigaretten, Übergewicht und arterielle Hypertonie. Gemeinsam sollen sie für rund 50% der Fälle hauptverantwortlich sein [5,10-11].

Gegenüber Nichtrauchern haben Raucher ein um ca. 50% und Raucherinnen ein um ca. 20% erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines NZK, wobei dieses Risiko in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Anzahl gerauchter Zigaretten steht [5,12-14]. Das Einstellen

des Rauchens kann zu einer Risikoreduktion führen, die sich jedoch erst nach 10 oder mehr Jahren bemerkbar macht [12]. Es wird vermutet, dass u.a. eine chronische Gewebshypoxie, ausgelöst durch die toxische Kohlenstoffmonoxidbelastung, für das deutlich erhöhte Risiko mitverantwortlich sei [14]. Neben dem erhöhten Risiko zeichnet sich Rauchen außerdem auch durch schlechtere klinisch-pathologische Faktoren der Betroffenen, geringere Überlebenschancen und einer erhöhten p53-Mutationsrate aus [13].

Übergewicht, definiert in Form eines body mass index (BMI) von 25,0-29,9 und Adipositas (BMI>30), stellen im Vergleich zum Normalgewicht (BMI 18,5-24,9) eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für die Entwicklung eines NZK dar, wobei der Risikoanstieg mit zunehmenden BMI bei Frauen signifikanter ausgeprägt ist als bei Männern [15-16]. Jedoch ist die Entwicklung des Tumors häufig indolenter bei übergewichtigen PatientInnen, was zu einer geringeren krebsspezifischen Mortalität führt als bei Normalgewichtigen [17]. Dieses Phänomen wird als „obesity paradox“ bezeichnet.

Ein hoher Blutdruck korreliert ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung an einem NZK, weshalb die arterielle Hypertonie ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor gilt, obgleich auch einige Karzinome der Niere, bzw. deren medikamentöse Behandlung, zu einer Manifestation von arterieller Hypertonie führen können [5,18-22].

Neben dem sporadisch auftretenden NZK, repräsentieren hereditäre Formen mit <3% eine relativ kleine Fraktion [23-25]. Ihr prominentester Vertreter ist das von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), welches eine Prädisposition für u.a. die Erkrankung an einem klarzelligen NZK unter Familienmitgliedern ersten Grades darstellt [4,26].

1.3 Klinik und Diagnostik

1.3.1 Klinische Symptomatik

Das NZK besitzt pathognomonischerweise keine typische Frühsymptomatik und wird daher heutzutage in gut 85% der Fälle als asymptomatischer Zufallsbefund in einem bildgebenden Verfahren diagnostiziert [27-28]. Zu den fakultativen Spätsymptomen auf lokaler Ebene gehören Hämaturie, Flankenschmerzen und eine palpable Masse im Abdomen. Zusammen bilden sie die klassische Trias des NZK, welche heutzutage nur

noch in etwa 1% der Fälle auftritt [28]. Systemische Beschwerden treten bei Fernmetastasierung oder als paraneoplastische Syndrome bei hormon-produzierenden Tumoren auf und umfassen u.a. Hyperkalzämie, arterielle Hypertonie, Polyglobulie, Anämie und Fieber unklarer Genese [27,29].

1.3.2 Klinische Diagnostik

Wie oben erwähnt, treten manifeste Symptome oftmals erst im späteren Krankheitsverlauf auf. Insofern spielen Anamnese und die körperliche Untersuchung eine häufig vergleichsweise untergeordnete Rolle in der Diagnostik. Laborparameter wie z.B. Serumkreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Blutsenkungsreaktion (BSR), alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH) und Serumkalzium können für die Abklärung eines NZK herangezogen werden, bzw. ermöglichen eine Beurteilung der verbleibenden Nierenfunktion [7].

Renale Tumore werden oftmals primär als eine solide oder zystische Raumforderung im Bereich der Niere durch abdominale Sonographie oder Computertomographie (CT) erfasst [29]. Für die exaktere Bestimmung einer suspekten, soliden renalen Raumforderung sollte eine radiologische Bildgebung mittels CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel durchgeführt werden, um ein mögliches sog. Kontrastmittel-Enhancement (Veränderung von ≥ 15 HU) als dringenden Verdacht auf Malignität, festzustellen. Das Imaging sollte dabei vor und nach Kontrastmittelapplikation erfolgen und zusätzlich sollten auch Bilder aus der nephrographischen Phase für die Beurteilung herangezogen werden [30-31]. Dieses Vorgehen ermöglicht zwar eine weitestgehend präzise Diagnosestellung, jedoch ist selbst bei diesen Methoden die Differenzierung zwischen Onkozytomen, sowie Angiomyolipomen mit geringem Fettgehalt, und malignen renalen Tumoren oftmals nicht sicher möglich [32-34].

1.3.2.1 Bosniak-Klassifikation

Die radiologische Bewertung zystischer renaler Raumforderungen erfolgt nach der sog. Bosniak-Klassifikation, welche nachfolgend in Tabelle 1 dargestellt ist [35].

Kategorie	Befunde	Vorgehen
I: unkomplizierte Zyste		Keine Konsequenz
II-IV: komplizierte Zyste	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperdenser Zysteninhalt (>20 HUs) • Septen • Verkalkungen 	
II: Zyste wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none"> • Nativ homogen • Nach KM-Gabe kein Dichteanstieg • <3cm Ausdehnung • <1/3 liegt extrarenal mit glatter Randbegrenzung • <i>Infektanamnese (fakultativ)</i> 	Kontrolle nach 3, 6 und 12 Monaten
III: Malignom nicht auszuschließen	<ul style="list-style-type: none"> • Eines der ersten 4 Zusatzkriterien von Kategorie II trifft nicht zu 	Resektion (außer Hochrisiko)
IV: karzinomverdächtige Zyste	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines soliden Anteils mit Dichteanstieg nach KM-Gabe • Irreguläre unscharfe Randbegrenzung 	Resektion

Tabelle 1: Bosniak-Klassifikation [35]

1.3.2.2 Biopsie

Mithilfe bildgebender Verfahren ist heutzutage meist eine optimale Diagnosestellung möglich, jedoch findet die perkutane Tumorbiopsie in folgenden Einsatzbereichen einen wachsenden Nutzen und zunehmende Anwendung [7,36]:

- als histologische Diagnostik radiologisch unklarer renaler Raumforderungen
- als Entscheidungshilfe bei der Fragestellung ob bei kleinen renalen Tumoren betagter und/oder komorbider PatientInnen eine sog. ‚Active Surveillance‘-Strategie durchgeführt werden kann/sollte
- zur histologischen Diagnosesicherung vor Durchführung einer ablativen Therapie
- für die gezielte pharmakologische onkologische Therapie (Targeted Therapy) bei vorliegender Metastasierung

1.4 Klassifikation

1.4.1 Histologische Klassifikation

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellte im Jahr 2004 folgende histologische Klassifikation für NZK auf, welche sowohl morphologische, als auch molekulargenetische Komponenten vereint und zudem eine prognostische Relevanz besitzt [7,37-38].

(Anmerkung: Angabe der Häufigkeit in Klammern)

- Klarzelliges NZK (80-90%)
 - Subtyp: Multilokuär-zystisches NZK
- Papilläres NZK (10-15%)
 - Typ I: basophiles Zytoplasma
 - Typ II: eosinophiles Zytoplasma
- Chromophobes NZK (4-5%)
- Ductus-Bellini-Karzinom (<1%)
- NZK mit Xp 11.2 Translokation (<1%)

Das sarkomatoide NZK (sNZK) repräsentiert keine eigenständige histologische Entität per definitionem, da diese Variante in allen beschriebenen histologischen Subtypen vorkommen kann. Es tritt in rund 5% der Fälle auf und ist charakterisiert durch besonders aggressives Wachstum und hohe Letalität bei den betroffenen PatientInnen [39-41].

1.4.2 TNM-Klassifikation nach UICC

Das Staging des NZK erfolgt mittels der TNM-Klassifikation nach den Vorgaben der Union internationale contre le cancer (UICC), dzt. in der 7. Auflage aus dem Jahr 2009:

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤7 cm in größter Ausdehnung; auf Niere begrenzt
T1a	Tumor ≤4 cm in der größten Ausdehnung
T1b	Tumor 4-7 cm in der größten Ausdehnung
T2	Tumor >7 cm in größter Ausdehnung; auf Niere begrenzt
T2a	Tumor 7-10 cm in größter Ausdehnung
T2b	Tumor >10cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus, infiltriert perirenales Fettgewebe oder die Nebenniere; Ausbreitung nicht über die Gerota-Faszie hinaus

T3a	Tumorausdehnung in die Nierenvene, deren segmentalen Äste oder Infiltration von perirenalem Fettgewebe
T3b	Tumorausdehnung in Vena cava unterhalb des Diaphragmas
T3c	Tumorausdehnung in Vena cava oberhalb des Diaphragmas oder Befall der Venenwand
T4	Tumorinfiltration über die Gerota-Faszie hinaus
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in einem Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 2: TNM-Klassifikation [1,7,42]

Daraus resultiert folgende Stadieneinteilung:

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation [7,42]

1.4.3 Grading nach Fuhrman

Das Grading-System nach Fuhrman hat einen bedeutsamen prädiktiven Wert für das krankheitsspezifische Überleben bei PatientInnen mit NZK [43]. Es wurde 1982 von Fuhrman et al. generiert und beschreibt mikroskopische Auffälligkeiten der Zellkerne im betroffenen Tumorgewebe [44].

Grad	Kerngröße	Kernform	Nukleoli
1	< 10 µm	rund, uniform	nicht vorhanden
2	15 µm	gering unregelmäßig	sichtbar bei starker Vergrößerung (400x)
3	20 µm	stark unregelmäßig	sichtbar bei schwacher Vergrößerung (100x)
4	> 20 µm	pleomorph, oft lobulär	Makronukleolen

Tabelle 4: Grading nach Fuhrman [44]

1.5 Prognose

Die Prognose des NZK ist in erster Linie abhängig vom pathologischen Tumorstadium. So beträgt etwa die 5-Jahres-Überlebensrate, laut Zahlen der amerikanischen National Cancer Data Base aus den Jahren 2001-2002, im Stadium I 81%, im Stadium II 74%, im Stadium III 53% und im Stadium IV 8% [45].

Dementsprechend hat auch der jeweils vorliegende histologische Subtyp eine Auswirkung auf die individuelle Prognose. So beträgt beispielsweise die Wahrscheinlichkeit, dass bei PatientInnen mit einem papillären oder chromophoben NZK, sich dieses in einem T-3 oder höheren Tumorstadium manifestiert, etwa 17%; bei einem Ductus-Bellini-Karzinom beträgt diese Wahrscheinlichkeit >50% und bei einem sNZK sogar bis an die 90% [46].

Für eine differenzierte prognostische Betrachtung im individuellen Falle eines NZK sollte heutzutage obligat ein geeigneter Risiko-Score zu Rate gezogen werden. Im Folgenden werden zwei der klinisch relevantesten Risiko-Algorithmen, nämlich der MSKCC-/Motzer-Score und der Leibovich Prognosis-Score vorgestellt.

1.5.1 MSKCC-Score (Motzer-Kriterien)

1999 wurde von R. Motzer et al. am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ein Modell mit prognostischen Risikofaktoren für PatientInnen mit metastasiertem NZK, im Hinblick auf ihre Überlebensrate, entwickelt und war unter dem Namen MSKCC- oder auch Motzer-Score bekannt [47]. Im Jahre 2002 wurde dieser Score an PatientInnen mit NZK, welche im Rahmen einer Immuntherapie mit Interferon- α behandelt wurden, intern validiert und um die so genannten „Motzer-Kriterien“ erweitert [48]. Der MSKCC-Score mit den erweiterten Motzer-Kriterien umfasst folgende Risikofaktoren:

- reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80%)
- um mehr als das 1,5-fache des Normwerts erhöhte LDH
- erniedrigte Hämoglobinwerte
- korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10mg/dl)
- zwischen Erstdiagnose und Beginn der systemischen Therapie sollte nicht mehr als ein Jahr verstrichen sein

Pro vorliegendem Risikofaktor wird ein Punkt vergeben und die Gesamtpunktzahl beschreibt dann das Mortalitätsrisiko im Hinblick auf die 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate. Es werden 3 Risikogruppen definiert [48]:

- 0 Punkte : Niedriges Risiko
- 1-2 Punkte: Intermediäres Risiko
- >3 Punkte : Hohes Risiko

Mekhail et al. validierten den erweiterten MSKCC-Score im Jahr 2005 und erweiterten diesen ihrerseits um zwei weitere unabhängige Faktoren: nämlich um die Anzahl vorhandener Metastasenherde und um die Fragestellung, ob eine vorangehende Radiotherapie durchgeführt wurde oder nicht [49-50].

1.5.2 Mayo Scoring System (Leibovich Prognosis-Score)

Leibovich et al. von der Mayo Clinic entwickelten 2003 einen Algorithmus, welcher es ermöglichen sollte, eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung nach radikaler Nephrektomie bei PatientInnen mit NZK treffen zu können [51]. Dieser als Leibovich Prognosis-Score bekannte Algorithmus ist in Tabelle 4 dargestellt.

Parameter		Score-Punkte
T-Stadium	T1a	0
	T1b	2
	T2	3
	T3a	4
	T3b	4
	T3c	4
	T4	4
N-Stadium	NX	0
	N0	0
	N1	2
	N2	2
Tumorgröße	<10 cm	0
	>10 cm	1
Tumorgrad	G1	0
	G2	0
	G3	1
	G4	3
Tumornekrose	Nein	0
	Ja	1

Tabelle 5: Leibovich Prognosis-Score [51]

Es können maximal 11 Punkte im Leibovich Prognosis-Score vergeben werden, wobei die Gesamtpunktzahl in eine von 3 Risikogruppen eingeordnet wird und dann die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung beschreibt:

- 0-2 Punkte: Niedriges Risiko
- 3-5 Punkte: Intermediäres Risiko
- >6 Punkte : Hohes Risiko

Im Jahre 2011 erfolgte eine externe Validierung des Leibovich Prognosis-Score in einem Europäischen PatientInnen-Kollektiv durch Pichler et al. und im darauffolgenden Jahr schlug dieselbe Arbeitsgruppe eine Erweiterung des Scores durch den Parameter der vaskulären Invasion (+ 0-1 Score-Punkte) für die Erzielung einer noch höheren Prognosegenauigkeit, vor [52-53].

1.5.3 Biomarker

Mögliche Biomarker mit einem prognostischen Wert für das NZK kann man entweder im Tumorgewebe selbst oder im Blutserum finden.

Zu den gewebsbasierten Biomarkern zählen u.a. [49]:

- von Hippel-Lindau-Gen (VHL)
- Hypoxie-induzierter Faktor (HIF)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Carboanhydrase 9 (CA9/CAIX)
- Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)
- p53

Im Blutserum vorkommende Biomarker [49]:

- Thrombozytose
- Neutrophile Granulozytose
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Serum Amyloid A (SAA)
- Carboanhydrase 9 (CA9/CAIX)
- Antigen Ki-67

Es besteht eine gewisse Korrelation zwischen verschiedenen Biomarkern und den Überlebensraten des NZK, so konnten z.B. Ki-67, CA9 und der Thrombozytose ein unabhängiger prädiktiver Wert nachgewiesen werden. Jedoch haben diese Faktoren bislang noch keinen Stellenwert im klinischen Routinealltag gefunden, nachdem vielfach eine

entsprechende prospektive Validierung dieser Biomarker und auch prognostischer Modelle, welche diese integrieren, fehlen [49].

1.6 Therapie

Im Therapiemanagement des NZK unterscheidet man in erster Linie, ob der Tumor lokal begrenzt ist, oder ob bereits eine Metastasierung stattgefunden hat [54].

1.6.1 Therapie bei nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom

Lokal-begrenzte Tumore werden, abhängig vom pathologischen Tumorstadium, primär chirurgisch therapiert. Im pT-1-Stadium (Tumordurchmesser <7cm) ist eine organerhaltende, partielle Nephrektomie (offen oder laparoskopisch) die Empfehlung [55]. Als Alternative kommen auch Radiofrequenz- oder kryoablative Verfahren, besonders bei kleinen kortikalen Tumoren, hereditärem NZK und multiplen bilateralen Tumoren, in Frage [56]. Bei hochbetagten PatientInnen mit erheblichen Komorbiditäten oder geringer Lebenserwartung mit soliden Tumoren, welche eine Größe von 4cm nicht überschreiten, bietet sich auch eine ‚Active Surveillance‘ als mögliche Therapieoption an [57].

Im pT-2-Stadium (Tumordurchmesser >7cm) ist die laparoskopische radikale Nephrektomie bevorzugte Methode der Wahl [54]; in den lokal fortgeschrittenen Stadien pT-3 und pT-4 ist die chirurgisch offene radikale Nephrektomie der derzeitige Standard. Für adjuvante bzw. neo-adjuvante Therapieansätze gibt es, außerhalb kontrollierter klinischer Studien, bislang noch keine standardisierte Indikationen [54].

1.6.2 Therapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Empfohlene chirurgische Therapiemöglichkeiten beim metastasierten NZK sind einerseits das sog. ‚Debulking‘ bei PatientInnen mit großem Primärtumor und gutem Allgemeinzustand, andererseits eine Metastasektomie bei solitären/leicht zugänglichen Lungenmetastasen, solitären, resektablen intraabdominellen Metastasen oder beim partiellen Ansprechen der Metastasen auf Immunotherapie/Targeted Therapy [54].

Die primäre Behandlung eines metastasierten NZK erfolgt als systemische Therapie, welche in erster Linie auf den klarzelligen histologischen Subtyp des Karzinoms bezogen ist. Die First-Line-Therapie bei guter bis intermediärer Prognose, sollte aus einem der drei folgenden Therapeutika bestehen [54]:

- Bevacizumab (VEGF-Hemmer) + Interferon- α
- Sunitinib (Tyrosinkinaseinhibitor)
- Pazopanib (Tyrosinkinaseinhibitor)

Diese Wirkstoffe zeigten ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS) gegenüber Interferon- α , bzw. einem Placebo [58-60]. Als Alternative für bestimmte Fälle können Interferon- α oder Interleukin-2 in der First-Line-Therapie verwendet werden.

Bei PatientInnen mit schlechter Prognose wird eine Behandlung mit Temsirolimus (mTOR-Inhibitor) empfohlen [61].

Ob in der Erstbehandlung ein VEGF-Hemmer oder Zytokine verwendet wurden, ist von entscheidender Bedeutung für die weitere Behandlung in einer Second-Line-Therapie. Wurde zuvor ein VEGF-Hemmer gegeben, so sollte man in der Second-Line-Therapie Axitinib (Tyrosinkinaseinhibitor der 2. Generation) oder Everolimus (mTOR-Inhibitor) verwenden [62-63].

Bei einer erstmaligen Behandlung mit einem Zytokin, sollte man auf einen der folgenden Tyrosinkinaseinhibitoren wechseln [60,62,64]:

- Axitinib,
- Pazopanib
- Sorafenib
- Sunitinib

Wobei zu erwähnen ist, dass die First-Line-Therapie mit Zytokinen derzeit kaum noch Verwendung in der Behandlung des metastasierten NZK findet [54].

Die Radiotherapie spielt eine untergeordnete Rolle in der Primärbehandlung des NZK, wird jedoch in diversen klinischen Situationen verwendet. Diese Situationen umfassen u.a. [54]:

- bei nicht resektablen Tumoren oder bei PatientInnen, welche aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht operationstauglich sind
- in der palliativen Therapie von symptomatischen Metastasen oder um die Progression an kritischen Lokalisation (Hirn, Knochen) zu verhindern
- zum Management einer Rückenmarkskompression durch Metastasierung
- zur Behandlung zerebraler Metastasen

Bei der Therapie ossärer Metastasen durch ein NZK wird die Verwendung osteoprotektiver Bisphosphonate, wie Zoledronat obligat empfohlen, da sie nachweislich die Häufigkeit, als auch den Schweregrad skelettaler Komplikationen reduzieren [65-66].

2 Material und Methoden

2.1 Studienkohorte

Unsere Studienkohorte umfasst 736 PatientInnen mit nicht-metastasiertem NZK, welche sich im Zeitraum von 2004-2012 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz einer kurativen, partiellen (chirurgisch offenen) oder radikalen (offen/laparoskopisch) Nephrektomie und einer präoperativen Blutabnahme innerhalb von 7 Tagen vor dem operativen Eingriff, unterzogen haben. Von diesen PatientInnen wurden retrospektiv die präoperativen Werte für die absolute Leukozytenzahl, die Thrombozytenzahl und die Hämoglobinkonzentration erhoben. Zudem wurden zur Überprüfung der prädiktiven Unabhängigkeit der oben genannten Werte noch folgende klinisch-pathologischen Parameter der betroffenen PatientInnen inkludiert: Geschlecht, Lebensalter, Tumorgröße, pathologisches Tumorstadium, Tumorgrad und die histologische Klassifikation. Das Tumorstaging erfolgte nach der TNM-Klassifikation der UICC in der 7. Auflage (2009). Die Fuhrman-Klassifikation wurde zum Grading der Tumore verwendet. Diese Daten stammen allesamt aus dem elektronischen medizinischen Dokumentationssystem (MEDOCS) der Medizinischen Universität Graz.

2.2 Statistische Auswertung

Verwendete Software:

- *IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, USA)*
- *MedCalc (MedCalc Software bvba Acacialaan 22, B-8400 Ostend, Belgien)*

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das krebsspezifische Überleben. Es wurden zunächst Häufigkeitstabellen der Parameter Geschlecht, pathologisches Tumorstadium, Tumorgrad und histologische Klassifikation angelegt. Im nächsten Schritt wurden die Verteilungen zu Tumorgröße, Lebensalter, präoperativer Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und absoluter Leukozytenzahl berechnet. Dazu gehören Angaben der Medianwerte, Minimum, Maximum, 25. und 75. Perzentile.

Mittels des analytischen Verfahrens der receiver-operating curve (ROC)-Analyse wurden die mathematisch optimierten cut-off-Werte hinsichtlich der Unterscheidung zwischen den

Zuständen Überleben und Nicht-Überleben beim krebsspezifischen Überleben für die präoperative Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und absolute Leukozytenzahl ermittelt. Dabei wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) berechnet. Wenn dieser Wert zwischen 0,5 und 1 lag, dann konnte ein Zufallsprozess ausgeschlossen werden. Ein 95%-Konfidenzintervall (95%CI) wurde angegeben und durch den höchstmöglichen Youden-Index (Sensitivität+Spezifität-1) wurde der optimale cut-off-Wert für die 3 Parameter ermittelt. Dadurch erhielten wir für jeden dieser Parameter 2 Teilgruppen.

Aufbauend auf diesen Teilgruppen wurden Kreuztabellen erstellt, in denen dargestellt wurde, ob eine Häufigkeitsassoziation zwischen den Teilgruppen und den übrigen untersuchten klinisch-pathologischen Faktoren besteht. Die Signifikanz dieser Häufigkeitsassoziationen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Nullhypothese H_0 : Unabhängigkeit; Alternativhypothese H_1 : Abhängigkeit) bestimmt. Die Variablen galten als unabhängig, wenn das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ nicht überschritten wurde, d.h. der ermittelte p -Wert durfte nicht größer als 0,05 sein.

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde anschließend getestet, ob eine Assoziation zwischen den Teilgruppen der Parameter und dem krebsspezifischen Überleben bestand. Anhand dieser Kurven konnte man die Überlebenszeiten der jeweiligen Teilgruppen miteinander vergleichen. Durch Anwendung des Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ wurde bestimmt, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilgruppen bezüglich eines getesteten Parameters bestand.

Abschließend wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um die prognostische Unabhängigkeit (bezogen auf das krebsspezifische Überleben) der diversen Parameter gegenüber den anderen klinisch-pathologischen Faktoren zu überprüfen. Es wurden Hazard-Ratio's (HR's), 95%CI's und p -Werte bestimmt. Die Parameter galten als prognostisch unabhängig, wenn deren p -Wert innerhalb des Signifikanzniveaus von $\alpha=0,05$ lag.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeiten

Es folgt zunächst eine tabellarische Darstellung der Häufigkeiten von Geschlecht, histologischer Klassifikation, pathologischem Tumorstadium und Tumorgrad.

Parameter		Häufigkeiten (absolut)	Häufigkeiten (relativ in %)
Gesamt		736	100,0
Geschlecht	männlich	451	61,3
	weiblich	258	38,7
Histologie	klarzellig	596	81,0
	papillär	97	13,2
	chromphob	36	4,9
	Ductus-Bellini	4	0,5
	unklassifiziert	3	0,4
Tumorstaging	T1	28	3,8
	T1a	334	45,4
	T1a(m)	2	0,3
	T1b	129	17,5
	T2	38	5,2
	T2a	10	1,4
	T2b	1	0,1
	T3a	107	14,5
	T3b	81	11,0
	T3c	3	0,4
	T4	3	0,4
Tumorgrading	G1	187	25,4
	G2	400	54,3
	G3	141	19,2
	G4	8	1,1

Tabelle 6: Häufigkeitstabelle verwendeter Parameter

Anmerkung: Beim Parameter Tumorstaging wurden 2 Patienten mit einer Metastasierung identifiziert, die in der obigen Tabelle als T1a(m) dargestellt sind. Bei den Berechnungen zu den Kaplan-Meier-Kurven und der multivariaten Cox-Regressionanalyse wurden diese 2 Patienten exkludiert.

3.2 Verteilungen

Es wurden die Verteilungen zu Tumorgröße und Lebensalter, sowie zur präoperativen Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und absoluter Leukozytenzahl, berechnet.

Beim vorliegenden PatientInnenkollektiv beträgt die mediane Tumorgröße im Durchmesser 4cm (Minimum: 0,3cm; Maximum: 16,5cm). Das untere Quartil dieser Tumore liegt bei 2,5cm, das obere Quartil bei 6cm.

Das mediane Lebensalter der PatientInnen beläuft sich auf 65,4 Jahre (Minimum: 21; Maximum: 90); 50 % der PatientInnen sind zwischen 56 und 73 Jahre alt.

Kommen wir nun zu den 3 zentralen Parametern dieser Studie. Bei der präoperativen Hämoglobinkonzentration beträgt der Median 13,8g/dl (Minimum: 7,6g/dl; Maximum: 19,1g/dl) mit einem unteren Quartil von 12,4g/dl und einem oberen Quartil von 14,9g/dl. Die mediane Anzahl der präoperativen Thrombozyten liegt bei 234.500 Zellen/ μ l (Minimum: 72.000; Maximum: 841.000), wobei 195.000 Zellen/ μ l als unteres Quartil bestimmt werden konnten und 283.000 als Oberes.

Der Median der präoperativen absoluten Leukozytenzahl beträgt 7.000 Zellen/ μ l (Minimum: 2.000; Maximum: 32.000). Das untere Quartil liegt dabei bei 5.730 Zellen/ μ l und das obere Quartil bei 8.600.

3.3 ROC-Analysen

Um die Grenzwerte, mit welchen man zwischen den Zuständen Überleben/Nicht-Überleben beim krebsspezifischen Überleben noch unterscheiden kann, zu ermitteln, wurden ROC-Analysen für die präoperative Hämoglobinkonzentration, die Thrombozytenzahl und die absolute Leukozytenzahl durchgeführt. Die Klassifikationsvariable für die Analysen war daher das krebsspezifische Überleben und durch Bestimmung des höchstmöglichen Youden-Index wurden die jeweiligen optimalen cut-off-Werte ermittelt.

3.3.1 Hämoglobinkonzentration

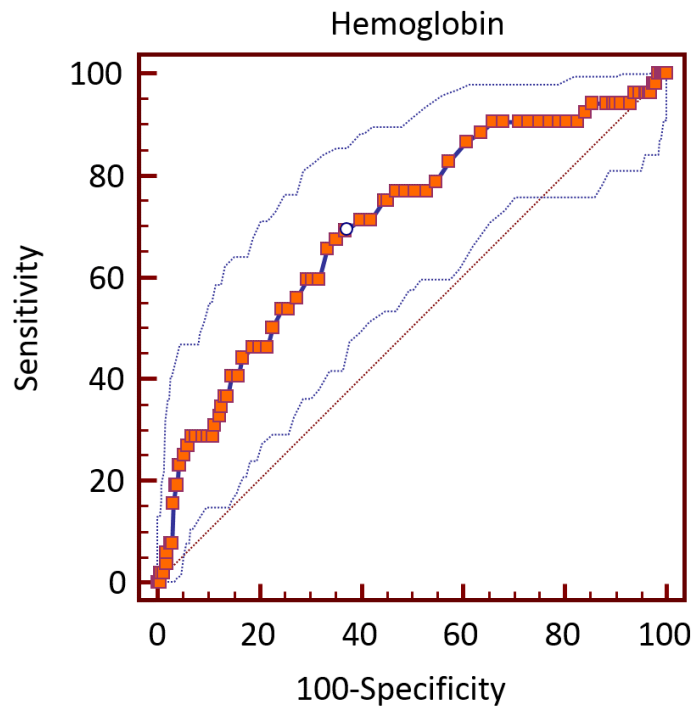


Abbildung 2: ROC-Analyse präoperatives Hämoglobin

Sample Size	736
Positive group: CSS = 1	52
Negative group: CSS = 0	684
Area under the ROC curve (AUC)	0.699
Standard Error	0.0395
95% Confidence interval	0.665 to 0.732
Z statistic	5.049
Significance level P (Area = 0,5)	<0.0001
Youden index J	0.3210
Associated criterion	≥13.2

Tabelle 7: Auswertung ROC-Analyse präoperatives Hämoglobin

Bei der präoperativen Hämoglobinkonzentration liegt der optimale cut-off-Wert bei $\geq 13,2$ g/dl (Youden-Index: 0,321). Die AUC beträgt 0,699 (95%-CI: 0,665 bis 0,732).

3.3.2 Thrombozytenzahl

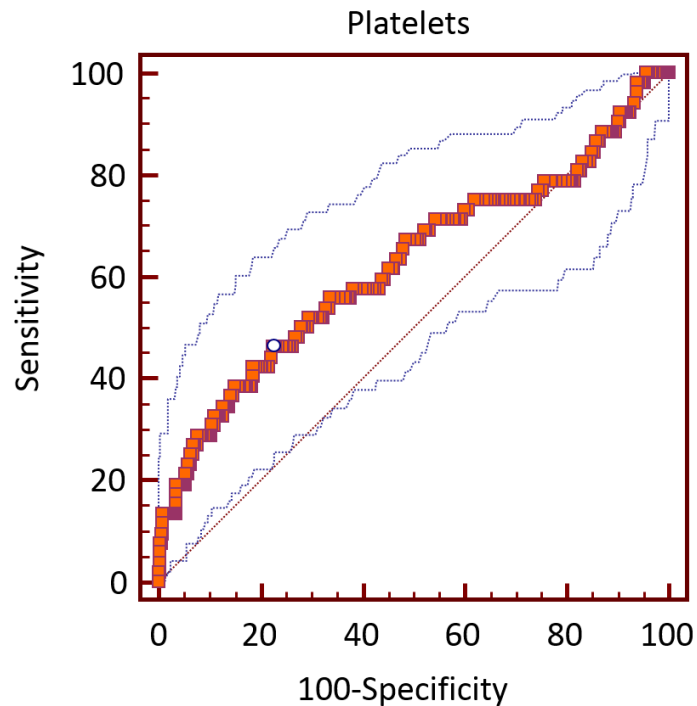


Abbildung 3: ROC-Analyse präoperative Thrombozyten

Sample Size	736
Positive group: CSS = 1	52
Negative group: CSS = 0	684
Area under the ROC curve (AUC)	0.622
Standard Error	0.0470
95% Confidence interval	0.586 to 0.657
Z statistic	2.595
Significance level P (Area = 0,5)	0.0095
Youden index J	0.2364
Associated criterion	≥ 285

Tabelle 8: Auswertung ROC-Analyse präoperative Thrombozyten

Der optimale cut-off-Wert für die präoperative Thrombozytenzahl liegt bei ≥ 285.000 Zellen/ μl (Youden-Index: 0,236). Die AUC wurde mit 0,622 (95%-CI: 0,586 bis 0,657) bestimmt.

3.3.3 Absolute Leukozytenzahl

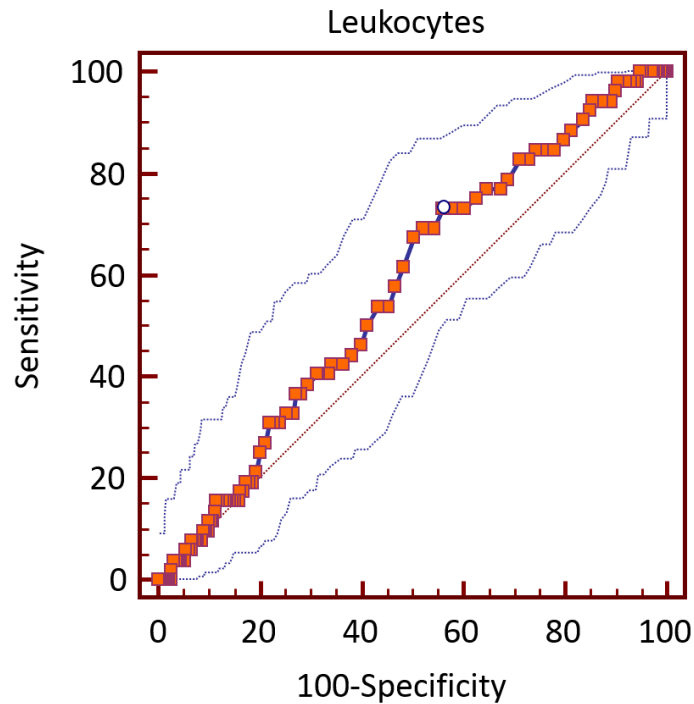


Abbildung 4: ROC-Analyse präoperative Leukozyten

Sample Size	736
Positive group: CSS = 1	52
Negative group: CSS = 0	684
Area under the ROC curve (AUC)	0.573
Standard Error	0.0383
95% Confidence interval	0.536 to 0.609
Z statistic	1.906
Significance level P (Area = 0,5)	0.0566
Youden index J	0.1708
Associated criterion	≥ 6.6

Tabelle 9: Auswertung ROC-Analyse präoperative Leukozyten

Für die präoperative absolute Leukozytenzahl konnte ein optimaler cut-off-Wert von ≥ 6.600 Zellen/ μl (Youden-Index: 0,171) definiert werden. Die AUC beträgt 0,573 (95%-CI: 0,536 bis 0,609).

3.4 Kreuztabellen

Ausgehend von den cut-off-Werten aus den ROC-Analysen haben wir für die präoperative Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und absolute Leukozytenzahl 2 Teilgruppen definiert, jeweils vor und nach dem cut-off. Diese Teilgruppen verglichen wir dann mit den klinisch-pathologischen Faktoren Lebensalter, Geschlecht, histologische Klassifikation, pathologisches Tumorstadium und Tumorgrad.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde dann bestimmt, ob die Teilgruppen unabhängig von den Variablen waren. Eine Unabhängigkeit liegt vor, wenn das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ eingehalten wurde, was man anhand des jeweiligen p -Wertes erkennen kann.

3.4.1 Hämoglobinkonzentration

Der cut-off-Wert für die präoperative Hämoglobinkonzentration liegt bei 13,2g/dl. In der nachfolgenden Kreuztabelle werden die beiden Teilgruppen ($<13,2$ und $\geq 13,2$) mit den Variablen verglichen.

Parameter	Hämoglobin		Gesamtzahl	p -Wert	
	$<13,2$	$\geq 13,2$			
Alter	<65 Jahre	115 (41,5%)	239 (52,1%)	354 (48,1%)	0,006
	≥ 65 Jahre	162 (58,5%)	220 (47,9%)		
Geschlecht	männlich	124 (44,8%)	327 (71,2%)	451 (61,3%)	$<0,001$
	weiblich	153 (55,2 %)	132 (28,8%)	285 (38,7%)	
Histologie	klarzellig	228 (82,3%)	368 (80,2%)	596 (81,0%)	0,05
	papillär	32 (11,6%)	65 (14,2%)	97 (13,2%)	
	chromophob	11 (4,0%)	25 (5,4%)	36 (4,9%)	
	Ductus-Bellini	4 (1,4%)	0 (0,0%)	4 (0,5%)	
	unklassifiziert	2 (0,7%)	1 (0,2%)	3 (0,4%)	
Staging	T1a + T1b	160 (57,8%)	333 (72,5%)	493 (67,0%)	$<0,001$
	T2a + T2b	18 (6,5%)	31 (6,8%)	49 (6,7%)	
	T3a-c	96 (34,7%)	95 (20,7%)	191 (26,0%)	
	T4	3 (1,1%)	0 (0,0%)	3 (0,4%)	
Grading	G1	57 (20,6%)	130 (28,3%)	187 (25,4%)	$<0,001$
	G2	129 (46,6%)	271 (59,0%)	400 (54,3%)	
	G3	84 (30,3%)	57 (12,4%)	141 (19,2%)	
	G4	7 (2,5%)	1 (0,2%)	8 (1,1%)	
Gesamt		277 (37,6%)	459 (62,4%)	736 (100,0%)	

Tabelle 10: Kreuztabelle präoperatives Hämoglobin

Die p -Werte für die präoperative Hämoglobinkonzentration liegen alle innerhalb des Signifikanzniveaus, wobei die Signifikanz bei der statistische Unabhängigkeit von der

histologischen Klassifikation grenzwertig ($p=0,05$) ist. Es liegen keine Assoziationen zwischen den Teilgruppen und den Variablen vor.

3.4.2 Thrombozytenzahl

Für die präoperative Thrombozytenzahl beträgt der ermittelte cut-off-Wert 285.000 Zellen/ μ l. Demnach werden die beiden Teilgruppen als <285 und ≥ 285 definiert und mit den Variablen in der nachfolgenden Kreuztabelle verglichen.

Parameter	Thrombozyten		Gesamtzahl	p -Wert		
	<285	≥ 285				
Alter	<65 Jahre	255 (45,8%)	99 (55,3%)	354 (48,1%)	0,026	
	≥ 65 Jahre	302 (54,2%)	80 (44,7%)			382 (51,9%)
Geschlecht	männlich	356 (63,9%)	95 (53,1%)	451 (61,3%)	0,010	
	weiblich	201 (36,1 %)	84 (46,9%)			285 (38,7%)
Histologie	klarzellig	455 (81,7%)	141 (78,8%)	596 (81,0%)	0,025	
	papillär	72 (12,9%)	25 (14,0%)			97 (13,2%)
	chromophob	28 (5,0%)	8 (4,5%)			36 (4,9%)
	Ductus-Bellini	2 (0,4%)	2 (1,1%)			4 (0,5%)
	unklassifiziert	0 (0,0%)	3 (1,7%)			3 (0,4%)
Staging	T1a + T1b	392 (70,4%)	101 (56,4%)	493 (67,0%)	0,007	
	T2a + T2b	32 (5,7%)	17 (9,5%)			49 (6,7%)
	T3a-c	131 (23,5%)	60 (33,5%)			191 (26,0%)
	T4	2 (0,4%)	1 (0,6%)			3 (0,4%)
Grading	G1	151 (27,1%)	36 (20,1%)	187 (25,4%)	0,001	
	G2	309 (55,5%)	91 (50,8%)			400 (54,3%)
	G3	94 (16,9%)	47 (26,3%)			141 (19,2%)
	G4	3 (0,5%)	5 (2,8%)			8 (1,1%)
Gesamt		557 (75,7%)	179 (24,3%)	736 (100,0%)		

Tabelle 11: Kreuztabelle präoperative Thrombozyten

Da die p -Werte für die präoperative Thrombozytenzahl allesamt im Signifikanzniveau liegen, kann man diese Teilgruppen als unabhängig von den Variablen ansehen.

3.4.3 Absolute Leukozytenzahl

Der ermittelte cut-off-Wert für die präoperative absolute Leukozytenzahl war 6.600 Zellen/ μ l und somit wurden die Patienten in die Gruppen <6.6 und ≥ 6.6 aufgeteilt und dann, anhand der unten angeführten Kreuztabelle, wurden die Werte mit den Variablen verglichen.

Parameter	Leukozyten		Gesamtzahl	p-Wert		
	$<6,6$	$\geq 6,6$				
Alter	<65 Jahre	154 (51,2%)	200 (46,0%)	354 (48,1%)	0,166	
	≥ 65 Jahre	147 (48,8%)	235 (54,0%)			382 (51,9%)
Geschlecht	männlich	179 (59,5%)	272 (62,5%)	451 (61,3%)	0,402	
	weiblich	122 (40,5 %)	163 (37,5%)			285 (38,7%)
Histologie	klarzellig	238 (79,1%)	358 (82,3%)	596 (81,0%)	0,624	
	papillär	41 (13,6%)	56 (12,9%)			97 (13,2%)
	chromophob	19 (6,3%)	17 (3,9%)			36 (4,9%)
	Ductus-Bellini	2 (0,7%)	2 (0,5%)			4 (0,5%)
	unklassifiziert	1 (0,3%)	2 (0,5%)			3 (0,4%)
Staging	T1a + T1b	225 (74,8%)	268 (61,6%)	493 (67,0%)	0,001	
	T2a + T2b	21 (7,0%)	28 (6,4%)			49 (6,7%)
	T3a-c	54 (17,9%)	137 (31,5%)			191 (26,0%)
	T4	1 (0,3%)	2 (0,5%)			3 (0,4%)
Grading	G1	85 (28,2%)	102 (23,4%)	187 (25,4%)	0,491	
	G2	160 (53,2%)	240 (55,2%)			400 (54,3%)
	G3	53 (17,6%)	88 (20,2%)			141 (19,2%)
	G4	3 (1,0%)	5 (1,1%)			8 (1,1%)
Gesamt		301 (40,9%)	435 (59,1%)	736 (100,0%)		

Tabelle 12: Kreuztabelle präoperative Leukozyten

Bei der präoperativen absoluten Leukozytenzahl konnte die Unabhängigkeit nur bei der Variable pathologisches Tumorstadium bestätigt werden.

3.5 Kaplan-Meier-Kurven

Um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilgruppen eines getesteten Parameters bezüglich der Assoziation mit dem Endpunkt krebsspezifisches Überleben vorliegt oder nicht, wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven die Überlebenszeiten miteinander verglichen. Die Signifikanz der Unterscheidung zwischen den beiden Teilgruppen wurde mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

3.5.1 Hämoglobinkonzentration

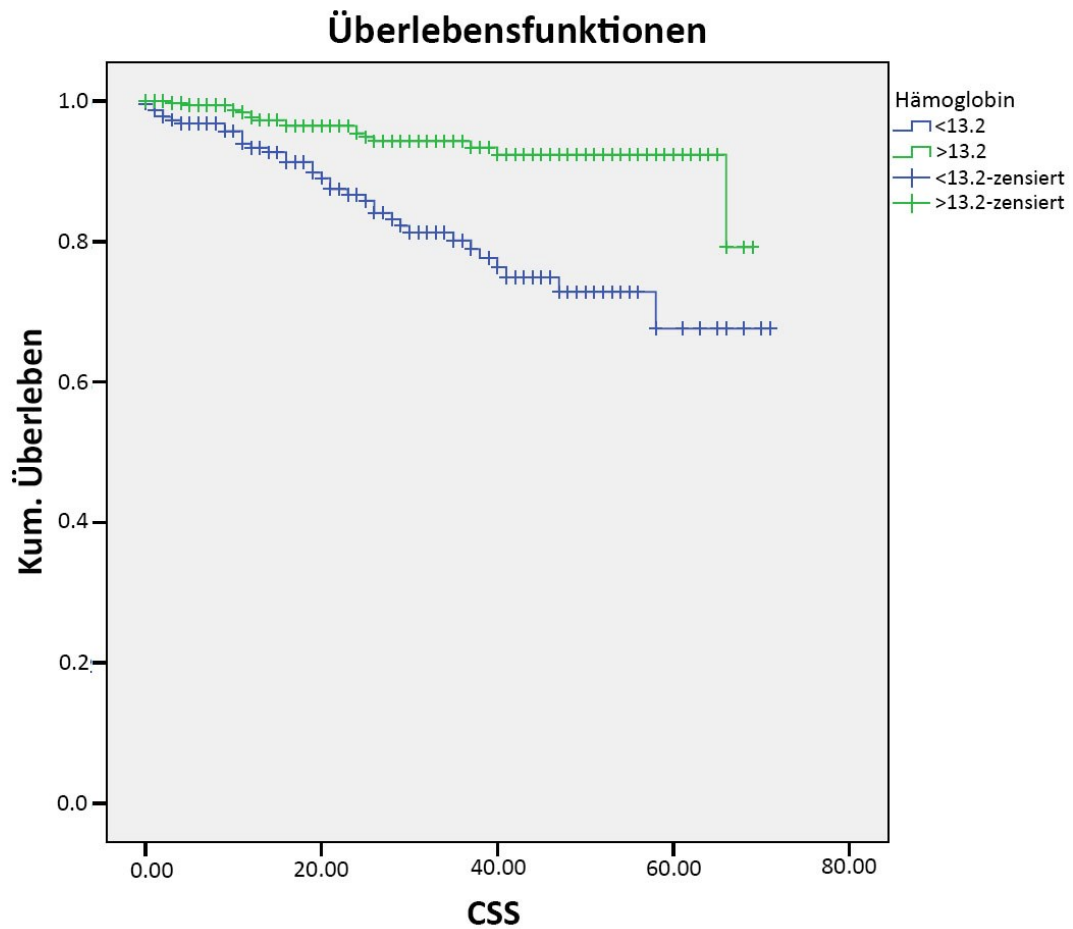


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve präoperatives Hämoglobin

Hämoglobin	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Mittelwert
			N	Prozent	
<13,2	275	35	240	87,3%	57,627
≥13,2	459	17	442	96,3%	65,025
Gesamt	734	52	682	92,9%	63,217

Tabelle 13: Auswertung Kaplan-Meier-Kurve präoperatives Hämoglobin

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,607	1	<0,001

Tabelle 14: Log-Rank-Test zu Tab. 13

Die beiden Teilgruppen der Variable präoperative Hämoglobinkonzentration unterscheiden sich signifikant ($p < 0,001$) bei Betrachtung des krebsspezifischen Überlebens, voneinander.

3.5.2 Thrombozytenzahl

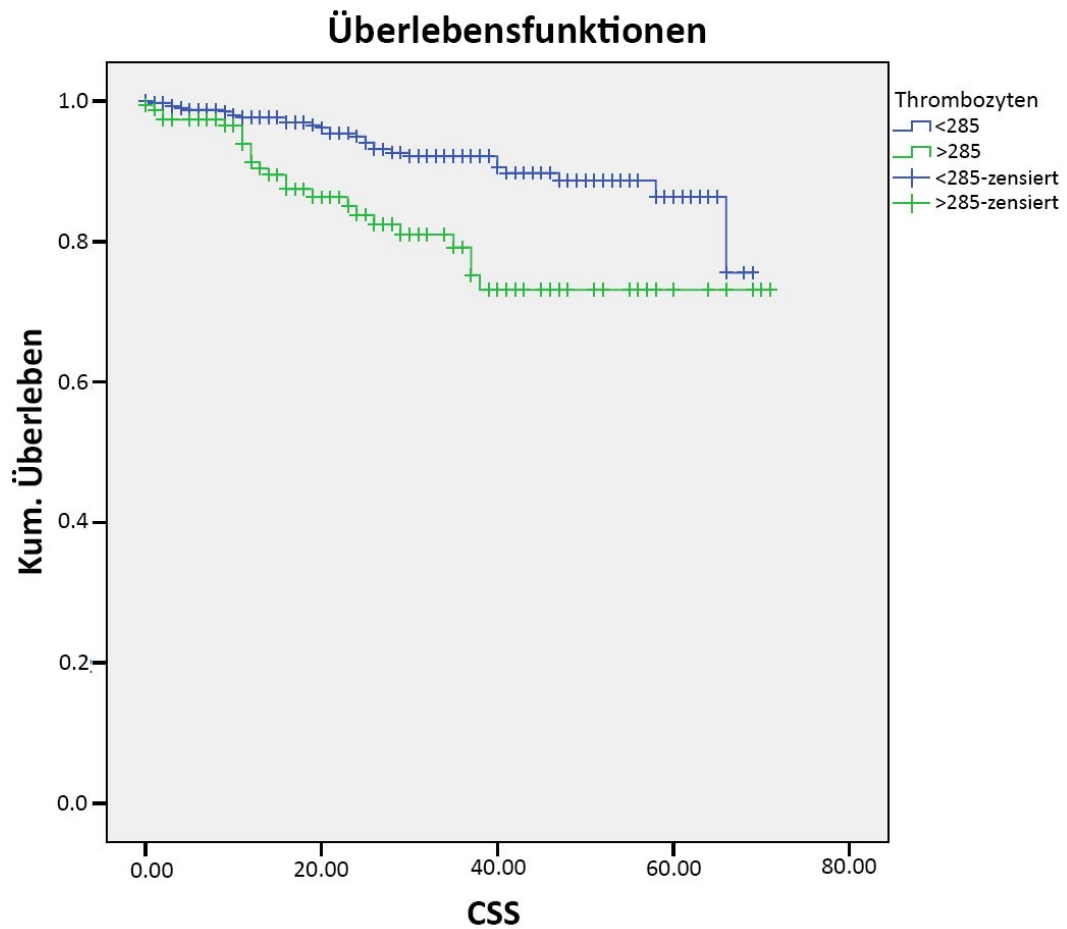


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve präoperative Thrombozyten

Thrombozyten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Mittelwert
			N	Prozent	
<285	555	28	527	95,0%	63,526
≥285	179	24	155	86,6%	57,685
Gesamt	734	52	682	92,9%	63,217

Tabelle 15: Auswertung Kaplan-Meier-Kurve präoperative Thrombozyten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,051	1	<0,001

Tabelle 16: Log-Rank-Test zu Tab. 15

Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) bei der Assoziation mit dem krebsspezifischen Überleben zwischen den beiden Teilgruppen des Parameters präoperative Thrombozytenzahl.

3.5.3 Absolute Leukozytenzahl

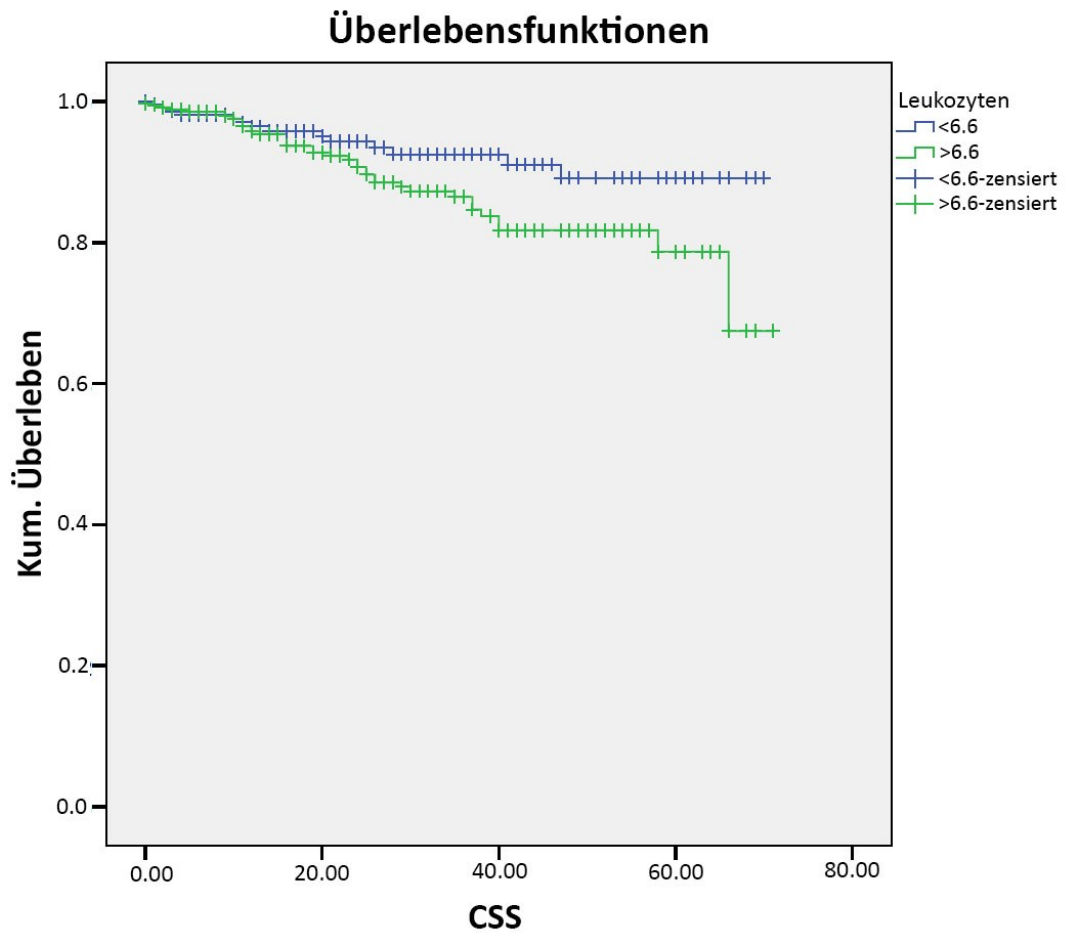


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve präoperative Leukozyten

Leukozyten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Mittelwert
			N	Prozent	
<6.6	300	14	286	95,3%	65,032
≥6.6	434	38	396	91,2%	61,418
Gesamt	734	52	682	92,9%	63,217

Tabelle 17: Auswertung Kaplan-Meier-Kurve präoperative Leukozyten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,809	1	0,051

Tabelle 18: Log-Rank-Test zu Tab. 17

Bei den Teilgruppen des Parameters präoperative absolute Leukozytenzahl kann, bezogen auf den Endpunkt krebsspezifisches Überleben, eine Borderline-Signifikanz ($p=0,051$) festgestellt werden.

3.6 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde schließlich die prognostische Unabhängigkeit der Parameter im Hinblick auf das krebspezifische Überleben bestimmt. Ein Parameter galt als prognostisch unabhängig, wenn deren Signifikanz $\alpha=0,05$ nicht überschritt.

Parameter	Hazard-Ratio (95%-CI)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	1 (Referenz)
	männlich	0,680 (0,383 – 1,208)
Alter	<65 Jahre	1 (Referenz)
	≥65 Jahre	0,880 (0,494 – 1,568)
Histologie	klarzellig	1 (Referenz)
	andere	1,095 (0,749 – 1,598)
Staging	T1-2	1 (Referenz)
	T3-4	3,624 (2,420 – 5,428)
Grading	G1-2	1 (Referenz)
	G3-4	1,786 (1,159 – 2,752)
Hämoglobin	<13,2	1 (Referenz)
	≥13,2	0,690 (0,354 – 1,347)
Thrombozyten	<285	1 (Referenz)
	≥285	2,282 (1,240 – 4,199)
Leukozyten	<6,6	1 (Referenz)
	≥6,6	0,936 (0,489 – 1,792)

Tabelle 19: Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Als prognostisch unabhängig gelten pathologisches Tumorstadium ($p<0,001$), Tumorgrad ($p=0,009$) und präoperative Thrombozytenzahl ($p=0,008$). Der präoperativen Hämoglobinkonzentration ($p=0,277$) und absoluter Leukozytenzahl ($p=0,842$) konnte keine signifikante prognostische Unabhängigkeit nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Das NZK gehört relativ gesehen zu den selteneren Krebserkrankungen. Auf die Malignome der Niere bezogen, macht diese Erkrankung jedoch rund 90% der Fälle aus. Während in Europa ein leichter Rückgang der Inzidenzraten seit etwa 20 Jahren beobachtet werden kann, steigen die Raten bis dato in den USA weiterhin an.

In den letzten Jahren konnten diverse Biomarker mit einem möglichen prädiktiven Wert identifiziert werden, jedoch erfolgte bislang keine Integration dieser Faktoren in ein prognostisches Modell, auch wenn einige dieser Biomarker in bestimmten klinischen Settings die Prognosegenauigkeit in den etablierten Modellen signifikant erhöhen konnten. Da das NZK eine seltene Tumorentität repräsentiert, findet man auch relativ selten Studien mit großen Patientenkollektiven, was eine Erklärung dafür sein könnte, warum diese Biomarker noch nicht in prognostischen Modellen etabliert werden können, denn es fehlen oftmals entsprechende diesbezügliche externe Validierungsstudien.

Mit 736 Patienten zählt diese retrospektive Studie bei Betrachtung des Patientenkollektivs, zu den größeren Analysen dieses Themenkreises. Beispielsweise umfasste die Studie von Cho DS et al. 177 Patienten [67]. Neben den präoperativen Werten zu Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und absoluter Leukozytenzahl, wurden ebenfalls noch Geschlecht, Lebensalter, histologische Klassifikation, pathologisches Tumorstadium und Tumorgrad bestimmt.

Die Geschlechterverteilung unseres Patientenkollektivs mit 61,3% Männern und 38,7% Frauen spiegelt relativ genau die epidemiologischen Verhältnisse wider. Brookman-May et al. hatten mit 62,1% Männern und 37,9% Frauen vergleichsweise ähnliche Verhältnisse in ihrer Studie, welche bis dato die mit Abstand größte diesbezügliche Analyse an einem Kollektiv von über 3.100 PatientInnen mit NZK repräsentiert [68].

Das mediane Lebensalter der StudienpatientInnen beträgt 65,4 Jahre und ähnelt insofern ebenfalls dem medianen Lebensalter des Patientenkollektivs von Brookman-May et al. (63,6 Jahre) [68]. Diese Zahlen decken sich mit dem epidemiologischen Erkrankungsgipfel für das sporadische NZK, welcher zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr liegt.

Das klarzellige NZK ist in unserer Studie mit 81,0% der bei weitem häufigste histologische Subtyp. Ähnliche Verhältnisse konnten Brookman-May et al. (80,2%) und Cho DS et al. (90,4%) in ihren Studien aufweisen [67-68].

Die mediane präoperative Hämoglobinkonzentration unserer Kohorte beträgt 13,8 g/dl (Minimum: 7,6 g/dl; Maximum: 14,9 g/dl), der Median der präoperativen absoluten Leukozytenzahl beträgt 7.000 pro μ l Blut (Minimum: 2.000 Zellen/ μ l; Maximum: 32.000 Zellen/ μ l) und die mediane präoperative Thrombozytenzahl beträgt 234.500 Zellen/ μ l (Minimum: 72.000 Zellen/ μ l; Maximum: 841.000). Man kann an den Minima und Maxima der Thrombozyten- und Leukozytenzahl erhebliche Ausreißer nach unten und nach oben erkennen. Brookman-May et al. berichteten in ihrer Studie eine mediane Thrombozytenzahl von 253.000 Zellen/ μ l [68].

Aus den ROC-Analysen konnten wir folgende Grenzwerte für das krebsspezifische Überleben ermitteln:

- Hämoglobinkonzentration: $\geq 13,2$ g/dl
- Thrombozytenzahl: ≥ 285.000 Zellen/ μ l
- Absolute Leukozytenzahl: ≥ 6.600 Zellen/ μ l

Die AUC beträgt für die Hämoglobinkonzentration 0,699, für die Leukozytenzahl 0,622 und für die absolute Leukozytenzahl 0,573. Somit kann bei allen 3 Parametern ein Zufallsprozess ausgeschlossen werden.

Ausgehend von diesen Grenzwerten haben wir für die 3 Parameter jeweils 2 Teilgruppen gebildet (unterhalb und oberhalb des cut-off-Wertes). Cho DS et al. teilten ihre Kohorte nach den lokalen Referenzwerten für Thrombozytose (≥ 380.000 beim Mann; ≥ 370.000 bei der Frau) [67], Brookman-May et al. taten dies ebenfalls, aber mit anderen Referenzwerten. (≥ 400.000) [68].

In Kreuztabellen wurde überprüft, ob Häufigkeitsassoziationen zwischen den Teilgruppen eines Parameters und den klinisch-pathologischen Faktoren bestanden. Für die präoperative Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl konnten keine Assoziationen nachgewiesen werden. Bei der absoluten Leukozytenzahl war eine Unabhängigkeit nur vom pathologischen Tumorstadium gegeben, bei den anderen Variablen lagen Häufigkeitsassoziationen vor.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten hochsignifikante Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen den Teilgruppen der präoperativen Hämoglobinkonzentration ($p < 0,001$) und der Thrombozytenzahl ($p < 0,001$). Bei der präoperativen absoluten Leukozytenzahl war eine Borderline-Signifikanz ($p = 0,051$) zu verzeichnen.

Als Mittelwerte für das krebspezifische Überleben konnten wir bei der präoperativen Hämoglobinkonzentration 57,6 Monate für die Gruppe mit $< 13,2$ g/dl und 65,0 Monate für die Gruppe mit $\geq 13,2$ g/dl ermitteln. Bei der präoperativen Thrombozytenzahl hatten wir für die Gruppe mit < 285.000 Zellen/ μ l einen diesbezüglichen Mittelwert von 63,5 Monaten und für die Gruppe mit ≥ 285.000 Zellen/ μ l 57,7 Monaten. Mittelwerte bei der präoperativen absoluten Leukozytenzahl waren 65,0 Monate für die Gruppe mit < 6.600 Zellen/ μ l und 61,4 Monate für die Gruppe mit ≥ 6.600 Zellen/ μ l. Bei der präoperativen Hämoglobinkonzentration fanden wir eine bessere mittlere Überlebenszeit für PatientInnen aus der Gruppe oberhalb des Grenzwerts. Für die präoperative Thrombozytenzahl und absolute Leukozytenzahl war dieses Verhältnis umgekehrt: Die Gruppen unterhalb des cut-off-Wertes hatten höhere krebspezifische Überlebenszeiten.

Die mediane Überlebenszeit in einer Studie von Karakiewicz et al. lag bei 45,2 Monaten für Patienten mit Thrombozytose und bei 76,6 Monaten für Patienten ohne Thrombozytose [69].

Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse lieferten uns präoperative Thrombozytenzahl ($p = 0,008$) sowie pathologisches Tumorstadium ($p < 0,001$) und Tumorgrad ($p = 0,009$) als prognostisch unabhängige Prädiktoren. Der präoperativen Hämoglobinkonzentration ($p = 0,277$) und der präoperativen absoluten Leukozytenzahl ($p = 0,842$) konnte keine statistisch signifikante prognostische Unabhängigkeit nachgewiesen werden.

Der Nachweis einer prognostischen Unabhängigkeit der präoperativen Thrombozytenzahl deckt sich mit Ergebnissen aus den Studien von Brookman-Mey et al., welche eine Thrombozytose als unabhängigen prädiktiven Faktor für das krebspezifische Überleben beim nicht-metastasiertem NZK identifizieren konnte, als auch mit den Ergebnissen von Cho DS et al., welche eine Thrombozytose als unabhängigen prädiktiven Faktor beim rezidivfreien Überleben identifizieren konnten [67-68]. Karakiewicz et al. konnten in ihrer Studie nur einen geringen Zuwachs an Prognosegenauigkeit (+0,3%) durch die Integration von präoperativen Hämoglobin- und Thrombozytenwerten in ein multivariates Modell demonstrieren, wenngleich in deren Analyse selbige Parameter statistisch signifikante Prädiktoren für die krebspezifische Mortalität der PatientInnen waren [69].

Die genaue Ätiologie, warum eine präoperative Thrombozytose bei PatientInnen mit NZK unabhängigen prädiktiven Stellenwert besitzen könnte, bleibt zur Zeit Vermutung. Auch bei anderen Tumoren des Urogenitaltraktes, beispielsweise beim Prostatakarzinom, konnte gezeigt werden, dass erhöhte prätherapeutische Thrombozytenkonzentrationen sowie aktivierte thrombozytäre Mikro-Partikel mit signifikant verschlechtertem klinischen Outcome betroffener Patienten assoziiert waren [70]. Zusätzlich konnte vor einigen Jahren gezeigt werden, dass Thrombozyten möglicherweise in der Lage sind, zirkulierende Tumorzellen vor Angriffen des Immunsystems zu schützen. Des Weiteren erhärten sich generell zunehmend die Hinweise dafür, dass Tumorzellwachstum durch proangiogenetische und Tumorstromwachstumsfaktoren stimuliert wird, welche von aktivierten Thrombozyten sezerniert werden können, wie z.B. VEGF, Thrombospondin und Endostatin [70].

Studienlimitationen ergeben sich naturgemäß in erster Linie aus der retrospektiven Art der Datenerhebung. So mussten wir unsere ursprüngliche Kohorte von 961 PatientInnen mit NZK aufgrund fehlender oder unvollständiger Angaben in den elektronischen PatientInnen-Akten auf 736 reduzieren. Wichtige klinische Parameter wie beispielsweise der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status der PatientInnen wurden teilweise uneinheitlich im Datensatz dokumentiert, so dass selbige nicht in unsere Analyse inkludiert werden konnten. Selbiges gilt für nur inkonklusiv erhobene postoperative Laborparameter, welche daher ebenfalls nicht in die Studie inkludiert werden konnten. Letztlich repräsentiert eine weitere Limitation die Tatsache, dass im Rahmen der vergleichsweise langen Observationszeit von 8 Jahren zahlreiche verschiedene urologische Chirurgen involviert waren.

4.1 Schlussfolgerung

Wir konnten in unserer Studie dem klinischen Parameter der präoperativen Thrombozytenzahl eine multivariate prognostische Unabhängigkeit bezüglich des krebspezifischen Überlebens bei PatientInnen mit nicht-metastasiertem NZK nachweisen. Dieses Ergebnis bestätigt vorangegangene Studien, welche eine präoperative Thrombozytose als unabhängigen Prädiktor identifizierten. Trotz seiner diesbezüglichen

statistischen Signifikanz konnte die Integration dieses vergleichsweise einfach zu erhebenden Laborparameters bislang in kein prognostisches Modell eine signifikante Prognoseverbesserung erzielen [68]. Für die präoperative Hämoglobinkonzentration und absolute Leukozytenzahl konnte in unserer Kohorte kein signifikanter prognostischer Wert zugeschrieben werden.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Moch H. *Pathologie*. Urban & Fisher, 2008.
- [2] Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. *The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol 2011; 10;60(4):615-621.
- [3] Curado MP, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC, 2007.
- [4] Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. *The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe*. BJU Int., Apr 2008; 101(8):949-58.
- [5] Chow WH, Dong LM, Devesa SS. *Epidemiology and risk factors for kidney cancer*. Nat Rev Urol 2010; 7:245-257.
- [6] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin 2014; 64:9–29.
- [7] Ljungberg B, et al. *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. European Association of Urology, 2013.
- [8] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Stand: Dez. 2013. URL: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/> (12.05.2014).
- [9] Statistik Austria. Statistik – Krebserkrankungen - Niere. Stand: 31.10.2013. URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html (12.05.2014).
- [10] Häggström C, Rapp K, Stocks T, et al. *Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma*. PLoS One. 2013; 8(2):e57475.
- [11] Weikert S, Ljungberg B. *Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention*. World J Urol 2010; 28: 247–252.
- [12] Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. Int J Cancer 2005;114:101–108.
- [13] Kroeger N, Klatter T, Birkhäuser FD, et al. *Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival*. Cancer 2012;118(7):1795-802.
- [14] Sharifi N, Farrar WL. *Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation?* Med Hypotheses. 2006;66:732–735.
- [15] Drabkin HA, Gemmill RM. *Obesity, Cholesterol, and Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)*. Adv Cancer Res. 2010;107:39-56.

- [16] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet. 2008;371:569–578.
- [17] Hakimi AA, Furberg H, Zabor EC, et al. *An Epidemiologic and Genomic Investigation Into the Obesity Paradox in Renal Cell Carcinoma*. J Natl Cancer Inst. 2013 Dec 18;105(24):1862-70.
- [18] Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Jr, et al. *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. N Engl J Med. 2000;343:1305–1311.
- [19] Choi MY, Jee SH, Sull JW, et al. *The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men*. Kidney Int.2005;67:647–652.
- [20] Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, et al. *Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway*. Br J Cancer.2007;97:112–114.
- [21] Steffens J, Bock R, Braedel HU, et al. *Renin-producing renal cell carcinomas – clinical and experimental investigations on a special form of renal hypertension*. Urol Res. 1992;20:111–115.
- [22] Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, et al. *Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment*. Clin Cancer Res. 2009;15:6250–6257.
- [23] Richard S, Lidereau R, Giraud S. *The growing family of hereditary renal cell carcinoma*. Nephrol. Dial. Transplant. 2004;19(12): 2954-2958.
- [24] Pavlovich CP, Schmidt LS. *Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma*. Nature Rev Cancer 2004; 4: 381–393.
- [25] Zbar B, Klausner R, Linehan WM. *Studying cancer families to identify kidney cancer genes*. Annu Rev Med 2003; 54: 217–233.
- [26] Kaelin WG. *von Hippel-Lindau disease*. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2007;2:145–173.
- [27] Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln 2012.
- [28] Jayson M, Sanders H. *Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma*. Urology 1998 Feb;51(2):203-5.
- [29] Escudier B, Kataja V. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol (2010) 21 (suppl 5): v137-v139.
- [30] Israel GM, Bosniak MA. *How I do it: evaluating renal masses*. Radiology 2005 Aug;236(2):441-50.
- [31] Israel GM, Bosniak MA. *Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them*. Radiographics 2008 Sep-Oct;28(5):1325-38.
- [32] Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. *Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms*. Clin Radiol 2009 May;64(5):517-22.

- [33] Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, et al. *MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma*. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Dec; 195(6):W421-7.
- [34] Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. *Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques?* *Radiology* 2012 Nov;265(2):468-77.
- [35] Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie*. Georg Thieme Verlag KG, 2011.
- [36] Gautam G, Zorn KC. *The current role of renal biopsy in the management of localized renal tumors*. *Indian J Urol*. 2009 Oct-Dec; 25(4): 494–498.
- [37] Algaba F, Akaza H, López-Beltrán A, et al. *Current pathology keys of renal cell carcinoma*. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):634-43.
- [38] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. World Health Organization classification of tumors. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- [39] Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. *Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies*. *Oncologist*. 2012;17(1):46-54.
- [40] de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. *Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases*. *Am J Surg Pathol*. 2001 Mar; 25(3):275-84.
- [41] Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. *Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome*. *Am J Surg Pathol*. 2004 Apr; 28(4):435-41.
- [42] Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Wiley-Blackwell, New York, 2009.
- [43] Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, et al. *Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases*. *Urol Int*. 2001;67(2):130-4.
- [44] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. Oct 1982;6(7):655-63.
- [45] Cancer.org – Survival rates for kidney cancer. Stand: 24.02.2014. URL: <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates> (25.08.2014).
- [46] Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. *Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage*. *J Urol*. 2012;188:391–7.
- [47] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol* 1999;17:2530–40.

- [48] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
- [49] Sun M, Shariat SF, Cheng C, et al. *Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review*. *Eur Urol* (2011) 60(4):644–6110.1016.
- [50] Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. *Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol*. 2005;23:832-841.
- [51] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. *Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials*. *Cancer*. 2003;97:1663.
- [52] Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. *External validation of the Leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma at a single European center applying routine pathology*. *J Urol*. 2011;186(5):1773–1777.
- [53] Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. *Prognostic value of the Leibovich prognosis score supplemented by vascular invasion for clear cell renal cell carcinoma*. *J Urol*. 2012;187: 834–839.
- [54] Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2012; 23: vii65–vii71.
- [55] MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. *Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer*. *Eur Urol* 2012;61(5):972-793.
- [56] Best SL, Park SK, Yaacoub RF, et al. *Long-term outcomes of renal tumor radio frequency ablation stratified by tumor diameter: size matters*. *J Urol* 2012;187(4):1183-1189.
- [57] Mason RJ, Abdolell M, Trottier G, et al. *Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance*. *Eur Urol*. 2011;59:863–7.
- [58] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. *The Lancet*. 2007;370(9605):2103–2111.
- [59] Motzer R, Hutson TE, Tomczak P, et al. *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124.
- [60] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061–1068.
- [61] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-2281.

- [62] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet. 2008;372(9637):449–456.
- [63] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial*. Lancet 2011;378(9807):1931-1939.
- [64] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. N Engl J Med 2007;356(2):125-134.
- [65] Lipton A, Zheng M, Seaman J. *Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma*. Cancer 2003;98(5):962-969.
- [66] Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. *Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel*. Ann Oncol 2008;19(3):420-432.
- [67] Cho DS, Kim SJ, Lee SH, et al. *Prognostic significance of preoperative C-reactive protein elevation and thrombocytosis in patients with non-metastatic renal cell carcinoma*. Korean J Urol.2011;52:104–109.
- [68] Brookman-May S, May M, Ficarra V, et al. *Does preoperative platelet count and thrombocytosis play a prognostic role in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma? Results of a comprehensive retrospective series*. World Journal of Urology. 2013;31(5):1309–1316.
- [69] Karakiewicz PI, Trinh QD, Lam JS, et al. *Platelet count and preoperative haemoglobin do not significantly increase the performance of established predictors of renal cell carcinoma-specific mortality*. Eur Urol. 2007;52:1428–1436.
- [70] Helley D, Banu E, Bouziane A, et al. *Platelet microparticles: a potential predictive factor of survival in hormone-refractory prostate cancer patients treated with docetaxel-based chemotherapy*. Eur Urol. 2009;56:479–484.