

**Diplomarbeit**

**Prognostische Relevanz der absoluten  
Thrombozytenzahl und des mittleren  
Thrombozytenvolumens beim lokalisierten  
Nierenzellkarzinom nach kurativer Resektion**

eingereicht von

**Simon Jaberg**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Onkologie**

**Universitätsklinik für Urologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Martin Pichler**

**Dr. Maximilian Seles**

Graz 25.06.2018

*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 25.06.2018*

*Simon Jaberg eh*

## Danksagungen

Ich danke meinen Betreuern Dr. Martin Pichler und Dr. Maximilian Seles für ihre Unterstützung bei meinen Fragen und Unklarheiten mit dieser Arbeit.

Ich möchte auch meinen Freunden und Freundinnen für die gemeinsame Zeit danken. Geteiltes Leid ist bekanntlich halbes Leid, geteilte Freude doppelte Freude. Und geteilte Prüfungsantworten der Retter in der Not.

Ich möchte mich auch bei meiner Freundin Lisa bedanken, dass sie die Geduld hatte, meine Launen und mein schlechtes Zeitmanagement zu ertragen, und sie mich auch durch alle Tiefs immer unterstützt hat.

Abschließend danke ich meinen Eltern sowie meinem Bruder und seiner Frau dafür, dass es bei Ihnen nicht immer nur um mein Studium ging, sodass ich daheim auch wirklich mal Ruhe haben konnte. Und wenn es doch mal um mein Studium ging, danke ich ihnen für ihre Unterstützung und den Glauben an meinen Weg.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das Nierenzellkarzinom (NZK) ist der häufigste bösartige Tumor der Niere. Zahlreiche präoperative Scores zur Einschätzung der Prognose wurden bereits etabliert, bisher basieren diese auf anatomischen, histologischen und klinischen Grundlagen. Dass Thrombozyten beim Tumorwachstum und der Metastasierung eine große Rolle spielen wurde bereits mehrfach bewiesen. In dieser Studie wurde das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV) als möglicher Prognosefaktor beim kurativ resezierten, nicht metastasierten Nierenzellkarzinom untersucht.

**Material und Methoden:** In dieser Studie wurden die Daten von 652 Patienten/innen, die sich zwischen Januar 2005 und März 2013 einer kurativen Resektion bei nicht metastasiertem NZK unterzogen, untersucht. Die untersuchten Endpunkte waren das Auftreten von Rezidiven, der Tod durch das NZK oder der Tod durch eine andere Ursache

**Ergebnisse:** Die untersuchte Einflussgröße war das MPV. Es wurde ein Grenzwert bei der zehnten Perzentile eingefügt, was einem Wert von 9,5 Femtoliter (fl) entspricht. Die Funktionen zur Analyse der Zeit bis zum Eintreten des Endpunktes wurden mit der Gray-Methode untersucht. Es zeigte sich, dass die kumulative Inzidenz des Rezidivs bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes bei der zehnten Perzentile (9,5fl) signifikant höher war als bei Patienten/innen mit einem MPV oberhalb des Grenzwertes. Auch die kumulative Inzidenz des Todes durch NZK war bei Patienten/innen unter dem Grenzwert höher. Generell zeigte sich, dass viele Faktoren, die sich negativ auf die Prognose auswirken, wie größere Tumore, höherer Fuhrman-Grad, sarkomatoide Eigenschaften, Tumornekrosen und Vaskularisierungen, bei MPV unterhalb des Grenzwertes öfter vorkommen.

**Schlussfolgerung:** Insgesamt kann das MPV als Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben nach einer kurativen Resektion eines nicht metastasierten NZK angesehen werden.

## Abstract

**Introduction:** Renal Cell Carcinoma (RCC) is the tumor with highest incidence rate in kidney malignancies. Numerous prognostic scores have been established mostly resulting from anatomical, histological and clinical factors.

It has been proven that blood platelets play a decisive role in growth and metastatic spread of tumors. In this study the prognostic value of mean platelet volume (MPV) was evaluated in curatively resected non-metastatic RCC.

**Material and methods:** In this study the data of 652 patients who underwent curative resection of non-metastatic RCC between January 2005 und March 2013 were evaluated. Endpoints were recurrence of RCC, death due to RCC and death due to other reasons.

**Results:** The evaluated influential variable was the mean platelet volume (MPV). A cut-off was inserted at the 10<sup>th</sup> percentile. Time to event functions were assessed by the Gray-method. Cumulative incidence of recurrence was significantly higher for patients whose MPV was below the cut-off. So was cumulative incidence of death due to RCC. Qualities that have a negative prognostic influence such as higher tumor size, higher Fuhrman-grade, sarcomatoid components, tumor necrosis and vascular invasion were associated with a MPV below the cut-off value.

**Conclusion:** The mean platelet volume can be considered as a prognostic factor for recurrence free survival after curative resection in non-metastatic RCC.

# Inhaltsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Danksagungen .....  | ii  |
| Zusammenfassung .....   | iii |
| Abstract.....   | iv  |
| Inhaltsverzeichnis .....  | v   |
| Abbildungsverzeichnis .....   | ix  |
| Tabellenverzeichnis .....   | x   |
| 1 Einleitung .....  | 1   |
| 1.1 Definition und Epidemiologie .....  | 1   |
| 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....   | 2   |
| 1.2.1 Einflussbare Faktoren .....   | 2   |
| 1.2.2 Genetische Risikofaktoren.....  | 3   |
| 1.3 Klassifikation .....  | 4   |
| 1.3.1 Das klarzellige NZK.....  | 4   |
| 1.3.2 Das papilläre NZK.....  | 5   |
| 1.3.3 Das chromophobe NZK.....  | 5   |
| 1.3.4 Sammelrohrkarzinom oder Ductus-Bellini-Karzinom .....                                 | 5   |
| 1.3.5 Medullärzelliges NZK.....   | 6   |
| 1.3.6 Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom .....                                | 6   |
| 1.3.7 NZK mit Xp11.2 Translokation /TFE3 Genfusion.....                                     | 6   |
| 1.4 Diagnostik.....   | 9   |
| 1.4.1 Symptome und Labordiagnostik.....   | 9   |
| 1.4.2 Bildgebende Verfahren.....  | 10  |
| 1.4.3 Bosniak-Klassifikation .....  | 10  |
| 1.4.4 Biopsie .....   | 11  |
| 1.5 Metastasierung.....   | 11  |
| 1.5.1 Spaltung der ezM und BM .....   | 12  |
| 1.5.2 Knochenmetastasierung.....  | 13  |
| 1.5.3 Epithelial-mesenchymale Transformation (EMT).....                                     | 13  |
| 1.6 Staging.....  | 14  |
| 1.7 Prognose.....   | 15  |
| 1.7.1 Thrombozyten.....   | 17  |
| 1.7.2 Präoperative Prognosemodelle .....  | 21  |
| 1.7.3 Postoperative Prognosemodelle.....  | 21  |
| 1.7.4 Prognosemodelle im metastasierten Stadium vor systemischer Therapie.....              | 24  |
| 1.7.5 Molekulare Prognosefaktoren .....   | 25  |
| 1.8 Management.....   | 26  |
| 1.8.1 Nicht metastasiertes NZK.....   | 26  |
| 1.8.2 Metastasiertes NZK .....  | 36  |
| 2 Material und Methoden .....   | 44  |
| 2.1 Studienkohorte .....  | 44  |
| 2.2 Statistische Analyse .....  | 44  |
| 3 Ergebnisse.....   | 49  |
| 3.1 Deskriptive Statistik.....  | 49  |
| 3.2 Einfluss des MPV auf die kumulative Inzidenz des Rezidivs .....                         | 51  |
| 3.3 Einfluss des MPV auf das Risiko des Todes durch NZK und durch eine andere Ursache ..... | 52  |
| 4 Diskussion .....  | 55  |
| 5 Literaturverzeichnis .....  | 59  |

## **Glossar und Abkürzungen**

NZK: Nierenzellkarzinom

vHL: von Hippel-Lindau

HIF: Hypoxie induzierter Faktor

VEGF: Vascular endothelial growth factor

PDGF  $\beta$ : Platelet derived growth factor  $\beta$

TGF  $\alpha$ : Transforming growth factor  $\alpha$

HPRCC: Hereditary papillary Renal Cell Carcinoma

HGF: Hepatocyte growth factor

HLRCC: Hereditary leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma

BHD: Bird-Hogg-Dubé Syndrom

AMPK: Adenosin Monophosphat aktivierte Proteinkinase

mTOR: mammalian Target of Rapamycine

BAP1: BRCA associated protein 1

BRCA: Breast cancer gene

PBRM1: polybromo 1

SED1: X-Linked Spondyloepiphyseal Dysplasia Tarda

PTEN: Phosphatase and Tensin homolog

TSC: Tuberous sclerosis

pNZK: papilläres Nierenzellkarzinom

cNZK: chromophobes Nierenzellkarzinom

ASPL- TFE3: Alveolar soft part locus transcription factor E3

PRCC- TFE3: papillary Renal Cell Carcinoma TFE3

ISUP: International Society of Urological Pathology

e GFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

AP: Alkalische Phosphatase

LDH: Laktatdehydrogenase

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computer-Tomographie

MR: Magnet-Resonanz-Tomographie

HU: Houndsfield unit

e ZM: extrazelluläre Matrix

BM: Basalmembran  
MMP: Matrix-Metalloproteasen  
RT- PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction  
PTHrP: Parathyroid Hormone related Peptide  
RAN $\kappa$ : Receptor Activator of nuclear  $\kappa$ -B  
RAN $\kappa$ L: Receptor Activator of nuclear  $\kappa$ -B Ligand  
m RNA: messenger Ribonucleic acid  
EMT: epithelial mesenchymale Transformation  
TNM: Tumor, Node, Metastasis  
AJCC: American Joint Comitee on Cancer  
FGS: Fuhrman Grading System  
ADP: Adenosindiphosphat  
sP-selectin: soluble platelet selectin  
HR: hazard ration  
P-Selectin: Platelet Selectin  
NKG2D: Natural Killer group 2D  
NK- Zellen: Natural Killer-Zellen  
MHC I: Major histocompatibility complex I  
NF: nuclear factor  
CCL5: CC-Chemokine-Ligand 5  
E-Selectin: Endothel Selectin  
ICAM1: Intracellular adhesion molecule 1  
UISS: University of California Los Angeles Integrated Staging System  
SSIGN: Stage Size Grade and Necrosis Score  
ECOG- Score: Eastern Cooperative Oncology Group Score  
MSKCC: Memorial Sloam Kettering Cancer Center  
IDC: International Database Consortium  
IKCWG- Modell: International Cancer Working Group Modell  
CCF: Cleveland Clinic Foundation  
Bcl2: B-cell lymphoma 2  
CA9: Carboanhydrase 9  
miR: mikro RNA  
SRM: small renal mass  
NFS: Nierenfunktionsstörung

RN: radikale Nephrektomie  
PN: partielle Nephrektomie  
LPN: laparoskopische partielle Nephrektomie  
RAPN: roboterassistierte partielle Nephrektomie  
eBV: errechneter Blutverlust  
OPN: offene partielle Nephrektomie  
SPECT: single photon emission computed tomography  
EORTC: European Organisation of Research and Treatment for Cancer  
LAN: Lymphadenektomie  
NBT: Nebennierenbeteiligung  
PS: Performance Status  
ZN: zytoreduktive Nephrektomie  
IFN $\alpha$ : Interferon  $\alpha$   
IL2: Interleukin 2  
U/kg: Units pro Kilogramm  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium  
PD1: programmed death 1  
PD1L1/2: programmed death 1 ligand 1/2  
FGF: fibroblast growth factor  
TUMAP: tumor associated peptide  
CTLA4: cytotoxic lymphoassociated antigen 4  
LKH: Landeskrankenhaus  
g/dl: Gramm pro Deziliter  
G/l: Giga pro Liter  
mg/l: Milligramm pro Liter  
fl: Femtoliter  
MPV: mean platelet volume  
SHR: subdistributional hazard  
10.P.: 10. Perzentile  
CI: Konfidenzintervall

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <i>Abbildung 1: Spaltung der BM bei Invasion und Metastasierung (21)</i> .....  | 12 |
| <i>Abbildung 2: Prozess Knochenmetastasierung (21)</i> .....  | 13 |
| <i>Abbildung 3: Vorrassichtliche neue Fälle und Todesfälle der zehn häufigsten und tödlichsten Tumore in den USA 2017 (23)</i> .....  | 16 |
| <i>Abbildung 4: Staging Systeme für Ausdehnung von Venenthromben. Zu beachten ist, dass im TNM System ein Thrombus in der renalen Vene mittlerweile als T3a eingestuft wird (66).</i> ..... | 33 |
| <i>Abbildung 5: Algorithmus zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten NZK (24)</i> .....  | 39 |
| <i>Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur kumulativen Inzidenz des Rezidivs im Vergleich der Patienten/innen oberhalb und unterhalb des Grenzwertes der zehnten Perzentile</i> .....           | 50 |
| <i>Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Häufigkeit des Todes durch NZK oberhalb und unterhalb des Grenzwertes der zehnten Perzentile</i> .....   | 52 |
| <i>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Häufigkeit des Todes durch eine andere Ursache oberhalb und unterhalb des Grenzwertes der zehnten Perzentile</i> .....                               | 52 |

## Tabellenverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Tabelle 1: Häufige Nierenzellkarzinome mit makroskopischer Erscheinung, mikroskopischer Erscheinung, bekannten assoziierten Gendefekten (19) .....</i>  | <i>7</i>  |
| <i>Tabelle 2: Subtypen des NZK mit Inzidenz, Ursprungsort, Patientenalter, Signaldichte und Darstellung in bildgebenden Verfahren, biologischem Verhalten, Gefäßdarstellung in bildgebenden Verfahren und Prädispositionen (20) .....</i>  | <i>8</i>  |
| <i>Tabelle 3: Symptome und paraneoplastische Syndrome bei NZK (4) .....</i>  | <i>9</i>  |
| <i>Tabelle 4: Bosniak-Klassifikation zystischer Läsionen (3) .....</i>   | <i>11</i> |
| <i>Tabelle 5: TNM-System für das NZK (3) .....</i>   | <i>14</i> |
| <i>Tabelle 6: Postoperative Überlebensraten der drei häufigsten Subtypen des NZK (24) ....</i>   | <i>16</i> |
| <i>Tabelle 7: UISS-Modell zur Einteilung in Risikogruppen (8) .....</i>  | <i>21</i> |
| <i>Tabelle 8: SSIGN-score (8) .....</i>  | <i>22</i> |
| <i>Tabelle 9: Einflussfaktoren nach Leibovich auf das postoperative, metastasenfremie Überleben (35).....</i>  | <i>23</i> |
| <i>Tabelle 10: Phase-III-Studien zu zugelassenen Substanzen der gezielten Therapie des metastasierten NZK (4); Sunitinib vs IFN <math>\alpha</math> (76); Sorafenib vs Placebo (77); Bevacizumab plus IFN vs INF plus placebo (78,79) Bevacizumab plus IFN vs IFN alone (80,81); Temsirolimus plus Bevacizumab vs IFN plus Bevacizumab(82); Temsirolimus vs IFN (83); Temsirolimus vs Sorafenib (84); Everolimus vs Placebo (85); Pazopanib vs Placebo (86,87); Pazopanib vs Sunitinib (88,89); Pazopanib vs Placebo (86,87); Axitinib vs Sorafenib (90,91).....</i> | <i>37</i> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK) stellt eine heterogene Gruppe von aus dem Nephron entspringenden Tumoren dar (1).

Es macht etwa 85% der Nierentumore aus, insgesamt sind etwa 3% aller malignen Erkrankungen bei Erwachsenen NZK (2,3). Die Quote Männer zu Frauen beträgt 1,5:1,0, der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (3,4).

Die Inzidenz zeigte in den letzten Jahrzehnten einen kontinuierlichen Anstieg um etwa 2% (3) bis zu 4% (5). Am höchsten sind die Inzidenzraten in den westlichen Industriestaaten (3,6), am niedrigsten in Afrika, wo sie im Jahr 2012 bei 1/100.000 lag (7), Indien und China (2).

2012 gab es weltweit 337.860 neue Fälle des NZK (6). In der EU wurde im selben Jahr bei etwa 84.400 Patienten/innen ein NZK diagnostiziert (3), die Rate lag bei 16/100.000 (7). In den zur WHO Europe Region gezählten Gebieten waren es 2012 121.629 Diagnosen (6).

Im Jahr 2013 wurden weltweit etwa 350.000 neue NZK diagnostiziert (4).

Der am häufigsten diagnostizierte Subtyp ist das klarzellige NZK, mit einer Prävalenz von 75-80% aller Nierentumoren, gefolgt vom papillären mit 10-15% und chromophoben NZK mit 5% (5). Weitere seltene Entitäten sind das Sammelrohrkarzinom, auch Ductus-Bellini-Karzinom genannt, das medullärzellige, das muzinös tubuläre und spindelzellige NZK.

10% der Patienten/innen werden mit der Symptomtrias aus Makrohämaturie, abdominellen Flankenschmerz und palpablem Tumor vorstellig (2,5). Über 50% werden zufällig entdeckt, was mit dem vermehrten Einsatz von nicht invasiven Bildgebungstechniken wie Sonographie und Computertomographie erklärt wird (8). Der Einsatz dieser Techniken trägt dazu bei, dass mehr Karzinome in einem früheren Stadium und bei geringerer Größe diagnostiziert werden (9). Nichtsdestotrotz haben sich in 20-30% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen gebildet (2).

Die Mortalitätsrate ist, nach Jahrzehnten des Anstiegs, rückläufig (8). In Europa hatte die Mortalität in den Jahren 1990-1994 mit 4,8 pro 100.000 ihren Höhepunkt und ging dann um 13% auf 4,1 pro 100.000 in den Jahren 2000-2004 zurück. In den USA lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 50% in den Jahren 1975-1977 und stieg auf 73% in den Jahren 2003-2009 (4). Dies wird mit der gestiegenen Rate zufällig entdeckter Tumore in Zusammenhang gebracht, die wie oben erwähnt, noch in einem niedrigeren Stadium und damit einer kurativen Therapie eher zugänglich sind (8).

Dies gilt allerdings nur für auf die Niere begrenzte Tumore. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei infiltrierten regionalen Lymphknoten liegt bei 65% und bei metastasierten Tumoren bei 12% (7). Mehr als 20% der Patienten/innen, die sich einer Nephrektomie unterziehen, entwickeln im Laufe des follow ups Metastasen, für die eine sehr schlechte Prognose vorliegt (2).

## **1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

### **1.2.1 Beeinflussbare Faktoren**

Zu den bekannten Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms zählen vor allem Zigarettenrauchen, Adipositas, Hypertonus und erworbene zystische Nierendegeneration (7).

Die Risikoerhöhung für Raucher liegt im Vergleich zu Nichtrauchern bei 54%, bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen bei 22% (10). Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt, dass sich das Risiko mit dem steigenden Tabakkonsum deutlich erhöht (11).

Der Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad und dem Risiko zeigt sich auch bei Adipositas. Pro  $5\text{kg/m}^2$  Zunahme des BMI erhöht sich das Risiko bei Männern um 24%, bei Frauen um 34% (9,10). Bei einem BMI über  $35\text{kg/m}^2$ , also extremem Übergewicht, wurde in den USA eine Steigerung des Risikos um 71% gegenüber Normalgewichtigen gemessen (7).

Für den Hypertonus als Risikofaktor spielt nicht nur die gemessene Höhe, sondern auch die Dauer eine Rolle. Eine schwedische Kohortenstudie bewies, dass das Risiko mit dem Anstieg des Blutdrucks stieg und mit der Abnahme fiel, was eine protektive Wirkung der Blutdruckeinstellung deutlich machte (9). Auch konnte bereits bewiesen werden, dass der Hypertonus an sich, und nicht die fast zwingend damit verbundene Einnahme antihypertensiver Medikamente den Risikofaktor darstellt (10).

Die erworbene zystische Nierendegeneration entwickelt sich bei Patienten/innen im Endstadium des Nierenversagens und Langzeit-Hämodialyse. Die Inzidenz eines Nierenzellkarzinoms ist bei Patienten/innen mit erworbener zystischer Nierendegeneration um das Drei- bis Sechsfache gegenüber der übrigen Bevölkerung erhöht (11).

Faktoren, deren Zusammenhang mit dem Nierenzellkarzinom nicht widerspruchsfrei geklärt werden konnten, sind Alkoholkonsum, Analgetika, Diabetes mellitus und Ernährung (7).

## 1.2.2 Genetische Risikofaktoren

Eine familiäre Häufung ist in etwa 4% der Fälle feststellbar, bei einer Diagnose eines Nierenzellkarzinoms eines erst- oder zweitgradig Verwandten ist das Risiko zwei- bis vierfach erhöht (10).

Das mit dem dominant vererbten von-Hippel-Lindau-Syndrom (vHL) assoziierte NZK ist die häufigste hereditäre Form. Das durch das vHL-Syndrom verursachte NZK ist von klarzelliger Histologie (10). Das vHL-Syndrom basiert auf einer Keimbahnmutation des gleichnamigen Tumorsuppressorgens mit der Genlokation 3q25-26 (12). Das Produkt des vHL-Gens ist ein Protein, das bei der Ubiquitinierung und proteosomalen Degeneration des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF) eine entscheidende Rolle spielt (13). Unter hypoxischen Bedingungen wird dadurch die Expression des vascular endothelial growth factor (VEGF), des Glukosetransporters-1, des platelet derived growth factor  $\beta$  (PDGF  $\beta$ ), des transforming growth faktor  $\alpha$  (TGF  $\alpha$ ) und des Erythropoetins stimuliert (12,13). All diese Faktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Tumorentstehung und dem Tumorwachstum (12).

Das hereditäre papilläre NZK (HPRCC) ist ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, das vom multifokalen, bilateralen Typ 1 papillären NZK charakterisiert ist. Die Mutation liegt auf dem Genlocus 7q31, dem MET-Gen (14). Das Gen kodiert einen transmembranen Rezeptor, dessen Ligand der Hepatozyten-Wachstums-Faktor (HGF) ist (13). Bei der mutierten Form wird die Tyrosinkinase-Domäne kontinuierlich aktiviert. Dadurch werden diverse zelluläre Prozesse angeregt, die zu vermehrter Proliferation, Transformation und Invasion der mutierten Zellen führen (12).

Das papilläre NZK Typ 2 ist der am häufigsten mit hereditärer Leiomyomatose assoziierte Typ (HLRCC). Das Syndrom der hereditären Leiomyomatose ist außerdem charakterisiert durch die Häufung von kutanen und uterinen Leiomyomen (14). Das HLRCC-Gen wurde auf 1q42.3 q43 lokalisiert und kodiert das Protein Fumarat-Hydratase. Dieses Protein katalysiert die Umwandlung von Fumarat zu Malat im Krebs-Zyklus (12). Durch die Fehlfunktion akkumuliert HIF intrazellulär, was dieselben Mechanismen zur Folge hat wie beim vHL-Syndrom (13).

Das Birt-Hogg-Dubé-(BHD) Syndrom ist ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, das sich durch die Bildung von Fibrofollikulomen, Lungenzysten, Spontanpneumothoraces und NZK auszeichnet (14). Die häufigsten histologischen Typen beim BHD sind das chromophobe NZK, die onkozytischen Hybridformen und die Onkozytome (15). Das zu Grunde liegende Gen ist auf 17p12q11.2 lokalisiert und kodiert das Protein Folliculin (14).

Dieses Protein ist in der Regulation der Adenosin-Monophosphat aktivierten Proteinkinase (AMPK) und mammalian Target of Rapamycine (mTOR) Signalwege involviert (12).

Es gibt noch weitere hereditäre Syndrome, die das Risiko für NZK erhöhen. Diese umfassen z. B. die somatische Mutation des BRCA associated protein 1 (BAP1), welches mit einem höheren Tumor-Grad und einer schlechteren Überlebensprognose verglichen mit dem polybromo 1 (PBRM1) assoziiert ist.

Die Translokation des Chromosoms 3 zieht einen Verlust des neu organisierten Chromosoms nach sich. vHL, BAP1, PBRM1, SEDT2 sind Gene, die zur Entstehung eines NZK beitragen. Sie sind alle auf dem Chromosom 3 lokalisiert, weshalb eine Mutation dieses Chromosoms zu einem erhöhten Risiko führt.

Das klarzellige NZK hat bei PTEN Hamartom Tumor-Syndrom (Cowden-Syndrom) Patienten/innen eine Inzidenz von 30,6%.

Die Mutation der Gene SDH-B/-C/-D hat eine Störung des Fumarat-Dehydrogenase-Komplexes zur Folge. Dieser wandelt im Zuge des Krebs-Zyklus Fumarat zu Succinat um und spielt eine Rolle im Komplex II der mitochondrialen Atmungskette.

Die tuberöse Hirnsklerose kann die Mutationen von tuberous sclerosis (TSC1), das für Hamartin kodiert, oder TSC2, das für Tuberin kodiert, zeigen. Beide inhibieren Signalwege, die dem mTOR- Signalweg folgen. Ein Fehlen führt zur Aufregulation des HIF-Signalwegs (14).

## **1.3 Klassifikation**

### **1.3.1 Das klarzellige NZK**

Das klarzellige NZK ist ein maligner Tumor, der vom renalen Kortex ausgeht. Die lokale Verteilung fällt zu gleichen Teilen auf beide Nieren und ist nicht auf einen speziellen Teil beschränkt. Allerdings beschränkt sich bilaterales und/oder multifokales Auftreten auf fünf Prozent der Fälle. Der Tumor ist durch eine Pseudokapsel vom restlichen Nierengewebe abgegrenzt, weshalb eine Infiltration selten ist. Eine Invasion in das perirenale oder Sinus-Fett und/oder in die Nierenvene zeigt sich jedoch in 45%. Die Schnittfläche ist goldgelb, was am hohen Lipidanteil der Zellen liegt. Cholesterin, Neutralfette und Phospholipide sind ebenfalls reichlich vorhanden. Weiter fallen Zystenbildung, Nekrosen, Hämorrhagien und Kalzifizierungen auf. Kalzifizierung und Ossifikation kommen in 10-15% der Fälle im nekrotischen Gewebe vor.

Histopathologisch sind Zellen mit lipid- und glykogenreichem Zytoplasma zu erkennen,

welches sich in der histologischen Standardbehandlung auflöst. Daher erscheinen die Zellen klar mit einer deutlich erkennbaren Zellmembran. Die Zellkerne imponieren rund und uniform mit fein granulierten, gleichmäßig verteiltem Chromatin. Nucleoli können je nach Stadium unauffällig, sehr groß oder sehr klein sein (16).

### **1.3.2 Das papilläre NZK**

Beim papillären NZK (pNZK) finden sich Hämorrhagien, Nekrosen und zystische Degenerationen. Bei gut abgegrenzten Tumoren kann man die Anlage einer Pseudokapsel erkennen. Bilaterales und multifokales Auftreten kommt beim pNZK häufiger vor als bei allen anderen parenchymalen Tumoren der Niere. Beim hereditär auftretenden pNZK wurden bis zu 3400 mikroskopische Läsionen pro Niere beschrieben.

Histologisch sind zwei Typen bekannt. Bei Typ 1 sind die Papillen mit einer einfachen Schicht aus Zellen mit wenig Zytoplasma bedeckt, die auf der papillären Basalmembran angeordnet sind. Die Kerne des Typ 2 sind häufig auf einem höheren Fuhrman-Grad. Das Zytoplasma ist eosinophil und die Kerne ordnen sich am Kern der Papille an(16).

### **1.3.3 Das chromophobe NZK**

Makroskopisch ist das chromophobe NZK (cNZK) ein solider, umschriebener Tumor mit leicht gelappter Oberfläche. In unfixierten Präparaten ist die Schnittfläche hellbraun, nach der Fixierung in Formalin hellgrau.

Die Zellen sind polygonal mit leicht netzförmigen Zytoplasma und prominenter Zellmembran. Dazwischen mischen sich kleinere Zellen mit granulärem, eosinophilem Plasma. Die eosinophile Variante besteht aus stark eosinophilen Zellen mit prominenter Membran. Die Kerne sind ungleichmäßig geformt und oft faltig. Außerdem ist die diffuse zytoplasmatische Anfärbbarkeit mit Hale-Eisenfärbung von diagnostischer Bedeutung (16).

### **1.3.4 Sammelrohrkarzinom oder Ductus-Bellini-Karzinom**

Das Sammelrohrkarzinom findet sich üblicherweise im Zentrum der Niere. Bei kleinen Karzinomen kann der Ursprung in der Nierenpyramide festgestellt werden. Typisch sind die grau-weiße Färbung und der unregelmäßige Rand. Nekrotische Areale können vorhanden sein.

Histologisch liegt ein tubuläres bis tubulopapilläres Wachstumsmuster vor mit unterschiedlich zueinander gewinkelten Drüsen, die das Nierenparenchym infiltrieren und mit bindegewebsartigem Stützgewebe umgeben sind.

Üblicherweise zeigen die Zellen einen Fuhrman-Grad drei bis vier. Es zeigt sich ein rautenförmiges Zellmuster, dessen Zytoplasma eosinophil ist (16).

### **1.3.5 Medullärzelliges NZK**

Es handelt sich um undeutlich begrenzte Tumore, die dem Zentrum der Niere entspringen.

Große hämorrhagische und nekrotische Areale sind typisch.

Häufig sind Areale niedrig differenzierter, aufgeschichteter Zellen zu sehen. Übliche Eigenschaften sind ein netzförmiges Wachstumsmuster und eine kompakte, adenoid-zystische Morphologie.

Das Zytoplasma ist eosinophil mit klaren Kernen und deutlich sichtbaren Nukleolen (16).

### **1.3.6 Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom**

Es zeigt sich ein klar umschriebener, grauer Tumor mit gleichmäßiger Schnittfläche.

Histologisch liegen dicht gepackte, schmale Tubuli vor, die durch muzinöses Stroma voneinander getrennt sind. Sie können auch eine spindelzellige Anordnung aufweisen.

Die Zellen sind kuboid oder oval (16).

### **1.3.7 NZK mit Xp11.2 Translokation /TFE3 Genfusion**

Sie sind meist bräunlich-gelb und zeigen oft Nekrosen oder Hämorrhagien.

Es zeigt sich eine papilläre Struktur aus klaren Zellen, die stark ineinander verschachtelt sind. Teilweise kommen auch Zellen mit granulär-eosinophilem Zytoplasma vor.

Die Alveolar soft part locus transcription factor E3-(ASPL-TFE3) Karzinome haben große klare bis eosinophile Zytoplasmen mit einer diskreten Zellmembranen und vesiculärem Chromatin. Es liegen zahlreiche Psammom-Körperchen vor, die oft aus hyalinen Zentren entspringen. Die papillary Renal Cell Carcinoma TFE3-(PRCC-TFE3) Karzinome zeigen deutlich weniger reichhaltiges Zytoplasma, weniger Psammom-Körperchen und weniger hyaline Zentren. Dafür zeigt sich eine kompaktere und verschachteltere Architektur (16).

Als, von der Häufigkeit her wichtiger, gutartiger Tumor ist das Onkozytom zu erwähnen.

Die Beschreibungen der häufigen Tumore sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 nochmal zusammengefasst.

Weiterhin ist anzumerken, dass es nach der Vancouver Classification of Renal Cell Neoplasia der International Society of Urological Pathology (ISUP) als auch nach der

WHO Classification of tumors of the kidney noch weitere Entitäten gibt, auf die hier nicht weiter eingegangen wird (16–18).

Tabelle 1: Häufige Nierenzellkarzinome mit makroskopischer Erscheinung, mikroskopischer Erscheinung, bekannten assoziierten Gendefekten (19)

| Tumor type      | Subtype              | Gross appearance  | Microscopic appearance  | Known somatic alterations                    | Cytogenetic alterations   |
|-----------------|----------------------|---|---|--|---|
| Clear cell      | -                    | Yellow, well circumscribed, and can possess distinct areas of hemorrhage and necrosis   | Abundant clear cytoplasm due to deposition of lipid and glycogen  | VHL, PBRM1, SETD2, BAP1, JARID1A, mTOR, PI3K | 3p (90%), 14q, 8p, and 9p and gains at 5q and 12q   |
| Papillary       | 1                    | Mixed cystic/solid consistency. Papillary RCC lesions are often reddish-brown and frequently have a well-demarcated pseudocapsule | Papillary or tubulopapillary architecture. Calcifications, necrosis, and foamy macrophage infiltration.                                       | MET  | Gains of 7, 8q, 12q, 16p, 17, 20, and loss of 9p. Papillary type 2 with gains of 8q, loss of 1p and 9p. |
|                 | 2                    |   | Type 1: thin, basophilic papillae with clear cytoplasm<br>Type 2: heterogeneous, thicker papillae and eosinophilic cytoplasm.                 | NRF2, CUL3                                   |   |
| Chromophobe     | Classic Eosinophilic | Large, well-circumscribed, tan-brown tumor with occasional central scar   | Distinct cell borders and a voluminous cytoplasm, nuclear morphology with perinuclear halos, binucleation                                     | TP53   | Loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, and 17   |
| Oncocytoma      | -                    | Mahogany color, well circumscribed, occasional central scar, and rarely with necrosis   | Polygonal cell with abundant eosinophilic cytoplasm and uniform, round nuclei   | Mitochondrial complex I genes                | Loss of 1 p, loss of Y, often normal karyotype  |
| Collecting duct | -                    | Partially cystic, white-gray appearance and often exhibit invasion into the renal sinus   | Tubulopapillary pattern, often with cells taking columnar pattern with hobnail appearance, presence of mucinous material, desmoplastic stroma | Unknown                                      | Losses at 8p, 16p, 1p, 9p, and gains at 13q   |
| Medullary       | -                    | Tan/white, poorly defined capsule, extensive hemorrhage and necrosis  | Poorly differentiated, eosinophilic cells; inflammatory infiltrative cells; sheet-like or reticular pattern common                            | Unknown                                      | Poorly described, but believed normal karyotype   |
| MiT family      | -                    | Yellowish tissue often studded by hemorrhage and necrosis   | Papillary or nested architecture, granular and eosinophilic cells with voluminous, cytoplasm  | -  | Recurrent translocations involving Xp11.2 (TFE3) or 6p21(TFEB)  |

Tabelle 2: Subtypen des NZK mit Inzidenz, Ursprungsort, Patientenalter, Signaldichte und Darstellung in bildgebenden Verfahren, biologischem Verhalten, Gefäßdarstellung in bildgebenden Verfahren und Prädispositionen (20)

| Subtype                           | Inci-<br>dence | Origin, histology  | Patients' age                    | Signal/density pattern                              | Biological behaviour   | Post-contrast hemodynamic pattern     | Associations and predispositions                          |
|-----------------------------------|----------------|--|----------------------------------|---|--|---------------------------------------|---|
| Clear cell                        | 75%            | Proximal nephron, tubular epithelium   | > 50 years                       | Heterogeneous density/signal                        | Aggressive, according to the stage, Furhman grade and sarcomatoid transformation | Hypervascular                         | Von Hippel-Lindau (25–45%), tuberous sclerosis (2%)       |
| Papillary                         | 10%            | Distal nephron, tubular epithelium   | > 50 years                       | Low T2 signal, hypodense                            | Aggressive, according to the stage, Furhman grade and sarcomatoid transformation | Hypovascular                          | Hereditary papillary RCC                                  |
| Chromophobe                       | 5%             | Distal nephron, intercalated cells of the distal tubules                     | > 50 years                       | Hypodense, intermediate signal intensity            | Low mortality (10%)  | Hypovascular                          | Birt-Hogg-Dubé syndrome (in association with oncocytomas) |
| Cystic-solid                      | 1–4%           | Similar to renal clear cell carcinoma, without solid nodules                 | Fourth and fifth decades of life | High T2 signal intensity, fluid density             | Indolent, without metastases   | Septal and solid portions enhancement | Predominance in men                                       |
| Collecting ducts (Bellini)        | 1%             | Collecting tubules   | > 50 years                       | Low T2 signal, heterogeneous                        | Very aggressive, mortality: 70% in two years                                     | Hypovascular                          | Subtle predominance in men                                |
| Medullary                         | 1%             | Distal nephron   | Second and third decades of life | Heterogeneous, infiltrating                         | Extremely aggressive   | Hypovascular                          | Associated with sickle cell disease                       |
| Xp11 translocation                | Rare           | Distal/proximal nephron, may be similar to papillary or clear cell carcinoma | Children (early childhood)       | Hypodense, intermediate T2 signal intensity         | Indolent   | Hypovascular                          | TFE3 gene involved in the tumor genesis                   |
| Mucinous tubular and spindle cell | Rare           | Distal nephron, tubular cells  | Fourth and fifth decades of life | Subtle T2 hypersignal, central scar may be observed | Slow-growing, rare metastases  | Hypovascular                          | Predominance in women                                     |
| Associated with neuroblastoma     | Rare           | Proximal tubular epithelium  | Adolescence (mean 13 years)      | Hypodense, intermediate T2 signal intensity         | Indolent   | Hypovascular                          | Previous history of neuroblastoma                         |
| Non classified                    | 4–6%           | Variable   | Variable                         | Variable  | High mortality   | Variable                              | —   |

## 1.4 Diagnostik

### 1.4.1 Symptome und Labordiagnostik

Über 50% aller NZK werden zufällig entdeckt, wodurch der klassischen Symptomtrias aus Makrohämaturie, palpablem Flankentumor und Schmerz diagnostisch nicht mehr so viel Bedeutung zukommt, da diese nur noch in etwa 30% der Fälle festgestellt wird.

Zahlreiche paraneoplastische Syndrome, wie Hyperkalzämie, unerklärliches Fieber und Erythrozytose sind mit der Produktion von hormon- oder zytokin-ähnlichen aktiven Substanzen zu begründen, die von Tumoren aller Stufen produziert werden (Tabelle 3) (4,8). Weiters ist das Stauffer-Syndrom zu erwähnen, welches sich durch Zeichen einer Cholestase, allerdings ohne Infiltration des Tumors in die Leber, zeigt (Tabelle3) (8).

Tabelle 3: Symptome und paraneoplastische Syndrome bei NZK (4)

|  | Occurrence among patients with symptomatic RCC | Proposed causes   |
|--|--|---|
| <b>Local symptoms</b>  |  |   |
| Acute or chronic flank pain  | Common   | Urinary system obstruction or infiltration, invasion of adjacent organs, retroperitoneal space-occupying mass   |
| Gross haematuria   | Less frequent                                  | Urinary system infiltration   |
| Palpable abdominal mass  | Less frequent                                  | Retroperitoneal space-occupying mass  |
| Varicocele   | Rare   | Increased venous pressure due to space-occupying mass or venous thrombus  |
| <b>Paraneoplastic disorders</b>  |  |   |
| Hypertension   | Common   | Increased production of renin directly by tumour; compression or encasement of the renal artery or its branches causing renal artery stenosis; or arteriovenous fistula within the tumour, polycythaemia, hypercalcaemia, ureteral obstruction, and increased intracranial pressure associated with cerebral metastases |
| Anaemia  | Common   | Bleeding, abnormal production of prostaglandins, cytokines, and inflammatory mediators  |
| Cachexia, weight loss  | Common   | Abnormal production of prostaglandins, cytokines, and inflammatory mediators  |
| Pyrexia  | Less frequent                                  | Abnormal production of prostaglandins, cytokines, and inflammatory mediators  |
| Raised hepatic enzyme concentrations in absence of liver metastases (Stauffer's syndrome)  | Less frequent                                  | Non-specific hepatitis associated with a prominent lymphocytic infiltrate, raised concentrations of interleukin-6 in serum  |
| Hypercalcaemia   | Less frequent                                  | Osteolytic metastatic involvement of bone, production of parathyroid-hormone-like peptides, tumour-derived 1,25-dihydroxycholecalciferol, and prostaglandins  |
| Polycythaemia  | Rare   | Increased production of erythropoietin directly by the tumour or by the adjacent parenchyma in response to hypoxia induced by tumour growth   |
| Hypoglycaemia, neuromyopathy, amyloidosis, vascular thrombosis, Cushing's syndrome, protein enteropathy, galactorrhoea, gynaecomastia, decreased libido, hirsutism, amenorrhoea, chills, necrotising myopathy, immune thrombocytopenic purpura | Anecdotal                                      | Abnormal production of 1,25-dihydroxycholecalciferol, renin, erythropoietin, prostaglandins, parathyroid-hormone-like peptides, lupus-type anticoagulant, human chorionic gonadotropin, insulin, various cytokines or inflammatory mediators  |

Wichtige Laborparameter, die es bei Verdacht auf NZK zu untersuchen gilt, sind das Serumcreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), ein komplettes Blutbild, die

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die alkalische Phosphatase (AP), die Laktatdehydrogenase (LDH), das C-reaktive Protein (CRP), das korrigierte Serumkalzium und die Gerinnungswerte (3,8).

### **1.4.2 Bildgebende Verfahren**

Meist werden NZK zufällig entdeckt, wenn wegen anderer Erkrankungen ein Ultraschall oder ein CT erstellt wird.

Wichtig bei der Unterscheidung der verschiedenen malignen Läsionen ist die Kontrastverstärkung in Ultraschall, CT oder MR, was meist für die genaue Diagnose ausreichend ist. Bei einem CT werden die Hounsfield units (HU) vor und nach der Applikation des Kontrastmittels verglichen, ab 15 HU Unterschied spricht man von einer Kontrastverstärkung.

Ein Abdomen-CT ist vor allem geeignet, um Informationen über Funktion, Morphologie, primäre Tumorausdehnung, Ausdehnung in die Vene, vergrößerte regionale Lymphknoten, den Zustand der Nebenniere und anderer solider Organe zu erlangen.

Falls die Ergebnisse des CT unklar sind, oder eine Allergie gegen das Kontrastmittel besteht, kann ein MR durchgeführt werden, welches zusätzlich Informationen über Kontrastverstärkung im Nierenparenchym, lokal vorangeschrittene Malignität und die Ausdehnung des Tumorthrombus in der Vena cava inferior liefert (3).

Wenn keine Symptome für eine Metastasierung, wie z. B. Knochenschmerzen oder neurologische Ausfälle, vorliegen ist ein Knochen- oder Schädel-CT nicht indiziert (8).

Im Falle einer Metastasierung muss standardmäßig ein Röntgen des Thorax erstellt werden, welches allerdings dem CT unterlegen ist. Das Thorax-CT ist daher zu empfehlen (3).

### **1.4.3 Bosniak-Klassifikation**

Die Bosniak-Klassifikation dient der Bewertung zystischer Läsionen im CT und der Bestimmung des Malignitätsgrades. Die Läsionen werden in fünf, in Tabelle 4 dargestellte, Kategorien eingeteilt (3).

Tabelle 4: Bosniak-Klassifikation zystischer Läsionen (3)

| Bosniak category | Features   | Work-up  |
|------------------|--|--|
| I                | Simple benign cyst with a hairline-thin wall without septa, calcification, or solid components. Same density as water and does not enhance with contrast medium.   | Benign   |
| II               | Benign cyst that may contain a few hairline-thin septa. Fine calcification may be present in the wall or septa. Uniformly high-attenuation lesions < 3 cm in size, with sharp margins without enhancement.   | Benign   |
| IIF              | These may contain more hairline-thin septa. Minimal enhancement of a hairline-thin septum or wall. Minimal thickening of the septa or wall. The cyst may contain calcification, which may be nodular and thick, with no contrast enhancement. No enhancing soft-tissue elements. This category also includes totally intrarenal, non-enhancing, high attenuation renal lesions $\geq 3$ cm. Generally well-margined. | Follow-up. Some are malignant.   |
| III              | These are indeterminate cystic masses with thickened irregular walls or septa with enhancement.  | Surgery or active surveillance – see Chapter 7. Over 50% are malignant |
| IV               | Clearly malignant containing enhancing soft-tissue components.   | Surgery. Most are malignant.   |

#### 1.4.4 Biopsie

Eine Tumorbiopsie empfiehlt sich für Patienten/innen mit kleinen Läsionen, die für eine aktive Überwachung in Frage kommen, für die Bestimmung der Histologie vor einem ablativen Eingriff oder um die am besten geeignete gezielte Therapie für Patienten/innen mit metastasiertem NZK festzustellen.

Die Biopsie kann entweder mit einer Kernbiopsie oder einer Feinnadelaspiration durchgeführt werden. Kernbiopsien sind für die Charakterisierung einer soliden Läsion zu bevorzugen. Bei einem zweigleisigen Bewertungssystem des Tumor-Gradings (hochgradig und niedrig-gradig) liegt die Genauigkeit der Diagnostik mit Biopsien bei 87% (3). Wenn eine Biopsie nicht aussagekräftig ist, und auch die bildgebenden Verfahren keine brauchbaren Informationen liefern, ist eine weitere Biopsie oder chirurgische Exploration in Betracht zu ziehen (3).

Komplikationen wie Blutung, Infektion und arteriovenöse Fistelbildung, treten in 0,3%-5,3% der Fälle auf (4). Schwere Blutungen sind sehr selten (0,0%- 1,4%) und meist selbstlimitierend (3).

#### 1.5 Metastasierung

In 20-30% der Fälle werden zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen festgestellt. Bei etwa 20% der Patienten/innen, die sich einer Nephrektomie unterziehen, bilden sich im Laufe der Nachsorge noch Metastasen aus (2). Diese bilden sich auf hämatogenem Wege, die

Hauptlokalisationen sind die Lunge, die Knochen und das Gehirn. Die Nebennieren, die kontralaterale Niere und die Leber können ebenfalls betroffen sein (4).

### 1.5.1 Spaltung der ezM und BM

Von zentraler Bedeutung für invasives Wachstum und die Metastasierung ist das Durchbrechen der Basalmembran (BM) und die Invasion in die extrazelluläre Matrix (ezM) (Abbildung 1).

Die wichtigsten Bestandteile der BM und ezM sind Kollagene, Proteoglykane, Laminine, Fibronektine und Vitronektine. Diese können von der Familie der Matrix-Metalloproteasen (MMP), zinkabhängigen Endopeptidasen, gespalten werden. In NZK konnte die verstärkte Bildung mancher dieser MMP nachgewiesen werden. Ein widerspruchsfreier Zusammenhang zwischen der Expression und dem Subtyp, dem Grading, dem Staging und der Prognose konnte allerdings nicht gezeigt werden. Heparan-Sulfat-Proteoglykane stellen den wichtigsten Bestandteil der BM und ezM dar. Sie fungieren aber auch als Rezeptoren für Adhäsionsmoleküle und Wachstumsfaktoren. Ein konkreter Zusammenhang zwischen vermehrter Expression und Aktivität von Heparanase, die zur Spaltung von Heparansulfatketten fähig ist, mit dem Staging und einer schlechten Prognose wurde bereits in einigen metastasierten Karzinomen festgestellt. Bei den NZK wird es vor allem vom klarzelligen exprimiert, dies konnte mittels RT-PCR nachgewiesen werden. Es ist ein unabhängiger Faktor für das krankheitsspezifische Überleben und könnte daher als wichtiges Ziel für zukünftige Therapiestrategien dienen (21).

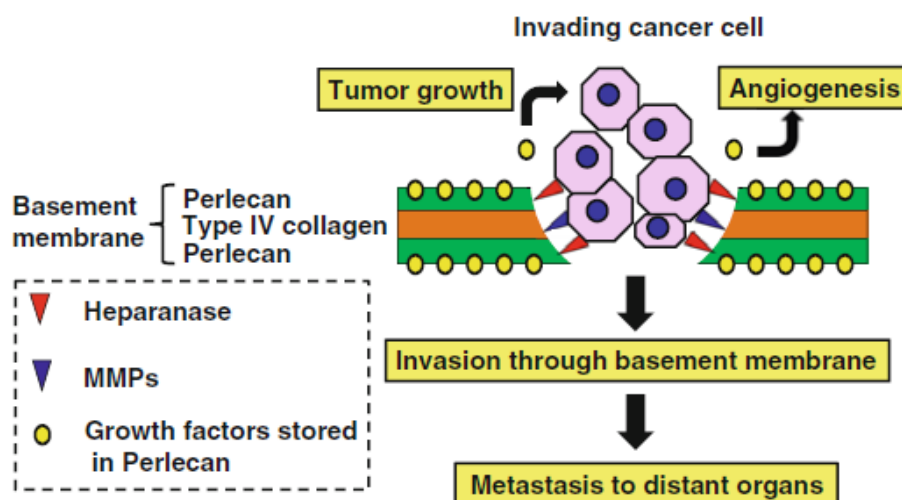


Abbildung 1: Spaltung der BM bei Invasion und Metastasierung (21)

### 1.5.2 Knochenmetastasierung

Knochenmetastasen führen über eine erhöhte Aktivität von Osteoklasten zu Knochenschäden. Die Tumorzellen produzieren dabei parathyroid hormone related peptide (PTHrP), transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) sowie VEGF. Diese Faktoren stimulieren Osteoblasten, was zu einer erhöhten Produktion von receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) führt. Dies fördert die Transformation, die Aktivität und das Überleben von Osteoklasten (Abbildung 2). Außerdem fördert RANKL die Migration von RANK bildenden Tumorzellen. Vor allem beim klarzelligen NZK wurde eine erhöhte Produktion von RANKL und RANK mRNA festgestellt sowohl in Knochenmetastasen als auch in Metastasen in anderen Geweben.

Erhöhte RANKL und RANK Werte sind ein unabhängiger Prognosefaktor für das Wiederauftreten und Metastasierung in den Knochen. Diese gehen mit einer schlechten Prognose einher (21).

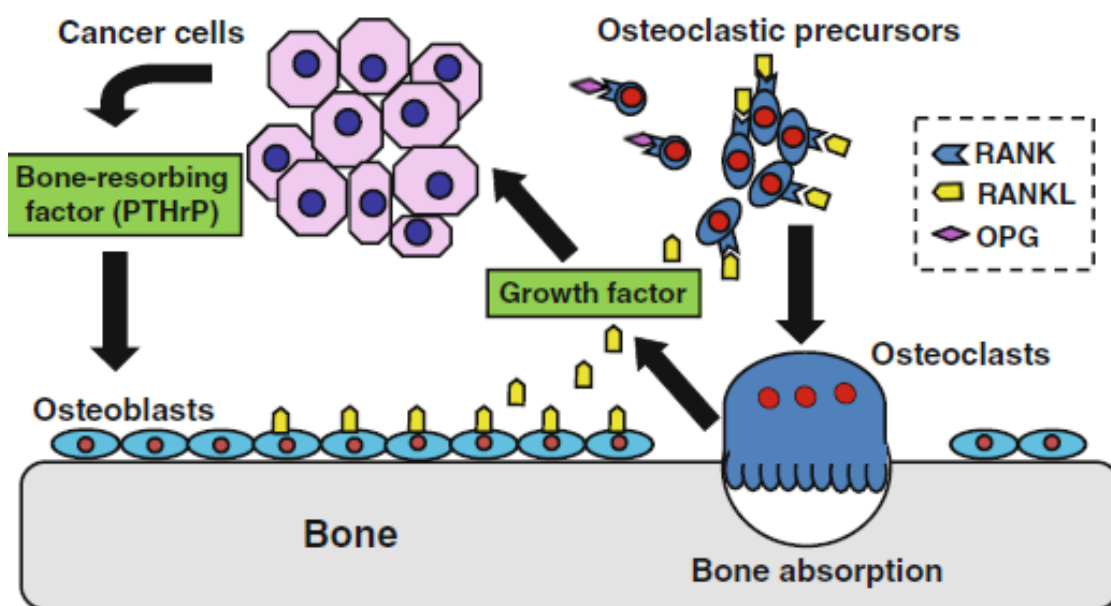


Abbildung 2: Prozess Knochenmetastasierung (21)

### 1.5.3 Epithelial-mesenchymale Transformation (EMT)

Bei diesem Prozess werden epitheliale Zellen in einen migrierenden und invasierenden Zelltyp umgewandelt, was sowohl bei der Embryogenese als auch beim Voranschreiten und der Metastasierung maligner Tumore von Bedeutung ist. Im Fall von NZK kann eine Umwandlung in die sarcomatoide Form als EMT angesehen werden.

Entscheidend für die EMT ist die herabgesetzte Expression des Adhäsionsmoleküls E-Cadherin, was zum großen Teil auf den EMT Regulator Snail zurückzuführen ist. Dieser

wurde schon in einer Vielzahl maligner Tumore, wie auch dem NZK und vor allem dem klarzelligen NZK, festgestellt und geht mit invasivem Verhalten und Metastasierung einher (21).

## 1.6 Staging

Das gebräuchlichste Staging-System ist das TNM-System (tumor-node-metastasis) des American Joint Committee on Cancer (AJCC).

In diesem System steht T für die Ausdehnung des Tumors, sowie die Ausdehnung der Invasion in das umliegende Gewebe.

N beschreibt den Befall der regionalen Lymphknoten, M das Vorhandensein von Fernmetastasen. Die Zahlen oder kleinen Buchstaben dienen der genaueren Kategorisierung der Tumorgöße oder der Ausdehnung der Erkrankung (Tabelle 5) (6).

Tabelle 5: TNM- System für das NZK (3)

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

Für die histologische Bewertung dient das Staging-System nach Fuhrman (FGS), welches in vier Graden angegeben wird. Dabei werden die ersten drei Grade auf Basis von Eigenschaften des Kerns, der vierte Grad auf Basis eines eventuell vorhandenen Kernpleomorphismus festgelegt (3,22). Der endgültige Fuhrman-Grad wird durch Beurteilung der Region des höchsten Grades ermittelt. Allerdings wurde das NZK von Fuhrman et al. als eine Entität angesehen. So zeigte sich, dass das FGS nicht für das cNZK anwendbar ist (22). Weitere histologische Kriterien sind NZK-Subtyp, sarkomatoide Differenzierung, Mikrovaskularisation, Tumornekrose und Einbruch in das Sammelrohrsystem (3).

### **1.7 Prognose**

Im generellen Vergleich zwischen den verschiedenen Tumorentitäten ist die Prognose des NZK als gut zu betrachten. 2017 machten Tumore der Niere und des Nierenbeckens in den USA bei Männern fünf Prozent und bei Frauen drei Prozent der voraussichtlichen neuen Fälle und sowohl bei Männern als auch bei Frauen weniger als drei Prozent der voraussichtlichen Todesfälle aus. Damit rangiert das NZK 2017 nicht unter den zehn

## Tumoren mit der schlechtesten Prognose (Abbildung 3) (23).

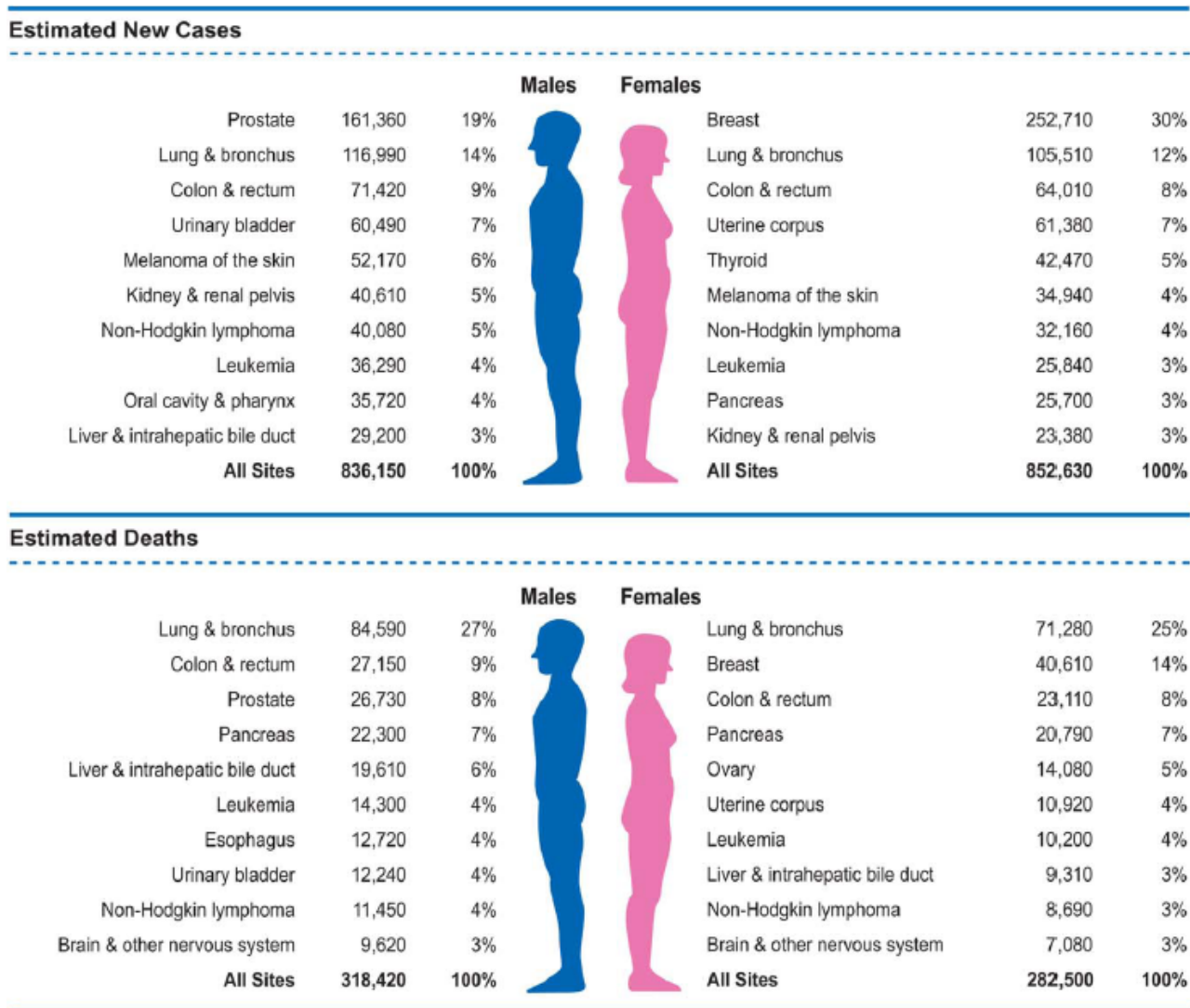


Abbildung 3: Voraussichtliche neue Fälle und Todesfälle der zehn häufigsten und tödlichsten Tumore in den USA 2017 (23)

Die postoperativen Überlebensraten der drei häufigsten Subtypen des NZK sind in der folgenden Tabelle 6 dargestellt. Hier ist zu sehen, dass die Überlebensraten hoch sind und auch im Laufe der Zeit nicht sehr stark zurückgehen.

Tabelle 6: Postoperative Überlebensraten der drei häufigsten Subtypen des NZK (24)

| Survival time   | 5 years (%) | 10 years (%) | 15 years (%) | 20 years (%) |
|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| clear-cell RCC  | 71 (69-73)  | 62 (60-64)   | 56 (53-58)   | 52 (49-55)   |
| papillary RCC   | 91 (88-94)  | 86 (82-89)   | 85 (81-89)   | 83 (78-88)   |
| chromophobe RCC | 88 (83-94)  | 86 (80-92)   | 84 (77-91)   | 81 (72-90)   |

Das TNM-System weist bei der Prognoseermittlung für das NZK gewisse Schwächen auf, die trotz der mehrmaligen Überarbeitung nicht ausgemerzt werden konnten (3,10). Daher wurden diverse Modelle entwickelt, die möglichst genaue Vorhersagen ermöglichen sollen. Sie nehmen makro- und histopathologische, sowie klinische Werte in die Beurteilung auf (8,10).

Ein Maß für die Vorhersagegenauigkeit eines Prognosefaktors ist der sogenannte Concordance-Index. Er gilt für zeitabhängige Endpunkte wie z. B. Überleben.

Ein Wert von 1 bzw. 100% stünde für eine absolute Vorhersagegenauigkeit. Werte zwischen 0,5 (50%) und 0,7 (70%) sind als wenig genau, zwischen 0,7 (70%) und 0,9 (90%) als akzeptabel und  $>0,9$  ( $>90\%$ ) als sehr genau anzusehen. Des Weiteren ist Qualität und Quantität der Variablen sowie die Form der Umsetzung für die klinische Anwendbarkeit entscheidend (10).

Für die Prognose wichtige Faktoren sind vor allem die Anatomie und die Histologie des Tumors sowie die klinische Symptomatik und die molekularen Biomarker (3).

### **1.7.1 Thrombozyten**

Den ersten Zusammenhang zwischen Thrombozyten bzw. der Blutgerinnung und einem Tumor stellte Armand Trousseau im Jahre 1865 fest, als er bemerkte, dass bei Patienten/innen, die eine Thrombophlebitis zeigten, kurz darauf die Diagnose eines viszeralen Tumors gestellt wurde (25).

1872 stellte Leopold Riess fest, dass sich bei Patienten/innen mit einem Tumor eine Erhöhung der Thrombozytenzahl, also eine Thrombozytose zeigte (26).

Heute ist bekannt, dass diverse solide Tumore bei Thrombozytose eine schlechtere Prognose bezüglich des Überlebens haben. Dazu zählen Brust-, Lungen-, Kolon-, Ösophagus-, Magen-, Übergangsepithel-, Endometrium- und Ovarialkarzinome, sowie Melanome und Glioblastome (27).

Der prognostische Wert der Thrombozytenzahl beim NZK wurde ebenfalls bereits in mehreren Studien untersucht, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

So wurden in einer retrospektiven Studie die Daten von 804 Patienten/innen, die sich zwischen 1984 und 2002 an zwei französischen Zentren wegen eines NZK operieren ließen, ausgewertet. Es handelte sich dabei um Patienten/innen sowohl mit lokalisiertem Tumor als auch mit Lymphknoten- und Fernmetastasen. Der Grenzwert für eine Thrombozytose wurde in dieser Studie bei  $450.000/\text{mm}^3$  festgelegt. Es zeigte sich, dass das T-Stadium, der Fuhrman-Grad, die Tumorgöße, die Lymphknoteninvasion und das Vorhandensein von Fernmetastasen stark mit der Thrombozytenzahl korrelierten. So hatten

nur 4,0% der Patienten/innen mit einem T-Stadium von 1 oder 2 eine Thrombozytose, während es 11,6% bei Patienten/innen mit einem T-Stadium von 3 oder 4 waren. Der Fuhrman-Grad 1 oder 2 lag nur bei 3,5% der Patienten/innen mit Thrombozytose vor, während die Grade 3 oder 4 bei 12,5% der Patienten/innen mit Thrombozytose vorlagen. Patienten/innen mit Thrombozytose hatten nur in 2,8% einen Tumor von unter 6,5cm, während er in 12,7% 6,5cm oder größer war. 6,6% der Patienten/innen mit Thrombozytose hatten keine Lymphknotenmetastasen, während sie bei 15,2% der Patienten/innen mit Thrombozytose vorlagen. Fernmetastasen lagen bei 12,7% der Patienten/innen mit Thrombozytose vor, nur bei 6,9% der /innen mit Thrombozytose wurden keine Fernmetastasen festgestellt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten/innen, die keine Thrombozytose vorwiesen, bei 70%, während sie bei Patienten/innen mit Thrombozytose bei 38% lag. Die Autoren der Studie sagen, dass die Thrombozytenzahl als unabhängiger prognostischer Faktor gesehen werden kann (28).

In einer Studie, mit 204 Patienten/innen, die sich zwischen 1993 und 2000 einer radikalen Nephrektomie (RN) bei NZK in einem frühen Stadium unterzogen, wurde untersucht, ob eine Thrombozytose eine Vorhersagekraft für den Tod des Patienten/innen hat. Die Thrombozytose wurde hier als eine einmal präoperativ festgestellte Thrombozytenzahl über  $400.000/\text{mm}^3$  definiert. Von den Patienten/innen mit Thrombozytose starben 50%, die tumorspezifische Sterberate lag bei 42%. Bei Patienten/innen mit Thrombozytose lagen zwischen der RN und dem Eintreten des Todes 12,1 Monate. Patienten/innen, die keine Thrombozytose hatten, überlebten nach der RN 22,6 Monate. Insgesamt starben in dieser Gruppe 15,2%, die tumorspezifische Sterberate lag bei 7,3%.

Die Autoren der Studie kommen zum gleichen Urteil wie die Autoren der oben genannten Studie, dass die Thrombozytenzahl ein aussagekräftiger Prognosefaktor für das Überleben beim NZK zu sein scheint (29).

Eine Meta-Analyse, die insgesamt 12 Studien mit zusammen 8735 Patienten/innen einschloss, zeigte ähnliche Ergebnisse wie bisher beschrieben.

Es zeigte sich, dass in Bezug auf das Gesamtüberleben die 5-Jahres-Sterbewahrscheinlichkeit bei Patienten/innen mit Thrombozytose um das 1,61-fache höher war als bei Patienten/innen mit normaler Thrombozytenzahl. Bei der Betrachtung des tumorspezifischen Überlebens war die Sterbewahrscheinlichkeit um das 2,56-fache erhöht. Die Thrombozytose lag vor allem bei Patienten/innen mit bereits metastasiertem NZK vor. Der Einfluss auf das Überleben beschränkte sich auf Patienten/innen mit lokalisiertem NZK. Die Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass eine Thrombozytose auf ein

kürzeres Gesamtüberleben und auf ein kürzeres tumorspezifisches Überleben hinweist, wobei die Spezifität bei letzterem höher ist (30).

Bereits seit längerem ist der Zusammenhang zwischen dem MPV und der enzymatischen Aktivität sowie der Funktion der Thrombozyten bekannt.

In einer Studie, bei der Thrombozyten mittels Zentrifugation aufgetrennt wurden, untersuchte man die Aggregation durch Adenosindiphosphat (ADP)-Stimulation, sowie die Aufnahme und die thrombininduzierte Ausschüttung von Serotonin. Es wurde beobachtet, dass die Aggregation bei größeren Thrombozyten schneller und vollständiger ablief als bei kleineren. Die Aufnahme von Serotonin war ebenfalls bei größeren Thrombozyten deutlich höher als bei kleineren, genauso verhielt es sich mit der thrombininduzierten Ausschüttung von Serotonin. Die Autoren der Studie folgern, dass größere Thrombozyten eine wichtigere funktionelle Rolle spielen als kleine (31).

Eine Studie mit 1544 Patienten/innen zeigte, dass sich ein höheres Thrombozytenvolumen positiv auf das Überleben der Patienten/innen auswirkt.

In die Studie waren Patienten/innen mit Gehirn-, Brust-, Gastrointestinaltrakt-, Nieren-, Lungen-, Pankreas-, Prostata- oder gynäkologischen Tumoren, sowie Patienten/innen mit Sarkomen, Lymphomen und multiplen Myelomen inkludiert.

1070 Patienten/innen hatten einen soliden Tumor, wovon 603 einen lokalisierten Tumor und 467 einen Tumor mit Fernmetastasen aufwiesen.

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen hatten Krebspatienten/innen einen signifikant niedrigeren medianen MPV. Der Unterschied war mit 10,2fl gegenüber 10,3fl allerdings gering. Die Patienten/innen mit einem soliden Tumor hatten, wenn Fernmetastasen vorhanden waren, einen niedrigeren MPV (10,1fl) als Patienten/innen, die einen lokalisierten Tumor zeigten (10,3fl). Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen MPV und soluble platelet selectin, sP-selectin, aber einen leicht inversen Zusammenhang zwischen dem MPV und der Thrombozytenzahl.

Es zeigte sich, dass die hazard ration (HR) für das Sterberisiko bei Patienten/innen mit einem MPV über 10,8fl bei 0,72 lag. In einer Kaplan-Meier Kurve lagen die Überlebensraten bei Patienten/innen mit einem MPV über diesem Wert bei 80,8% nach einem und 64,7% nach zwei Jahren. Bei Patienten/innen mit einem Wert unterhalb von 10,8fl betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 73% und nach zwei Jahren 55,7% (32).

Thrombozyten spielen eine große Rolle beim Wachstum und der Metastasierung von Tumoren. Dabei zeigt sich ein enges Zusammenspiel zwischen den Tumorzellen und den Thrombozyten. So aktivieren Tumorzellen die Thrombozyten um verschiedene Prozesse zu

verstärken. Aktivierte Thrombozyten sezernieren Wachstumsfaktoren, Chemokine, Angiogenese stimulierende Faktoren und proteolytisch wirkende Enzyme in der Umgebung des Tumors, was zur Proliferation und Invasion des selbigen beiträgt. Thrombozyten stellen einen physikalischen Schutz für die frei in der Blutbahn zirkulierenden Tumorzellen vor Scherkräften, die durch die Strömung des Blutes hervorgerufen werden, dar (33). Dabei scheint es so zu sein, dass sich der Faktor  $\alpha$  IIb  $\beta$  III über Fibrin, das vom Tumor selbst über den extrinsischen Gerinnungsweg gebildet wurde, mit dem Tumorfaktor  $\alpha$  V  $\beta$  III verbindet. Auch der Faktor Platelet (P)-Selectin der Thrombozyten verbindet sich mit dem P-Selectin-Liganden der Tumorzellen. Beides führt dazu, dass sich Mikrothromben aus Thrombozyten und Tumorzellen bilden (34). Darüber hinaus verhindern sie, dass frei zirkulierende Tumorzellen von Immunzellen erkannt und lysiert werden (33). Dabei wird durch den aus den Thrombozyten ausgeschütteten Faktor TGF  $\beta$  die Lyse durch natürliche Killerzellen verhindert. Ferner verringert TGF  $\beta$  die Freisetzung von Granula und Interferon- $\gamma$ , indem der Faktor natural killer group 2D (NKG2D), der auf natural killer (NK) Zellen zu finden ist und immunstimulierend wirkt, nur noch in vermindertem Maße exprimiert wird (34). Ein weiterer Mechanismus, wie Tumorzellen dem Zugriff durch das Immunsystem entkommen, ist, dass sie die major histocompatibility complex class I (MHC I) der Thrombozyten zu exprimieren scheinen. Dadurch entziehen sie sich der Lyse durch die NK-Zellen und T-Lymphozyten (34).

Durch den sezernierten TGF  $\beta$  tragen Thrombozyten zur phänotypischen Wandlung der Tumorzellen vom epithelialen Typ zum mesenchymalen Typ bei, was den Austritt aus der Blutbahn und damit die Metastasierung fördert (33). Auch hier spielt TGF  $\beta$  eine entscheidende Rolle, da es den TGF  $\beta$ / Smad und nuclear factor (NF)- $\kappa$ b Signalweg aktiviert, der zum Austritt der Tumorzellen aus der Blutbahn führt.

Durch die Expression von diversen Zytokinen, wie z. B. CCL5, aktivieren Thrombozyten Monozyten, die ebenfalls die Metastasierung begünstigen.

Diese Thrombozyten-Tumorzellaggregate aktivieren Zellen des Endotheliums, was dazu führt, dass die Aggregate der Gefäßwand anhaften. Dies wird durch die, von den Endothelzellen sezernierten Faktoren Endothel (E)-Selectin, P-Selectin, Adhäsionsprotein 1 und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), bewirkt, welche an die jeweiligen Liganden auf der Oberfläche der Tumorzellen binden (34).

### 1.7.2 Präoperative Prognosemodelle

Hier sind die Cindolo-Formel sowie die Yayciouglu-Formel zu nennen, die beide zur Berechnung des Rezidivrisikos bei geplanter Operation dienen (10).

### 1.7.3 Postoperative Prognosemodelle

Häufig verwendete Modelle zur Risikoevaluierung sind das Integrated Staging System der University of California Los Angeles (UISS) und der Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score (8). Beide Modelle betrachten die postoperative Prognose bei nicht metastasierten NZK, wobei das UISS-Modell das Gesamtüberleben, das SSIGN-Modell das NZK-spezifische Überleben betrachtet (3,10).

#### 1.7.3.1 UCLA Integrated Staging System (UISS-Modell)

Die untersuchten Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie die Progressionsfreiheit. In diesem Modell werden alle histologischen Subtypen betrachtet. Die für das Modell verwendeten Faktoren sind das TNM-Modell, der ECOG-Performance Status und der Fuhrman-Grad (Tabelle 7) (10).

Tabelle 7: UISS-Modell zur Einteilung in Risikogruppen (8)

| Patient group                     | Prognostic group                              |                 |               |                                  |
|-----------------------------------|---|-----------------|---------------|----------------------------------|
|                                   | T stage                                       | Fuhrman's grade | ECOG status   | 5-year disease-specific survival |
| <b>Localized disease (N0, M0)</b> |   |                 |               |                                  |
| Low risk                          | 1   | 1-2             | 0             | 91.1%                            |
| Intermediate risk                 | 1   | 1-2             | 1 or more     | 80.4%                            |
|                                   | 1   | 3-4             | Any           |                                  |
|                                   | 2   | Any             | Any           |                                  |
|                                   | 3   | 1               | Any           |                                  |
| High risk                         | 3   | 2-4             | 1 or more     | 54.7%                            |
|                                   | 4   | Any             | Any           |                                  |
| <b>Metastatic disease</b>         |   |                 |               |                                  |
| Low risk                          | N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>                 | Any             | Any           | 32%                              |
|                                   | N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> /M <sub>1</sub> | 1-2             | 0             |                                  |
| Intermediate risk                 | N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> /M <sub>1</sub> | 1-2             | 1 or more     | 19.5%                            |
|                                   |   | 3               | 0, 1, or more |                                  |
|                                   |   | 4               | 0             |                                  |
| High risk                         | N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> /M <sub>1</sub> | 4               | 1 or more     | 0%                               |

Risk groups and 5-year disease-specific survival.  
 UCLA, University of California Los Angeles; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

### 1.7.3.2 SSIGN-Score

Das SSIGN-Modell untersucht das NZK-spezifische Überleben bei klarzelligen NZK. Dafür in Betracht gezogen werden das TNM-Modell, der Tumordurchmesser, der Fuhrman-Grad, sowie das Vorhandensein von Tumornekrosen (Tabelle 8) (10).

Tabelle 8: SSIGN-score (8)

| Features  | Score             |  |                                 |
|---|-------------------|--|---------------------------------|
| Pathological T category of primary tumour (TNM 2002)  |                   |  |                                 |
| pT1a  | 0                 |  |                                 |
| pT1b  | 2                 |  |                                 |
| pT2   | 3                 |  |                                 |
| pT3a-4  | 4                 |  |                                 |
| Regional lymph node status (TNM 2002)   |                   |  |                                 |
| pNx or pN0  | 0                 |  |                                 |
| pN1 or pN2  | 2                 |  |                                 |
| Tumour size   |                   |  |                                 |
| <10 cm  | 0                 |  |                                 |
| 10 cm or more   | 1                 |  |                                 |
| Nuclear grade   |                   |  |                                 |
| 1 or 2  | 0                 |  |                                 |
| 3   | 1                 |  |                                 |
| 4   | 3                 |  |                                 |
| Histological tumour necrosis  |                   |  |                                 |
| No  | 0                 |  |                                 |
| Yes   | 1                 |  |                                 |
| Scores  | Group             |  | 5-year metastasis-free survival |
| 0–2   | Low risk          |  | 97.1%                           |
| 3–5   | Intermediate risk |  | 73.8%                           |
| 6 or more   | High risk         |  | 31.2%                           |
| Reprinted from [14], with permission from John Wiley & Sons, Inc.<br>SSIGN, size, stage, grade, and necrosis; RCC, renal cell carcinoma; TNM, tumour–node–metastases. |                   |  |                                 |

### 1.7.3.3 Leibovich-Score

Der Leibovich-Score bezieht sich auf das metastasenfremde, postoperative Überleben. Es werden nur die lokalisierten, klarzelligen NZK betrachtet. Die betrachteten Faktoren sind T-Stadium, N-Stadium (pN0 und pNx vs. pN1-2), Tumordurchmesser, Fuhrman-Grad und Tumornekrose (Tabelle 9) (10).

Tabelle 9: Einflussfaktoren nach Leibovich auf das postoperative, metastasenfremde Überleben (35)

**Final Multivariate Model for Metastases after Radical Nephrectomy in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma**

| Feature  | Regression coefficient | RR (95% CI)       | P value |
|--|------------------------|-------------------|---------|
| Primary tumor status (pathologic T stage) <sup>a</sup> |                        |                   |         |
| pT1a   | —                      | 1.0 (reference)   | —       |
| pT1b   | 1.243                  | 3.46 (2.04–5.87)  | < 0.001 |
| pT2  | 1.648                  | 5.20 (3.07–8.81)  | < 0.001 |
| pT3a   | 1.896                  | 6.66 (3.86–11.50) | < 0.001 |
| pT3b, pT3c, and pT4                                    | 2.014                  | 7.49 (4.45–12.62) | < 0.001 |
| Regional lymph node status (N stage) <sup>a</sup>      |                        |                   |         |
| pNx and pN0  | —                      | 1.0 (reference)   | —       |
| pN1 and pN2  | 0.924                  | 2.52 (1.84–3.44)  | < 0.001 |
| Tumor size ≥ 10 cm                                     | 0.393                  | 1.48 (1.21–1.82)  | < 0.001 |
| Nuclear grade  |                        |                   |         |
| 1 and 2  | —                      | 1.0 (reference)   | —       |
| 3  | 0.640                  | 1.90 (1.47–2.45)  | < 0.001 |
| 4  | 1.313                  | 3.72 (2.61–5.30)  | < 0.001 |
| Histologic tumor necrosis                              | 0.678                  | 1.97 (1.58–2.46)  | < 0.001 |

### 1.7.3.4 Karakiewicz-Nomogramme

Dies sind fünf Nomogramme, die alle unterschiedliche Endpunkte haben und sich auch teilweise in den Ausgangspunkten unterscheiden. Zwei der Nomogramme dienen zur Risikoevaluierung bezüglich des Vorhandenseins von Metastasen, wobei sich eines auf Fern- und eines auf nodale Metastasen bezieht.

Zwei weitere beziehen sich auf das NZK-spezifische Überleben, wobei eines präoperativ, das andere postoperativ ist. Ein fünftes bezieht sich auf die Abschätzung der Prognose unter gezielter Therapie mit Bevacizumab, dieses wurde allerdings noch nicht extern validiert (10).

### 1.7.3.5 Kattan-Nomogramm

Der betrachtete Endpunkt ist das postoperative, progressionsfreie 5-Jahres-Überleben. Mit diesem Nomogramm werden klarzellige, papilläre und chromophobe NZK bewertet, die lokalisiert auftreten. Zur Betrachtung herangezogene Faktoren sind T-Stadium, Tumordurchmesser, histologischer Subtyp und Syndrome (10).

### **1.7.3.6 Sorbellini-Nomogramm**

Dieses Nomogramm bezieht sich auf das rezidivfreie postoperative 5-Jahres-Überleben. Hier werden nur lokalisiert auftretende, klarzellige NZK betrachtet. Die Faktoren zur Evaluierung sind T-Stadium, Tumordurchmesser, Fuhrman-Grad, Tumornekrose, Gefäßinvasion und Symptome (10).

### **1.7.3.7 Papilläres Nomogramm**

Hier wurden lokalisiert und metastasiert auftretende papilläre NZK in Bezug auf das NZK-spezifische postoperative 5-Jahres-Überleben untersucht. Die untersuchten Faktoren sind das T-Stadium, das M-Stadium, Gefäßinvasion, Nekrose und Symptome (10).

## **1.7.4 Prognosemodelle im metastasierten Stadium vor systemischer Therapie**

### **1.7.4.1 Motzer oder MSKCC Score**

Es werden metastasierte NZK und unter Anti-VEGF Therapie stehende NZK auf den Endpunkt Gesamtüberleben unter Interferontherapie untersucht. Untersucht wurden der Karnofsky-Performance-Status, LDH, Hämoglobin, erhöhtes Serumkalzium und der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie (10).

### **1.7.4.2 mRCC-IDC oder Heng-Kriterien**

Untersucht werden metastasierte NZK unter Anti-VEGF Therapie im Hinblick auf den Endpunkt 2-Jahres-Überleben. Im Modell verwendete Risikofaktoren sind das Hämoglobin, das korrigierte Serumkalzium, der Karnofsky-Performance-Status, Neutrophilenzahl, Thrombozyten höher als Normwert und der Zeitraum von der Diagnose NZK bis zum Therapiebeginn mit Sunitinib (10)

### **1.7.4.3 International Kidney Cancer Working Group-Modell (IKCWG )**

Patienten/innen mit metastasiertem NZK wurden untersucht. Diese wurden ursprünglich mit Zytokinen oder best supportive care, bei der Validierung mit Anti-VEGF behandelt. Der Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Die für dieses Modell verwendeten Faktoren sind ECOG, Anzahl der Metastasenlokalisationen, vorangegangene Immuntherapie, Hämoglobin, LDH, Leukozytenzahl, Serumkalzium, alkalische Phosphatase und der Zeitraum von der Diagnose bis zum Therapiebeginn (10).

#### **1.7.4.4 Cleveland Clinic Foundation-Modell (CCF)**

Metastasierte NZK unter Anti-VEGF Therapie werden auf progressionsfreies Überleben untersucht. Risikofaktoren sind korrigiertes Serumkalzium, ECOG, Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Zeitraum von der Diagnose bis Therapiebeginn (10).

#### **1.7.4.5 Sunitinib Model**

Das NZK-spezifische 5-Jahres-Überleben wird bei metastasierten NZK unter Erstlinientherapie Sunitinib untersucht. Risikofaktoren sind Anzahl der Metastasenlokalisierung, ECOG und der Zeitraum von der Diagnose bis zum Beginn der Therapie mit Sunitinib (10).

#### **1.7.4.6 French Model**

Untersuchte Risikofaktoren sind ECOG, Metastasenlokalisierung, Lebermetastasen und der Zeitraum von der Diagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie (10).

### **1.7.5 Molekulare Prognosefaktoren**

Es wurden bereits einige Proteine untersucht, die als geeignet erachtet werden, eine Vorhersage über den weiteren Verlauf der Erkrankung und das Überleben des Patienten/innen zu treffen (36).

#### **1.7.5.1 B-Cell Lymphoma 2 (Bcl-2)**

Es handelt sich hierbei um einen Regulator der Apoptose. In 50% der NZK-Fälle wurde eine Überproduktion festgestellt. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Bcl-2 und diversen Endpunkten konnte noch nicht validiert werden. Es wurde festgestellt, dass eine hohe Ki-67 Expression, einem anderen Regulator der Apoptose, zusammen mit einer niedrigen von Bcl-2 Expression mit einer schlechten Überlebensprognose assoziiert ist (36).

#### **1.7.5.2 Ki-67**

Dieser Regulator wurde auch zusammen mit Carboanhydrase 9 (CA9) untersucht. Es wurden drei Risiko-Gruppen gebildet, die alle auf dem Verhältnis der Expression beider Faktoren beruhen und auf das Gesamtüberleben der Patienten/innen abzielen (36).

#### **1.7.5.3 mikro-RNA (miR)**

Für verschiedene miR's konnte ein prognostischer Wert für gewisse Endpunkte erwiesen werden. So wurde z. B. der niedrige Wert für miR-106b mit der frühen Metastasierung in

einen kausalen Zusammenhang gebracht. Im Gegensatz dazu waren die Werte für miR-210 und miR-141 in NZK im Vergleich zu gesunden Nieren stark erhöht (36).

## **1.8 Management**

### **1.8.1 Nicht metastasiertes NZK**

Beim nicht metastasierten NZK stehen mehrere Therapiemöglichkeiten zur Auswahl. Bis vor einigen Jahren war die radikale Nephrektomie die Therapie der Wahl, dies hat sich allerdings durch neue Operationstechniken, wie der Laparoskopie (konventionell oder roboterassistiert), der organerhaltenden (Nephron-sparenden) Chirurgie (ebenso offen, konventionell laparoskopisch oder roboterassistiert) oder durch ablativ Verfahren wie Kryotherapie oder Radiofrequenz-Ablation, geändert. Außerdem gibt es noch die Option der aktiven Überwachung, die vor allem bei älteren Patienten/innen mit kleinen Läsionen und hoher Komorbidität in Erwägung gezogen werden sollte (37).

#### **1.8.1.1 Aktive Überwachung**

Diese Therapiemethode ist in den letzten Jahren in den Focus der Aufmerksamkeit gerückt. Dies ist mit der gestiegenen Inzidenz kleiner Läsionen, sogenannter small renal masses (SRM) zu begründen, deren Therapie sich auf Grund der meist älteren Patienten/innen als schwierig erweist (38). SRM sind Tumore mit einem Durchmesser kleiner als vier Zentimeter (10).

Aktive Überwachung eignet sich vor allem für ältere Patienten/innen, die eine hohe Komorbidität aufweisen. Dies ist damit zu begründen, dass kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und der Dignität hergestellt werden konnte. Außerdem zeigte sich, dass komorbide, ältere Patienten/innen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben an diesen Komorbiditäten zu versterben als am Tumor selbst. Für Patienten/innen mit einem Charlson-Comorbidity Index größer als zwei und einem lokalen NZK weist ein chirurgischer Eingriff keine besseren Ergebnisse auf. Außerdem ist bei SRM die Progression und die Metastasierung äußerst gering. Im Abstand von 6-12 Monaten sollten CT- oder MR-Untersuchungen stattfinden, was als Kompromiss zwischen der Überwachungsgenauigkeit und der Strahlenbelastung bzw. der Nierenschädigung durch Kontrastmittel zu sehen ist. Bei Zeichen einer Progression oder Metastasierung kann eine aktive Therapie eingeleitet werden (38).

Das genaue Prozedere einer aktiven Überwachung ist allerdings noch nicht voll entwickelt, da prospektive und randomisierte Studien fehlen (39). Problematisch ist, dass

Verlaufskontrollen auf bildgebenden Verfahren und gemessenen und berechneten Größen und Volumenzunahmen basieren, dies aber auch bei gutartigen Tumoren der Fall sein kann. Des Weiteren sind bisher keine prognostisch relevanten Parameter für das Tumorwachstum bekannt. Auch die genaue Durchführung einer Biopsie ist bisher in Bezug auf die dabei verwendete Bildgebung, die verwendete Nadelstärke und die beste Lokalisation unklar (39). Daher liegt der Anteil diagnostisch nicht verwertbarer Biopsien bei 33% (38). Die diagnostische Genauigkeit bei Kernbiopsien liegt jedoch zwischen 90% und 100%, die Suffizienz zwischen 78% und 96% (38). Die Unterschiede sind möglicherweise untersucherabhängig (39). Bei der Bestimmung des nukleären Grades und bei zystischen Läsionen ist eine Biopsie nicht sehr genau (38).

Insgesamt ist aktive Überwachung ein probates Mittel bei Patienten/innen, die die entsprechenden Kriterien erfüllen. Allerdings sind noch weitere Studien nötig, die das genaue Prozedere und die nötigen Kontrollparameter definieren, die eine Änderung des Therapieschemas begründen.

### **1.8.1.2 Chirurgische Therapie**

Bei der chirurgischen Therapie haben sich in den letzten Jahrzehnten diverse mögliche Herangehensweisen entwickelt. Von entscheidender Bedeutung ist die Frage, ob eine radikale Nephrektomie (RN), bei der die gesamte Niere entfernt wird, oder ob eine partielle, auch Nephron-sparende oder organerhaltende genannt, Nierenteilresektion (PN) durchgeführt wird.

Die Antwort auf diese Frage hat sich in den letzten Jahrzehnten geändert, was mit der steigenden Inzidenz von T1-Tumoren zu begründen ist. Früher wurde eine PN nur bei beidseitigen Tumoren, solitär vorliegender Niere oder eingeschränkter Funktion der kontralateralen Niere durchgeführt (40).

Dies wurde damit begründet, dass es sich bei einer PN um einen operationstechnisch schwierigeren Eingriff handle. Des Weiteren fürchtete man den Schaden durch die Ischämie, die im Rahmen des Abklemmens der Gefäße auftritt, akute und später auftretende Blutungen im Resektionsbett und Harnfisteln (41).

Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien, die ihr Augenmerk auf das Outcome der jeweiligen Techniken in Bezug auf das tumorspezifische Überleben, das Überleben ohne Wiederauftreten des Tumors und das Gesamtüberleben, aber auch auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Nierenfunktionsstörungen im Anschluss an die OP gelegt haben.

In einer Metaanalyse mehrerer sowohl Multi- als auch Singlecenterstudien zum tumorspezifischen Überleben zeigte sich kein Unterschied zwischen PN und RN (41,42).

Auch in Bezug auf das Wiederauftreten des Tumors sind beide Techniken gleichwertig (42).

In einer retrospektiven Studie, die das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten/innen mit einem T1a- T1b-Tumor und normaler Nierenfunktion, definiert als errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> untersuchte, wurde das geringere Risiko bei PN auch auf die besseren postoperativen eGFR Werte zurückgeführt. Es wurden 462 RN und 869 PN Patienten/innen zwischen 1987 und 2013 untersucht. Die jeweiligen Prozentsätze der Patienten/innen, die nach einem Jahr, fünf und zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten, wurden nach Behandlungsart stratifiziert. Dabei zeigte sich ein Verhältnis von 5,5% zu 8,7%; 9,9% zu 15,6% und 20,2% zu 25,9% zwischen PN und RN zu den jeweiligen Zeitpunkten (43).

Eine retrospektive Kohortenstudie untersuchte 10.886 Patienten/innen, die sich zwischen 1991 und 2002 einer PN oder RN unterzogen, auf renale oder kardiovaskuläre Ereignisse. Es zeigte sich, in Bezug auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse, im Gegensatz zur oben genannten Studie kein Unterschied zwischen den Operationsmethoden (44).

Studien, welche die Unterschiede bei den Nierenfunktionsparametern nach RN und PN verglichen haben, zeigten einen eindeutigen Trend. Eine Fall-Kontroll-Studie zeigte bei jeweils 164 Patienten/innen, die sich einer RN oder PN unterzogen, eine kumulative Inzidenz von 22,4% und 11,6% für RN gegen PN beim Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung, die als Serumkreatinin  $>2,0$  mg/dl definiert wurde. Die Patienten/innen waren zuvor nach Tumor-Grad, Stadium, Größe des Tumors, Alter der Patienten/innen, Geschlecht und Jahr des Eingriffs gematched worden. Betrachtet wurde ein Folgezeitraum von 10 Jahren, wobei beim letzten Kontrolltermin noch 126 RN und 130 PN Patienten/innen am Leben waren (45). Dieser Trend konnte in einer anderen Studie, bei der 173 RN und 117 PN Patienten/innen verglichen wurden, bewiesen werden. Das durchschnittliche postoperative Serumkreatinin nach 25 Monaten lag bei RN bei 1,5mg/dl, bei PN bei 1,0 mg/dl (46).

In der bisher einzigen randomisierten Studie wurden 273 beziehungsweise 268 Patienten/innen mit einem Tumor kleiner oder gleich 5cm Durchmesser und einer gesunden kontralateralen Niere zu RN und PN zugeteilt. Auf Grundlage der niedrigsten eGFR in ml/min/1,73m<sup>2</sup> wurde der prozentuale Anteil der Patienten/innen ermittelt, der eine moderate Nierenfunktionsstörung (NFS; eGFR $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), eine fortgeschrittene NFS (eGFR $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oder ein Nierenversagen (eGFR $<15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) zeigte. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 6,7 Jahren zeigte

sich eine moderate NFS bei 85,7% der RN-Patienten/innen und 64,7% der PN-Patienten/innen. Eine fortgeschrittene NFS zeigte sich bei 10% der RN Patienten/innen und bei 6,7% der PN Patienten/innen. Ein Nierenversagen zeigte sich in 1,5% bzw. 1,6% bei RN bzw. PN Patienten/innen. Trotz des positiven Einflusses auf die eGFR durch PN zeigt sich in dieser Studie kein Vorteil für das Überleben der Patienten/innen (47).

Ein ähnliches Ergebnis erzielte eine Studie, die den Einfluss auf die generelle Sterblichkeit bei Patienten/innen ab 66 Jahren, die sich einer RN oder PN bei einem T1a-Tumor unterzogen, untersuchte. Nach einem Jahr und nach drei Jahren Beobachtungsdauer konnte ein Benefit für die PN ermittelt werden, dieser zeigte sich nach fünf oder zehn Jahren nicht mehr (48).

Insgesamt zeigt sich in Bezug auf das Überleben kein Unterschied zwischen RN und PN. Die Ergebnisse bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse sind bisher widersprüchlich, die PN zeigt in Bezug auf die postoperative Nierenfunktion allerdings bessere Ergebnisse als die RN.

Die Toleranz der Niere gegenüber warmer und kalter Ischämie während einer PN wurde und wird kontrovers diskutiert. Bei offener PN wurde früher häufig ein Eisbad angewendet, um eine kalte Ischämie zu erreichen. Dies ist bei laparoskopischer oder roboterassistierter PN technisch nicht machbar (40).

In einer Studie der kurzfristigen und langfristigen Folgen warmer Ischämie bei Patienten/innen mit solitärer Niere trat bei 19% innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff ein akutes Nierenversagen auf. Es zeigte sich, dass eine längere warme Ischämie mit einem erhöhten Risiko für neu auftretende chronische Nierenerkrankung Grad IV assoziiert ist. Als Cut-off-Zeitpunkt für das Auftreten der genannten Endpunkte wurden 25 Minuten warme Ischämie festgestellt (49).

Dies führte zur Entwicklung von Techniken, die auch bei laparoskopischer PN (LPN) und roboterassistierter PN (RAPN) angewandt werden können. Diese sind z. B. das frühe Abnehmen der hilären Gefäßklemmen oder das selektierte Abklemmen bestimmter Gefäße, sodass möglichst wenig tumorfreies Nierengewebe von der Ischämie betroffen ist (40).

In einer retrospektiven Studie, die RAPN Patienten/innen zwischen 2009 und 2013 betrachtet, wurde untersucht, ob sich ein Unterschied im Outcome zwischen dem frühen Abnehmen der hilären Gefäßklemmen und dem Abnehmen zum Standardzeitpunkt zeigt. Dabei konnte die warme Ischämie deutlich verkürzt werden, wobei trotz erhöhten errechneten Blutverlustes (eBV) keine vermehrten Komplikationen auftraten (50).

Bei der Anwendung des selektiven Abklemmens wurde in einer Studie, die die Sicherheit und Effektivität dieser Methode untersuchte, festgestellt, dass dabei zwar ein höherer eBV vorlag, die Transfusionsrate und die generelle Komplikationsrate im Vergleich zum hilären Abklemmen jedoch gleich blieb. Die Veränderungen der eGFR nach einer Woche waren bei selektiv geklemmten Patienten/innen geringer als bei hilär geklemmten. Diese Unterschiede waren nach sechs Monaten nicht mehr nachweisbar (51).

Insgesamt kann also gesagt werden, dass das frühe Abnehmen der hilären Gefäßklemmen die bessere Methode zur Verringerung der warmen Ischämie darstellt.

Bei einer prospektiven Studie, bei der die Toleranz der Niere gegen Ischämie und Reperfusion untersucht wurde, wurden von 40 Patienten/innen, die sich einer PN unterzogen, vor, während und nach dem Eingriff renale Biopsien entnommen. Außerdem wurden die Werte des Serum-Kreatinins und Serum-Cystatin C untersucht. Die Auswertung ergab, dass die strukturellen Veränderungen weit weniger ausgeprägt waren als dies in Tierversuchen mit gleichen Ischämiezeiten der Fall gewesen war. Serum-Kreatinin stieg nur leicht an, Serum-Cystatin C blieb gleich. Die Veränderung anderer Biomarker konnte in keinen Zusammenhang mit der Dauer der Ischämie gebracht werden. Insgesamt sagen die Autoren dieser Studie, dass die Niere durchaus Ischämiezeiten zwischen 30 und 60 Minuten ohne große strukturelle Veränderungen und ohne akuten Funktionsverlust tolerieren kann (52).

Darüber hinaus stellt sich bei der chirurgischen Behandlung die Frage der offenen oder laparoskopischen Herangehensweise. In einer Metaanalyse von fünf Studien, die 438 Patienten/innen mit einer follow up-Zeit von mindestens fünf Jahren untersuchte, zeigte sich kein Unterschied im Überleben zwischen der laparoskopischen und der offenen Herangehensweise (53). In einer anderen Studie wurde besonderes Augenmerk auf die Unterschiede bei den Langzeitergebnissen zwischen der offenen und laparoskopischen Herangehensweise bei Tumoren von über 7cm Durchmesser gelegt. Im TNM-System entspricht dies einem T2N0M0-Tumor. Dort wurde festgestellt, dass laparoskopisch behandelte Patienten/innen einen geringeren Blutverlust, eine geringere Schmerzbehandlung, einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und eine schnellere Genesung, allerdings auch einen längere Operationsdauer aufwiesen. Auch hier wurde festgestellt, dass sich keine Unterschiede in Bezug auf das 5-Jahres-Überleben zeigte (54).

Eine weitere Studie konnte den Unterschied in der Operationsdauer nicht statistisch signifikant nachweisen, allerdings wurden auch hier die Vorteile der laparoskopischen Herangehensweise in Bezug auf den Blutverlust, die Schmerztherapie, die Dauer des

Fastens und die Dauer des Krankenhausaufenthalts nachgewiesen (55). Es zeigte sich des Weiteren, dass die Methode keinen Einfluss auf die gesundheitsabhängige Lebensqualität hat (56).

Beim Vergleich der beiden Methoden bei einer PN zeigten sich die oben genannten Unterschiede. So zeigte sich bei T1a-Tumoren ein geringerer Blutverlust und kürzerer Krankenhausaufenthalt bei LPN, und kürzere Operations- und Ischämiezeit bei offener PN (OPN). Die intraoperativen Komplikationen waren gleich, postoperative waren bei LPN geringer (57). Zur Operationsdauer gibt es allerdings auch Studien, die zeigen, dass die LPN kürzer ist. Die längere Ischämiezeit und der geringere Blutverlust bei LPN wurden bestätigt, dafür zeigten sich vermehrte, vor allem urologische postoperative Komplikationen. Drei Monate nach dem Eingriff war die renale Funktion und das tumorspezifische 3-Jahres-Überleben vergleichbar (58).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die laparoskopischen Herangehensweise im Hinblick auf die kurzfristigen Ergebnisse überlegen ist. Die Langzeitergebnisse, vor allem beim Überleben, sind gleich wie bei der offenen Herangehensweise.

Eine weitere Frage, die sich bei der chirurgischen Therapie stellt, ist die nach der Machbarkeit und Sinnhaftigkeit der Entfernung der Lymphknoten. Ein Problem dabei ist der unklare Lymphabfluss des NZK. In einer Pilot-Studie wurden daher acht Patienten/innen mit klinisch nicht metastasiertem NZK des Stadiums cT1-2N0M0 ein radioaktiver Marker in den Tumor injiziert, um die ableitenden Lymphknoten darzustellen. Die Anreicherung wurde in einer kombinierten SPECT/CT-Bildgebung nach 20 Minuten, zwei und vier Stunden untersucht. Am folgenden Tag wurde mit einer Gamma-Sonde und einer Mini-Gamma-Kamera ein operatives Sampling durchgeführt. Dabei wurden zwei retrocavale, vier interaortocavale und ein extraperitonealer Lymphknoten festgestellt, bei zwei Patienten/innen wurde kein Abfluss dargestellt. Daraus wurde geschlossen, dass dieses Vorgehen durchaus praktizierbar und im diagnostischen und therapeutischen Zusammenhang sinnvoll ist (59). Eine randomisierte Phase-III-Studie der European Organisation of Research and Treatment for Cancer (EORTC) untersuchte 772 Patienten/innen mit einem N0M0-Tumor in Bezug auf Zeit zum Progress, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach RN mit Lymphadenektomie (LAN) und RN ohne LAN. Dabei wurde bei 346 Patienten/innen, die sich einer totalen LAN unterzogen, in 332 Fällen keine Lymphknotenmetastasen festgestellt. Auch die Komplikationsrate, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zum Progress unterschieden sich nicht. Die daraus gezogene Schlussfolgerung war, dass

nach gründlich durchgeführtem präoperativem Staging die Rate der unerwartet festgestellten Lymphknotenmetastasen sehr niedrig ist und durch diesen Zusammenhang auch der nichtvorhandene Vorteil in Bezug auf das Überleben bei totaler LAN erklärt werden kann (60).

Bei einer Literaturrecherche wurde festgestellt, dass eine LAN bei lokal fortgeschrittenen T3-T4 NZK oder NZK mit prognoseverschlechternden Faktoren, wie hoher Fuhrman-Grad, sarkomatoide Eigenschaften oder Tumornekrosen, durchaus sinnvoll scheint, wenn sie technisch machbar ist (61).

Da sich die Datenlage zur Notwendigkeit der Adrenalektomie in den letzten Jahrzehnten verändert hat, hat dieses Thema an Interesse gewonnen. Seit den 1960er Jahren wurde sie als zwingend erforderlich für die RN angesehen. Eine Literaturrecherche zeigt keine Hinweise darauf, dass die Adrenalektomie mit einer besseren Tumorkontrolle verbunden ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Spezifität der Bildgebung bei der Suche nach Nebennierenmetastasen oder direkter Invasion der Nebenniere sehr hoch ist, falsch negative Ergebnisse lagen in weniger als einem Prozent der Fälle vor. Die Adrenalektomie ist mit keinem hohen Komplikationsrisiko verbunden. Die Autoren der Recherche empfehlen die Adrenalektomie nicht durchzuführen, außer es zeigen sich klinische oder bildgebungstechnische Hinweise auf eine Beteiligung der Nebenniere (62).

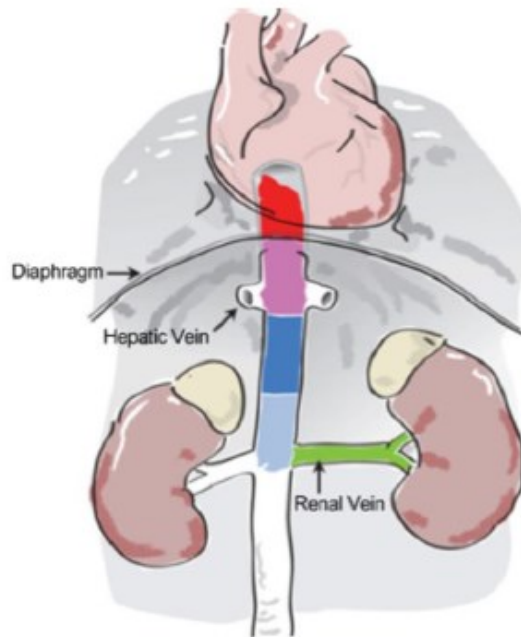
In einer monoinstitutionellen retrospektiven Studie wurde die Zuverlässigkeit der präoperativen Bildgebung bei Patienten/innen untersucht, die sich auf Grund eines kortikal gelegenen Tumors einer Behandlung mit ipsilateraler Adrenalektomie unterzogen. Insgesamt wurden 117 Fälle untersucht, bei denen nur bei sechs Fällen eine Tumorbeteiligung der Nebenniere festgestellt wurde. Es wurde festgestellt, dass die durchschnittliche Tumorgöße bei Patienten/innen mit Nebennierenbeteiligung (NBT) bei 9,62cm, bei denen ohne bei 6,79cm lag. Bei den sechs Patienten/innen mit NBT lag in allen Fällen eine präoperative Bildgebung vor, die einen Verdacht auf NBT zuließ. Von den 111 Patienten/innen ohne NBT war bei 53 eine präoperative Bildgebung verfügbar, wovon nur drei einen Verdacht auf NBT zuließen. Die Autoren der Studie schlossen darauf, dass durch genaue präoperative Bildgebung eine unnötige Adrenalektomie vermieden werden kann, da eine NBT mit hoher Genauigkeit festgestellt oder ausgeschlossen werden kann (63).

### **1.8.1.3 Venöser Thrombus**

Das NZK zeigt ab dem Stadium T3 eine Invasion in die renalen Venen (Abbildung 4). Dies zeigt sich, stark abhängig von Größe und Fuhrman-Grad, in 4%-10% der Patienten/innen (4,64). Das therapeutische Vorgehen wird dadurch kompliziert, die Prognose wird schlechter (3,64). Bei kompletter Entfernung des Tumors und des Thrombus konnte bei einer Gruppe von 53 Patienten/innen zwischen 1972 und 1988 ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 25% erzielt werden (65).

Der Thrombus zeigt sich klinisch mit Stauungszeichen in den Beinen, der Brust und der Lunge. Bei Ausdehnung über die hepatischen Venen kann ein Budd-Chiari-Syndrom auftreten, das sich unter anderem mit Ikterus und Aszites zeigt.

Bei der Bestimmung der Thrombusausdehnung sind CT und MR als gleichwertig zu betrachten. Eine zeitnahe Aufnahme, weniger als eine Woche vor dem Eingriff erstellt, ist entscheidend, da manche Thromben zu kurzfristigem, rapidem Wachstum neigen (64). Im Laufe der Zeit wurden diverse Scores entwickelt, die die Ausdehnung des Thrombus beschreiben (Abbildung 4) (66).



Prognostic and surgical staging systems of IVC tumor thrombus

| Anatomic landmark                           | Staging Systems |       |        |        |        |
|---|-----------------|-------|--------|--------|--------|
|   | TNM             | Neves | Novick | Hinman | Robson |
| Renal Vein                                  | T3b             | 0     | I      | I      | IIIa   |
| IVC < 2cm above RV                          |                 | I     | II     |        |        |
| IVC > 2cm above RV and below hepatic veins  |                 | II    |        |        |        |
| IVC above hepatic veins and below diaphragm |                 | III   | III    | II     |        |
| IVC above diaphragm                         | T3c             | IV    | IV     | III    |        |

Abbildung 4: Staging Systeme für Ausdehnung von Venenthromben. Zu beachten ist, dass im TNM-System ein Thrombus in der renalen Vene mittlerweile als T3a eingestuft wird (66).

Präoperative Antikoagulation wird nur in Fällen einer pulmonalen Embolie durchgeführt, da der Thrombus aus Tumorgewebe besteht und daher nicht unbedingt zur Embolisierung neigt (64). Pulmonale Embolien zeigten sich in einer Studie nur bei 4,4% der Patienten/innen, diese hatten zumeist größere Thromben und ein höheres T-Stadium (67). Die Anwendung eines Vena Cava-Filters wird auf Grund des hohen Risikos für intraoperative Komplikationen nicht empfohlen. Ausnahmen stellen Patienten/innen dar, die nicht antikoaguliert werden können oder trotz bereits erfolgter Antikoagulation immer noch eine Pulmonalembolie entwickeln. Falls noch Thrombusreste verbleiben kann intraoperativ ein wieder entfernbarer Filter eingesetzt werden. Dieser sollte aber nach sechs Monaten entfernt werden (68). Dabei soll der Filter von kranial her eingebracht werden um das Risiko einer Embolisierung zu minimieren (64).

Präoperative arterielle Embolisierung wurde zur Unterstützung der chirurgischen Entfernung komplexer NZK verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen nicht von Nutzen ist und sogar mit mehr Transfusionen, längerer Operationszeit, längerem

Aufenthalt auf der Intensivstation, vermehrten postoperativen Komplikationen und vermehrter perioperativer Mortalität einherging (69).

Als operative Methode steht der offene Zugang unterhalb der elften Rippe, der allerdings nur begrenzten Zugang zur kontralateralen Niere und der Vena Cava inferior bietet, zur Verfügung. Außerdem gibt es den Chevron-Zugang, der, wie ein Kocherscher Schnitt, am unteren Rand des Rippenbogens verläuft. Der Chevron-Zugang zieht über beide Seiten des Abdomens, wodurch man guten Zugriff auf beide Hili hat. Dieser Schnitt kann bei jedem Ausdehnungsgrad des Thrombus durchgeführt werden. Bei einem Grad IV-Thrombus kann dieser Zugang durch eine Sternotomie für einen kardiopulmonalen Bypass erweitert werden. Auch der mittige Zugang ist mit guter Erreichbarkeit der renalen Hili verbunden, allerdings von posterior/lateral, was bei Patienten/innen mit großem Situs zu Problemen führen kann. Der rechtsseitige thorako-abdominale Zugang ist für Grad III- und Grad IV-Thromben geeignet, da die supra- und retrohepatische Vena Cava inferior gut erreichbar ist und ein Herzchirurg, falls nötig, leicht einen Bypass legen kann. Allerdings leiden die Patienten/innen an starken postoperativen Schmerzen und benötigen eine Pleuradrainage. Laparoskopisches Vorgehen ist nur in Fällen von Grad I-Thromben empfehlenswert, höhere Grade sind eher nicht geeignet. Die Notwendigkeit eines Patches oder Grafts bei einer Invasion in die Wand der Vena Cava kann zur Änderung des Eingriffs zu Gunsten eines offenen Zugangs führen. Außerdem ist nicht bekannt wie sich der Thrombus bei einem ausgeprägten Pneumoperitoneum verhält (64).

Mittels roboterassistierter Laparoskopie konnte eine komplette minimal invasive Thrombektomie durchgeführt werden. Die Vena Cava wurde dabei abgeklemmt (70). Bei fortgeschrittenen Thromben empfiehlt es sich chirurgische Hilfe aus anderen Fachbereichen zu holen. So ist die Mobilisierung der Leber für einen Viszeral oder Transplantationschirurgen ein Standardeingriff, der aber nötig sein kann, wenn man die retrohepatische Vena Cava darstellen will. Auch bei der Durchführung des Pringle-Manövers, bei dem der Rückstau des Blutes in die Leber durch Abklemmen der Arterie und Portalvene und damit ein mögliches Reißen der Kapsel und eine starke Blutung verhindert werden soll, ist die Hilfe eines Viszeral- oder Transplantationschirurgen von großem Nutzen.

Wenn der Thrombus dicht an der Wand der Vena Cava anliegt, oder sogar in diese infiltrierte ist, kann es nötig sein diese zu reseziieren und mit einem Patch oder Graft zu rekonstruieren.

Durch das Abklemmen der Vena Cava inferior oberhalb der Lebervenen kommt es zu

einem beträchtlichen Verlust an Preload, was meist schlecht toleriert wird. Daher kann bei Patienten/innen mit Grad III- oder IV-Thromben ein kardiopulmonaler Bypass durchgeführt werden, um hämodynamische Stabilität zu gewährleisten. Diese Technik kann mit der Technik des hypothermen Kreislaufstillstands kombiniert werden, die die Entfernung eines Thrombus aus dem Herzen bei komplett blutleeren Verhältnissen ermöglicht (64).

#### **1.8.1.4 Ablative Verfahren**

Ablative Verfahren sind die Radiofrequenz-Ablation, der High Intensity focus Ultrasound und die Kryoablation (71). Diese Verfahren werden vor allem für kortikal lokalisierte Tumore kleiner als 3cm, aber auch für Patienten/innen, die nicht für einen chirurgischen Eingriff geeignet sind empfohlen (8). Die Verfahren zeigen ein potentiell kuratives Outcome und einige Vorteile gegenüber einem chirurgischen Eingriff. So ist die Toleranz des Patienten/innen gegenüber den ablativen Verfahren besser. Außerdem liegt eine schnellere Genesung vor, es wird Nephron-sparend gearbeitet und das Risiko intra- oder postoperativer Komplikationen ist geringer. Die mittelfristigen Resultate sind bisher sehr gut, derzeit fehlen noch Langzeitergebnisse (71).

Als Nachteil dieser Methode ist anzuführen, dass sie auf kleine Tumore beschränkt ist, da nur diese mit einer einmaligen Punktion behandelt werden können. Außerdem ist es nicht möglich ein Staging durchzuführen, da die Zellen bei dem Eingriff zerstört werden. Damit ist eine genaue Prognoseerstellung nicht mehr möglich (72).

### **1.8.2 Metastasiertes NZK**

#### **1.8.2.1 Zytoreduktive Nephrektomie**

Die zytoreduktive Nephrektomie (ZN) wird ausschließlich in Patienten/innen mit gutem Performance Status (PS) empfohlen (3,8).

#### **1.8.2.2 Lokale Therapie der Metastasen**

Eine Studie mit einer kontrollierten Population untersuchte den Effekt der Metastasektomie in Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben. Es wurden insgesamt 240 Patienten/innen radikal nephrektomiert, 183 metastasektomiert. 57 Patienten/innen verweigerten die Metastasektomie. Unabhängig vom Ort der Metastasierung war bei einer medianen follow up-Zeit von 26 Monaten die Rate der 5-Jahres-Überlebenden bei metastasektomierten

Patienten/innen signifikant höher (57,8%) als bei Patienten/innen, die nicht metastastomiert wurden (35,3%) (73).

Eine retrospektive Studie, die den Effekt der totalen Metastasektomie auf das Überleben der Patienten/innen untersuchte, inkludierte 887 Patienten/innen. Untersucht wurde der Einfluss des Zeitpunktes der Metastasektomie, die Lokalisation und die Zahl der Metastasen, sowie der Performance Status. 125 Patienten/innen unterzogen sich einer totalen Metastasektomie, was bei diesen zu einem, mit 4,8 Jahre gegenüber 1,3 Jahre bei nicht metastastomierten Patienten/innen, signifikant verlängerten tumorspezifischem Überleben führte. Patienten/innen, die nur Lungenmetastasen hatten, zeigten eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 73,6% mit totaler Metastasektomie gegenüber 19% ohne Metastasektomie. In einer multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine unterlassene Metastasektomie mit einem signifikant erhöhten Risiko einhergeht am zu Grunde liegenden NZK zu versterben (HR 2,91). Die Autoren der Studie empfehlen daher, wenn technisch machbar, die Durchführung der Metastasektomie (74).

### **1.8.2.3 Systemische Therapie**

Lange Zeit war die Behandlung mit Immunmodulatoren das übliche Vorgehen bei einer systemischen Therapie des metastasierten NZK. Die dabei verwendeten Substanzen waren Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) und Interleukin 2 (IL2) (4,10). Diese Therapien waren nicht sehr wirkungsvoll, außerdem zeigten sich starke Nebenwirkungen (4). Diese Therapien sind obsolet und werden nicht mehr empfohlen (75).

Therapien, die gezielt am VEGF beziehungsweise dessen Rezeptor (VEGFR) wirken, haben die systemische Therapie des NZK revolutioniert. In den USA und Europa sind folgende Substanzen für die Behandlung des metastasierten NZK zugelassen: die Tyrosinkinaseinhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Dovitinib, Lenvatinib, Cabozantinib und Axitinib, der monoklonale Antikörper gegen frei zirkulierendes VEGF Bevacizumab, die m-TOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus sowie die Programmed Death1 (PD1) Checkpoint Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab (24). Die Ergebnisse der Phase-III-Studien und/oder Zulassungsstudien, welche die zugelassenen Substanzen in verschiedenen Settings und Kombinationen vergleichen, sind in Tabelle 10 dargestellt.

*Tabelle 10: Phase-III-Studien zu zugelassenen Substanzen der gezielten Therapie des metastasierten NZK (4); Sunitinib vs IFN  $\alpha$  (76); Sorafenib vs Placebo (77); Bevacizumab plus IFN vs INF plus placebo (78,79) Bevacizumab plus IFN vs IFN alone (80,81); Temsirolimus plus Bevacizumab vs IFN plus Bevacizumab(82); Temsirolimus vs IFN (83); Temsirolimus vs Sorafenib (84); Everolimus vs Placebo (85); Pazopanib vs Placebo (86,87); Pazopanib vs Sunitinib (88,89); Pazopanib vs Placebo (86,87); Axitinib vs Sorafenib (90,91)*

|             |   |                       |                                      |   |  |
|-------------|---|-----------------------|--------------------------------------|---|--|
| Sunitinib   | PDGFR and VEGFR inhibitor   | Capsules              | Treatment naive (n=750)              | Sunitinib vs interferon $\alpha$                            | PFS, 11 months (95% CI 10-12) vs 5 months (95% CI 4-6), HR 0.42 (95% CI 0.32-0.54), p<0.001 <sup>103</sup>   |
| Sorafenib   | PDGFR, VEGFR-2, and MAPK/MEK/ERK inhibitor                        | Capsules              | Second-line therapy (n=903)          | Sorafenib vs placebo  | PFS, 5.5 vs 2.8 months, HR 0.44 (95% CI 0.35-0.55), p<0.00001; <sup>104</sup> OS, 17.8 vs 15.2 months, HR 0.74 (95% CI 0.74-1.04), p=0.146; <sup>104</sup> OS after censoring, * 17.8 vs 14.3 months, HR 0.78 (95% CI 0.62-0.97), p=0.029 <sup>104</sup> |
| Bevacizumab | Recombinant humanised monoclonal antibody directed against VEGF-A | Intravenous injection | Treatment naive (n=649)              | Bevacizumab plus interferon vs interferon plus placebo      | PFS, 10.2 vs 5.4 months, HR 0.63 (95% CI 0.52-0.75), p<0.001; <sup>105</sup> OS, 23.3 vs 21.3 months, HR 0.91 (95% CI 0.76-1.10), p=0.33 <sup>105</sup> †  |
|             |   |                       | Treatment naive (n=732)              | Bevacizumab plus interferon vs interferon alone             | PFS, 8.5 vs 5.2, HR 0.72 (95% CI 0.61-0.83), p<0.001; <sup>105</sup> OS, 18.3 (95% CI 16.5-22.5) vs 17.4 (95% CI 14.4-20.0), HR 0.86 (95% CI 0.73-1.01), p=0.069 <sup>105</sup>  |
| Temozolimus | mTOR inhibitor  | Intravenous injection | Treatment naive (791)                | Temozolimus plus bevacizumab vs interferon plus bevacizumab | PFS, 9.1 vs 9.3 months, HR 1.1 (95% CI 0.9-1.3), p=0.8; <sup>106</sup> OS, 25.8 vs 25.5 months, HR 1.0, p=0.6 <sup>106</sup>   |
|             |   |                       | Treatment naive (poor-risk, n=626)   | Temozolimus vs interferon                                   | PFS, 3.8 vs 1.9 months, p<0.0001; OS, 10.9 vs 7.3 months, HR 0.73 (95% CI 0.58-0.92), p=0.008 <sup>107</sup>   |
|             |   |                       | Second line after sunitinib (n=512)  | Temozolimus vs sorafenib                                    | PFS, 4.3 months (95% CI 4.0-5.4) vs 3.9 months (95% CI 2.8-4.2), HR 0.87 (95% CI 0.71-1.07), p=0.19; <sup>111</sup> OS, 12.3 months (95% CI 10.1-14.8) vs 16.6 months (95% CI 13.6-18.7), HR 1.31 (95% CI 1.05-1.63), p=0.01 <sup>111</sup>              |
| Everolimus  | mTOR inhibitor  | Capsules              | Second-line therapy (n=410)          | Everolimus vs placebo                                       | PFS, 4.0 months (95% CI 3.7-5.5) vs 1.9 months (95% CI 1.8-1.9), HR 0.30 (95% CI 0.22-0.40), p<0.0001 <sup>112</sup>   |
| Pazopanib   | VEGFR/PDGFR/c-Kit inhibitor                                       | Capsules              | Treatment naive (n=233)              | Pazopanib vs placebo  | PFS, 11.1 vs 2.8 months, HR 0.40 (95% CI 0.27-0.60), p<0.0001; <sup>113</sup> OS, 22.9 months (95% CI 17.6-25.4) vs 23.5 months (95% CI 12.0-34.3), HR 1.01 (95% CI 0.72-1.42) <sup>114</sup>  |
|             |   |                       | Treatment naive (n=1110)             | Pazopanib vs sunitinib                                      | PFS, 8.4 months (95% CI 8.3-10.9) vs 9.5 months (95% CI 8.3-11.1); <sup>115</sup> OS, 28.3 months (95% CI 26.0-35.5) vs 29.1 months (95% CI 25.4-33.1), HR 0.92 (95% CI 0.79-1.06), p=0.24 <sup>116</sup>  |
|             |   |                       | Cytokine refractory (n=202)          | Pazopanib vs placebo  | PFS, 7.4 vs 4.2 months, HR 0.54 (95% CI 0.35-0.84), p<0.0001; <sup>113</sup> OS, 22.7 months (95% CI 19.3-28.3) vs 18.7 months (95% CI 14.2-26.3), HR 0.82 (95% CI 0.57-1.16) <sup>114</sup>   |
| Axitinib    | VEGFR (1-3), PDGFR, and c-Kit inhibitors                          | Capsules              | Treatment naive with mRCC (n=288)    | Axitinib vs sorafenib                                       | PFS, 10.1 month (95% CI 7.2-12.1) vs 6.5 months (95% CI 4.7-8.3), HR 0.77 (95% CI 0.56-1.05), p=0.038 <sup>117</sup>   |
|             |   |                       | Second-line therapy for mRCC (n=723) | Axitinib vs sorafenib                                       | PFS, 6.7 months (95% CI 6.3-8.6) vs 4.7 months (95% CI 4.6-5.6), HR 0.66 (95% CI 0.54-0.81), p<0.0001 <sup>118</sup>   |

PFS=progression-free survival. HR=hazard ratio. OS=overall survival. mRCC=metastatic renal cell carcinoma. \*After crossover of placebo patients. †Unblinded after interim analysis and crossover and use of other antineoplastic therapies allowed.

Die aktuellen Empfehlungen für die gezielte Therapie des metastasierten NZK lauten:

Die Erst-Linien-Therapie beim metastasierten klarzelligen NZK und günstigem Risiko nach IMDC-Score sollte Sunitinib oder Pazopanib sein (24).

Das resultiert aus der COMPARZ-Studie, die die Nicht-Unterlegenheit von Pazopanib gegenüber Sunitinib zeigte (88).

Cabozantinib sollte nach ein oder zwei Durchgängen mit einem VEGF-gezielten Medikament angeboten werden (24).

Diese Empfehlung resultiert aus den positiven Ergebnissen in der METEOR-Studie, die Cabozantinib gegen Everolimus vergleicht (92).

Axitinib, Everolimus oder Lenvatinib mit Everolimus sollte Patienten/innen, bei denen eine VEGF-gezielte Therapie nicht angeschlagen hat, und bei denen Nivolumab oder

Cabozantinib nicht vertragen wurde, oder nicht zu Verfügung steht, angeboten werden (24). Diese Empfehlung resultiert aus mehreren Studien. Zum einen die AXIS-Studie, bei der Axitinib mit Sorafenib nach Zytokin oder VEGF-gezielter Therapie verglichen wurde und Vorteile für Axitinib zeigte (91).

Weiters zeigten sich in der RECORD-1-Studie, die Everolimus und best supportive care mit Placebo und best supportive care verglich, klare Vorteile für Everolimus in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (85).

Cabozantinib sollte bei Patienten/innen mit metastasiertem klarzelligem NZK, die noch keine vorherige Therapie erhalten haben und ein mittleres bis ungünstiges Risiko nach IMDC-Score haben, gegeben werden (24). Diese Empfehlung basiert auf der CABOSUN-Studie, die Cabozantinib mit Sunitinib in einem Erst-Linien-Therapie-Setting bei Patienten/innen mit mittleren oder ungünstigem Risiko nach IMDC-Score vergleicht und Vorteile für Cabozantinib zeigt (93).

Bevazizumab plus IFN- $\alpha$  sollen nicht mehr als Erst-Linien-Therapie bei Patienten/innen mit metastasiertem klarzelligem NZK und günstigem bis mittlerem Risiko nach IMDC-Score gegeben werden (24).

Temsirolimus soll nicht als Erst-Linien-Therapie bei Patienten/innen mit ungünstigem IMDC-Score angewandt werden. Diese Empfehlung wird damit begründet, dass noch nicht gegen die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab getestet wurde (24).

Als Zweit-Linien-Therapie nach Nivolumab plus Ipilimumab sollen VEGF-Tyrosinkinaseinhibitoren verwendet werden.

Diese Empfehlung beruht darauf, dass die VEGF-Tyrosinkinaseinhibitoren die am besten dokumentierte Wirksamkeit haben, was in einem systematischen Review bestätigt wurde (94).

Sunitinib soll als Erst-Linien-Therapie bei Patienten/innen mit nicht klarzelligem NZK angeboten werden (24).

Es zeigte sich, dass keine Kombination der gezielt wirkenden Substanzen gegenüber einer Standard-Therapie mit einer dieser Substanzen überlegen ist (3). Eine Kombination soll allerhöchstens im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden (10). Der Prognose Score, auf den Bezug genommen wird, ist der vom International Metastatic Renal Cancer Database (IMDC) entwickelte Score. Dieser bezieht sich auf die Werte Anämie, Thrombocytose, Neutrophilie, Hyperkalziämie, Karnofsky-Index <80% und die Dauer der Diagnose bis zur Therapie von über einem Jahr. All das sind unabhängige Prognosefaktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben. Für Patienten/innen der Gruppe mit

gutem Prognose Score, keinem der genannten Risikofaktoren, war das mediane Gesamtüberleben 43,2 Monate, für Patienten/innen mit mittlerem Prognose Score, einem oder zwei Risikofaktoren, lag das mediane Gesamtüberleben bei 22,5 Monaten und bei Patienten/innen mit drei Risikofaktoren, einem schlechten Prognose Score, lag das mediane Gesamtüberleben bei 7,8 Monaten (82). Der Grund für die Neuauflage eines Prognose Scores war, dass der MSKCC in der Zeit entwickelt wurde, in der hauptsächlich Zytokine für die Therapie angewendet wurden (3).

Die verschiedenen Therapieschemata sind in der folgenden Abbildung 5 wiedergegeben:

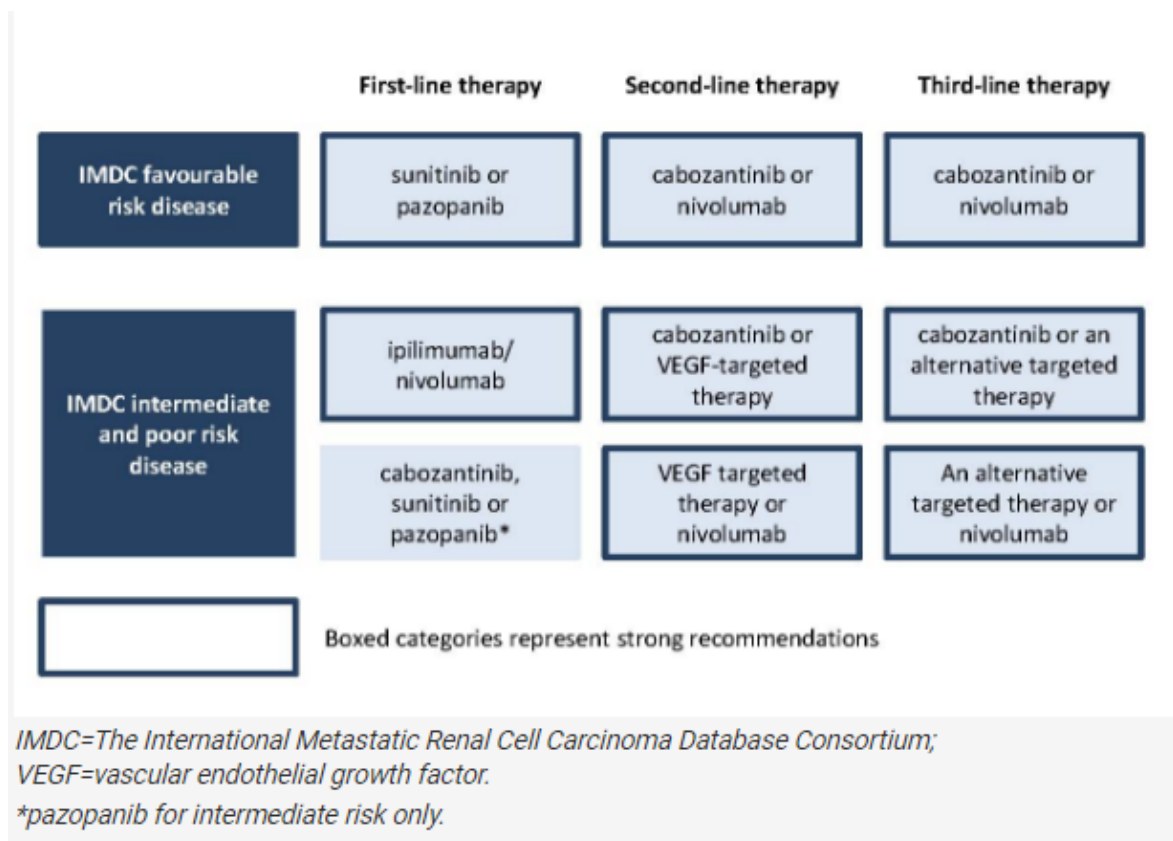


Abbildung 5: Algorithmus zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten NZK (24)

Die Sequenzierung der Therapie wird, wie oben bereits beschrieben, empfohlen. Allerdings liegen nur wenige Daten über die beste Reihenfolge der Therapieansätze vor. Die Phase-II-Studie, die als Endpunkt progressionsfreies Überleben in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie die Sequenz Everolimus-Sunitinib mit Sunitinib-Everolimus verglich, erreichte den geplanten Endpunkt nicht. Die Studie zeigte, dass die klassische Sequenz Sunitinib-Everolimus sowohl in Bezug auf progressionsfreies Überleben als auch auf Ansprechrate und medianes Gesamtüberleben der Sequenz Everolimus-Sunitinib überlegen ist (95).

Zwei Studien, COMPARZ und PISCES, welche die Effizienz, die Sicherheit, die

Bevorzugung durch Patienten/innen und die Lebensqualität unter Therapie mit Pazopanib und Sunitinib im direkten Vergleich untersuchten, zeigten, dass die Effizienz beider Medikamente gleich ist, die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die Lebensqualität und die Bevorzugung durch Patienten/innen allerdings klar für Pazopanib spricht (88,96).

Eine weitere Studie, welche die Unterschiede im progressionsfreien Überleben zwischen der Sequenz zweier Tyrosinkinaseinhibitoren, Sorafenib-Sunitinib bzw. Sunitinib-Sorafenib, untersucht, ist die SWITCH-Studie. Es stellte sich heraus, dass beide Sequenzen sowohl im progressionsfreien Überleben, als auch im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen keine Unterschiede zeigen (97).

Die INTORSECT-Studie untersuchte, ob Everolimus oder Sorafenib als Zweitlinientherapie nach Sunitinib überlegen ist. Das progressionsfreie Überleben war gleich, das mediane Gesamtüberleben und die Ansprechrate war bei Sorafenib allerdings besser, was zur Empfehlung einer Sequenz zweier Tyrosinkinaseinhibitoren aufeinander gegenüber der Sequenz Tyrosinkinaseinhibitor- mTOR-Inhibitor führt (84).

Die Bedeutung von Everolimus als Zweitlinientherapie wurde durch zwei Studien geschwächt, in denen Everolimus nach einer oder mehreren Therapien mit einem antiangiogenetischen Medikament gegen Cabozantinib, einem Tyrosinkinaseinhibitor, und Nivolumab, einem Programmed Death 1 (PD1) Checkpoint-Inhibitor, verglichen wurde. Beide Studien, METEOR und CheckMate 025, zeigten besseres progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, eine bessere Ansprechrate und weniger Nebenwirkungen für das mit Everolimus verglichene Präparat (92,98).

Eine Studie zur Drittlinientherapie, GOLD-Studie, verglich Dovitinib, einen Tyrosinkinaseinhibitor, der neben VEGF auch den Fibroblast growth factor (FGF) inhibiert, mit Sorafenib. Die Patienten/innen hatten vorher einen VEGF-Inhibitor und einen m-TOR-Inhibitor bekommen. Es zeigte sich, dass das progressionsfreie Überleben fast gleich war und sich auch die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht stark unterschied (99).

Bedeutend ist die Erkenntnis, dass eine Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor oder einem m-TOR-Inhibitor auch bei Patienten/innen mit Nierenversagen durchgeführt werden kann. Allerdings ist die Datenlage dazu sehr dünn. In einer Studie wurden zwei Patienten/innen mit dauerhafter Hämodialyse mit Sorafenib behandelt. Abgesehen von einer Steigerung des Blutdrucks zu einer Hypertonie wurde die Therapie gut vertragen (100).

Eine Studie mit sechs Patienten/innen, die mit Sunitinib behandelt wurden, zeigte, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei hämodialysierten Patienten/innen nicht höher ist als

bei nicht hämodialysierten Patienten/innen (101). In einer weiteren Studie, in der 16 Patienten/innen mit Sunitinib und acht Patienten/innen mit Sorafenib behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls keine Auswirkung der Hämodialyse auf Effektivität und Sicherheit der Therapie (102).

In einer Studie mit 14 Patienten/innen konnten die oben bereits beschriebenen Resultate ebenfalls erhoben werden (103).

Neben den bereits genannten Immuntherapien mit IL2 und IFN- $\alpha$ , der gezielten Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und VEGF-Antikörpern gibt es auch Studien, die neue Ansätze der Immuntherapie evaluieren.

So wurde etwa ein Impfstoff (IMA901) getestet, der aus zehn tumorassoziierten Peptiden (TUMAPS), die beim NZK vorkommen, besteht. In einer Phase-I-Studie war die Applikation dieses Impfstoffs mit einer verbesserten Beherrschung der Krankheit assoziiert. In einer Phase-II-Studie wurde vor der Impfung eine Dosis von Cyclophosphamid, einer alkylierend wirkenden Senfgasverbindung, appliziert. In dieser Studie wurde bestätigt, dass die Reaktion auf TUMAPS mit einem längeren Gesamtüberleben in Zusammenhang gebracht werden kann (104).

Die Ergebnisse dieser beiden Studien sollten in einer Phase-III-Studie, in der die Patienten/innen entweder mit IMA901 und Sunitinib sowie einem Granulocyten Makrophagen colony stimulating factor und einer Dosis Cyclophosphamid oder nur Sunitinib behandelt wurden, verglichen werden. In dieser Studie ergab sich, dass die Kombinationstherapie aus IMA901 und Sunitinib keinen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib erzielte (105).

AGS-003 ist eine autologe Immuntherapie, die aus reifen dendritischen Zellen gewonnen wurde, welche mit vergrößerter Tumor-RNA und CD40-Liganden-RNA transfektiert wurden. AGS-003 wurde in einer Kombinationstherapie mit Sunitinib verabreicht, um in erster Linie die Ansprechrate, in zweiter Linie die klinische Verbesserung, die Sicherheit, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die immunologische Antwort zu untersuchen. 62% der Patienten/innen erfuhren eine klinische Verbesserung, allerdings wurde kein komplettes Ansprechen erreicht. Beim progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben wurden gute Ergebnisse erreicht, wobei einige Langzeitüberlebende bis über fünf Jahre erwähnt werden müssen. Die Nebenwirkungen von AGS-003 waren sehr gering und gute immunologische Antworten konnten beobachtet werden (106).

Eine laufende Studie vergleicht die Wirksamkeit der AGS-003 zusammen mit Standard-Therapie mit einer reinen Standard-Therapie. Die Ergebnisse werden im April 2018

erwartet (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01582672).

Dass Nivolumab gegenüber Everolimus einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat, wurde bereits beschrieben. Die Wirksamkeit von Nivolumab beruht auf der Blockade der Interaktion von PD1, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird, und den PD1 Liganden 1 und 2 (PD1L1; PD1L2), die unter anderem auf Tumorzellen exprimiert werden. Im Normalfall resultiert aus dieser Interaktion ein Ausbleiben der zellulären Immunantwort, was einen entscheidenden Teil der Immunität der Tumorzellen darstellt (98).

Ein weiterer inhibierender Rezeptor ist das cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA4). Es wird ausschließlich auf T-Zellen exprimiert und reguliert in der frühen Phase der T-Zellaktivierung die Ausprägung eben dieser. CTLA4 ist der Gegenspieler von CD28, einem stimulierend wirkenden Rezeptor, der auf eine Antigenpräsentation hin T-Zellen aktiviert. CD28 und CTLA4 binden beide die Liganden CD80 und CD86, wobei CTLA4 eine wesentlich höhere Affinität zu diesen hat, was als Teil der suppressiven Wirkung von CTLA4 interpretiert wird. Wie genau CTLA4 die T-Zellaktivierung inhibiert ist allerdings noch nicht geklärt (107).

Derzeit läuft eine Studie, die Nivolumab zusammen mit Ipilimumab, einem humanisierten Antikörper gegen CTLA4, mit Sunitinib vergleicht. Die Ergebnisse werden im September 2019 erwartet (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02231749).

Weitere Studien, die PD1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab, die PD1L1 Inhibitoren Atezolizumab und Avelumab mit den Angiogeneseinhibitoren Lenvatinib, Axitinib, Sunitinib und Bevacizumab vergleichen, laufen derzeit, die Ergebnisse werden jeweils zwischen Juni 2018 und Juli 2020 erwartet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienkohorte

Für diese, am LKH Graz durchgeführte, Studie wurden die Daten von 652 Patienten/innen, die sich zwischen Januar 2005 und März 2013 einer offenen oder laparoskopischen partiellen oder radikalen Nephrektomie unterzogen, ausgewertet. Bei allen Patienten/innen lag ein nicht-metastasiertes Nierenzellkarzinom vor. Der Startzeitpunkt der Beobachtung war die Operation, die Beobachtung wurde bis zum Ableben der Patienten/innen oder dem Ende der Studienzeit fortgeführt. Die Daten über das Ableben von Patienten/innen wurden aus den internen Daten des LKH entnommen und mit den Daten aus dem Zentralregister des Österreichischen Büros für Statistik abgeglichen.

Die abgenommenen Labordaten umfassten Hämoglobin (g/dl), die Thrombozytenzahl (G/L), die Leukozytenzahl (G/L), das CRP (mg/L) und das mittlere Thrombozytenvolumen (fl). Alle Daten wurden maximal eine Woche vor der Operation bestimmt.

### 2.2 Statistische Analyse

Kontinuierliche Merkmale wurden jeweils mit der 25. und 75. Perzentile angegeben, kategoriale Merkmale in Prozentaussprägungen.

Zusammenhänge zwischen kategorischen beziehungsweise diskreten Merkmalen wurden mithilfe des Pearson  $\chi^2$ -Tests, des Fishers-exakter-Tests und der logistischen Regression analysiert.

Beim Pearson  $\chi^2$ -Test werden zwei Alternativmerkmale auf ihre Unabhängigkeit untersucht. Man vergleicht die beobachteten Häufigkeiten mit den unter der Annahme der Unabhängigkeit erwarteten Häufigkeiten und berechnet dann die Prüfgröße  $\chi^2$ . Falls Unabhängigkeit gegeben ist, entsprechen die beobachteten Werte den berechneten, falls dies nicht der Fall ist, liegt eine Abhängigkeit vor. Voraussetzung für einen  $\chi^2$ -Test ist, dass alle Häufigkeiten, die unter der Nullhypothese (Fall der Unabhängigkeit) zu erwarten sind,  $\geq 5$  sind.

Der Fisher-exakter-Test stellt eine Alternative zum  $\chi^2$ -Test dar. Bei diesem Verfahren wird der p-Wert als Prüfgröße direkt berechnet, weshalb er auch diesen Namen trägt. Bei diesem Test wird der p-Wert berechnet und dann mit der kleinsten beobachteten Häufigkeit verglichen. Ist der p-Wert größer wird die Annahme der Unabhängigkeit beibehalten.

Wenn er kleiner ist, wird die kleinste Häufigkeit immer um eins reduziert und die anderen Häufigkeiten daran angepasst, bis die kleinste Wahrscheinlichkeit Null ist. Die berechneten

Einzelwahrscheinlichkeiten werden addiert und ergeben dann den p-Wert. Ist dieser kleiner als die kleinste beobachtete Häufigkeit wird die Abhängigkeit angenommen.

Die logistische Regression dient zur Berechnung einer Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis unter dem Einfluss mehrerer Einflussgrößen eintritt. Dabei ist es unerheblich, ob die Einflussgrößen qualitativ oder quantitativ sind. Die Zielgrößen können binär, aber auch ordinal oder nominal skaliert sein.

Bei der Analyse der Abhängigkeit oder Unabhängigkeit zwischen einem stetigen beziehungsweise kontinuierlichem Merkmal und einem diskreten Merkmal wurden Rangsummentests, Tests nach Kruskal und Wallis, sowie die lineare Regression angewandt.

Bei den Rangsummentests stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Der Wilcoxon-Test für eine Stichprobe, der Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben und der U-Test nach Mann und Whitney(108). Für diese Studie spielt nur der U-Test nach Mann und Whitney eine Rolle.

Beim U-Test nach Mann und Whitney werden zwei Mediane miteinander verglichen, wobei die Nullhypothese lautet, dass beide gleich sind. Es werden zwei Zufallsvariablen vorausgesetzt, die ähnlich verteilt sein sollten, allerdings wird keine Symmetrie oder Normalverteilung vorausgesetzt.

Es werden alle verglichenen Merkmale nach der Ausprägung sortiert und mit jeweils einer Rangzahl versehen, die anschließend für jede Stichprobe separat addiert und die Summen mit R1 und R2 benannt werden. Anschließend berechnet man den Wert U, der sich zwischen Null und  $n_1 * n_2 / 2$  bewegt. Wenn der Wert von U näher an Null liegt ist der Unterschied zwischen den beiden Stichproben groß, also wird die Abhängigkeit angenommen (108).

Der Test nach Kruskal und Wallis ist eine Erweiterung des U-Tests nach Mann und Whitney, bei der mehr als zwei Stichproben untersucht werden können.

Die Nullhypothese dieses Verfahrens lautet, dass alle Gruppen in Bezug auf die Zielgröße gleich sind. Falls statistische Signifikanz vorliegt unterscheidet sich mindestens eine Stichprobe in Bezug auf die Zielgröße.

Es wird eine Art Varianz der Gruppen berechnet, die anschließend an die  $\chi^2$ -Verteilung angepasst wird (109).

Die lineare Regression ist ein Instrument, um den Einfluss einer freien Variablen, auch Einflussgröße genannt, auf eine abhängige Variable, Zielgröße, zu bestimmen (110).

Mindestens die abhängige Variable muss dabei quantitativ und stetig sein, man kann dieses

Verfahren aber auch zur Beschreibung eines Zusammenhangs zweier quantitativer Eigenschaften verwenden (108,110). Es wird mittels Regressionsgleichung eine Regressionsgrade ermittelt, mit der man für jeden Wert der Einflussgröße einen Wert der Zielgröße prognostizieren kann (108). Bei diesem Verfahren ist zu beachten, dass man vorher nicht genau sagen kann, wie stark die abhängige Variable durch die freie Variable beeinflusst wird. Diese Tatsache macht die Bestimmung eines Wertes für die abhängige Variable durch reine Berechnung mit Hilfe der Regressionsgleichung und des Wertes der freien Variablen eventuell sehr ungenau. Daher wird das Bestimmtheitsmaß berechnet. Dazu wird jedem, mittels der freien Variable berechneten Wert der abhängigen Variable und dem gemessenen Wert der abhängigen Variable, ein Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizient berechnet und dieser dann quadriert. Wenn dieser Wert nahe bei Null liegt, ist der Einfluss der freien Variablen auf die abhängige Variable gering, wenn er hingegen nahe bei eins liegt, hängt der Wert der Zielgröße fast nur vom Wert der Einflussgröße ab (110).

Zur Analyse der Abhängigkeit oder Unabhängigkeit zweier kontinuierlicher Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman angewandt.

Bei diesem Koeffizienten werden die Werte der freien und der abhängigen Variablen mit Rangzahlen versehen. Wenn mehrere Werte dieselbe Rangzahl haben, wird aus diesen der Mittelwert gebildet, dies sind die sogenannten verbundenen Ränge. Aus der Differenz der Rangzahlen wird dann der Spearman-Koeffizient gebildet. Der Wert des Spearman-Koeffizienten liegt zwischen -1 und +1. Wenn der Wert eins ist, besteht ein streng monotoner (streng linearer) Zusammenhang, wobei das Vorzeichen auf einen gleichsinnigen (+1) beziehungsweise einen gegensinnigen (-1) Zusammenhang hinweist. Bei Null kann kein monotoner Zusammenhang nachgewiesen werden (108).

Primär wurde bei dieser, am LKH Graz durchgeführten, Studie die Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven beobachtet. Dabei spielte es keine Rolle, ob es sich um ein lokales oder ein Rezidiv an einer anderen Stelle handelte. Weitere Endpunkte der Studie waren der Tod durch ein Nierenzellkarzinom, der Tod durch eine andere Ursache und der Tod durch irgendeine Ursache.

Als jeweils konkurrierendes Ereignis wurde für das Ereignis Rezidiv der Tod durch irgendeine Ursache angegeben. Für den Tod durch das Nierenzellkarzinom ist der Tod durch eine andere Ursache das konkurrierende Ereignis.

Zwei konkurrierende Ereignisse liegen vor, wenn, wie in dieser Studie, mehr als ein Ereignis, das für den Patienten/innen oder den Mediziner relevant ist, vorkommen kann.

Im Falle dieser Studie ist es z. B. nicht nur möglich, dass ein Patient ein Rezidiv erleidet, er kann z. B. zuvor am NZK, oder einer anderen Ursache sterben.

Die Funktionen, welche die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses zwischen zwei Gruppen analysieren, wurden für das Ereignis Tod durch irgendeine Ursache mittels Logrank-Test und für alle anderen Ereignisse mittels Gray-Test verglichen.

Das MPV wurde in ein dichotomes oder binäres Merkmal umgewandelt. Diese Umwandlung kommt einer Skalentransformation gleich, bei der die Verhältnisskala in eine Nominalskala überführt wird.

Eine Verhältnisskala hat einen absoluten Nullpunkt und nur positive Werte. Man kann sowohl die Differenz als auch das Verhältnis zwischen zwei Ausprägungen bestimmen.

Bei einer Nominalskala handelt es sich um Alternativmerkmale. So sind z. B. die Ausprägungen pathologisch und nicht pathologisch Alternativmerkmale. Man nennt diese Merkmale auch dichotom oder binär.

In diesem Fall wird durch die Einführung eines Grenzwertes bei 9,5fl, welcher der zehnten Perzentile entspricht, das MPV in ein nominal skaliertes Merkmal überführt. Die beiden binären Merkmale sind  $MPV \geq 10$ . Perzentile und  $MPV < 10$ . Perzentile.

Die Kaplan-Meier-Methode ist eine Überlebenszeitanalyse. Dies ist ein allgemeiner Begriff, der für die Zeit von einem definierten Anfangspunkt bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses verwendet wird. Die Kaplan-Meier-Methode dient dabei dazu, bei Kohortenstudien der Problematik der Studienabbrecher (Drop outs) sowie der Teilnehmer, bei denen das zu beobachtende Ereignis zum Ende der Studie nicht eingetreten ist, sogenannte zensierte Ergebnisse, Herr zu werden und eine Verzerrung des Gesamtergebnisses durch Ausschluss dieser zensierten Ergebnisse zu verhindern (108). Dabei wird der Anteil der Überlebenden zu einem bestimmten Zeitpunkt als Produkt der bedingten Wahrscheinlichkeiten berechnet. Die bedingten Wahrscheinlichkeiten ergeben sich daraus, dass die Wahrscheinlichkeit berechnet wird, den Tag zwei zu überleben unter der Bedingung, den Tag eins überlebt zu haben (111). Dies setzt sich bis zum gewünschten Zeitpunkt fort.

Die erste Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet sich, indem die Zahl der Personen, die zum betrachteten Zeitpunkt das Ereignis erlebt haben, von der Zahl der Personen, die unmittelbar vor diesem Zeitpunkt dem Risiko ausgesetzt waren, subtrahiert wird. Die Differenz wird dann durch die Zahl der Personen, die unmittelbar vor dem Zeitpunkt dem Risiko ausgesetzt waren, dividiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für alle weiteren

Zeitpunkte berechnet sich durch die Multiplikation der Überlebenswahrscheinlichkeit des vorherigen Zeitpunktes mit dem oben beschriebenen Term (108,112).

Die kumulative Inzidenz ist eine bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis unter Gegenwart eines konkurrierenden Ereignisses eintritt. Die Funktion berechnet die Wahrscheinlichkeit anhand der Wahrscheinlichkeit, bis zum betrachteten Zeitpunkt nicht ein anderes, konkurrierendes, Ereignis zu erleben, und der ursachenspezifischen Gefahr für das interessierende Ereignis.

Ein Patient, der verstorben ist, kann kein Rezidiv mehr erleiden. Nun ist es so, dass bei der Kaplan-Meier-Methode Patienten/innen, die sterben, als zensiert betrachtet werden, da sie das interessierende Ereignis bis zum Ende des Zeitraumes nicht erlebt haben. Dies führt allerdings zu einer zu hohen kumulativen Inzidenz eines Rezidivs. Dies kommt dadurch zustande, dass in der Formel für die kumulative Inzidenz ohne das konkurrierende Risiko die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben eingesetzt wird. Wenn allerdings die Formel für die kumulative Inzidenz mit dem konkurrierenden Ereignis angewandt wird, wird die eingesetzte Wahrscheinlichkeit sowohl für ein rezidivfreies, als auch ein generelles Überleben berechnet. Diese wird dann in beiden Fällen kleiner, während die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben nur im Falle eines Rezidivs, und die Wahrscheinlichkeit für das generelle Überleben im Falle des Todes durch irgendeine Ursache kleiner wird.

Daher wurde die Analyse der kumulativen Inzidenzen der beiden Patientengruppen oberhalb und unterhalb des Grenzwertes mittels Gray-Methode analysiert.

Diese Methode dient dazu die Hypothese zu evaluieren, ob die ursachenspezifischen kumulativen Inzidenzen zweier Gruppen gleich sind. In diesem Fall ist dies der Vergleich, ob die kumulativen Inzidenzen der Rezidive der beiden Gruppen oberhalb und unterhalb des Grenzwertes sich unterscheiden. Die spezifische Ursache ist dabei das MPV mit dem jeweiligen Wert oberhalb oder unterhalb des Grenzwertes.

Bei der Gray-Methode wird eine künstliche Zeitvariable eingefügt, die im Falle des Eintretens des interessierenden Ereignisses, in diesem Fall Rezidiv, den Wert des Zeitpunktes des Eintretens annimmt. Falls ein Patient das konkurrierende Ereignis, in diesem Fall Tod durch irgendeine Ursache, erleidet, wird die Zeitvariable automatisch unendlich. Diese Größe nennt man auch subdistribution hazard rate (SHR).

Patienten/innen, die nun im beobachteten Zeitraum das konkurrierende Ereignis Tod durch irgendeine Ursache erlebt haben, werden dann nicht als zensiert betrachtet, sondern bleiben für immer in der Gruppe, die noch als dem Risiko ausgesetzt betrachtet wird (113).

Dadurch ist ab diesem Zeitpunkt die kumulative Inzidenz, die nach Gray berechnet wird automatisch etwas niedriger als nach der Kaplan-Meier-Methode.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Statistik**

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation, die als Startpunkt dieser Studie dient, betrug 65,5 Jahre, mit der 25ten Perzentile bei 56,5 und 75ten Perzentile bei 73,4 Jahren. Von den 652 Personen waren 253 (38,8%) weiblich und 399 (61,2%) männlich.

In 338 (51,8%) Fällen wurde eine radikale Nephrektomie durchgeführt, in 293 (44,9%) eine elektive partielle Nephrektomie und in 21 (4,3%) Fällen eine imperative partielle Nephrektomie.

In 171 (26,2%) Fällen lag ein Fuhrman-Grad 1 vor, in 373 (57,2%) Fällen ein Grad 2, in 103 (15,8%) Fällen ein Grad 3 und in 5 (0,8%) Fällen ein Grad 4.

In 121 (18,6%) Fällen lag ein nicht-klarzelliges NZK vor, woraus folgt, dass 531(81,4%) klarzellige NZK vorlagen.

In 16 (2,5%) Fällen wurden sarcomatoide Eigenschaften festgestellt. Nekrosen im Tumor wurden in 169 (25,9%) Fällen, Vaskularisation in 117 (18,0%) Fällen festgestellt, wobei bei der Vaskularisation 650 Fälle betrachtet wurden. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 3,8cm (2,5cm-5,8cm).

Die T-Stadien pT1a und pT1b lagen in 467 (71,6%) Fällen vor, pT2a und pT2b in 44 (6,8%) und pT3a-c in 141 (21,6%) Fällen.

Das N-Stadium N0 zeigte sich in 449(68,8%), N1 in 1 (0,2%) und N2 in 202 (31,0%) Fällen.

Bei den Laborparametern betrug das mediane Hämoglobin 14,0 g/dl (12,6- 15,0). Die mediane Leukozytenzahl lag bei 7,0 G/l (5,7- 8,5), die mediane Thrombozytenzahl bei 233 G/l (195- 317) und das mediane CRP bei 2,6 mg/l (1,1- 7,2).

In 286 (43,9%) Fällen wurde ein niedriges Rezidivrisiko (Score 0-2) nach Leibovich festgestellt, in 195 (29,9%) Fällen ein mittleres (Score 3-5) und in 171 (26,2%) Fällen ein hohes (Score $\geq$ 6).

Das mediane mittlere Thrombozytenvolumen (mean platelet volume) lag bei 10,5fl (10,0- 11,1).

Insgesamt lag bei 589 Patienten/innen das MPV über oder auf der zehnten Perzentile, bei 63 Patienten/innen unter der zehnten Perzentile.

Es fiel auf, dass viele Eigenschaften, die sich negativ auf die Prognose auswirken, gehäuft

bei Patienten/innen vorkamen, deren MPV unterhalb der zehnten Perzentile lag. So wurden bei 69,8% der Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  eine radikale Nephrektomie durchgeführt, während dies nur bei 49,9% der Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  der Fall war.

Fuhrman-Grad 1 und 2 kam bei Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  jeweils in 23,8% und 49,2% der Fälle vor, während es bei Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  in 26,5% und 58,1% der Fall war. Die Fuhrman-Grade 3 und 4 kamen hingegen bei jeweils 20,6% und 6,4% der Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  und bei 15,3% und 0,2% der Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  vor.

Sarcomatoide Eigenschaften kamen bei 9,5% der Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$ , aber nur bei 1,7% bei Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  vor.

Tumornekrosen kamen bei 36,5% der Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$ , aber nur bei 24,8% der Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  vor.

Bei 28,6% der Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  zeigte sich eine Vaskularisierung des Tumors, während das nur bei 16,9% der Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  der Fall war.

Auch die mediane Tumorgröße war bei Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  größer. Sie lag bei 4,5 cm (3,0-7,0). Bei Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  lag sie bei 3,8cm (2,5-5,5).

Der mediane Hämoglobinwert maß bei  $MPV < 10.P.$  12,4 g/dl (11,2-13,8), bei  $MPV \geq 10.P.$  14,1 g/dl (11,7-15,0).

Die Thrombozytenzahl lag bei Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  bei 273 G/l (199-317), bei Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  bei 231 G/l (195-274). Das CRP lag jeweils bei 4,7mg/l (1,7-67,2) und 2,5mg/l (1,1-6,5).

Auch der Leibovich-Score zur Berechnung des Rezidivrisikos zeigte eine Verteilung bei der die höheren Scores bei Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  häufiger vorkamen als bei Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$ . Ein hohes Risiko lag bei 39,7% der Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  aber nur bei 24,8% der Patienten/innen mit einem  $MPV \geq 10.P.$  vor. Ein niedriger Score kam häufiger bei Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  als bei Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  vor, der mittlere kam fast gleich oft vor. Mittleres und niedriges Risiko lag jeweils bei 30,2% bei Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  und jeweils bei 29,9% und 45,3% der Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  vor.

Das sind die Werte, die mit statistischer Signifikanz in einen Zusammenhang mit dem MPV gebracht werden konnten. Bei allen anderen Werten lag keine statistische Signifikanz vor, es blieb bei der Annahme der Unabhängigkeit.

### 3.2 Einfluss des MPV auf die kumulative Inzidenz des Rezidivs

In der Analyse der kumulativen Inzidenz des Rezidivs fällt auf, dass diese bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes der 10. Perzentile (9,5fl) signifikant höher lag als bei Patienten/innen, die zum Zeitpunkt der kurativen Operation ein MPV oberhalb dieses Grenzwertes aufwiesen. In Zahlen lag diese bei Patienten/innen mit  $MPV < 10.P.$  bei 20,3% nach fünf Jahren, bei Patienten/innen mit  $MPV \geq 10.P.$  zum selben Zeitpunkt bei 7,9%. Die SHR für ein Rezidiv lag unterhalb des Grenzwertes der zehnten Perzentile bei 2,72 mit einem 95% Konfidenzintervall (95%CI) von 1,52-4,87. Mit einem p-Wert von 0,001 war dieses Ergebnis statistisch signifikant. Man sieht hieran, dass ein MPV unterhalb des Grenzwertes sich negativ auf das Vorkommen eines Rezidivs auswirkt.

Der Anstieg des MPV um einen Femtoliter hat eine SHR von 0,66, mit einem 95%CI von 0,49-0,88 und einem p-Wert von 0,004. Das zeigt, dass der Anstieg des MPV um einen Femtoliter die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs verringert.

Die gezeigte Kurve verdeutlicht den Verlauf der kumulativen Inzidenz der beiden Patientengruppen oberhalb bzw. auf dem Grenzwert (durchgezogene Linie) und unterhalb (gestrichelte Linie) (Abbildung 6). Man kann erkennen, dass die kumulative Inzidenz bei Patienten/innen unterhalb des Grenzwertes bis zum zweiten Jahr nach der Operation sehr schnell ansteigt und auch danach einen stärkeren Anstieg zeigt, als die kumulative Inzidenz für Patienten/innen oberhalb oder auf dem Grenzwert.

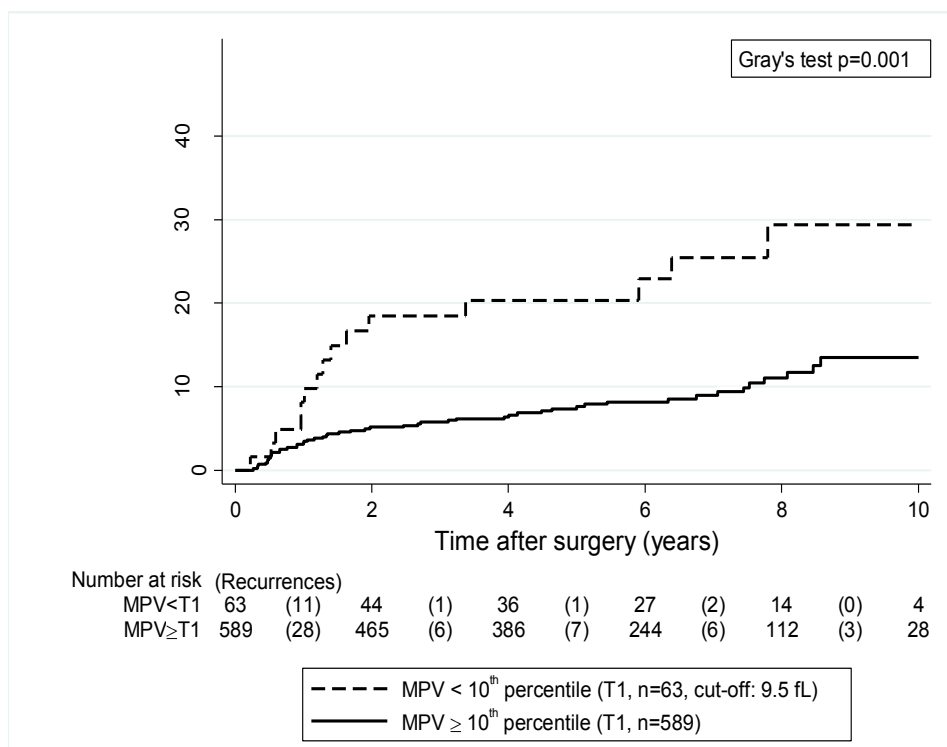


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur kumulativen Inzidenz des Rezidivs im Vergleich der Patienten/innen oberhalb und unterhalb des Grenzwertes der zehnten Perzentile

### **3.3 Einfluss des MPV auf das Risiko des Todes durch NZK und durch eine andere Ursache**

Insgesamt starben während des Beobachtungszeitraumes 101 Patienten/innen, wobei 30 (29,7%) an einem NZK starben und 71 (70,3%) an einer anderen Ursache.

Wenn man den Einfluss des MPV auf die beiden Endpunkte betrachtet, fällt auf, dass es zwar einen Einfluss auf den Tod durch NZK hatte, allerdings nicht auf den Tod durch eine andere Ursache.

Die SHR für den Tod durch NZK unter dem Grenzwert der zehnten Perzentile lag bei 2,79 mit einem 95%CI von 1,19-6,57 und einem p-Wert von 0,019. Damit war dieses Ergebnis statistisch signifikant.

Die SHR für den Tod durch eine andere Ursache lag bei 0,92 mit einem 95%CI von 0,43-1,95, jedoch war dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,824 statistisch nicht signifikant.

Die kumulative Inzidenz des Todes durch NZK lag nach zehn Jahren bei 13,1% bei Patienten/innen mit einem  $MPV < 10.P.$  und bei 6,2% bei Patienten/innen mit einem  $MPV \geq 10.P.$ . Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,019 statistisch signifikant.

Dieses Ergebnis zeigt sich in Abbildung 7, wo die Kurven der beiden Gruppen im direkten Vergleich gegeneinander aufgetragen wurden. Man sieht, dass speziell in den ersten vier bis sechs Jahren die Zahl der Tode durch NZK in der Gruppe der Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes deutlich schneller steigt als bei Patienten/innen mit einem MPV oberhalb oder auf diesem Grenzwert.

Bei Patienten/innen, die an einer anderen Ursache als dem NZK starben, lag die kumulative Inzidenz nach zehn Jahren bei einem MPV unterhalb der zehnten Perzentile bei 30,9% und auf oder oberhalb der zehnten Perzentile bei 20,8%. Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,824 allerdings nicht statistisch signifikant.

Auch dieses Ergebnis ist durch die gegeneinander aufgetragenen Kurven des Risikos in Abbildung 8 verdeutlicht. Man kann erkennen, dass die Kurven einen ähnlichen Verlauf nehmen, bevor am Ende nochmal ein deutlicher Anstieg bei den Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes zu sehen ist. Wie bereits gesagt, ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. Damit wird die Hypothese der Unabhängigkeit beibehalten.

Bei der univariablen Analyse zeigt sich, dass der Anstieg des MPV um einen Femtoliter einen positiven Einfluss auf den Tod durch NZK hat, die SHR liegt bei 0,66 mit einem 95%CI von 0,42-1,04 und einem p-Wert von 0,076.

Der Einfluss auf den Tod durch eine andere Ursache ist mit einem p-Wert von 0,241 nicht statistisch signifikant.

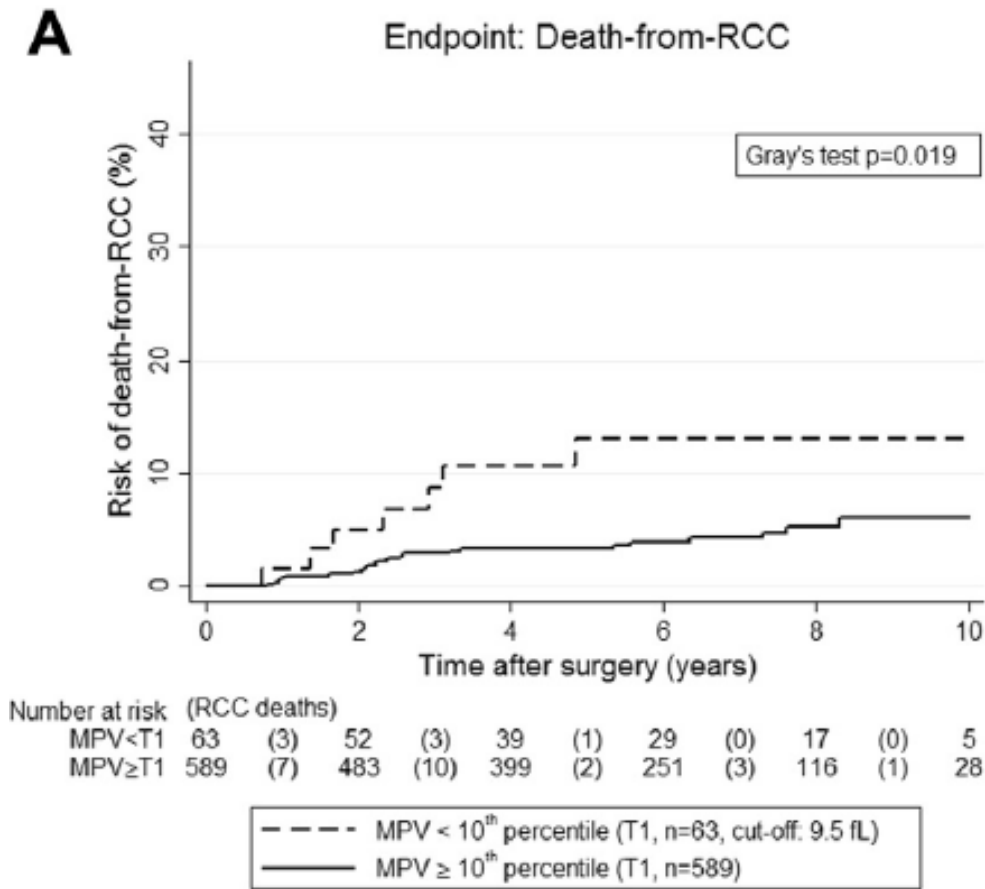


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Häufigkeit des Todes durch NZK oberhalb und unterhalb des Grenzwertes der zehnten Perzentile

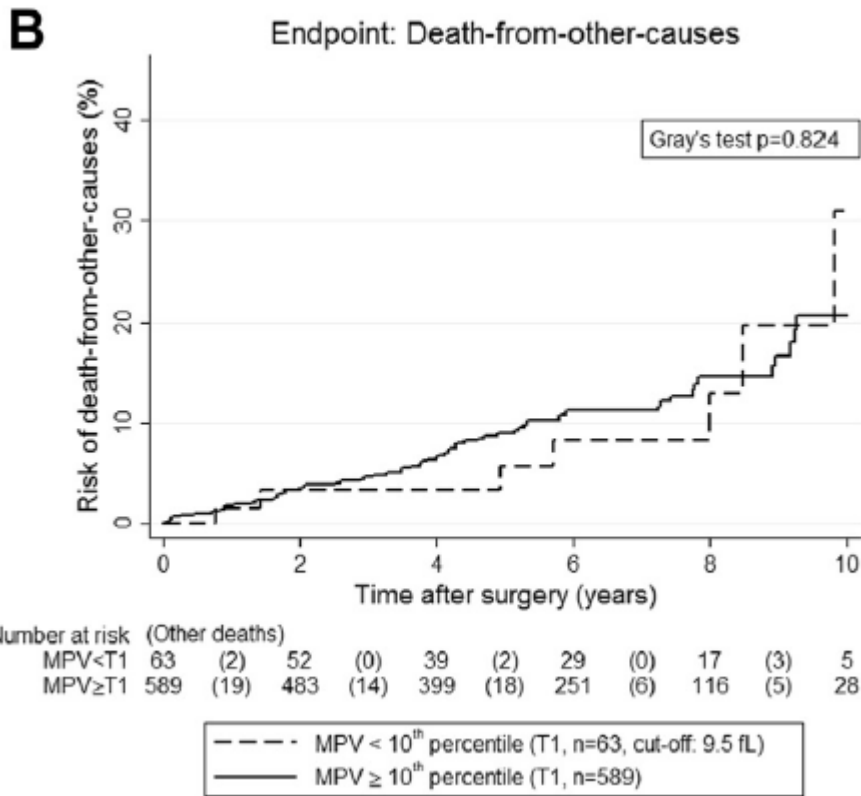


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Häufigkeit des Todes durch eine andere Ursache oberhalb und unterhalb des Grenzwertes der zehnten Perzentile

## 4 Diskussion

Das Ziel der Studie war herauszufinden, ob das MPV als Prognosefaktor für ein Rezidiv beim nicht metastasierten NZK nach kurativer Operation dienen kann.

Es gibt bereits einen gut etablierten Prognose Score, der das postoperative metastasenfremde Überleben beim lokalisierten NZK berechnet. Es handelt sich um den Leibovich-Score, welcher bereits genauer beschrieben wurde (35).

Die Relevanz der Frage nach dem prognostischen Wert des MPV ergibt sich aus der bereits bekannten Rolle von Thrombozyten im Zusammenhang mit Tumoren, z. B. in Bezug auf physikalischen Schutz und Abschirmung vor dem Immunsystem, sowie bei der Metastasierung. Ebenfalls bekannt ist, dass eine Thrombozytose für diverse Tumore, unter anderem das NZK, einen Faktor für eine schlechte Prognose darstellt (27).

Als Stärke der Studie ist die mit 652 große Zahl an Patienten/innen zu werten. Dies lässt einen guten Rückschluss auf die Gesamtpopulation aller NZK Patienten/innen zu.

Die analysierte Stichprobe spiegelt mit 253 Frauen (38,8%) und 399 Männern (61,2%) die bereits bekannte Verteilung der Inzidenz des NZK zwischen den Geschlechtern mit 1,5:1 wieder. Auch das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation entspricht mit 65,6 Jahren dem Alter mit der höchsten bekannten Inzidenz.

Das gewählte Studiendesign, die retrospektive Kohortenstudie, ist für die untersuchte Fragestellung gut geeignet. Eine Kohortenstudie zeichnet sich dadurch aus, dass zwei Gruppen, die einem Faktor ausgesetzt oder nicht ausgesetzt waren, im Hinblick auf das Eintreten eines bestimmten Ereignisses untersucht werden. Der Faktor stellt eine Einflussgröße dar, während das interessierende Ereignis die Zielgröße darstellt.

Anschließend wird das Auftreten der Zielgröße analysiert. Genau das wurde in dieser Studie angewandt. Im Falle dieser Studie war das MPV die Einflussgröße und die Inzidenz des Rezidivs die untersuchte Zielgröße. Dieses Studiendesign ermöglicht den direkten Vergleich der Zielgröße und der Unterschiede des Auftretens in den beiden Kohorten.

Als Nachteil ist anzuführen, da es sich um eine retrospektive Studie handelt, dass eventuell bei den Untersuchungen oder der Dokumentation gemachte Fehler nicht mehr korrigiert werden können.

Das MPV wurde eine Woche präoperativ ermittelt. Der zu diesem Zeitpunkt erhobene Wert diente als Zuteilungswert zu der Gruppe oberhalb beziehungsweise auf oder unterhalb des Grenzwertes. Einerseits hat das den Vorteil, dass man den Zusammenhang sehr direkt darstellen kann, andererseits ergibt sich die Frage, ob sich eine Veränderung

des Wertes im Laufe der Beobachtung eventuell auch auf die Prognose eines Rezidivs auswirkt. Im Prinzip wäre der Verlauf des MPV leicht zu erheben gewesen, da, wie bei anderen Studien am LKH Graz auch schon, regelmäßige Untersuchungen durchgeführt wurden, die auch Laboruntersuchungen beinhalteten (114).

Der empirisch eingeführte Grenzwert entsprach mit 9,5fl der zehnten Perzentile des MPV. Das mediane MPV betrug zu Studienbeginn 10,5fl. Beide Werte liegen innerhalb der Normwerte des MPV von 7fl-12fl und sind daher repräsentativ für die Grundpopulation. Eine Studie, welche die enzymatische Aktivität von Thrombozyten im Zusammenhang mit dem MPV untersuchte, stellte fest, dass die größeren Thrombozyten aktiver waren als die kleinen. Allerdings ist festzustellen, dass die Thrombozyten der kleinsten Gruppe bei dieser Studie ein MPV von  $3,94 \pm 0,60 \mu\text{m}^3$  aufwiesen und die größte ein MPV von  $8,19 \pm 0,64 \mu\text{m}^3$  (31). Ein  $\mu\text{m}^3$  entspricht einem Femtoliter. Es fällt also auf, dass die Thrombozyten in dieser Studie zum Großteil unterhalb des Normwertes liegen. Da die enzymatische Aktivität mit der Größe zunimmt kann man eventuell schlussfolgern, dass bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb der zehnten Perzentile eine Gruppe von enzymatisch besonders aktiven Thrombozyten vorliegt und die enzymatische Aktivität anschließend wieder abnimmt. Diese Hypothese wird dadurch bestärkt, dass bei der Einführung eines Grenzwertes bei der 36. Perzentile, was einem MPV von 10,2fl entspricht, die SHR für ein Rezidiv bei 2,12 gegenüber 2,72 beim Grenzwert von 9,5fl liegt.

Das MPV wurde auch als kontinuierliche Variable betrachtet, wo man eine SHR von 0,66 pro Femtoliter Anstieg fand. Dies spricht dafür, dass immer größer werdende Thrombozyten einen immer besseren Faktor in Bezug auf die Prognose des Rezidivs darstellen.

Die Analyse des MPV als Prognosefaktor wurde sowohl univariabel als auch multivariabel durchgeführt.

Durch die univariable Untersuchung anderer Faktoren, wie RN, sarkomatoide Histologie, Tumorgröße und Leibovich-Score, wurde der Einfluss der einzelnen Faktoren auf das Rezidivrisiko betrachtet. Die Feststellung, dass ein niedriges MPV mit einigen dieser Faktoren verbunden ist, machte eine multivariable Analyse erforderlich.

Bei dieser Analyse wurden die einzelnen Faktoren gegeneinander abgewogen. Dabei bestätigte sich der Einfluss des MPV erneut. Außerdem wurde Sorge getragen, dass das MPV als eigenständiger Prognosefaktor für das Rezidivrisiko bestätigt wurde und nicht nur auf Grund der Verknüpfung mit anderen negativen Prognosefaktoren eine Rolle spielte.

Der Zusammenhang wurde mittlerweile auch bereits in weiteren Studien bewiesen (115). Diese Studie untersuchte 306 Patienten/innen, die zwischen Januar und Dezember 2009 am Harbin Medical University Cancer Hospital chirurgisch behandelt wurden. Es wurden die Zusammenhänge zwischen dem MPV und histopathologischen Faktoren untersucht.

Im Gegensatz zu der Studie, die am LKH Graz durchgeführt wurde, gab es diverse Vorerkrankungen, die zu einem Ausschluss führten. Außerdem hatten 16 Patienten/innen Metastasen. Mit 266 Patienten/innen wurde der größte Teil Stadium III und IV zugeteilt, während nur 40 Patienten/innen Stadium I und II hatten.

Der Grenzwert wurde bei der Studie der Harbin Medical University bei 7,5fl festgelegt. Es zeigte sich, dass ein Zusammenhang zwischen dem histologischen Subtyp, dem T-Stadium, dem UISS, dem SSIGN Score mit dem MPV bestand.

Das klarzellige NZK kam bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes häufiger vor.

Auch beim T-Stadium zeigte sich, dass T3 und T4 bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes öfter vorkamen, als bei Patienten/innen mit einem MPV oberhalb dieses Wertes.

Beim UISS Score zeigte sich, dass der Anteil an Patienten/innen mit einem niedrigen Risiko bei einem MPV oberhalb des Grenzwertes höher war als bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb. Allerdings war die Verteilung bei hohem Risiko dieselbe. Das mittlere Risiko fand sich öfter bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes.

Beim SSIGN Score zeigte sich ebenfalls, dass mehr Patienten/innen mit einem MPV oberhalb des Grenzwertes einen niedrigen Score hatten. Allerdings war dies auch beim höchsten Score der Fall. Der mittlere Score lag bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes öfter vor.

Außerdem zeigte sich, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten/innen mit einem MPV unterhalb des Grenzwertes deutlich niedriger war als bei Patienten/innen mit einem MPV oberhalb des Grenzwertes. Allerdings wurden in dieser Studie keine konkurrierenden Ereignisse genannt.

Die Autoren führten an, dass der C-Index des TNM, UISS und SSIGN Score in Bezug auf das Gesamtüberleben mit dem MPV verbessert werden konnte.

Die Autoren der Studie folgern, dass ein niedriges MPV ein negativer Faktor für das klinische Outcome des NZK ist (115).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die am LKH Graz durchgeführte Studie die Tauglichkeit des MPV als Prognosefaktor beim nichtmetastasierten, kurativ resezierten NZK bewiesen hat.

Sowohl das Studiendesign als auch die gewählten statistischen Verfahren erfüllen alle gestellten Kriterien und Ansprüche.

Selbstverständlich wird noch eine externe Validierung des Leibovich-Scores mit dem MPV durchgeführt werden müssen, bevor es wirklich im klinischen Alltag Gebrauch finden kann.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Chen F, Zhang Y, enbabao lu Y, Ciriello G, Yang L, ezniq E, et al. Multilevel Genomic-based Taxonomy of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep*. 2016;14(10):2476–89.
2. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma : Review of etiology , pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ*. 2016;160(2):183–94.
3. Ljungberg B, Bensalah K, Vice-chair AB, Canfield S, Associate SDG, Advocate RHGP, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2015;
4. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10021):894–906. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
5. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;9:461–73.
6. Jonasch E, Jianjun Gao WKR. Renal Cell Carcinoma. *BMJ* [Internet]. 2014 Nov;25(4):xiii–xiv. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858811000712>
7. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: Links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:45–52.
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016;27(August).
9. Chow W, Dong L, Devesa S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2010;7(5):245–57. Available from: <http://www.nature.com/nrurol/journal/v7/n5/abs/nrurol.2010.46.html>
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe A. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 043/017OL. online [Internet]. 2015;AWMF Regis(September):1–203. Available from: <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
11. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615–21.
12. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, De Bazelaire C, Soufir N, et al. Hereditary renal cancer syndromes: An update of a systematic review. *Eur Urol*. 2010;58(5):701–10.
13. Arai E, Kanai Y. Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(1):58–73.
14. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):81–90.
15. Grubb RL, Walther MM, Linehan WM. The Genetic Basis of Cancer of the Kidney. *Genet Dis Kidney*. 2009;170(December):497–508.
16. CHAPTER 1 Tumours of the Kidney WHO histological classification of tumours of the kidney. *Int Classif*.
17. Kristiansen G, Delahunt B, Srigley JR, Lüders C, Lunkenheimer J-M, Gevensleben H, et al. Vancouver-Klassifikation von Nierentumoren. *Pathologe* [Internet]. 2015;36(3):310–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00292-014-2030-z>
18. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The

- International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013;37(10):1469–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025519>
19. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: Distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(1):85–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.029>
  20. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras* [Internet]. 2015;48(3):166–74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4492569&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  21. Mikami S, Oya M, Mizuno R, Kosaka T, Katsube KI, Okada Y. Invasion and metastasis of renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol*. 2014;47(2):63–7.
  22. Delahunt B, Chevillet JC, Martignoni G, Humphrey P a, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013;37(10):1490–504. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=24025520&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1097/PAS.0b013e318299f0fb>
  23. Siegel R, Miller KD, Ahmedin J. *Cáncer Statistics*. *Ca Cáncer J*. 2017;67(1):7–30.
  24. Ljungberg B, Bensalah K, Vice-chair AB, Canfield S, Advocate RHGP, Hora M, et al. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. 2016;
  25. Varki A. Trousseau’s syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723–9.
  26. Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie*. 2014;34(1):54–62.
  27. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*. 2012;130(12):2747–60.
  28. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;175(3):859–63.
  29. O’Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2002;168(4 Pt 1):1378–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352397>
  30. Men H, Liang C, Yu M. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis of literature. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):67–72.
  31. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol*. 1982;50(3):509–19.
  32. Riedl J, Kaidler A, Reitter EM, Marosi C, Jäger U, Schwarzingler I, et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thrombo - Embolism and mortality in patients with cancer results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Haemost*. 2013;111(4):670–8.
  33. Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;157:112–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.005>
  34. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses,

- tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2016;8363(June):1–69. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2016.1200008>
35. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, 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(7):1663–71.
  36. Golovastova MO, Korolev DO, Tsoy L V, Varshavsky VA, Xu W, Vinarov AZ, et al. Biomarkers of Renal Tumors : the Current State and Clinical Perspectives. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11934-017-0655-1>
  37. García Del Muro X, Gallardo E, García Carbonero I, Laínez N, José Méndez M, Maroto P, et al. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1095–107.
  38. Gontero P, Joniau S, Oderda M, Ruutu M, Van Poppel H, Laguna MP, et al. Active surveillance for small renal tumors: Have clinical concerns been addressed so far? *Int J Urol*. 2013;20(4):356–61.
  39. Doehn C, Witzsch U, Siebels M, Nordwest K, Pasing GU, Surveillance A. Aktive Überwachung beim Nierenzellkarzinom Active Surveillance for Renal Cell Carcinoma. 2012;10:243–9.
  40. Smith ZL. Current Status of Minimally Invasive Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2016;17(6):43.
  41. Ghandour RA, Danzig MR, McKiernan JM. Renal Cell Carcinoma: Risks and Benefits of Nephron-Sparing Surgery for T1 Tumors. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2015;22(4):258–65. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2015.03.006>
  42. Gu L, Ma X, Li H, Chen L, Xie Y, Li X, et al. Comparison of oncologic outcomes between partial and radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* [Internet]. 2016;25(4):385–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2016.09.001>
  43. Capitano U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(4):683–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.027>
  44. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008;112(3):511–20.
  45. Lau WKO, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H, Blute M, et al. Matched Comparison of Radical Nephrectomy vs Nephron-Sparing Surgery in Patients With Unilateral Renal Cell Carcinoma and a Normal Contralateral Kidney. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2000;75(12):1236–42. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002561961163022X>
  46. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59(6):816–20.
  47. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* [Internet]. 2014;65(2):372–7. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.044>
  48. Smaldone MC, Egleston B, Uzzo RG, Kutikov A. Does partial nephrectomy result in a durable overall survival benefit in the medicare population? *J Urol* [Internet].

- 2012;188(6):2089–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.099>
49. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* [Internet]. 2010;58(3):340–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.047>
  50. Peyronnet B, Baumert H, Mathieu R, Masson-Lecomte A, Grassano Y, Roumiguié M, et al. Early unclamping technique during robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy can minimise warm ischaemia without increasing morbidity. *BJU Int*. 2014;114(5):741–7.
  51. Zhou L, Wei X, Sun WJ, Liu Q, Jian ZY, Li H, et al. Selective Versus Hilar Clamping During Minimally Invasive Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol* [Internet]. 2015;29(8):855–63. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/end.2014.0878>
  52. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, Torkko KC, Hilton W, Bennett M, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;24(3):506–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411786> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3582204>
  53. Tait C, Tandon S, Baker L. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection : Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. 2011;3154–61.
  54. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. for Large Renal Tumors : A Long-Term Prospective Comparison. 2007;177(March):862–6.
  55. Wang L, Wang L, Yang Q, Xiao C, Sun Y, Ph D. Retroperitoneal Laparoscopic and Open Radical Nephrectomy for T1 Renal Cell Carcinoma. 2009;23(9):1509–12.
  56. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. retroperitoneoscopic radical nephrectomy ( RN ), patients with renal cell carcinoma. 2009;470–5.
  57. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy in Clinical T 1a Renal Tumors. 2008;22(5).
  58. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Partial Nephrectomies for Single Renal Tumors. 2007;178(July):41–6.
  59. Bex A, Vermeeren L, Windt G De, Prevoo W, Horenblas S, Olmos RAV. Feasibility of sentinel node detection in renal cell carcinoma : a pilot study. 2010;1117–23.
  60. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2011;59(4):543–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.013>
  61. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J, Russo P, et al. Lymph Node Dissection in Renal Cell Carcinoma. 2011;60:1212–20.
  62. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH, Catto J. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2015;1(3):251–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2015.09.005>
  63. Blakely S, D M, Bratslavsky G, D M, Zaytoun O, D M, et al. Preoperative cross-sectional imaging allows for avoidance of unnecessary adrenalectomy during RCC surgery. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2014;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.08.014>
  64. Agochukwu N, Shuch B. Clinical management of renal cell carcinoma with venous

- tumor thrombus. *World J Urol.* 2014;32(3):581–9.
65. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* [Internet]. 1989;210(3):387-92-4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1358008&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  66. Pouliot F, Shuch B, LaRochelle JC, Pantuck A, Belldegrün AS. Contemporary Management of Renal Tumors With Venous Tumor Thrombus. *J Urol* [Internet]. 2010;184(3):833–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534710035068>
  67. Abel EJ, Wood CG, Eickstaedt N, Fang JE, Kenney P, Bagrodia A, et al. Preoperative pulmonary embolism does not predict poor postoperative outcomes in patients with renal cell carcinoma and venous thrombus. *J Urol* [Internet]. 2013;190(2):452–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.033>
  68. Woodruff DY, Van Veldhuizen P, Muehlebach G, Johnson P, Williamson T, Holzbeierlein JM. The perioperative management of an inferior vena caval tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* [Internet]. 2011;31(5):517–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514183>
  69. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of Preoperative Renal Artery Embolization for Management of Renal Tumors With Inferior Vena Caval Thrombi. *Urology* [Internet]. 2009;74(1):154–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.084>
  70. Abaza R. Robotic surgery and minimally invasive management of renal tumors with vena caval extension. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2011;21(2):104–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200324>
  71. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Belldegrün AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): Focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol.* 2014;32(3):597–605.
  72. Chen DYT, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: Surgery, Ablation or Active Surveillance. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;31(7):635–643.
  73. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler TC, Bruns C, Graeb C, et al. 241 Metastasectomy Significantly Prolongs Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2009;8(4):181. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569905609602463>
  74. 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(13):2873–82.
  75. Onkologie L. S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom. 2017;(April):1–219. Available from: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf)
  76. Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Piotr Tomczak, M.D., M. Dror Michaelson, M.D., Ph.D., Ronald M. Bukowski, M.D., Olivier Rixe, M.D., Ph.D., Stéphane Oudard, M.D., Ph.D., Sylvie Negrier, M.D., Ph.D., Cezary Szczylik, M.D., Ph.D., S MD. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma Robert. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(2):115–24. Available from:

- <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:new+england+journal#2>
77. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3312–8.
  78. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9605):2103–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
  79. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2144–50.
  80. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422–8.
  81. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2137–43.
  82. Brian I. Rini, Joaquim Bellmunt, Jill Clancy, Kongming Wang, Andreas G. Niethammer, Subramanian Hariharan and BE. Randomized Phase III Trial of Temozolomide and Bevacizumab Versus Interferon Alfa and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: INTORACT Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):250–1.
  83. Hudes Carducci, M, Tomczak, P, Dutcher, J, Figlin, R, Kapoor, A, Staroslawska, E, Sosman, J, McDermott, D, Bodrogi, I, Kovacevic, Z, Lesovoy, V, Schmidt-Wolf, IGH, Barbarash, O, Gokmen, E, O'Toole, T, Lustgarten, S, Moore, L, Motzer, RJ, the Global ARCC G. Temozolomide, interferon alpha or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271–81.
  84. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temozolomide versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760–7.
  85. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449–56.
  86. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061–8.
  87. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013;49(6):1287–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.010>
  88. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(8):722–31. Available from:

- <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1303989>
89. Robert J. Motzer, M.D; Thomas E. Hutson, D.O; Lauren McCann, Ph.D.; Keith Deen, M.S.; Toni K. Choueiri MD. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(18):1767–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1400872>
  90. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(13):1287–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70465-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0)
  91. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9807):1931–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
  92. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(7):917–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)
  93. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591–7.
  94. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011;108(10):1556–63.
  95. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2765–72.
  96. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1412–8.
  97. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer Von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, et al. SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol*. 2015;68(5):837–47.
  98. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(19):1803–13. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510665>
  99. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnieriek J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):286–96.
  100. Maroto Rey P, Villavicencio H. Sorafenib: Tolerance in patients on chronic hemodialysis - A single-center experience. *Oncology*. 2008;74(3–4):245–6.
  101. Park S, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, Park YS, et al. Treatment of hemodialyzed patients with sunitinib in renal cell carcinoma. *Chemotherapy*.

- 2010;56(6):485–91.
102. Masini C, Sabbatini R, Porta C, Procopio G, Di Lorenzo G, Onofri A, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: A retrospective Italian survey. *BJU Int.* 2012;110(5):692–8.
  103. Aditya V. Shetty, Marc R. Matrana, Bradley J. Atkinson, Amber L. Flaherty E, Jonasch and NMT. Outcomes of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma and End-Stage Renal Disease Receiving Dialysis and Targeted Therapies: A Single Institution Experience. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;12(5):348–53.
  104. Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, Zdrojowy R, Pluzanska A, Szczylik C, et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med [Internet].* 2012;18(8):1254–61. Available from: <http://www.nature.com/doi/finder/10.1038/nm.2883>
  105. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudard S, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1599–611.
  106. Amin A, Dudek AZ, Logan TF, Lance RS, Holzbeierlein JM, Knox JJ, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results. *J Immunother Cancer [Internet].* 2015;3(1):14. Available from: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-015-0055-3>
  107. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–64.
  108. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik [Internet]. 2013. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-34261-5>
  109. Rainer Muehe; Wilhelm Gaus. *Medizinische Statistik.* 2014;(17 Rangtests):302–21.
  110. Rainer Muehe; Wilhelm Gaus. *Medizinische Statistik.* 2014;(09 Korrelation und einfache, lineare Regression):170–88.
  111. Rainer Muehe; Wilhelm Gaus. *Medizinische Statistik.* 2014;(10 Überlebenszeitanalyse):188–210.
  112. Kim HT. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 I):559–65.
  113. Dignam JJ, Kocherginsky MN. Choice and interpretation of statistical tests used when competing risks are present. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):4027–34.
  114. Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, Mannweiler S, Pummer K, Zigeuner R. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer [Internet].* 2013;109(5):1123–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.443>
  115. Yun Z, Zhang X, Liu Y, Liu T, Liu Z, Wang R, et al. Lower mean platelet volume predicts poor prognosis in renal cell carcinoma. *Sci Rep [Internet].* 2017;7(1):6700. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-07168-x>

