

**DIPLOMARBEIT**

**Präoperative Einflussfaktoren auf das metastasenfreie  
Überleben bei Patient/Innen mit Nierenzellkarzinom  
Eine retrospektive Studie an etwa 2900 Patient/Innen, die von  
1984 bis 2010 einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie  
unterzogen wurden.**

eingereicht von

**Kainz Manuela Christine**

Matr.nr.: 0433257

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Urologie**

unter der Anleitung von

**Univ.Prof. Dr. Zigeuner Richard**

Ort, Datum ..... Unterschrift .....

*Eidesstaatliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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.*

*Heimschuh, am .....*

*Unterschrift.....*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit mit ihrer fachlichen Kompetenz, ihrem Engagement und viel Geduld zur Seite gestanden sind.

Ein besonderer Dank gilt meinem Hauptbetreuer Univ.Prof.Dr.Zigeuner Richard, der mir sowohl beim allgemeinen Teil als auch bei der Beurteilung der Ergebnisse jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung stand.

Ein großer Dank gebührt auch Ass.Dr.Kampel-Kettner Karin, die mich ausgezeichnet bei der Organisation und Erhebung der Daten unterstützte.

Der Einsatz und das fachliche Wissen beider trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Weiters möchte ich mich bei Frau Mag.Dr.Ofner-Kopeinig Petra bedanken, die die statistische Auswertung der erhobenen Daten durchführte.

Der größte Dank jedoch gilt meiner Familie.

Ohne sie hätte ich meinen Traum, Medizin zu studieren niemals verwirklichen können.

Nicht nur die finanzielle Unterstützung meines Mannes und meiner Schwiegereltern, sondern auch die uneingeschränkte Hilfe bei der Versorgung meines Sohnes war mir während meines gesamten Studiums eine enorme Hilfe. Bei meinem Sohn möchte ich mich für seine Geduld und sein enormes Verständnis während der letzten Jahre bedanken, denn die Zeit für ihn war oft sehr knapp bemessen.

Außerdem möchte ich mich bei allen Freunden, Bekannten und StudienkollegInnen bedanken, die mich in harten Zeiten immer wieder in meinem Tun bestärkt, und mich in schweren Tagen auf andere Gedanken gebracht haben.

Danke euch allen!

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Derzeit gibt es kein etabliertes prognostisches Modell um präoperativ, ohne histopathologische Daten, die Prognose bei NierenzellkarzinompatientInnen einschätzen zu können. Mit fortschreitender Entwicklung der medikamentösen Therapie ist die Planung und Durchführung neoadjuvanter Therapiestudien anzunehmen. Um HochrisikopatientInnen für derartige zukünftige neoadjuvante Studien besser selektionieren zu können, soll ein prognostisches Modell entwickelt werden, das auf präoperativ routinemäßig erfassten Parametern basiert. Ziel dieser Arbeit war es, relevante Parameter zu finden, die als Basis für ein solches Modell dienen könnten.

**Material und Methoden:** In unsere Datenanalyse wurden 927 PatientInnen im Alter von 17 bis 99 Jahre eingeschlossen, die von 1996 bis 2010 an der Universitätsklinik für Urologie Graz einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie wegen eines lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms unterzogen worden waren. Eine bestehende Excel-Tabelle wurde durch Tumorgröße, Hämoglobinwerte, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, LDH-, Calcium-, Alkalische Phosphatase-, CRP-, Cholesterin- und Triglyzeridwerte erweitert. Weiters wurde der postoperative Verlauf untersucht und eine eventuell stattgefundene Metastasierung notiert. Patientencharakteristika sowie präoperative Variablen wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik beschrieben. Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte nach Kaplan und Meier, Vergleiche zwischen Gruppen erfolgten mit dem Log-Rank Test.

**Ergebnisse:** Von den 927 PatientInnen entwickelten 86 postoperativ Metastasen, wobei es keine Präferenz bezüglich des Geschlechts gab. 40/145 PatientInnen mit einer Tumorgröße  $\geq 7$ cm bildeten postoperativ Metastasen, das mittlere metastasenfremde Überleben lag bei 81,4 Monaten. Bei einer Tumorgröße  $< 7$ cm kam es in 46/782 Fällen zu einer Metastasierung, das mittlere Überleben lag bei 110,8 Monaten ( $p < 0,001$ ). Auch die Analyse bei cut-off-Werten von 4 und 5cm ergab signifikante Ergebnisse. Bei der Analyse der Blutwerte fanden wir drei Parameter mit signifikanten Ergebnissen. Es scheint so, dass der Hämoglobin- CRP- und Cholesterinwert prognostische Relevanz besitzt. Hämoglobinwerte  $\leq 15,3$ g/dl fand man bei 135 PatientInnen, davon kam es 29 Mal zu einer Metastasierung, mittleres Überleben 84,3 Monate. 57/790 PatientInnen mit Werten  $> 15,3$ g/dl bildeten Metastasen, mittleres Überleben lag bei 108,7 ( $p < 0,001$ ). CRP-Werte  $> 5$ mg/l fanden sich bei 281 Personen, davon entwickelten 46 filiae, mittleres Überleben 90,4 Monate. In der Gruppe  $\leq 5$ mg/l entwickelten 22/501 PatientInnen Metastasen,

mittleres Überleben 110,1 Monate ( $p < 0,001$ ). 58/465 PatientInnen mit Cholesterinwerten  $\leq 200$ mg/dl bildeten Metastasen, mittleres Überleben 101,4 Monate, in der Gruppe  $> 200$ mg/dl konnte in 27/425 Fällen eine Metastasierung nachgewiesen werden. Mittleres Überleben lag bei 108,8 Monaten ( $p = 0,001$ ). Anhand der Überlebenskurven werden die Ergebnisse der Datenanalyse eindrucksvoll veranschaulicht.

Die übrigen analysierten Blutparameter zeigten keine signifikanten Ergebnisse, bei den Calcium- und Triglyzeridwerten war der p-Wert knapp nicht signifikant ( $\text{Ca}^{++}$ :  $p = 0,064$ ; Triglyzeride:  $p = 0,056$ ).

Die Tumorgröße, der Hämoglobin-, CRP- und Cholesterinwert scheinen also prognostisch relevante Parameter für die Bildung von Metastasen nach Nephrektomie/Teilnephrektomie wegen eines Nierenzellkarzinoms zu sein. Ob diese in ein zukünftiges prognostisches Modell integriert werden können, muss noch in weiteren Analysen eruiert werden.

## **Abstract**

**Background:** So far there is no established prognostic model available to predict the risk of recurrence or progression without the help of histopathological factors in patients with renal cell carcinoma. Our intention was, to evaluate preoperative prognostic parameters such as tumour size or laboratory parameters, which can be used as a basis for such a model. Many randomized controlled trials will be designed in future to evaluate the efficiency of new neoadjuvant therapies. To select high risk patients accurately, who could be enrolled in these trials, a preoperative prognostic model could be extremely helpful.

**Materials and Methods:** Using an existing excel-list, we identified 927 patients, at the age of 17 to 99, treated with radical nephrectomy or nephron sparing surgery because of a localized renal cell carcinoma between 1996 and 2010 at the Departement of Urology in Graz. We supplemented the list with tumour size and some preoperative parameters. The primary endpoint was metastasis-free survival (MFS). Gender, tumour size, hemoglobin, white blood cells, platelet counts, LDH, calcium, c-reactive-protein, alkaline phosphatase, cholesterol and triglycerides were included in our data analysis. MFS was analyzed by the Kaplan-Meier method, comparisons between groups were carried out with log-rank-test.

**Results:** We identified 86 patients, who developed postoperative metastases; 40/145 (28%) patients with a tumour size  $\geq 7$ cm developed postoperative tumour recurrence, median MFS was 81.4 months (95% confidence interval [CI]: 72.4-90.4). In contrast, metastatic disease was diagnosed in 46/782 (5.9%) patients with a tumour size  $< 7$ cm, median MFS was 110,8 months (95% CI: 108.3-113.2;  $p < 0,001$ ). Analysis with cut-off-points 4cm and 5cm also showed significant results. 29/135 (21%) patients with hemoglobin-levels  $\leq 15.3$ g/dl developed metastasis, median MFS was 84.3 months (95% CI: 76.2-92.3). In patients with haemoglobin-levels  $> 15.3$ g/dl recurrence was noted in 57/790 (7.2%), median MFS was 108.7 months (95% CI: 76.2-92.4;  $p < 0,001$ ). CRP-levels  $> 5$ mg/l were found in 281 patients, 46 of them (16.4%) developed metastasis, median MFS was 90.4 months (95% CI: 83,9-96,9). 22/501 (4.4%) patients with CRP-levels  $\leq 5$ mg/l, were diagnosed with metastases (median MFS 110.1 months, 95% CI: 106.7-113.4;  $p < 0,001$ ). Finally, 58/465 (12.5%) patients with cholesterol-levels  $\leq 200$ mg/dl developed metastases (median MFS 101,4 months), compared with 27/425 (6.4%) patients with cholesterol-levels  $> 200$ mg/dl (median MFS 108.8 months;  $p = 0,001$ ). The remaining parameters including gender lacked significant impact on outcome.

**Conclusion:** 4 significant preoperative parameters predicting recurrence free survival for patients with localized renal cell carcinoma after surgery were found in our data analysis: tumour size  $\geq 7$ cm, decreased haemoglobin-, elevated CRP- and decreased cholesterol-levels seem to be meaningful prognostic factors, which should be integrated in additional analysis and maybe in prognostic models in future.

Danksagung .....	2
Zusammenfassung .....	3
Abstract.....	5
Inhaltsverzeichnis .....	7
Glossar und Abkürzungen .....	9
Abbildungsverzeichnis .....	10
Tabellenverzeichnis.....	11
1 Einleitung .....	12
1.1 Anatomie und Topographie der Nieren .....	12
1.1.1 Feinstruktur.....	12
1.1.2 Bauelement der Niere – das Nephron.....	13
1.1.3 Juxtaglomerulärer Apparat .....	14
1.1.4 Hüllen der Niere .....	14
1.1.5 Gefäße und Nerven der Nieren.....	15
1.2 Das Nierenzellkarzinom .....	16
1.2.1 Epidemiologie.....	16
1.2.2 Ätiologie .....	19
1.2.3 Pathologie .....	21
1.2.4 Diagnostik.....	23
1.2.5 Klassifikation und Stadieneinteilung.....	25
1.2.6 Therapiemöglichkeiten .....	28
1.2.6.1 Tumoren ohne Fernmetastasierung .....	28
1.2.7 Prognose und Follow up nach Nephrektomie.....	34
1.2.7.1 UCLA Integrated Scoring System.....	35
1.2.7.2 KARAKIEWICZ Prognosescore.....	35
1.2.7.3 Mayo Scoring System.....	36
1.2.7.4 KATTAN Nomogramm .....	37
1.2.8 Metastasiertes Nierenzellkarzinom.....	39
2 Material und Methoden .....	42
2.1 Statistische Auswertungen.....	43
3 Ergebnisse.....	46
3.1 Tumorgroße .....	48
3.2 Hämoglobin .....	49

3.3 Cholesterin.....	50
3.4 CRP.....	50
3.5 Leukozyten .....	51
3.6 LDH,Calzium,AP,Triglyzeride,Thrombozyten .....	51
4 Diskussion .....	53
5 Literaturverzeichnis .....	58
6 Anhang .....	61
6.1 Studienprotokoll .....	61
6.2 Curriculum Vitae .....	65

## Glossar und Abkürzungen

a.	arteria
aa.	arteriae
n.	nervus
nn.	nervi
r.	ramus
rr.	rami
v.	vena
vv.	venae
inf.	inferior
sup.	superior
prox.	proximal
dist.	distal
s.c.	subcutan
i.v.	intravenös
AP	Alkalische Phosphatase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives-Protein
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EAU	European Association of Urology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
INF- $\alpha$	Interferon Alpha
LDH	Laktatdehydrogenase
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma
Na	Natrium
NZK	Nierenzellkarzinom
PDGF(R)	Plateled Derived Growth Factor (Receptor)
RCC	Renal cell carcinoma
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
VHLS	Von-Hippel-Lindau-Syndrom

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der Niere in Österreich [24].....	17
Abbildung 2: Nierenzellkarzinomfälle nach Geschlecht.....	43
Abbildung 3: RCC-PatientInnen mit/ohne Metastasen (Datenanalyse).....	46
Abbildung 4: Überlebensfunktion Tumorgröße 5cm .....	48
Abbildung 5: Überlebensfunktion Tumorgröße 7cm .....	48
Abbildung 6: Ergebnisse Hämoglobin .....	49
Abbildung 7: Überlebensfunktion Hämoglobin .....	49
Abbildung 8: Überlebensfunktion Cholesterin.....	50
Abbildung 9: Überlebensfunktion CRP.....	50
Abbildung 10 Überlebensfunktion Leukozyten .....	51
Abbildung 11 Überlebensfunktion Thrombozyten.....	52
Abbildung 12 Überlebensfunktion Calcium.....	52
Abbildung 13 Überlebensfunktion Alkalische Phosphatase .....	52
Abbildung 14 Überlebensfunktion LDH .....	52
Abbildung 15 Überlebensfunktion Triglyzeride.....	52

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Krebsinzidenz der Niere nach Stadium für Österreich [24] .....	18
Tabelle 2 Klassifikation Nierenzellkarzinom nach hist. Typ [16].....	22
Tabelle 3 Tumorassoziierte Symptomatik bei RCC [11] .....	24
Tabelle 4 TNM-Klassifikation RCC [16].....	26
Tabelle 5 Stadiengruppierung nach TNM [16].....	26
Tabelle 6 Stadieneinteilung nach Robson [20].....	27
Tabelle 7 Fuhrmann Grad [6] .....	27
Tabelle 8 Therapiealgorithmus nicht metastasiertes NZK [11].....	29
Tabelle 9 Prognostische Faktoren NZK [23,11].....	34
Tabelle 10 UCLA Integrated Scoring System [34] .....	35
Tabelle 11 MAYO Scoring System [16,15] .....	36
Tabelle 12 1-,3-,5-,10-Jahresüberleben [16,15] .....	36
Tabelle 13 Nachsorgeschema RCC .....	38
Tabelle 14 First-Second-line Therapie Empfehlung [16].....	41
Tabelle 15 Analyseparameter und Gruppeneinteilung .....	44
Tabelle 16 Ergebnisse der Datenanalyse .....	47
Tabelle 17 Prognoseparameter wichtigster progn. Modelle [3] .....	54

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 ANATOMIE UND TOPOGRAPHIE DER NIEREN [30, 5]**

Die bohnenförmigen Nieren sind in der Regel 10-12 cm lang, 6 cm breit und 4 cm dick. Der obere Nierenpol liegt auf Höhe des 12. Brustwirbels, der untere auf Höhe des 3. Lendenwirbels und die Nierenpforte auf Höhe des 1. Lendenwirbels. Die rechte Niere steht gewöhnlich etwas tiefer als die linke. Die Nieren liegen seitlich der Wirbelsäule in der fossa lumbalis. Sie überragen die Wirbelsäule nach ventral nicht. Dorsal zieht die 12. Rippe schräg zwischen oberem zum mittleren Organdrittel an der Niere vorbei. In gleicher Richtung kreuzen von kranial nach kaudal die nn. subcostalis, iliohypogastricus und ilioinguinalis.

An den oberen Nierenpolen findet man ventral die Nebennieren. Die rechte Nierenvorderseite hat Kontakt zur Leber und zur rechten Kolonflexur, nahe dem Hilus liegen v.cava inf. und Duodenum. Die Vorderseite der linken Niere wird vom Magen, Pankreas und linker Kolonflexur berührt. In der Nähe des Hilus verläuft die Aorta.

### **1.1.1. Feinstruktur:**

Schneidet man eine Niere quer oder längs, so kann man schon mit freiem Auge eine Gliederung in das innen gelegene Mark (medulla renalis) und die außen gelegene Rinde (cortex renalis) erkennen.

#### **Medulla renalis:**

Das Nierenmark besteht aus 7-14 Pyramiden, deren Basen gegen die Rinde und deren Spitzen gegen den Sinus zeigen und in die Nierenkelche hineinragen. Die Pyramiden sind in eine vordere und hintere Reihe eingeteilt und an den Polen liegt jeweils eine große Pyramide. Jede Pyramide ist von einem Rindenmantel umhüllt, und nur der zur Papille auslaufende Teil bleibt frei. Markpyramide und dazugehöriger Mantel bilden einen Nierenlappen (lobus renalis, Renculus).

#### **Cortex renalis:**

Die Nierenrinde besteht aus Nierenlabyrinth (labyrinthus corticis, pars convoluta) mit den gewundenen Abschnitten der Harnkanälchen und den Nierenkörperchen und den

Markstrahlen (radii medullares, striae medullares corticis, processus medullares Ferreini, pars radiata), die als Ausläufer der Marksubstanz in die Rinde ausstrahlen und aus gerade verlaufenden Kanälchen, wie auch das Mark, bestehen. Die 5- 7 mm dicke Nierenrinde liegt unter der Nierenkapsel und sendet Fortsätze, columnae renales (Bertini-Säulen), zwischen benachbarten Pyramiden aus.

### **1.1.2. Bauelement der Nieren, das NEPHRON**

Die ca. 2,5 Millionen Nephrone beider Nieren setzen sich aus jeweils einem Nierenkörperchen und dem dazugehörigen Harnkanälchensystem mit proximalen, intermediären und distalem Tubulus zusammen. Das Verbindungsstück liegt zwischen distalem Tubulus und Sammelrohr. Sammelrohre vereinigen sich zu den ductus papillares, die in die Nierenkelche münden.

#### Nierenkörperchen (corpusculum renale, Malpighi-Körperchen):

Es besteht aus einem Kapillargefäßknäuel (glomerulus), das von einer doppelwandigen Kapsel (capsula glomeruli) umgeben ist. Zum Glomerulus zieht ein kleines Gefäß, vas (arteriola) afferens, heraus führt das etwas dünnere vas (arteriola) efferens. Diese beiden Gefäße bilden den Gefäßpol. Gegenüber dem Gefäßpol liegt der Harnpol mit dem Beginn des Nierenkanälchens. Die capsula glomeruli setzt sich aus einem inneren Blatt, den Podozyten, das den Kapillarschlingen aufliegt, und einem äußeren Blatt, Bowman-Kapsel, das den Glomerulus von der Umgebung abgrenzt zusammen.

#### Nierenkanälchen (tubuli renales):

Am Harnpol beginnt das Hauptstück, tubulus proximalis, bestehend aus einem gewundenen Teil (pars convoluta) und einem geraden Teil (pars recta). Darauf folgt ein sehr dünnes Überleitungsstück, tubulus intermedius, das in das Mittelstück, tubulus distalis, übergeht. Das Mittelstück besteht wiederum aus einem geraden Abschnitt und einem gewundenen Abschnitt.

Henle-Schleife: Sie besteht aus den geraden Teilen des Haupt- und Mittelstückes und aus dem Überleitungsstück. Vom Mittelstück geht ein kurzes Stück, Verbindungsstück, in das Sammelrohr über. Ein Sammelrohr nimmt die Verbindungsstücke vieler Nephrone auf. Sammelrohre vereinigen sich zu immer größeren und münden als ductus papillares auf den Papillen.

### **1.1.3. Juxtaglomerulärer Apparat:**

Er liegt am Gefäßpol der Glomeruli und gehört zum endokrinen Teil der Nieren.

1. Polkissen: Epitheloide Zellen in der arteriola afferens mit Sekretgranula, die das Hormon Renin enthalten, welches bei Blutdruckabfall in die Blutbahn ausgeschüttet wird und das RAS (Renin-Angiotensin-System) in Bewegung setzt. Weiters bewirkt es die Ausschüttung des Nebennierenhormons Aldosteron, das zu einer Wasserrückresorption führt.
2. Macula densa: Das Mittelstück legt sich zwischen vas afferens und efferens an das Nierenkörperchen. Das Epithel des Tubulus ist an der Berührungsstelle zur Makula densa verdickt, die ein Sensor für die Na-Konzentration im Tubulus ist. Eine erhöhte Na-Konzentration hemmt die Renin-Freisetzung und vermindert die Glomerulusdurchblutung.
3. Goormaghtigh-Zellen, extraglomeruläre Mesangiumzellen: Sie liegen als veränderte Muskelzellen zwischen Macula densa und Nierenkörperchen und sind ebenfalls an der Nierendurchblutungsregulation beteiligt.

### **1.1.4. Hüllen der Nieren:**

Dazu zählen die capsula fibrosa, die capsula adiposa und die fascia renalis.

Capsula fibrosa: Ist eine glatte, derbe, bindegewebige Haut, die sich leicht von der gesunden Niere abziehen lässt. Sie ist nur wenig dehnungsfähig.

Capsula adiposa: Ist ein lockerer Baufettkörper, der sich vor allem an der Dorsalfläche, weniger an der Ventralfläche befindet und in das Fett des Sinus renalis übergeht. Auch die Nebenniere wird davon umhüllt.

Fascia renalis: Bildet einen bindegewebigen Sack, in dem sich das spatium perirenale befindet. Inhalt dieses Raumes sind Niere, Nebenniere und Capsula adiposa. Die Fascia renalis wird unterteilt in ein zartes vorderes Blatt, fascia praerenalis Toldt und ein derbes hinteres Blatt, fascia retrorenalis Gerota (sive Zuckerkandl, sive Waldeyer). Die beiden Blätter sind kranial und lateral miteinander verbunden, medial ist der Faszien sack offen und nach kaudal ist er nur durch Fettgewebe begrenzt. Hinter dem Faszien sack befindet sich das retrorenale Fett, massa adiposa pararenalis Gerota, wo man Nerven des plexus lumbalis findet.

### 1.1.5. Gefäße und Nerven der Nieren:

Die Nieren sind sehr stark durchblutet. Pro Minute strömen etwa 0,75-1,2 Liter Blut durch sie, was heißt, dass in 4-5 Minuten die gesamte Blutmenge gefiltert werden kann. 90 % des Blutes durchströmt mit den Glomeruli und den Tubuluskapillaren 2 Kapillargebiete hintereinander und wird hier von den harnpflichtigen Stoffen befreit. Das Blut verlässt die Nieren über die vena renalis.

Arterien der Nieren: In Höhe der a.mesenterica sup. zweigt von der Aorta beiderseits die a. renalis ab. Sie teilt sich noch vor dem Hilus in einen ramus anterior und einen ramus posterior. Der ramus anterior zerfällt vor dem Hilus in vier Segmentarterien: a.segmenti superioris, a.segmenti anterioris superioris, a.segmenti anterioris inferioris und in die a. segmenti inferioris. Der ramus posterior entlässt die a.segmenti posterioris.

Astfolge der a.renalis → rr. anterior et posterior → Aa.segmentorum → Aa.interlobares → Aa.arcuatae → Aa.interlobulares → vasa afferentia → Glomeruli → vasa efferentia → Arteriolae rectae verae et spuriae.

Sämtliche Äste der Nierenarterie sind Endarterien.

#### Einteilung in Segmente, Lappen und Läppchen:

Diese Einteilung erfolgt auf Grund der Gefäßanatomie.

Ein *Segment* ist demnach der von einer Segmentarterie versorgte Parenchymbezirk. Die Segmentgrenzen ziehen durch die Mitte eines Lappen (=Markpyramide + Rindenmantel). Jeder Lappen wird von verschiedenen aa. arcuatae aus benachbarten aa. interlobares versorgt.

*Läppchen:* unterschiedlich definiert: Markstrahl Läppchen nach Haidenhain. Im Zentrum des Läppchens liegen ein Markstrahl und mehrere aa. interlobulares bilden die Läppchengrenzen. Gefäßläppchen nach v. Möllendorf: das Läppchen wird von mehreren Markstrahlen begrenzt und im Zentrum liegt eine a.interlobularis (a.corticalis radiata).

Der Abfluß des Blutes aus den Nieren erfolgt über die v. renalis. Rechts ist diese kurz und gestreckt, links ist sie länger und gebogen und nimmt die v. suprarenalis sin. und v. testicularis/ovarica sin. auf.

Nerven: Sympathische Nerven entstammen dem Plexus coeliacus und laufen als Plexus renalis mit der Arterie in die Niere. Sie versorgen die Kapsel, die Gefäße und den juxtaglomerulären Apparat.

Die parasympathischen Fasern gelangen als rr.renales aus dem n.vagus in die Niere.

## **1.2. Das NIERENZELLKARZINOM**

In der Niere findet man benigne und maligne Neoplasien, die sich von unterschiedlichen Gewebekomponenten ableiten. Sie werden als Fibrom (ausgehend vom faserigen Bindegewebe), Angiomyolipom oder Angiom (enthalten zahlreiche Gefäße), Lipom (Fettgewebeschwulst), Leiomyom, Rhabdomyom (Anteile von Muskulatur im Tumor), Neurofibrom (von Nerven ausgehend), Dermoid (versprengte Hautanteile), Endometriose (versprengte Gebärmutter Schleimhaut) oder Onkozytom (aus veränderten Drüsenzellen) bezeichnet.

Am häufigsten treten epitheliale Tumoren des Nierenparenchyms auf. Nierenadenome sind gutartige epitheliale Tumoren, die oft Zufallsbefunde bei Autopsien darstellen.

Der häufigste bösartige Nierentumor im Erwachsenenalter ist das Nierenzellkarzinom. Im Kindesalter ist dies das Nephroblastom (=Wilms Tumor).

Das Nierenzellkarzinom, früher auch Hypernephrom genannt, ist ein relativ seltener Tumor, der häufig erst spät entdeckt wird. Die radikale Resektion bietet zumeist die einzige kurative Therapie. Adjuvante Radiotherapie oder Chemotherapie sind wenig effektiv.

### **1.2.1. EPIDEMIOLOGIE**

Nierenzellkarzinome machen etwa 2-3 % der bösartigen Neubildungen beim Erwachsenen aus, mit der höchsten Inzidenz in westlichen Staaten. Welt- und auch europaweit kommt es zu einer jährlichen Zunahme der Inzidenz von zirka 2%. 1998 wurden in der EU etwa 30.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Im gleichen Jahr starben etwa 15.000 Personen an einem Nierenzellkarzinom. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1.5: 1). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. [21, 16; 11]

Weltweit schätzt man die Inzidenzrate im Jahr 2006 auf etwa 208 500 und die Anzahl der Todesfälle aufgrund eines Nierenzellkarzinoms im selben Jahr auf etwa 101 900 [11].

Die Mortalität des Nierenzellkarzinoms blieb trotz steigender Inzidenz seit den 90er Jahren relativ konstant, mit leicht abnehmender Tendenz.

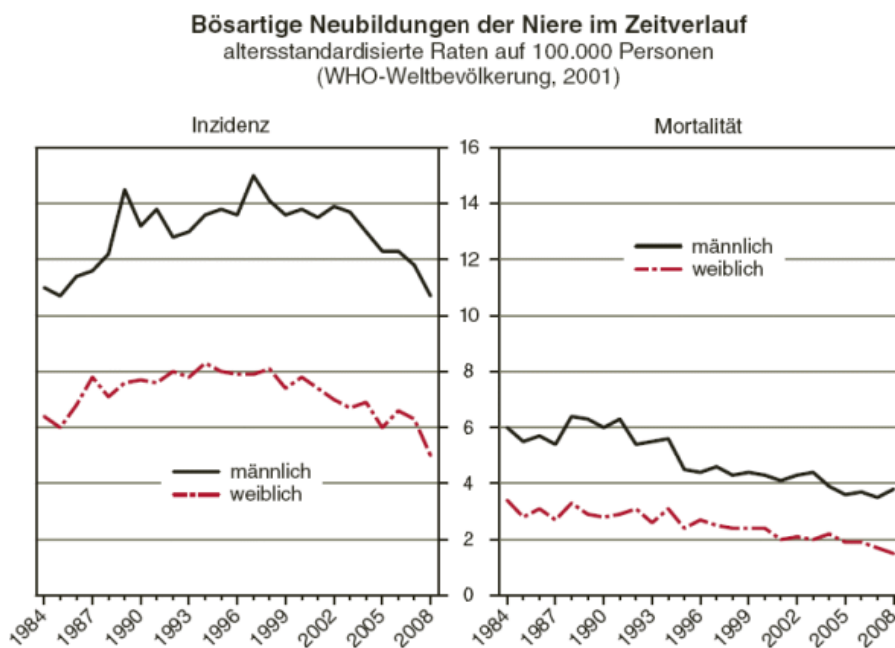
Dies ist sowohl auf die verbesserten diagnostischen Mittel der letzten Jahre, wie Ultraschall und Computertomographie, durch die oft zufällig kleine, asymptomatische Tumoren entdeckt werden, zurückzuführen, als auch auf die immer besser werdenden Therapiemöglichkeiten.

Laut STATISTIK AUSTRIA [24] lag die Neuerkrankungsrate für bösartige Neubildungen der Niere in Österreich 2008 bei 1.076 Fällen. 669 Fälle traten bei Männern, 407 bei Frauen auf. Die Mortalität lag im selben Jahr bei 417 Fällen, 256 Männer und 161 Frauen starben an einer malignen Neoplasie der Niere.

Die altersstandardisierten Raten der Männer lagen 2007 bei den Neuerkrankungen um das 1,8fache, bei den Todesfällen um das 2fache über denen der Frauen.

In den letzten zehn Jahren sank in Österreich bei Männern die altersstandardisierte Rate der Neuerkrankungen um 24%, jene der Sterblichkeit um 25%.

Bei den Frauen gab es einen Rückgang der Neuerkrankungsrate um 22%, der Sterblichkeit um 29%. Die Neuerkrankungsrate lag im Burgenland, in Kärnten und der Steiermark deutlich über dem Durchschnitt, in Wien und Vorarlberg darunter.



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 08.09.2010) und Todesursachenstatistik.  
 Erstellt am: 15.10.2010.

Abb. 1: Bösartige Nierentumoren im Zeitverlauf, Österreich [24]

Tumorstadium	Insgesamt (%)	Männer	Frauen
Insgesamt	100	100	100
Carcinoma in situ	-	-	-
Lokalisiert	56,2	58	53,5
Regionalisiert	13,9	13,7	14,4
Disseminiert	9,4	9,8	8,8
Unbekannt	13	12,8	13,3
DCO-Fälle	7,5	5,8	10,1

DCO: Death Certificate only

Tab. 1: Krebsinzidenz nach Stadium, Jahresdurchschnitt (2006/2008) Österreich [24]

### **1.2.2. ÄTIOLOGIE:**

Die Ursachen für die Bildung eines Nierenzellkarzinoms sind bisher noch nicht eindeutig geklärt. Jedoch haben zahlreiche epidemiologische Untersuchungen gezeigt, dass verschiedene Faktoren das Risiko der Entstehung eines Nierenzellkarzinoms erhöhen.

Wichtigster und beeinflussbarer Risikofaktor ist der Nikotinabusus.

Weiters spielen Alter, Adipositas, Alkoholgenuss, arterieller Hypertonus, Diuretika-Einnahme und polyzystische Nierendegeneration eine Rolle bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms.

Im Tierexperiment konnten aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine, Lösungsmittel, Aflatoxine, Östrogene und Bestrahlung als Auslöser für ein Nierenkarzinom aufgedeckt werden [2]. Der regelmäßige Konsum von Obst und Gemüse soll protektiv wirken.

Die meisten Nierenzellkarzinome entstehen sporadisch, es gibt aber auch familiäre Formen. Diese sind jedoch selten und treten oft schon bei jüngeren PatientInnen auf. Beim von-Hippel-Lindau-Syndrom z.B. findet man oft bilaterale und multiple Nierenkarzinome (zusätzlich Nierenzysten, Phäochromozytome, Hämangioblastome des Kleinhirns und Rückenmarks, Angiome der Retina, Pankreaszysten). Das von-Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) liegt auf Chromosom 3p26, ist ein Tumor-Suppressorgen und weist variable Mutationen auf. Es gibt jedoch auch familiäre Formen ohne Assoziation zum von Hippel-Lindau-Syndrom.

#### **Vererbare Syndrome:[11]**

Bei diesen für etwa 5-10% aller Nierentumoren ausmachenden Syndromen handelt es sich vor allem um das von-Hippel-Lindau-Syndrom, die Chromosom-3-Translokation, das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom, die hereditäre Leiomyomatose, das Birt-Hogg-Dubé Syndrom und den tuberösen Sklerosekomplex.

Die Tumoren treten in aller Regel früher als bei nicht vererbaren Nierenzellkarzinomen auf und man findet oft einen bilateralen bzw. multifokalen Befall.

**Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS):** Keimzellmutation des VHL-Gen auf Chromosom 3p25-26, die autosomal dominant vererbt wird und bei etwa 1/35.000 Menschen vorkommt. Folgende Veränderungen treten typischerweise beim VHLS auf: Klarzelliges Nierenzellkarzinom (~40%), Nierenzysten, Phäochromozytome, Pankreaszysten, zerebelläre und spinale Hämangioblastome und eine Angiomatosis retinae. Normalerweise metastasieren VHLS-assoziierte Nierenzellkarzinome später und ihr Wachstum ist eher langsam und bilateral.

**Konstitutionelle Chromosom-3-Translokation:** Hier kommt es wahrscheinlich zu einer Translokation des Chromosoms 3, Verlust von 3p und einer Mutation des VHL-Gens. Es entstehen vor allem klarzellige NZK, mit bilateralem und multifokalem Wachstum. Jedoch wurde diese Art der Mutation erst für 10 Familien publiziert.

**Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom:** Eine Mutation der Tyrosinkinasedomäne des c-MET-Protoonkogens auf Chromosom 7q31 führt zur Bildung bilateraler, multifokaler, papillärer Nierenzellkarzinome, die nur selten metastasieren. Vererbt wird diese Mutation autosomal dominant.

**Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinomsyndrom:** Der Gendefekt auf Chromosom 1q42.1 wird autosomal dominant vererbt. Es kommt zum Auftreten von papillären Nierenzellkarzinomen und kutanen und uterinen Leiomyomen und/oder Leiomyosarkomen.

**Birt-Hogg-Dubé-Syndrom:** Die Genmutation des autosomal dominant vererbaren Syndroms findet man meist auf Chromosom 17p11.2. Es entstehen Fibrofollikulome, Nierenzellkarzinome (chromophobe bzw. Mischformen aus chromophoben NZK und Onkozytomen), pulmonale Zysten und ein Spontanpneumothorax.

**Tuberöser Sklerosekomplex:** Es sind etwa 1/6.000-10.000 Menschen von dieser autosomal dominant vererbaren Erkrankung betroffen. Verantwortlich sind die bisher bekannten Gene TSC 1 und TSC2. TSC1 findet man auf Chromosom 9q34 und TSC2 auf Chromosom 16p13.3.

Es kann zu zahlreichen Veränderungen kommen: dermatologische (Fibrome...), zentralnervöse (kortikale Hamatome...), pulmonale (Lymphangiomyomatose...), kardiovaskuläre (Rhabdomyome...) und renale (Zysten, NZK, Angiomyolipome...) Alterationen.

### **1.2.3. PATHOLOGIE:**

Meist tritt das Nierenzellkarzinom als unilateraler, einzelner Tumor auf, der oft an den Nierenpolen liegt. Makroskopisch erscheint die Schnittfläche hellgelb bis grauweiß und zeigt oft ausgedehnte Nekrosen, Blutungen, Sklerose- und Fibrosezonen, Verkalkungen und Zysten. Zum angrenzenden Parenchym bilden sie teilweise eine Pseudokapsel [2]. Tumoren, deren Durchmesser kleiner als ein Zentimeter ist, sind in etwa 45% gutartig, jedoch wechseln diese mit zunehmender Größe immer häufiger ihre Dignität. So können nur mehr 30% der Tumoren mit einem Durchmesser von 2,8cm als benigne diagnostiziert werden [21].

Histopathologisch leitet sich das Nierenzellkarzinom von unterschiedlichen Abschnitten des Nierentubulussystems oder der Sammelrohre ab. Man findet einzelne, unterschiedliche Zelltypen, aber auch Mischformen. Der häufigste Typ ist das klarzellige Nierenzellkarzinom. Weiters findet man Tumoren mit papillären, chromophoben, spindelartigen und onkozytären Zellen.

#### ❖ Klarzelliger Typ

Mit bis zu 80% ist dies der häufigste Nierenzellkarzinomtyp. In der HE Färbung erscheinen die Tumorzellen hell, was durch einen hohen Glykogen- und Lipidanteil zustande kommt, mit dunklen pyknotischen Kernen. Dieser Typ wächst meist solide, kann aber auch zystische Formationen aufweisen. Immunhistochemisch zeigt er Differenzierungsmerkmale des proximalen Tubulus, weswegen man davon ausgehen kann, dass er vom proximalen Tubulussystem seinen Ausgang nimmt.

#### ❖ Papillärer Typ

Dieser zweithäufigste Tumortyp kann multipel und in Kombination mit papillären Nierenadenomen vorkommen. Häufig findet man ihn in Schrumpfnieren-Endstadien von Hämodialyse-PatientInnen. Dieser Tumortyp zeigt oft zentrale Nekrosen, wächst in papillären oder tubulären Strukturen und man kann ihn in Typ 1- und Typ 2-Tumoren unterteilen (basophile und eosinophile Varianten). Die Tumorzellen weisen Differenzierungsmerkmale des proximalen Tubulussystems auf.

❖ Chromophober Typ

Die Tumorzellen dieses seltenen Typs zeigen ein feingranuliertes, nichttransparentes Zytoplasma. Meist wachsen diese Tumoren solide. Es ist klinisch wichtig, diesen Typ vom klarzelligen Typ abzugrenzen, da er eine deutlich bessere Prognose hat. Chromophobe Nierenzellkarzinome zeigen Differenzierungsmerkmale des distalen Tubulussystems.

❖ Sammelrohrkarzinome

Sammelrohrkarzinome, oder auch Ductus-Bellini-Karzinome genannt, sind sehr selten. Diese Tumoren wachsen sehr aggressiv, vor allem in der Markzone, und gehen, wie schon der Name sagt, aus dem Sammelrohrepithel hervor. Tumoren zeigen tubuläre Strukturen und weisen oft eine ausgeprägte Desmoplasie des Tumorstromas auf.

❖ Onkozytome

Das Onkozytom nimmt eine Sonderstellung unter den Nierenzellkarzinomen ein, da es äußerst selten metastasiert. Es ist, trotz seines Namens kein Karzinom. Die Amerikaner listen es jedoch gerne als Karzinom auf, weil PatientInnen in den USA sofort klagen, wenn sie wegen eines gutartigen Tumors nephrektomiert werden. Onkozytome können die Nierenkapsel durchbrechen oder manchmal in größere Gefäße einwachsen. Sie zeigen Differenzierungsmerkmale des distalen Tubulussystems. Charakteristisch ist eine rehbraune Schnittfläche mit zentraler Narbe.

<b>Nierenzellkarzinome</b>	<b>Relative Häufigkeit</b>	<b>Ursprung</b>
Klarzelliges RCC	80-90%	Prox. Tubuluszellen
Papilläres RCC	10-15%	Prox. Tubuluszellen
Chromophobes RCC	4-5%	Schaltzellen
Ductus-Bellini-Karzinome	1-2%	Sammelrohrzellen
Neuroendokrines RCC	1%	Variabel
Unklassifizierbares RCC	1-3%	Variabel

Tab. 2: Klassifikation RCC nach histologischem Typ [16]

## **1.2.4. DIAGNOSTIK**

### **Krankheitszeichen:**

Die Klinik des Nierenzellkarzinoms ist vielfältig und oft nicht eindeutig.

Im Frühstadium verursachen Nierenzellkarzinome selten Beschwerden, wodurch die Tumorgröße bei Diagnose oft schon um 7cm beträgt. Über 50% der Karzinome werden zufällig bei Ultraschalluntersuchungen entdeckt [16], laut Schips et al. sind es in unserem Kollektiv sogar 80% [22].

Die klassische Trias, bestehend aus Flankenschmerzen, Makrohämaturie und tastbarem Tumor, wird nur in seltenen Fällen gefunden (6-10%). In den meisten Fällen ist die Makrohämaturie führendes Symptom.

In zirka 30% findet man paraneoplastische Symptome, die durch eine ektope Hormonbildung im Nierenzellkarzinom verursacht werden, z.B. Erythropoetin, Parathormonähnliche Stoffe, Zytokine und andere. Symptome können Hypertonie, Anämie, Fieber, Hyperkalzämie, Erythrozytose, Cushing Syndrom, Eosinophilie und hepatische Dysfunktion sein.

25-30% der Tumoren werden aufgrund der Symptome bei bereits stattgefundener Metastasierung, z.B. durch Knochenschmerzen oder anhaltenden Husten, diagnostiziert. Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Kachexie und Nachtschweiß können auch auf eine Metastasierung hinweisen. Fernmetastasen findet man am häufigsten in der Lunge (70%), in der Leber (20%), in den Knochen (30%), im Hirn (5%) und in den Nebennieren. Lymphogen metastasiert das Nierenzellkarzinom vor allem in die Lymphknoten am Nierenhilus sowie parakaval oder paraaortal [2]. Jede/-r vierte PatientIn weist retroperitoneale Lymphknotenmetastasen auf [11].

### **Basisdiagnostik**

Eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik des Nierenzellkarzinoms.

Wichtig ist die Palpation des Abdomen und der zervikalen Lymphknoten. Eine palpable Masse kann aber oft erst in fortgeschrittenen Tumorstadien eruiert werden.

Wenn der Tumor in die linke Nierenvene einbricht, kann sich beim Mann eine symptomatische Varikozele im linken Hoden bilden.

Bilaterale Beinödeme können auch Hinweis auf eine neoplastische Veränderung sein und sollten eine radiologische Untersuchung nach sich ziehen.

Weiters gehört eine Urinanalyse, Blut- und Serumuntersuchung mit Bestimmung von BSG, CRP, Blutbild, Gerinnung, Nierenwerten, Leberwerten, LDH (Lactatdehydrogenase), AP (alkalische Phosphatase) zu jeder Basisdiagnostik des Nierenzellkarzinoms.

Die meisten Nierentumoren werden heute mittels Ultraschall entdeckt, die weitere Diagnostik beinhaltet normalerweise eine CT- oder MRT-Untersuchung des Abdomen.

Mithilfe bildgebender Verfahren kann man in der Regel zwischen gut- und bösartigem Prozess relativ gut unterscheiden (ausgenommen davon sind sehr kleine Tumoren, hier kann die Dignität nur schwer beurteilt werden), die Tumorgröße ermitteln und eine Infiltration benachbarter Organe oder eine Organmetastasierung aufzeigen.

#### Erweiterte Diagnostik

Skelettszintigraphie (bei Knochenschmerzen oder erhöhter AP), renale Angiographie oder DSA, MR bei Cavazapfen, Herzecho bei Verdacht auf Vorhofthrombus, CT-Schädel,...

Ein zuverlässiger Tumormarker zur Primärdiagnostik und/oder zur Verlaufskontrolle steht derzeit leider noch nicht zur Verfügung, ist aber Gegenstand intensiver Forschung. Die häufig propagierte Tumor-M2-Pyruvatkinase wird sowohl bei benignen als auch anderen malignen Erkrankungen vermehrt exprimiert und hat daher keine diagnostische Relevanz.

Oft sind die Blutsenkung und das C-reaktive Protein bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erhöht.

Tumorbiopsie (Abklärung Tumor versus Metastase):Ultraschall- oder CT-gesteuerte Feinnadel- oder Stanzbiopsie zur genauen Beurteilung unklarer renaler Raumforderungen. Es werden sehr gute diagnostische Ergebnisse mit relativ wenigen Komplikationen erzielt.

Tab. 3: Tumorassoziierte Symptomatik beim RCC [11]

Anämie	52,1%
Hämaturie	35,2%
Leberfunktionsstörung	31,5%
Gewichtsverlust	22,9%
Hypalbuminämie	19,9%
Flankenschmerz	19,5%
Unwohlsein	19,1%
Hyperkalzämie	13%
Nachtschweiß	8,4%
Fieber	7,8%
Palpabler Tumor	4,4%
Hypertension	2,5%

### **1.2.5. KLASSIFIKATION und STADIENEINTEILUNG**

Die Prognose von Nierenzellkarzinomen wird vor allem vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose beeinflusst. Dieses gibt man mit Hilfe der pTNM-Klassifikation an. Weiters spielen Differenzierungsgrad und histologischer Typ eine entscheidende prognostische Rolle. Grundsätzlich haben chromophobe und papilläre Karzinome tendentiell eine bessere Prognose als klarzellige Nierenzellkarzinome. Auch klinische und molekularbiologische Faktoren beeinflussen die Prognose des Nierenzellkarzinoms.

Gemäß der WHO existieren drei wichtige histologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms:

- Klarzelliges NZK (80-90%)
- Papilläres NZK (10-15%)
- Chromophobes NZK (4-5%)

Die papillären Nierenzellkarzinomen kann man in low-grade Tumoren mit chromophilen Zytoplasma, die eine relativ gute Prognose haben, und high-grade Tumoren mit eosinophilem Zytoplasma, die oft zur Metastasierung neigen, unterteilen.

Tumorgröße, Gefäßeinbrüche, Nierenkapselinvasion, Befall von Lymphknoten, Einbruch in die Nebenniere und Fernmetastasierung sind wichtige Kriterien zur Beurteilung von Nierenzellkarzinomen. In die für die Prognose und Therapie wichtige pTNM Klassifikation von 2010 fließen all diese Faktoren mit ein.

<b>T - Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor auf Niere begrenzt, $\leq 7$ cm in größter Ausdehnung T1a: $\leq 4$ cm in größter Ausdehnung, auf Niere begrenzt T1b: 4 cm, aber $\leq 7$ cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor $\geq 7$ cm, auf Niere begrenzt T2a: 7 – 10cm T2b: 10cm
T3	Tumor infiltriert größere Venen, Nebenniere oder perirenale Fettkapsel, aber nicht über Gerota-Faszie hinaus T3a: Tumor infiltriert direkt Nebenniere oder perirenales Gewebe, makroskopische Ausdehnung in Nierenvene(n) T3b: Cavathrombus unterhalb des Zwerchfells T3c: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in v.cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor wächst über Gerota-Faszie hinaus
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten
<b>M – Fernmetastasen</b>	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen

Tab. 4: TNM-Klassifikation für das Nierenzellkarzinom [16]

<b>Stadiengruppierung</b>			
STADIUM I	T1	N0	M0
STADIUM II	T2	N0	M0
STADIUM III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
STADIUM IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 5: Stadiengruppierung nach TNM-Klassifikation, 2010 [16]

Im amerikanischen Raum wird auch heute noch die Einteilung nach Robson verwendet:

Stadium I	Tumor innerhalb der Nierenkapsel
Stadium II	Einbruch des Tumors ins perirenale Fettgewebe oder Nebenniere
Stadium III	Regionale Tumorausbreitung mit a: Einbruch in die v.renalis oder v.cava.inf. b: regionärer Lymphknotenbefall c: Kombination aus a und b
Stadium IV	a: Befall benachbarter Organe außer Nebenniere b: Fernmetastasen

Tab. 6: Stadieneinteilung nach Robson [20]

Zur Bestimmung des Malignitätsgrades (Grading) werden unterschiedliche Gradingssysteme verwendet.

In den USA kommt das Gradingssystem nach Fuhrman häufig zur Anwendung und auch laut den Guidelines der EAU (2009) sollte der Fuhrman-Grad, die momentan am weitesten anerkannte histologische Klassifikation beim Nierenzellkarzinom, als unabhängiger prognostischer Faktor angesehen und verwendet werden.

Allgemein kann man sagen, dass G1- und G2-Tumoren eine deutlich bessere Prognose aufweisen als G3- und G4-Tumoren.

<b>Fuhrman-Grad</b>	<b>Kerngröße</b>	<b>Kernform</b>	<b>Chromatin</b>	<b>Nukleolen</b>
1	10 µm	Rund, uniform	Kondensiert	Keine
2	15 µm	Rund, uniform	Fein granulär	Rudimentär, nicht sichtbar bei kleiner Vergrößerung
3	20 µm	Rund bis oval, leicht variabel	Grob granulär	Sichtbar bei kleiner Vergrößerung
4	20 µm	Pleomorph, lobuliert	Hyperchromatisch und klumpig	Große Makronukleolen

Tab. 7: Fuhrman-Grad [6]

## **1.2.6 THERAPIEMÖGLICHKEITEN**

### **1.2.6.1 Tumoren ohne Fernmetastasen:**

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit des Nierenzellkarzinoms ist die Resektion des Tumors.

Als Goldstandard galt noch bis vor kurzem die radikale Nephrektomie. Dabei werden die Niere samt Fettkapsel, die Nebenniere und die regionären Lymphknoten entfernt.

Laut EAU-Guidelines ist eine routinemäßige Mitentfernung der Nebennieren aber nicht immer notwendig und sollte daher nicht standardmäßig durchgeführt werden. Ausgenommen natürlich die Nebennieren sind vom Tumor befallen oder es handelt sich um einen großen Tumor im oberen Nierenpol mit der Gefahr des direkten Einbruchs in die Nebennieren. Die Inzidenz von Nebennierenmetastasen liegt etwa bei 2-6% [11]. Eine Metastasierung in die kontralaterale Nebenniere tritt etwa gleich häufig auf wie ipsilateral. Bei einer routinemäßigen Adrenalektomie handelt es sich daher meist um eine „Übertherapie“.

Wenn der Tumor am oberen Pol lokalisiert und die Nebenniere infiltriert ist, oder die Nebenniere in der Bildgebung auffällig ist, sollte eine Nebennierenresektion erfolgen. Dasselbe gilt für eine radikale Lymphknotendissektion. Auch hier gibt es keinen evidenzbasierte Überlebensvorteil bei Entfernung der Lymphknoten, wenn diese nicht vergrößert (palpabel / radiologisch) oder auffällig sind und es keinen Hinweis auf Metastasierung gibt (siehe auch: [1]). Mikroskopische Lymphknotenmetastasen kommen bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten nur in 3-4% vor.

Neben der offenen operativen Nierenresektion ist eine Entfernung der Nieren auch laparoskopisch möglich.

Vor allem bei pT1 und pT2 Tumorstadien gilt die laparoskopische Tumornephrektomie heute schon als Standardverfahren in vielen erfahrenen Zentren, da sie eine geringere Morbidität als eine offene Nephrektomie aufweist (Operationszeit, intraoperative Blutverluste, postoperative Schmerzen...). Die Operationsdauer und die tumorchirurgischen Erfolge sind jedoch stark abhängig von der Erfahrung des Operateurs.

Therapie	Durchmesser - 4cm	Durchmesser 4 - 7 cm	Durchmesser >7cm
Watchful Waiting	+	-	-
Radiofrequenzabl.	+	-	-
Kryoablation	+	-	-
Lap.Nierenteilresektion	+++	+	-
Offene Nierenteilres.	+++	+	+
Lapar. Nephrektomie	+	+++	+
Offene Nephrektomie	+	+++	+++
Adjuvante Therapie	-	+	+

+++ Therapie der 1. Wahl

+ experimentelle / nicht Therapie der 1. Wahl

- Keine Therapiemöglichkeit

Tab. 8: Therapiealgorithmus bei nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom [11]

Mögliche Zugangswege für eine operative Entfernung der Nieren sind der lumbale, der transperitoneale und der thorakoabdominale. Beim lumbalen, extraperitonealen Zugang wird die Niere vor Ligatur der Gefäße mobilisiert. Häufig wird dieser Weg bei Teilnephrektomien gewählt. Eine Tumorstreuung über das Gefäßsystem wird diskutiert.

Der transperitoneale Zugang erfolgt entweder über einen Rippenbogenrandschnitt oder über eine mediane Laparotomie in Rückenlage. Der thorakoabdominale Zugang wird in Seitenlage im Retroperitonealraum durchgeführt.

Entscheidend für die Wahl des Zugangs sind Tumorgröße, Lokalisation und Konstitution der/des Patientin/Patienten.

Nach Darstellung der Niere, der Gefäße und des Ureters werden Nierenarterie(n), Nierenvene(n) und Ureter ligiert und durchtrennt. Danach erfolgt die radikale Nephrektomie. Diese beinhaltet die Mitentfernung der Gerota-Faszie samt der darin enthaltenen Fettkapsel, die primären Lymphbahnen der Niere, die Nebenniere und die regionären Lymphknoten.

Etwa 5-10% aller NierenzellkarzinompatientInnen haben einen venösen Tumorthrombus, der bis in die v.cava, manchmal sogar bis in den rechten Vorhof, reicht.

Diese können in 4 Stadien eingeteilt werden: Level I – Nierenvene, Level II – v.cava subhepatisch, Level III – v.cava intrahepatisch, Level IV – suprahepatisch. [11]

Die Ausdehnung des Tumorthrombus wird meist mittels MRT nachgewiesen und ist ganz entscheidend für den operativen Eingriff. Tumorzapfen sollten auf alle Fälle nach

sorgfältiger Präparation der betroffenen Gefäße vollständig entfernt werden. Ein temporärer Cavaschirm kann das Risiko einer Tumorembolie minimieren. Bei Tumorzapfen, die bis in den rechten Vorhof reichen, muss unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert werden.

#### Embolisation:

Eine Embolisation kann als reine Palliativmaßnahme bei PatientInnen mit Makrohämaturie und/oder Schmerzen, die körperlich nicht OP-tauglich sind, also bei denen eine Nephrektomie nicht durchgeführt werden kann, angewandt werden. Eine routinemäßige präoperative Embolisation bringt keine nachgewiesenen Vorteile.

#### Organ erhaltende Therapie:

Diese kann sowohl offen operativ als auch laparoskopisch durchgeführt werden.

Eine Organ erhaltende Therapie des Nierenzellkarzinoms wird seit den letzten Jahren immer häufiger durchgeführt. Lokale Hypothermie, Perfusion mit organprotektiven Lösungen oder Fortschritte im Bereich der Blutstillung sind nur einige Gründe, warum eine partielle Nephrektomie immer bessere Ergebnisse erzielen kann.

Die Langzeit-Überlebensraten bei PatientInnen mit solitären, 4cm großen Tumoren ergaben in zahlreichen hochwertigen Studien ähnliche Ergebnisse bei radikaler Nephrektomie und Nierenteilresektion (v.a. pT1-Tumorstadien).

Größere Tumoren sollten nur in ausgewählten Zentren Nieren erhaltend operiert werden. Weiters muss die postoperative Nachsorge intensiviert werden, da das Risiko für ein Rezidiv erhöht ist.

In den aktuellen EAU-guidelines 2010 wird empfohlen, eine organerhaltende Operation wann immer technisch möglich, durchzuführen.

In einer großen Prospektiven Studie, durchgeführt an über 1 Million ProbandInnen in Kalifornien, konnte ein klarer Zusammenhang zwischen Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und kardiovaskulärem Risiko ermittelt werden. Sinkt die GFR unter 45ml/min/1,73m<sup>2</sup>, steigt das Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität um das 1,8-fache. Mit weiterer Reduktion der GFR unter 15 liegt das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität um das sechsfache im Vergleich zu PatientInnen mit einer normalen Nierenfunktion (GFR > 60) [7].

In retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass eine radikale Nephrektomie häufiger zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führt [9]. Nach radikaler Nephrektomie

entwickelte sich eine Niereninsuffizienz mit einer GFR unter der kritischen Marke von 45 ml/min in fast 50%, nach partieller Nephrektomie in nur wenigen Prozenten.

Andere Autoren beschrieben ein besseres Gesamtüberleben nach Nierenteilresektion im Vergleich zur radikalen Nephrektomie bei gleichem onkologischem Ergebnis. Dies wurde sowohl für Tumore unter 4cm [27] als auch für Tumore größer als 4cm [31] beschrieben. Als Ursache wird eine höhere kardiovaskuläre Mortalität nach radikaler Nephrektomie angegeben.

Demgegenüber steht die einzige prospektive Studie, die von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) zum Vergleich zwischen radikaler Nephrektomie und Nierenteilresektion durchgeführt wurde und die keinen Vorteil für die organerhaltende Operation finden konnte [29]. Als Ursache für diese Diskrepanz wird ein Selektions-Bias in den retrospektiven Studien vermutet.

Der Eingriff kann prinzipiell ohne, in warmer und kalter Ischämie durchgeführt werden. Die Ischämiezeit sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Derzeit gilt eine Grenze von 20 Minuten warmer Ischämiezeit.

Bezüglich des Sicherheitsabstandes bei einer Teilnephrektomie kann gesagt werden, dass dieser nicht von so entscheidender Bedeutung ist, wie immer angenommen wurde und mit einigen Millimeter wohl ausreichend groß ist.

Indikationen für eine Organ erhaltende Operation:

- a) absolute: anatomisch oder funktionell solitäre Niere
- b) relative: Gefahr des Versagens der zweiten Niere gegeben; bereits eingeschränkte Funktion der Gegenseite; hereditäre Form des Nierenzellkarzinoms
- c) elektiv: Bei gesunder zweiter Niere und normaler Nierenfunktion

Voraussetzung für eine Organ erhaltende Therapie ist die Möglichkeit zur vollständigen Entfernung des Tumors mit tumorfreien Absetzungsrändern in der Schnellschnittdiagnostik bei Erhalt der Nierenfunktion. Ein Schnellschnitt ist meist nur dann erforderlich, wenn der Tumor bei Inspektion des Operationspräparates makroskopisch an den Rand reicht. Ist an der Resektionsfläche nur normales Nierenparenchym oder Fettgewebe zu sehen, kann auf einen Schnellschnitt verzichtet werden.

### Radiofrequenzablation und Kryotherapie:

Vor allem PatientInnen, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes nicht einer offenen oder laparoskopischen Operation unterzogen werden können, und deren Tumordurchmesser nicht größer als 4cm ist, können mittels Radiofrequenztherapie oder Kryotherapie behandelt werden. Diese beiden Verfahren gelten aber noch als experimentell und deren Effizienz muss noch in weiteren Studien gesichert werden.

Eine absolute Kontraindikation für diese Art der Behandlung ist eine nicht kontrollierte Koagulopathie, relative Kontraindikationen stellen ein zu großer Tumordurchmesser und/oder zentrale oder hiläre Tumoren dar.

Bei der Radiofrequenzablation kommt es durch eine lokale Erhitzung auf 50 bis 100 Grad zur Bildung einer Koagulationsnekrose und somit zum Untergang der Tumorzellen.

Sie kann offen chirurgisch, laparoskopisch oder Ultraschall-, CT- oder MR- gesteuert perkutan durchgeführt werden.

Bei der Kryoablation wird der Tumor mittels Argon oder Stickstoff lokal gekühlt. Der Eingriff kann sowohl offen als auch rein perkutan erfolgen, und weist wie die Radiofrequenzablation nur sehr geringe Komplikationen auf.

### Adjuvante Therapiemöglichkeiten:

Die Ergebnisse einiger Studien zur adjuvanten Zytokintherapie zeigten keinerlei positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben bzw. das progressionsfreie Überleben bei PatientInnen nach Nephrektomie wegen eines lokal begrenzten RCC. Getestet wurden Interferon- $\alpha$ , Interleukin-2 und eine Kombination aus Interferon- $\alpha$ , Interleukin-2 und 5-Fluorouracil [11].

Eine Studie, die die Wirkung einer Behandlung mit einer autologen Tumorzellvakzine nach Tumornephrektomie (vor allem bei pT3-Tumoren) zum Thema hatte, zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugunsten der Vakzinegruppe. Jedoch ist eine zweite Phase III-Studie Voraussetzung für die Zulassung dieser Vakzine. Die Ergebnisse werden für Ende 2011 erwartet [17].

Neuere medikamentöse Therapien mit anti-angiogentischer Wirkung (Tyrosinkinase-Inhibitoren), die für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen sind, werden derzeit im Rahmen adjuvanter Phase-III-Studien untersucht, die Ergebnisse stehen noch aus.

Das Nierenzellkarzinom selbst ist nicht strahlensensibel, daher kommt eine Bestrahlung nur bei metastasiertem Nierenzellkarzinom, vor allem zur Therapie von Schmerzen bei Knochenmetastasen, aber auch bei Hirnmetastasen, zum Einsatz.

### 1.2.7. PROGNOSE und FOLLOW UP nach Nephrektomie

Wichtige Prognoseparameter des Nierenzellkarzinoms sind Tumorstadium, Grading, Tumordurchmesser, Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin, Symptomatik bei Diagnose und histologischer Subtyp. 1997 wurde eine umfangreiche Auflistung relevanter Prognosefaktoren für das NZK publiziert [23,11].

Klasse I	<b>PatientInnenbezogen</b>		<b>Tumorbezogen</b>
	Symptomatik Gewichtsverlust Blutsenkung Anämie Hypercalcämie Alkalische Phosphatase ↑		Resektionsränder pos. Metastasen Tumorstadium Malignitätsgrad Zelltyp
Klasse II	<b>PatientInnenbezogen</b>	<b>Tumorbezogen</b>	<b>Molekulare Marker</b>
	CRP	Histol. Zelltyp Sammelrohrkarzinome Kernmorphometrie	DNA-Gehalt Ki-67 AgNORs
Klasse III	<b>Molekulare Marker</b>		<b>Demographische Faktoren</b>
	Proliferat.marker: PCNA.. Apoptosemarker: p21 Wachstumsfaktoren Zelladhäsionsmoleküle Angiogenesemarker Tumorsuppressorgene: p53 Onkogene		Alter Rasse Sozialer Status

Tab. 9: Prognostische Faktoren beim Nierenzellkarzinom [23,11]

Prognosefaktoren werden unterteilt in:

- ✓ Anatomische Faktoren: Tumorgröße, Tumorstadium, Gefäßeinbrüche, Nebennierenbefall, Lymphknotenstadium,...
- ✓ Histologische Faktoren: Nekrosen, Grading,...
- ✓ Klinische Faktoren: Gesundheitszustand, Anämie, Kachexie,...
- ✓ Molekularbiologische Faktoren

Anhand dieser Parameter wurde eine Reihe von Prognosesystemen erarbeitet, die gängigsten werden kurz besprochen:

### 1.2.7.1 *UCLA Integrated Scoring System (UISS)* [34]

UISS	TNM	Fuhrmann Grad	ECOG	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %
I	I	1,2	0	96	94
II	I	1,2	1 und höher	89	67
	I	3,4	Alle		
	II	Alle	Alle		
	III	Alle	0		
	III	1	1 und höher		
III	III	2-4	1 und höher	66	39
	IV	1,2	0		
IV	IV	3,4	0	42	23
		1-3	1 und höher		
V	IV	4	1 und höher	9	0

Tab. 10: UCLA Integrated Scoring System [34]

*ECOG Performance Status*: 0: uneingeschränkt leistungsfähig; 1: leicht eingeschränkt, aber gehfähig, leichte Arbeit möglich; 2 gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber arbeitsunfähig; 3 Selbstversorgung begrenzt möglich, 50% der Zeit ans Bett/Stuhl gefesselt; 4 absolut pflegebedürftig, immer ans Bett oder Stuhl gebunden 5: tot [18]

### 1.2.7.2 *KARAKIEWICZ-Nomogramm*

In diesem Modell werden TNM, Tumorgroße, Fuhrmann-Grad und Symptome integriert. Für jeden Parameter werden unterschiedlich viele Punkte vergeben. Anhand der Gesamtpunktezahl (0 – 400) können das 1-,2-,5- und 10-Jahresüberleben aus dem Nomogramm abgelesen werden.

Das Nomogramm kann online unter: [http://nomogram.org/Kidney/rcc\\_calc.php](http://nomogram.org/Kidney/rcc_calc.php) abgerufen werden.

Laut einer Studie, in der einige prognostische Modelle miteinander verglichen wurden, erwies sich das postoperative Karakiewicz Nomogramm als das hochwertigste [26].

### 1.2.7.3 MAYO SCORING SYSTEM [16, Erstautor: 15]

<b>Primärtumor / T-Staging</b>	
	Score
T1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-pT4	4
<b>Tumorgröße</b>	
10cm	0
10cm	1
<b>Regionärer Lymphknotenstatus</b>	
pNX/pN0	0
pN1-pN2	2
<b>Fuhrman-Grad</b>	
Grad 1-2	0
Grad 3	1
Grad 4	3
<b>Tumornekrosen</b>	
Keine Nekrosen	0
Nekrosen	1
<b>RISIKO für Entwicklung von METASTASEN</b>	
LOW RISK	0-2
INTERMEDIATE RISK	3-5
HIGH RISK	6

Tab. 11: Mayo Scoring System; Risikoeinschätzung für Metastasen nach Nephrektomie bei klarzelligem NZK [16,15]

Risikogruppe	1.Jahr	3.Jahr	5.Jahr	10.Jahr
LOW	0.5 %	2.1%	2.9%	7.5%
INTERMEDIATE	9.6%	20.2%	26.2	35.7%
HIGH	42.3%	62.9%	68.8%	76.4%

Tab. 12: 1,3,5,10-Jahresüberleben (ad Mayo Scoring System) [16,15]

#### **1.2.7.4 KATTAN NOMOGRAMM [13]**

Bei diesem von Kattan et al 2001 aufgestellten Modell werden Symptome bei Befundung (keine/lokale/systemische), histologischer Subtyp, Tumorgröße und Staging (pT1; pT2; pT3a, pT3b-c) berücksichtigt. Je nach Ausprägung der einzelnen Variablen werden unterschiedlich viele Punkte vergeben. Aus der Gesamtpunktzahl (0 – 190) kann dann das 5-Jahres Überleben für PatientInnen mit nicht metastasiertem RCC, behandelt mittels radikaler Nephrektomie, ermittelt werden. (online einsehbar ist das Nomogramm unter: <http://www.cybermedk.com/MedicalInfo>.)

Derzeit gibt es kein etabliertes prognostisches Modell um präoperativ, ohne histopathologische Daten, die Prognose bei NierenzellkarzinompatientInnen einschätzen zu können. Wir wollen mit dieser Studie die Basis für die Erstellung eines prognostischen Modells anhand präoperativ verfügbarer Parametern bestehend aus routinemäßig erhobenen Laborbefunden und Tumorgröße legen.

Es gibt für verschiedene andere Tumoren, z.B. das muskelinvasive Blasenkarzinom, gute Evidenz, dass eine neoadjuvante (=präoperative) Chemotherapie die Prognose verbessert. Diesbezügliche Daten gibt es für das Nierenzellkarzinom derzeit nicht. Mit fortschreitender Entwicklung der medikamentösen Therapie ist allerdings die Planung und Durchführung neoadjuvanter Therapiestudien anzunehmen. Um Hochrisikopatienten für derartige zukünftige neoadjuvante Studien besser selektionieren zu können, soll ein prognostisches Modell entwickelt werden, das auf präoperativ routinemäßig erfassten Parametern wie Laborwerten und Tumorgröße basiert.

Mit Hilfe dieser Risikoscores kann auch der adäquate Einsatz von beispielsweise bildgebenden Verfahren zur Nachsorge eines Nierenzellkarzinoms besser abgeschätzt werden.

Bei NiedrigrisikopatientInnen reichen regelmäßiger Ultraschall und Thoraxröntgen als Bildgebung aus. PatientInnen mit intermediärem oder hohem Risiko für ein Zweitereignis sollten regelmäßig ein Thorax-CT und Abdomen-CT machen.

In die Nachsorge fließen vor allem die Behandlung von postoperativen Komplikationen und das Aufdecken von Lokalrezidiven und Metastasen ein.

Die Nierenfunktion muss regelmäßig überprüft werden (Kreatinin). Lokalrezidive sind zwar selten (etwa 1,8%), sollten aber so früh wie möglich erkannt und behandelt werden.

Ebenso treten nur in etwa 1,2% Tumoren in der kontralateralen Niere auf. Diese sollten dann, ebenso wie Metastasen, wenn technisch möglich operativ entfernt werden.

Die Nachsorge sollte, je nach Risikogruppe, individuell gestaltet werden. Nicht alle PatientInnen müssen sich einem intensiven Nachsorgeprogramm unterziehen, da beispielsweise PatientInnen mit kleinen, gut differenzierten Tumoren, die vollständig entfernt wurden, eine ausgezeichnete Prognose aufweisen. Auch die zeitlichen Intervalle müssen den PatientInnen individuell angepasst werden.

Untersuchung	Anamnese, Klinischer Befund, Sonographie Abdomen Thoraxröntgen,
	Falls Befund unklar: CT-Abdomen*
	Labor: Hämoglobin, Alkalische Phosphatase, BSG, Kreatinin
Untersuchungsintervalle	Alle 3 Monate im Jahr 1 und 2
	Alle 6 Monate im Jahr 3 und 4
	1x jährlich ab dem 5. Jahr
Dauer der Nachsorge	Bis zu 10 Jahre

Tab. 13: Nachsorgeschema nach Nierenzellkarzinom-Entfernung

\*Den Leitlinien der EAU entsprechend wird eine CT nur bei hohem und intermediären Risiko für das Auftreten eines metachronen NZK kontralateral und bei Nierenteilresektion sowie bei lokal fortgeschrittenen T3- und T4-Tumorstadien empfohlen.

### **1.2.8 Metastasiertes Nierenzellkarzinom**

Es gibt kaum ein Organ, in das ein Nierenzellkarzinom nicht metastasieren kann. Am häufigsten findet man Lungenmetastasen, Knochenmetastasen, Lebermetastasen, Hirnmetastasen und retroperitoneale Lymphknotenmetastasen. Ob ein Nierenzellkarzinom metastasiert und wie die Überlebenszeit bei Metastasierung aussieht, hängt unter anderem vom histologischen Subtyp ab.

Die mediane Überlebenszeit nach Metastasierung liegt zwischen 12 und 15 Monaten, das 5-Jahresüberleben beträgt weniger als 10%.

Eine Tumornephrektomie kann nur dann als kurativ eingestuft werden, wenn die gesamte Tumormasse entfernt wurde. Bei den meisten PatientInnen mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom ist eine Nephrektomie nur palliativ und es müssen weitere systemische Behandlungen durchgeführt werden. Trotzdem gibt es eine Reihe von Argumenten, die für eine palliative Nephrektomie sprechen, wie z.B. Reduktion der Tumormasse vor systemischer Therapie, mögliche Spontanremission oder positive Beeinflussung von tumorassoziierten Symptomen.

Bei PatientInnen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und gutem Allgemeinzustand wird entsprechend den EAU- Guidelines eine Nephrektomie mit anschließender Interferon- $\alpha$  Therapie als Behandlungsmethode empfohlen. Eine Metaanalyse aus zwei randomisierten Studien, die Patienten mit Nephrektomie + Immuntherapie mit PatientInnen, die nur eine Immuntherapie erhielten, verglich, zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil in der Gruppe mit der Kombinationstherapie [4]. Ob dieser Überlebensvorteil zugunsten der Nephrektomie auch in der Ära der targeted-therapies gilt, ist Gegenstand laufender Studien.

Metastasen und auch Lokalrezidive sollten, sofern technisch machbar, operativ entfernt werden. Solitärmetastasen sind oft leichter behandelbar als multiple Metastasen, kommen aber leider seltener vor.

Eine Radiotherapie kann bei bestimmten Patienten, etwa solchen mit nicht resezierbaren Knochen- oder Hirnmetastasen, zur Linderung von Symptomen, vor allem von Schmerzen, in Erwägung gezogen werden.

Chemo- und Hormontherapie kommen beim Nierenzellkarzinom nicht zur Anwendung, da das Genprodukt des mdr-1-Gens Chemotherapeutika aus der Tumorzelle ausschleust und diese dadurch unwirksam macht. Einzige Ausnahme ist eine Kombinationstherapie von 5-Fluorouracil mit Immuntherapeutika.

### Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms:

*Zytokintherapie:* Hier werden vor allem Interleukin-2 und Interferon- $\alpha$  eingesetzt.

Interleukin-2 stimuliert die Reifung von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten gegen Tumorantigene. Hauptsächlich wird es von CD8-positiven und CD4-positiven T-Lymphozyten gebildet. IL-2 wird s.c. oder i.v. verabreicht.

Interferon-  $\alpha$  wird von T-Lymphozyten synthetisiert und besitzt antiproliferative und antivirale Eigenschaften. Es wird s.c. verabreicht.

Zahlreiche Studien haben ergeben, dass INF-  $\alpha$  als Monotherapie schlechtere Ansprechraten aufweist als in Kombination mit z.B. Bevacizumab. Daher gilt die Kombination von IFN-  $\alpha$  mit Bevacizumab momentan als „first line therapy“ des mRCC bei Niedrig- und Intermediär- Risikopatienten.

*Targeted Therapy:* Es kommen derzeit 6 Medikamente (gelistet in der Reihenfolge der Zulassung) zur Anwendung:

- a) Sorafenib (Nexavar®)
- b) Sunitinib (Sutent®)
- c) Bevacizumab (Avastin®) v.a. in Kombination mit IFN-  $\alpha$
- d) Temsirolimus (Torisel®)
- e) Everolimus (Afinitor®)
- f) Pazopanib (Votrient®)

**Ad a:** Sorafenib hemmt die Neoangiogenese und die Replikation von Tumorzellen. Es handelt sich dabei um einen oralen Multikinaseinhibitor, wirksam gegen Serin- und Tyrosinkinase, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR und andere [16].

**Ad b:** Sunitinib = Multikinaseinhibitor (Inhibitor gegen PDGFR, VEGFR, KIT, und FLT-3); Verabreichung: oral.

**Ad c:** Bei Bevacizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper. Er bindet an alle Isoformen des VEGF-Rezeptors.

**Ad d:** mTOR-Kinase-Inhibitor; Verabreichung i.v.

**Ad e:** mTOR-Kinase-Inhibitor; Verabreichung oral

**Ad f:** Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor; Verabreichung oral

<b>First line therapy</b>	Niedrig- oder Intermediäres Risiko  Hohes Risiko	Sunitinib Bevacizumab + IFN-alpha Pazopanib Temsirolimus
<b>Second line therapy</b>	Vorbehandelt mit Zytokinen Vorbehandelt mit TKI oder Bevacizumab	Sorafenib Everolimus

Tab. 14: Empfehlung für systemische first- und second-line Therapy des mRCC [16]

Die Targeted Therapie zeigt zwar eine höhere Ansprechrate als die Zytokintherapie, ein Überlebensvorteil konnte bisher aber noch in keiner Studie sichergestellt werden.

Dies liegt auch daran, dass alle onkologischen Studien ein so genanntes cross-over-Design enthalten, das heißt, jeder Patient hat die Möglichkeit, bei Progression aus dem Kontroll- in den Verumarm zu wechseln. Letztlich handelt es sich also um einen Vergleich sofortige versus verzögerte Therapie, was den Unterschied im Gesamtüberleben weitgehend ausgleicht. Außerdem erhalten Patienten nach Ausscheiden aus einer Studie andere Therapien, sodass das Gesamtüberleben eine Summe aus mehreren Therapien ist und nicht auf eine einzige Substanz alleine zurückgeführt werden kann. Aus diesem Grund gilt das progressionsfreie Überleben als der zuverlässigste Parameter zu Beurteilung der Wirksamkeit einer Substanz. Dass die neueren Therapien eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben dürfte, lässt sich aus Vergleichen mit historischen Kollektiven aus der Zytokin-Ära vermuten. Motzer beschrieb in der Zytokin-Ära 3 Risikogruppen von PatientInnen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, basierend auf Hämoglobin, Calcium, LDH, ECOG-performance Status und Zeiten zwischen Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms und Metastasierung. [18,24]. Diese Kriterien wurden von Heng etwas modifiziert und auf PatientInnen in der targeted-therapy-Ära angewandt, die keine Studienpopulation darstellten sondern im Rahmen der klinischen Routine behandelt wurden. Hier zeigte sich gegenüber den Original-Motzer-Daten eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens in allen 3 Risikogruppen [8].

Die neuen Substanzen sind mittlerweile Standard in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine Prognosestudie, durchgeführt als retrospektive Studie.

Kann durch ausgewählte präoperative Laborparameter und Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Metastasierung bestimmt und vorhergesagt werden?

Mithilfe dieser Diplomarbeit wollten wir anhand einiger präoperativer Laborparameter und der Tumorgröße Parameter finden, die Aussage über die postoperative Metastasenbildung bei PatientInnen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom, die wegen diesem einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie unterzogen wurden, geben. Diese Arbeit könnte ein Grundstock für ein prognostisches Modell sein, das wiederum als Basis für eine zukünftige neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms dienen könnte.

Eine bereits bestehende Excel-Tabelle, bestehend aus PatientInnen, die mittels Nephrektomie oder Teilnephrektomie wegen eines histologisch verifiziertem Nierenzellkarzinom im Zeitraum 1984 bis 2010 an der Universitätsklinik für Urologie am LKH Graz operiert wurden, wurde aktualisiert und durch einige präoperative Laborparameter erweitert. Es wurden jene Laborbefunde herangezogen, die routinemäßig am Tag vor der Operation im Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz erhoben wurden.

Dies waren Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, LDH, Calcium, Alkalische Phosphatase (AP), CRP, Cholesterin und Triglyzeride.

Die Laborwerte wurden aus dem MEDOCS, ältere Daten aus dem Laborinformationssystem (LIS), erhoben.

Weiters waren auch Patientenalter, Geschlecht, Tumorgröße, histologischer Subtyp und andere histologische Aspekte, OP-Datum, Zugangsweg und Operationsmethode, Metastasierung und letzter Kontakt in der Tabelle enthalten und mussten mithilfe des MEDOCS aktualisiert werden. Vor allem der postoperative Verlauf war ein wichtiger zu erhebender Punkt. Eine eventuell stattgefundenene Metastasierung oder ein Rezidiv mussten ausfindig gemacht und in der Tabelle notiert werden.

Eingeschlossen wurden sowohl männliche als auch weibliche PatientInnen zwischen 17 und 99 Jahren, die wegen einem histologisch nachgewiesenen Nierenzellkarzinom an der Universitätsklinik für Urologie im Zeitraum 1984 bis 2010 nephrektomiert oder teilnephrektomiert wurden.

Das ergab eine Zahl von knapp 2800 PatientInnen. Da der Endpunkt der Studie das metastasenfreie Überleben war, wurden PatientInnen mit präoperativ bereits metastasierter Erkrankung exkludiert.

Aufgrund fehlender elektronischer Labordaten vor 1996 konnten nur PatientInnen ab diesem Zeitpunkt in die Analyse mit einbezogen werden.

## 2.1 Statistische Auswertungen

Insgesamt wurden 927 PatientInnen in die Datenanalyse eingeschlossen. 558 davon waren männlich, 369 waren weiblich.

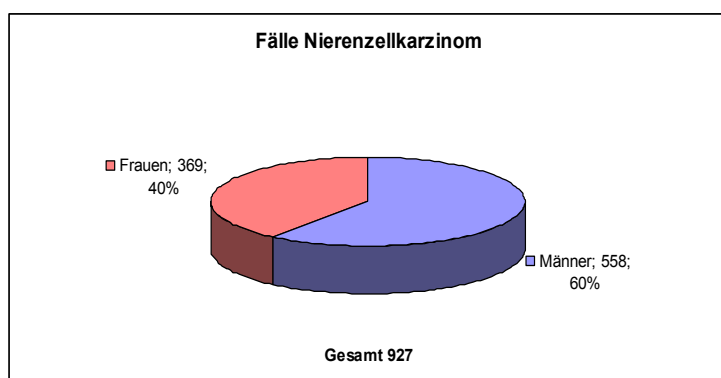


Abb.2: Nierenkarzinomfälle aufgeteilt nach Geschlecht

Die Patientencharakteristika sowie die präoperativen Variablen wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik beschrieben. Metrische Werte wurden mit dem arithmetischen Mittelwert (Standardabweichung) bzw. Median (Quartile) dargestellt, kategoriale Variablen mit Häufigkeiten bzw. Anteilen. Weiters wurde der Standardfehler angegeben und ein 95%- Konfidenzintervall festgelegt.

In die Analyse der Überlebenszeiten wurden folgende Parameter eingeschlossen: Geschlecht, Tumorgröße, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Calcium, LDH, Alkalische Phosphatase, CRP, Cholesterin und Triglyzeride. Die Laborparameter wurden in folgende Gruppen eingeteilt: Normalbereich (Überleben wird nicht negativ beeinflusst)

bzw. erhöht oder zu niedrig (Überleben wird beeinflusst). Die genaue Einteilung kann aus Tabelle 15 entnommen werden.

Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte nach Kaplan und Meier, Vergleiche zwischen Gruppen erfolgten mit dem Log-Rank test.

Geschlecht	Männlich
	Weiblich
Tumorgroße	<7cm / <5cm / <4cm
	≥ 7cm / ≥5cm / ≥4cm
Hämoglobin	>15,3 g/dl
	≤ 15,3g/dl
Leukozyten	≤ 11,3 *10 <sup>9</sup> /l
	>11,3 *10 <sup>9</sup> /l
Thrombozyten	≤ 440 *10 <sup>3</sup> /μl
	>440 *10 <sup>3</sup> /μl
Calcium	≤ 2,4 mmol/l
	>2,4 mmol/l
LDH	≤ 105 U/l
	>105 U/l
AP	≤ 105 U/l
	>105 U/l
CRP	≤ 5mg/l
	>5mg/l
Cholesterin	>200 mg/dl
	≤ 200 mg/dl
Triglyzeride	>150 mg/dl
	≤ 150 mg/dl

Tab. 15: Analyseparameter und Gruppeneinteilung

### 2.1.1 Kaplan-Meier-Methode (Weiß 2008)

Oft ist es nicht möglich bei Prognosestudien abzuwarten, bis bei allen PatientInnen das zu untersuchende Ereignis eingetreten ist (zensierte Daten). Auch gibt es immer wieder Personen, die vorzeitig anderwärtig sterben oder im Laufe der Beobachtungszeit verloren gehen. Wenn all diese Personen bei der Datenanalyse ausgeschlossen werden würden, würde das das Ergebnis verzerren. Hierfür wurde die Kaplan-Meier Methode im Jahre

1958 entwickelt, bei der auch zensierte Daten in die Analyse mit einfließen. Vor allem Überlebenszeitanalysen werden mithilfe dieser Methode durchgeführt. Dabei wird die Zeit zwischen einem Anfangs- und einem bestimmten Endereignis untersucht.

Die Studie beginnt hierbei mit  $n$  PatientInnen, dessen Zahl sich nach und nach verringert, da das Endereignis eintritt, aber auch aus anderen Gründen.

Die Zeitpunkte des Eintretens der Endereignisse werden erhoben und mit  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  benannt.

- Die ausgeschiedenen PatientInnen zu diesen Zeitpunkten seien  $d_1, d_2, \dots$
- Die PatientInnenzahl, die vor dem Zeitpunkt  $t_i$  noch in der Studie einbezogen sind, sei  $n_i$ .
- Die Überlebensfunktionen  $S(t_i) = P(t > t_i)$  werden für jeden Zeitpunkt  $t_i$  geschätzt

$$\text{nach: } \hat{S}(t_i) = \frac{n_1 - d_1}{n_1} \cdot \frac{n_2 - d_2}{n_2} \cdot \dots \cdot \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

Die Überlebenskurve ergibt sich aus der graphischen Darstellung der Wahrscheinlichkeiten  $S(t_i)$  in Abhängigkeit der Zeitpunkte  $t_i$ . Klarerweise wird die Schätzung mit zunehmendem  $t$  schlechter, da zu jedem  $t_i$  PatientInnen ausscheiden und so immer weniger PatientInnen zur Beobachtung stehen.

Um zwei oder mehrere Gruppen miteinander vergleichen zu können, die sich durch eine Einflussgröße unterscheiden verwendet man den Logranktest. Dadurch können Unterschiede in den Überlebenskurven erkannt werden. Signifikante Unterschiede weisen darauf hin, dass die Gruppierungsvariable Relevanz bei der Prognose haben könnte.

Beim Logranktest vergleicht man Überlebensfunktionen  $S_1(t)$  und  $S_2(t)$  zweier oder mehrerer unverbundener Stichproben miteinander, wobei auch hier zensierte Daten mit eingeschlossen werden.

Zuerst ermittelt man in den Stichproben die Anzahl der aufgetretenen Endereignisse  $b_1$  und  $b_2$ , zusätzlich berechnet man die Anzahl der Endereignisse  $e_1$  und  $e_2$ , die man bei identischen Kurven erwarten würde.

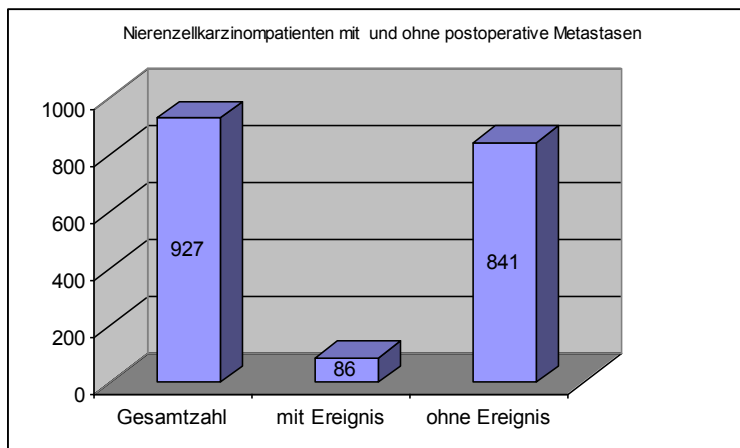
### 3 ERGEBNISSE

In die Analyse wurden 927 PatientInnen eingeschlossen.

86 PatientInnen entwickelten nach Nephrektomie oder Teilnephrektomie wegen eines Nierenzellkarzinoms Metastasen, 841 PatientInnen, das sind 90,7%, zeigten im Beobachtungszeitraum kein neuerliches Auftreten des Tumors.

Das mittlere Überleben liegt bei 106,1 Monaten, der Standardfehler bei 1,359. Bei einem 95%igen Konfidenzintervall lag die untere Grenze bei 103,4 Monaten, die obere Grenze bei 108,7 Monaten.

Abb. 3: NierenzellkarzinompatientInnen mit/ohne Metastasen



Aufgeteilt nach Geschlecht waren unter den 927 PatientInnen 369 Frauen und 558 Männer. Betrachtet man das Auftreten von postoperativen Metastasen bei beiden Geschlechtern getrennt, so kann man sehen, dass es hier keinen signifikanten Unterschied gibt.

Von den 369 Patientinnen entwickelten 34 im Beobachtungszeitraum Metastasen, 335 Frauen (90,8%) blieben frei von diesen. Das mittlere Überleben lag bei 105,1 Monaten, der Standardfehler bei 2,013. Das Konfidenzintervall (95%) erstreckte sich zwischen 101,2 Monaten und 109,1 Monaten.

Im Vergleich dazu fanden sich bei 52 der 558 Männer im Beobachtungszeitraum Metastasen. 506 Patienten (90,7%) blieben metastasenfrei. Das mittlere Überleben lag hier bei 105,6 Monaten. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls (95%) lag bei 102,1 Monaten, die obere Grenze lag bei 109,2 Monaten. Der Standardfehler wurde mit 1,805 berechnet.

Wie bereits erwähnt wurden einige präoperative Parameter untersucht, die eventuell das metastasenfremie Überleben nach Nephrektomie oder Teilnephrektomie wegen eines Nierenzellkarzinoms beeinflussen.

Nachfolgend werden die signifikanten Ergebnisse der Datenanalyse genauer besprochen.

Die Ergebnisse der nicht signifikanten Parameter können aus Tabelle 16 entnommen werden.

		Gesamt-zahl	Anzahl Ereignisse	Zensiert		p	Mittleres Überleben	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				N	%				Untere Grenze	Obere Grenze
		927	86	841	90,7		106,1	1,359	103,4	108,7
Geschlecht	M	558	52	506	90,7	n.s.	105,6	1,805	102,1	109,2
	W	369	34	335	90,8		105,1	2,013	101,2	109,1
Tumorgroße	<4	461	9	452	98,0	,000	116,4	,966	114,5	118,3
	≥4	466	77	389	83,5		94,8	2,311	90,2	99,3
Tumorgroße	<5	594	20	574	96,6	,000	114,6	1,054	112,5	116,6
	≥5	333	66	267	80,2		90,7	2,859	85,1	96,3
Tumorgroße	<7	782	46	736	94,1	,000	110,8	1,234	108,4	113,2
	≥7	145	40	105	72,4		81,4	4,586	72,4	90,4
Hämoglobin	>15,3	790	57	733	92,8	,000	108,7	1,357	106	111,4
	≤15,3	135	29	106	78,5		84,3	4,111	76,2	92,3
Leukozyten	≤11,3	866	81	785	90,6	,010	106	1,406	103,2	108,8
	>11,3	59	5	54	91,5		103,2	4,801	93,8	112,6
Thromboz.	≤440	903	84	819	90,7	n.s.	106	1,380	103,3	108,7
	>440	22	2	20	90,9		94,5	6,457	81,8	107,1
Ca 2 <sup>++</sup>	≤240	850	75	775	91,2	n.s. (,064)	106,1	1,466	103,2	109
	>240	23	5	18	78,3		76,8	8,141	60,9	92,8
LDH	≤105	840	76	764	91,0	n.s.	106,3	1,418	103,5	109,1
	>105	82	10	72	87,8		100,6	4,622	91,5	109,6
AP	≤105	287	18	269	93,7	n.s.	107,8	2,679	102,6	113,1
	>105	57	5	52	91,2		106,4	4,350	97,8	114,9
CRP	≤5	501	22	479	95,6	,000	110,1	1,716	106,7	113,4
	>5	281	46	235	83,6		90,4	3,324	83,9	96,9
Cholesterin	>200	425	27	398	93,6	,001	108,8	1,597	105,7	111,9
	≤200	465	58	407	87,5		101,4	2,196	97,1	105,7
Triglyzeride	>150	331	23	308	93,1	n.s. (,056)	105,1	1,881	101,4	108,8
	≤150	561	62	499	88,9		103,9	1,849	100,2	107,5

Tab. 16: Ergebnisse der Datenanalyse

### 3.1 Tumorgröße

Hier wurden Daten mit Tumordurchmesser kleiner/gleich, bzw. größer/gleich 7cm ermittelt. Von den 927 untersuchten PatientInnen hatten 782 Personen einen Tumor < 7cm, bei 145 Personen wies der Tumor zum Operationszeitpunkt einen Durchmesser  $\geq 7$ cm auf. In der Gruppe < 7cm traten bei 46 Personen, in der Gruppe  $\geq 7$ cm traten bei 40 Personen Metastasen auf. Demzufolge blieben in der Gruppe mit kleinerem Tumordurchmesser 736 Personen (94,1%), in der Gruppe mit größerem Tumordurchmesser 105 Personen (72,4%) ohne Ereignis. Das mittlere Überleben lag bei kleinerem Tumor bei 110,8 Monaten, bei größerem Durchmesser bei 81,4 Monaten. Der Standardfehler beläuft sich auf 1,234 (Gruppe < 7cm) bzw. 4,586 (Gruppe  $\geq 7$ cm). Die untere Grenze eines 95%igen Konfidenzintervalls betrug in der Gruppe < 7cm 108,4 Monate, in der Gruppe  $\geq 7$ cm 72,4 Monate. Die obere Grenze lag in der Gruppe < 7cm bei 113,2 Monaten, in der Gruppe  $\geq 7$ cm bei 90,4 Monaten. Die Ergebnisse der Gruppen  $\geq 4$ cm und  $\geq 5$ cm werden in Tabelle 16 detailliert aufgelistet.

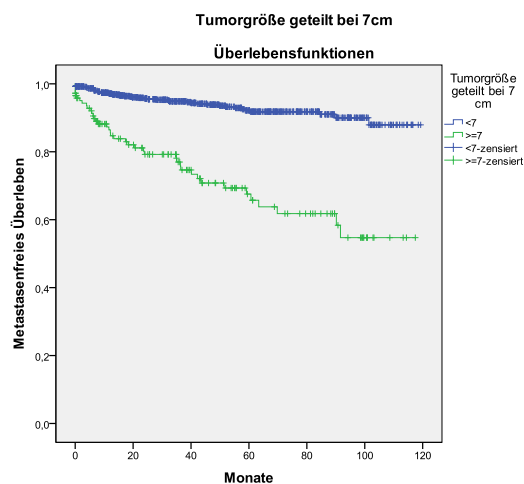
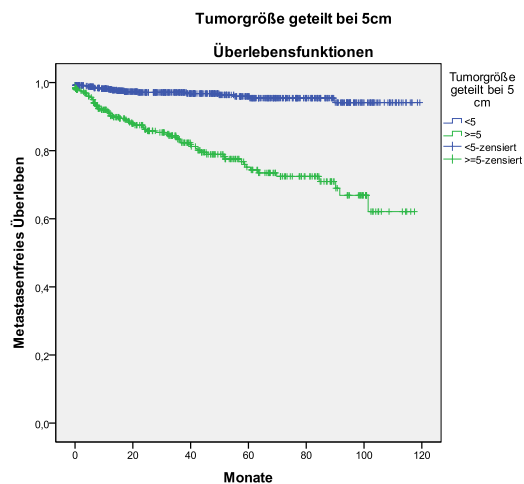


Abb 4: Überlebensfunktion Tumorgröße 5cm; Abb.5: Überlebensfunktion Tumorgröße 7cm

### 3.2 Hämoglobin

Der Referenzbereich liegt bei Männern zwischen 13,5 und 17g/dl, bei Frauen zwischen 12 und 16g/dl.

790 Personen weisen Hämoglobinwerte  $> 15,3\text{g/dl}$  auf, davon entwickelten 57 Personen Metastasen, 733 Personen (92,8%) blieben davon verschont. Das mittlere Überleben betrug 108,7 Monate, der Standardfehler 1,357. Das Konfidenzintervall (95%) lag zwischen 106 und 111,4 Monaten.

PatientInnen mit Werten  $\leq 15,3\text{g/dl}$ , dies waren 135, blieben in 78,5% (n=106) metastasenfrei, bei 29 PatientInnen konnte eine Metastasierung nachgewiesen werden. Das mittlere Überleben lag bei 84,3 Monaten, der Standardfehler bei 4,111. Konfidenzintervall zwischen 76,2 und 92,3 Monaten;  $p < 0,001$ .

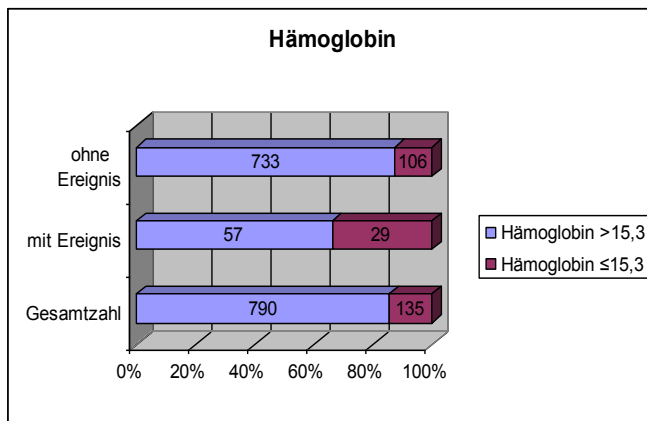


Abb.6: Ergebnisse Hämoglobin

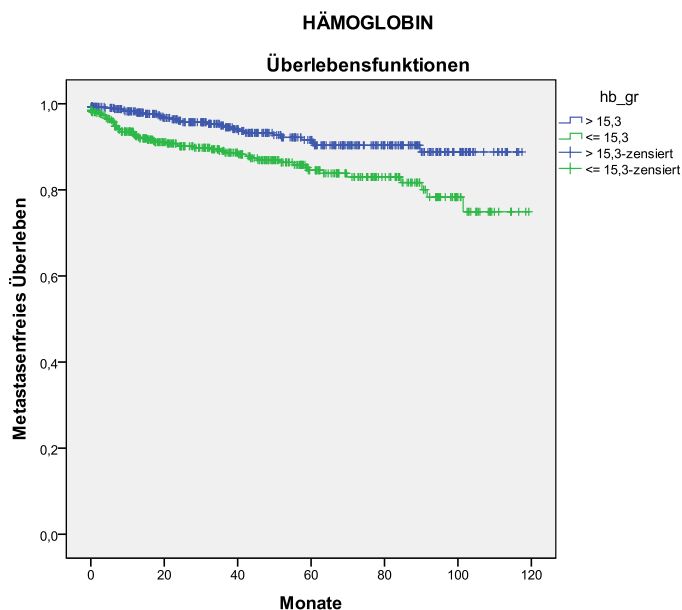


Abb.7: Überlebensfunktion Hämoglobin

### 3.3 Cholesterin

Zur Datenanalyse wurden unsere PatientInnen in zwei Gruppen geteilt. 425 Personen (Gruppe1) wiesen Cholesterinwerte  $> 200\text{mg/dl}$  auf, 465 Personen (Gruppe2) zeigten Werte  $\leq 200\text{mg/dl}$ .

In der Gruppe 1 gab es 27 Ereignisse, 398 Personen (93,6%) blieben ohne Ereignis. Mittleres Überleben war hier 108,8 Monate. Der Standardfehler belief sich auf 1,597.

In der Gruppe 2 blieben 407 Personen (87,5%) ohne Ereignis, 58 Personen entwickelten Metastasen. Mittleres Überleben 101,4 Monate, Standardfehler 2,196.

Der p-Wert lag bei 0,001.

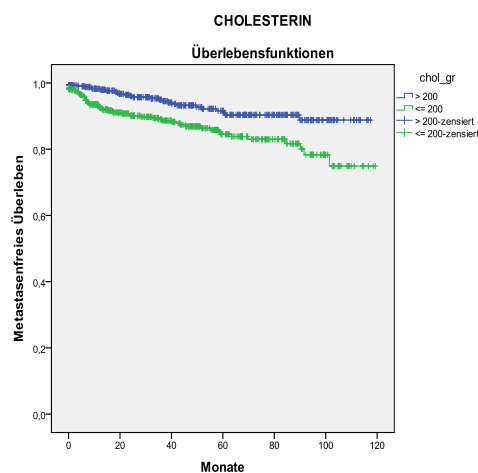


Abb.8: Überlebensfunktion Cholesterin,

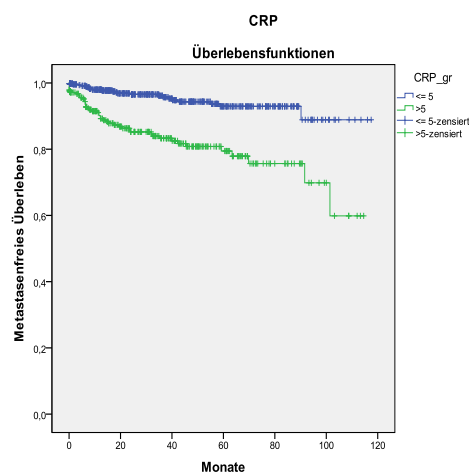


Abb.9 Überlebensfunktion CRP

### 3.4 CRP

CRP ist ein Akute-Phase-Protein und zählt zu den unspezifischen Entzündungsparametern. Bei Gesunden liegt es normalerweise unter  $5\text{mg/l}$ .

Unsere PatientInnen wurden bei dieser  $5\text{mg/l}$  – Marke in zwei Gruppen geteilt. 501 Personen hatten Werte  $\leq 5\text{mg/l}$  (Gruppe 1), 281 Personen zeigten Werte  $> 5\text{mg/l}$  (Gruppe2). Gruppe 1 wies 22 Ereignisse auf, 479 Personen (95,6%) blieben ohne Metastasen. Das mittlere Überleben betrug 110,1 Monate, der Standardfehler lag bei 1,716. Die untere Grenze eines 95%igen Konfidenzintervalls lag bei 106,7, die obere Grenze lag bei 113,4 Monaten. Gruppe 2 zählte 46 Ereignisse, 235 Personen (83,6%) zeigten keinerlei Metastasierung. Mittleres Überleben 90,4 Monate, Standardfehler 3,324. Das 95%ige Konfidenzintervall lag zwischen 83,9 und 96,9 Monaten. P-Wert $<0,001$ .

### 3.5 Leukozyten

Die Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukozyten) liegt beim gesunden Erwachsenen normalerweise zwischen 3.800 und 10.500/ $\mu\text{l}$  ( $3,8\text{--}10 \cdot 10^9/\text{l}$ ).

Wir teilten unser PatientInnenkollektiv in eine Gruppe  $\leq 11,3 \cdot 10^9/\text{l}$ , das waren 866 PatientInnen und in eine zweite Gruppe  $> 11,3 \cdot 10^9/\text{l}$  mit 59 Personen. In Gruppe 1 bildeten 81 im Beobachtungszeitraum Metastasen, 785 (90,6%) blieben ohne Ereignis. Das mittlere Überleben lag bei 106 Monaten, der Standardfehler ergab 1,406. Das 95%ige Konfidenzintervall lag zwischen 103,2 und 108,8 Monaten. Gruppe 2 zeigte 5 Ereignisse, 91,5% (n=54) blieben metastasenfrei. Mittleres Überleben 103,2 Monate, Standardfehler 4,801. 95%iges Konfidenzintervall 93,8 – 112,6 Monate.

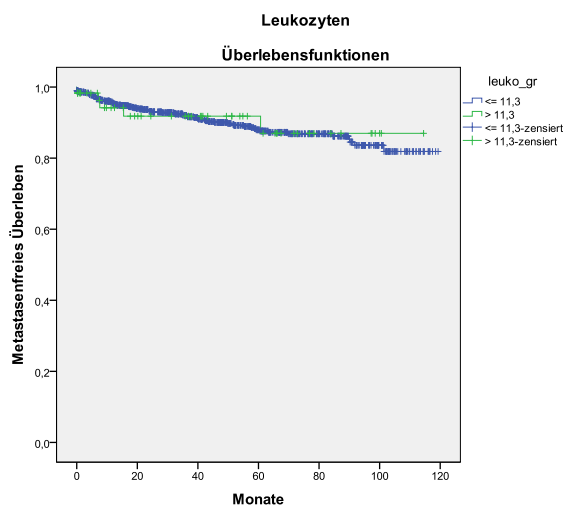


Abb.10: Überlebensfunktion Leukozyten

### 3.6 LDH, Calcium, AP, Triglyzeride, Thrombozyten

Die Ergebnisse der folgenden Parameter waren nicht signifikant. Beim Calcium, p-Wert=0,064 und bei den Triglyzeriden, p-Wert=0,056, waren die Werte knapp nicht signifikant.

Die detaillierten Ergebnisse werden in Tabelle 16 aufgelistet.

Die Auswertung der alkalischen Phosphatase (AP) muss gesondert betrachtet werden, da dieser Wert präoperativ nur bei 344 PatientInnen erhoben wurde.

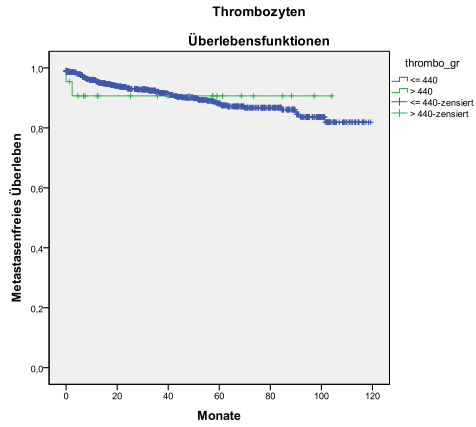


Abb.11: Überlebensfunktion Thrombozyten

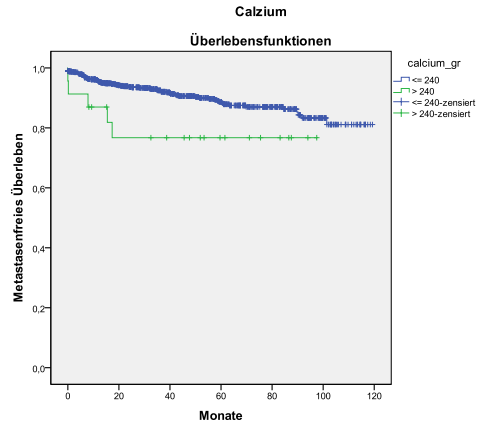


Abb.12: Überlebensfunktion Calcium

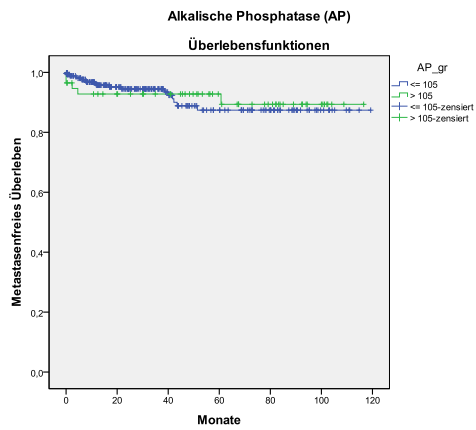


Abb.13: Überlebensfunktion AP

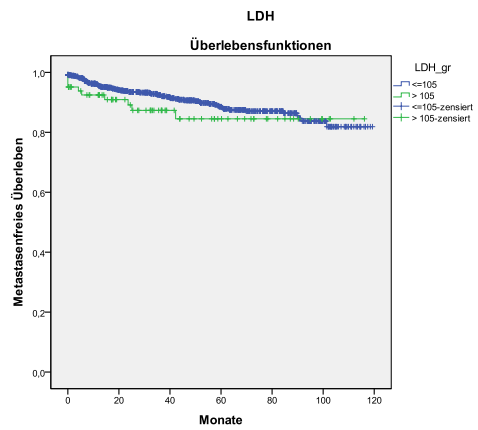


Abb.14: Überlebensfunktion LDH

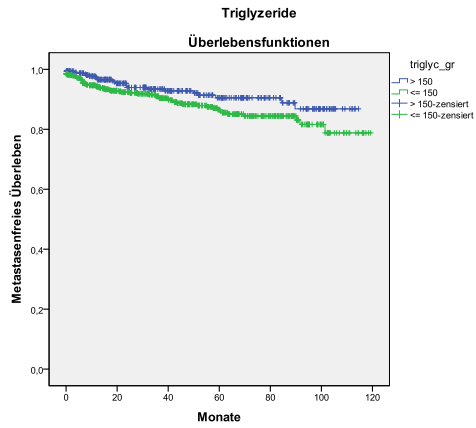


Abb.15: Überlebensfunktionen Triglyzeride

## 4. DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es, präoperative Parameter zu finden, anhand derer man die Prognose bei NierenzellkarzinompatientInnen besser einschätzen kann. Wir legten unser Augenmerk vor allem auf Parameter, die bei allen PatientInnen leicht erhoben werden können. Dies waren, wie bereits erwähnt, die Tumorgroße und einige Laborwerte, die präoperativ routinemäßig ausgewertet werden und eventuell prognostisch aussagekräftig sein könnten.

Die Datenanalyse ergab bei einigen Laborwerten signifikante Ergebnisse. Es scheint also tatsächlich so zu sein, dass einige Parameter im Blut Aussage darüber geben können, wie sich der Verlauf nach einer Nierenzellkarzinomentfernung gestalten könnte.

Derzeit gibt es kein etabliertes prognostisches Modell um präoperativ, ohne histopathologische Daten, die Prognose bei NierenzellkarzinompatientInnen einschätzen zu können. Umso wichtiger ist es, ein solches Modell zu entwickeln, vor allem um HochrisikopatientInnen ausfindig zu machen, die in Zukunft von einer neoadjuvanten Therapie profitieren würden.

Um jedoch mit den von uns erhobenen Daten ein valides Modell erstellen zu können, sind noch zusätzliche Analysen notwendig, da es relativ wenige Ereignisse, sprich postoperative Metastasierung, im untersuchten PatientInnenkollektiv gab.

Insgesamt entwickelten von den 927 Nierenzellkarzinompatientinnen nur 86 PatientInnen Metastasen. Zu wenig, um ein gültiges und gutes Modell, basierend auf der durchgeführten Analyse mit SSPS, aufstellen zu können. Die Ergebnisse könnten jedoch eine wichtige Basis für ein solches darstellen.

Als erstes wurden der postoperative Verlauf von Männern und Frauen verglichen. Hier ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede. 52 von den insgesamt 558 Männern, das sind 9,3%, entwickelten im postoperativen Verlauf Metastasen. Bei den Frauen waren das 34 von insgesamt 369 betroffenen Patientinnen, also 9,2%. Das Mittlere Überleben ergab ebenfalls ähnliche Werte. Zwar tritt das Nierenzellkarzinom im Allgemeinen häufiger bei Männern als bei Frauen auf (siehe auch Epidemiologie, Verhältnis Männer zu Frauen 1,5:1; in unserem Kollektiv 60%:40%), für den Verlauf hat das Geschlecht aber keinen Einfluss darauf, ob jemand Metastasen entwickelt oder nicht.

<b>AUTOR</b>	<b>STAGE</b>	<b>HISTOTYP</b>	<b>Relevante Parameter</b>
Cindolo et al.	N0M0	-	Symptome Klinische TumorgroÙe
Sorbellini et al. (MSKCC) MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	N0M0	Klarzellig	Symptome Pathologische TumorgroÙe pT (2002) Nekrosen Fuhrman Grad
Leibovich et al. (Mayo Clinic)	N0M0	Klarzellig	pT (1997) pN (1997) Path. TumorgroÙe ( $\leq 10\text{cm}/\geq 10\text{cm}$ ) Nekrosen Fuhrman Grad
Kattan et al. (MSKCC)	N0M0	Klarzellig Papillär Chromophob	Symptome Histotyp Path. TumorgroÙe pT (1997)
Zisman et al. (UCLA)	Alle	Alle	TNM ECOG Performance Status Fuhrman Grad
Frank et al. (Mayo Clinic)	Alle	Klarzellig	pT (1997) pN (1997) M Path. Größe ( $\leq 5\text{cm}/\geq 5\text{cm}$ ) Fuhrman Grad Nekrosen
Karakiewicz et al. (Multicentric)	Alle	Alle	Symptome Path. Größe pT (2002) N (2002) M (2002) Fuhrman Grad

Tab. 17 Prognoseparameter der wichtigsten prognostischen Modelle für Patienten mit Nierenzellkarzinom [3]

Bei der Analyse des Tumordurchmessers musste erst ein vernünftiger cut-off-Wert festgelegt werden. Wir wählten den auch in der TNM-Klassifikation zur Unterscheidung von T1a und T1b-Tumoren verwendeten Wert von 4cm (T1a:  $\leq 4\text{cm}$ , T1b:  $4\text{cm} \leq 7\text{cm}$ ). Die Ergebnisse zeigten ein signifikant höheres Metastasierungsrisiko in der Gruppe mit einem Tumordurchmesser  $\geq 4\text{cm}$ . Von den 466 PatientInnen mit einem Durchmesser  $\geq 4\text{cm}$  entwickelten 77 (16,5%) im postoperativen Beobachtungszeitraum Metastasen. Im Vergleich dazu waren es in der Gruppe mit Tumordurchmesser  $< 4\text{cm}$  nur 9 von 461 (2%) PatientInnen. Das mittlere metastasenfreie Überleben lag bei kleinerem Durchmesser bedeutend höher als in der Vergleichsgruppe.

Die Größe des Tumors scheint also einen entscheidenden Einfluss auf eine spätere Metastasierung zu nehmen, was auch andere hochwertige Studien [28] belegen.

Die Tumorgöße fließt ebenso in den momentan gängigsten prognostischen Modellen (siehe Mayo Scoring System, Karakiewicz Nomogramm oder Kattan Nomogramm) in die Berechnung der Prognose mit ein.

Um den Einfluss der Tumorgöße noch deutlicher zu machen, erweiterten wir unsere Datenanalyse mit zwei zusätzlichen Trennwerten, nämlich 5cm und 7cm (7cm Tumordurchmesser unterscheidet in der TNM Klassifikation zwischen T1 und T2 Tumoren). Die Auswertung zeigte ganz klar, dass das Risiko einer postoperativen Metastasierung mit zunehmender Tumorgöße steigt. Bei Tumordurchmesser  $\geq 7$ cm fand man bei 40 von 145 PatientInnen (27,6%) filiae, in der Gruppe  $< 7$ cm bei nur 5,9%. Die Überlebenskurven spiegeln die eben besprochenen Ergebnisse der einzelnen Durchmesser eindrucksvoll wieder. Die Tumorgöße sollte daher in einem zukünftigen prognostischen Modell auf alle Fälle berücksichtigt werden.

Nach Geschlecht und Tumordurchmesser konzentrierten wir uns auf die Analyse einiger Laborwerte, die kurz vor der Karzinomentfernung an der Universitätsklinik für Urologie routinemäßig abgenommen und ausgewertet wurden. Die Suche nach prognostisch wertvollen Parametern ist auch insofern wichtig, da sie in Kombination mit anderen bekannten Einflussfaktoren die Vorhersagegenauigkeit für den postoperativen Krankheitsverlauf weiter erhöhen könnte. Auf Grund der unberechenbaren Natur des Nierenzellkarzinoms ist es nicht immer leicht, eine sichere Prognose nur auf Grund des Tumorstadiums zu stellen. Kleine Tumoren können mit aggressivem Verlauf einhergehen, im Gegensatz dazu können PatientInnen mit bereits lokal fortgeschrittenen Tumoren lange Zeit ohne Beschwerden bleiben.

In unserer Studie wurden 9 Blutparameter analysiert. Diese waren Hämoglobin, Leukozytenzahl, CRP, Thrombozytenzahl, LDH, AP, Calcium, Cholesterin und Triglyzeride.

Zuerst teilten wir die PatientInnen in zwei Gruppen, um diese anschließend miteinander zu vergleichen. Eine Gruppe schloss PatientInnen mit Normalwerten ein, in der zweiten Gruppe wurden PatientInnen mit erhöhten/erniedrigten Werten berücksichtigt.

Von den neun ausgewählten Blutparametern zeigten drei, Hämoglobin, CRP und Cholesterin, signifikante Ergebnisse.

*Hämoglobin:* In den Erythrozyten vorkommend ist ein großer Teil des Eisens im Menschen an Hämoglobin gebunden. Weiters ist es wichtiger Sauerstofftransporteur. Der Referenzbereich für dieses globuläre Protein liegt bei Männern zwischen 13,5 und 17g/dl, bei Frauen zwischen 12 und 16g/dl. Das in der Niere gebildete Hormon Erythropoetin fördert die Reifung und Proliferation der Erythrozyten und beeinflusst somit auch den Hämoglobinwert. Ein erniedrigter Hämoglobinwert wird oft in Zusammenhang mit einem fortgeschrittenen Tumor als „Tumoranämie“ bezeichnet. Bisher wurde die prognostische Rolle eines gesenkten Hämoglobinwertes vor allem bei PatientInnen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht [3] und bestätigt.

Unsere Analyse ergab, dass PatientInnen mit niedrigeren Hämoglobinwerten nach kurativer Nephrektomie/Teilnephrektomie signifikant häufiger Metastasen entwickeln als PatientInnen mit höheren Werten. Das mittlere Überleben lag bei PatientInnen mit niedrigerem Wert signifikant unter dem der Vergleichsgruppe mit höheren Werten.

Der präoperative Hämoglobinwert scheint also auch bei PatientInnen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom einen prognostisch relevanten Vorhersagewert bezüglich der Entwicklung von Metastasen nach Tumorentfernung zu haben.

*CRP:* Ein weiterer signifikanter Blutparameter unserer Analyse war das C-reaktive-Protein (CRP), mit einem p-Wert <0,001. Das in der Leber gebildete Akute-Phase-Protein gilt als unspezifischer Entzündungsparameter, dessen Bildung vor allem durch IL-6 stimuliert wird. Die Tatsache, dass das CRP auch bei anderen Erkrankungen erhöht sein kann, wie zum Beispiel bei Infektionen, Traumata, Autoimmunerkrankungen und anderen Malignomen, könnte unsere Ergebnisse natürlich beeinflusst, beziehungsweise geringgradig verzerrt haben. Dies scheint aber von geringerer Relevanz zu sein, da das CRP auch in anderen hochwertigen Studien als unabhängiger Prognosefaktor für den Verlauf des lokalisierten RCC angeführt [14, 12] wurde.

In unserer Datenanalyse konnte bei präoperativen CRP-Werten > 5 mg/l bei 46 von 281 PatientInnen eine Metastasenbildung nachgewiesen werden, in der Gruppe mit Werten ≤ 5 mg/l wurde nur bei 22 von 501 PatientInnen postoperativ eine Metastasierung aufgedeckt. Das mittlere metastasenfrem Überleben war in der ersten Gruppe bedeutend niedriger als in der zweiten Gruppe. CRP scheint somit ein weiterer prognostisch relevanter Parameter zu sein.

Letzter signifikanter Parameter unserer Analyse war, mit einem P-Wert von 0,01, der *Cholesterinwert*.

Hier wurden die beiden Gruppen bei einem Wert von 200 mg/dl in eine Gruppe  $> 200\text{mg/l}$  und eine Gruppe  $\leq 200\text{mg/dl}$  geteilt. Ein niedriger Cholesterinwert soll zwar einen protektiven Effekt auf das Entstehen zahlreicher Krankheiten, wie das Herz-Kreislaufsystem, aber auch maligne Erkrankungen haben, er kann jedoch auch ein Zeichen einer konsumierenden Erkrankung, sprich eines malignen Geschehens sein.

Schwer zu sagen ob und in welcher Höhe er eine Prognose für die postoperative Metastasierung nach Tumorentfernung zulässt. Fakt ist, dass unsere Datenanalyse eine signifikant höhere Metastasierungsrate bei PatientInnen mit niedrigeren Cholesterinwerten ergab als in der Vergleichsgruppe. PatientInnen mit Werten  $\leq 200\text{ mg/dl}$  entwickelten im Beobachtungszeitraum häufiger filiae, das mittlere Überleben war geringer als in der Gruppe mit höheren Cholesterinwerten.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass vor allem die Tumorgröße, der Hämoglobin- und Cholesterinwert sowie das C-reaktive Protein prognostische Einflussfaktoren für das metastasenfrem Überleben bei PatientInnen nach Nephrektomie und Teilnephrektomie wegen eines lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms zu sein scheinen. Inwieweit sie in einem zukünftigen prognostischen Modell Platz finden, muss abgewartet werden. Thrombozyten, Calcium, LDH, AP und Triglyzeridwerte scheinen eine untergeordnete Rolle für den postoperativen Verlauf zu spielen. Weitere Analysen der gewonnenen Daten werden folgen und können mit Spannung erwartet werden.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Blom JH, Van Poppel H, Maréchal JM, et al.. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009; 55:28-34  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
2. Böcker W., Denk H., Heitz U.; Pathologie. 3. überarbeitete Auflage; 2004; Urban & Fischer, München Jena
3. Ficarra V, Galfano A, Novara G, et al.. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2008;26:115-25.  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392834>
4. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al.. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 ;171:1071-6.  
URL:<http://urology.iupui.edu/papers/kidney/cytoreductivenephrectomy.pdf>
5. Fritsch H, Kühnel W; begründet Leonhardt Helmut: Taschenatlas der Anatomie. 2003, 8., korrigierte Auflage Stuttgart; New York: Thieme; 230-239.
6. Fuhrman SA, Lasky LC, Lima C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg. Pathol.* 1982;6:655–663  
URL:<http://www.pathologie-guetersloh.de/informationen/leitlinien-empfehlungen-und/niere-ugt-leitlinien-empfeh/fuhrmann-grading.pdf>
7. Go AS., Chertow Glenn M., Fan Dongjie, et al.. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.  
URL:<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa041031>
8. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al.. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:5794-9..  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129>.
9. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al.. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 735–740.  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2239298/>
10. Hutson TE. Renal cell carcinoma: diagnosis and treatment, 1994–2003. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2005; 18: 337–340.  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1255944/>
11. Jocham, D, Miller K. Praxis der Urologie. 3. Auflage, 2007. Stuttgart, New York: Thieme.
12. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al.. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer.* 2007;110:1241-7.  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17639589#>
13. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al.. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166:63-7.  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
14. Komai Y, Saito K, Sakai K, Morimoto S. Increased preoperative serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2007;99:77–80.  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956357>
15. Leibovich BC., Blute ML., Cheville JC., et al.. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer.* 2003;97, 1663–1671.  
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11234/full>
16. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al.. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58:398-406  
URL:[http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Renal\\_Cell\\_Carcinoma%202010.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Renal_Cell_Carcinoma%202010.pdf)

17. May M, Kendel F, Hoschke B, et al.. Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma. Overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years. *Der Urologe*. 2009;48(9):1075-1083.  
URL: <http://www.springerlink.com/content/0340-2592/48/9/>
18. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., et al.. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*.2002;20:289–296.  
URL: <http://171.66.121.246/content/20/1/289.full>
19. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C, et al.. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-655.  
URL:[http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html)
20. Reznik RH.: CT/MRI in staging renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*. 2004; 4: 25–32.  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1435344/>
21. Rübben H (2007): *Uroonkologie*. 4., vollst. überarb. Auflage, Heidelberg: Springer. 245-265
22. Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, et al.. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology*. 2003;62:1024-8.  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665348>
23. Srigley JR., Hutter R, Gelb A, et al.. Current prognostic factors – renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997; 80:994-996.  
URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970901\)80:5%3C994::AID-CNCR27%3E3.0.CO;2-Q/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(19970901)80:5%3C994::AID-CNCR27%3E3.0.CO;2-Q/full)
24. Statistik Austria (2011), STATISTIK AUSTRIA - Niere  
URL:[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html)
25. Sun M, Shariat SF., Cheng C, et.al.. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *Eur Urol*. 2011;60:e29-e36.  
URL: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(11\)00677-4/abstract](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(11)00677-4/abstract)
26. Tan MH, Li H, Choong CV, et al.. The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117:5314-24.  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21567386>
27. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al.. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;179:468-71;  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
28. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, et al.. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *J Urol*. 2009;182):41-5.  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450840>
29. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, 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* 2011;59:543-52..  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186077>
30. Waldeyer, A. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 2003, 17., völlig überarb. Aufl. / Hg. v. J. Fanghänel, F. Pera, F. Anderhuber, R. Nitsch. Berlin, New York. 1003-1014.
31. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, et al.. Nephrectomy Induced Chronic Renal Insufficiency is Associated with Increased Risk of Cardiovascular Death and Death From Any Cause in Patients With Localized cT1b Renal Masses. *J Urol*. 2010;183:1317-23.  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171688>
32. Weiß: *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2008; 4., überarbeitete Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

33. Yan BC., Mackinnon AC, Al-Ahmadie HA. Recent Developments in the Pathology of Renal Tumors: Morphology and Molecular Characteristics of Select Entities. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: 2009, 133: 1026-1032  
URL: <http://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.1043/1543-2165-133.7.1026>.
34. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al.. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19:1649-57.  
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993>

## 6 ANHANG

### 6.1 Studienprotokoll:

**Erstellung eines präoperativen prognostischen Modells für Patient/Innen mit  
Nierenzellkarzinom**

**An der Universitätsklinik für Urologie den Jahren 1984 bis 2010**

**Eine retrospektive Studie an etwa 2900 Patienten, die im oben genannten Zeitraum  
einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie unterzogen wurden.**

**Betreuer:** Univ.Prof.Dr. Richard Zigeuner, Univ.Klinik für Urologie der Medizinischen  
Universität Graz, Auenbruggerplatz 5/6, 0043/316 385 81967,  
[richard.zigeuner@medunigraz.at](mailto:richard.zigeuner@medunigraz.at)

**Ko-Betreuerin:** Ass.Dr. Karin Kappel-Kettner, Univ.Klinik für Urologie der  
Medizinischen Universität Graz, Auenbruggerplatz 5/6, 0043/316 385 80596,  
[karin.kappel-kettner@medunigraz.at](mailto:karin.kappel-kettner@medunigraz.at)

**Diplomandin:** Kainz Manuela, 8451 Heimschuh 285, 0043/664 150 49 64,  
[manuelachristine.kainz@stud.medunigraz.at](mailto:manuelachristine.kainz@stud.medunigraz.at)

#### **Inhaltsverzeichnis**

1	Wissenschaftlicher Hintergrund	2
2	Ziel	2
3	PatientInnen	2
4	Zielgrößen	2
5	Methodik	3
6	Statistik	3
	6.1 Geplante Auswertung	3
	6.2 Fallzahlplanung	3
7	Datenschutz	4
8	Nutzen-Risiko Evaluierung	4
9	Referenzen	4

## **1      Wissenschaftlicher Hintergrund**

Derzeit gibt es kein etabliertes prognostisches Modell um präoperativ, ohne histopathologische Daten, die Prognose bei NierenzellkarzinompatientInnen einschätzen zu können. Wir wollen mit dieser Studie ein prognostisches Modell anhand präoperativ verfügbarer Parametern, bestehend aus routinemäßig erhobenen Laborbefunden und Tumorgröße erstellen. Eingeschlossen werden sämtliche Patienten die im Zeitraum von 1984 bis 2010 wegen eines Nierenzellkarzinoms einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie unterzogen wurden.

Dieses Modell könnte als Basis für eine zukünftige neoadjuvante Therapiestudie dienen.

## **2      Ziel**

Anhand eines prognostischen Modells kann die Prognose von Nierenzellkarzinompatienten besser eingeschätzt werden und diese eventuell früher einer neoadjuvanten Therapie zugeführt werden.

## **3      PatientInnen**

Alle PatientInnen mit histologisch verifizierten Nierenzellkarzinom, die an der Medizinischen Universitätsklinik für Urologie im Zeitraum von 1984 bis 2010 einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie unterzogen worden sind.

Wir erwarten etwa 2900 PatientInnen.

Beschreibung des Patientenkollektivs: Sowohl weibliche, als auch männliche PatientInnen im Alter zwischen 18 und 99 mit histologisch verifiziertem Nierenzellkarzinom, die im genannten Zeitraum (1984 bis 2010) einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie unterzogen wurden.

## **4      Zielgrößen**

### **Hauptzielgröße**

Das tumorfreie Überleben nach Nephrektomie oder Teilnephrektomie wegen eines Nierenzellkarzinoms.

### **4.2. Nebenzielparameter**

Präoperative Laborparameter (Hämoglobin, CRP, Calcium, LDH, Cholesterin, Triglyzeride, Thrombozyten, Alkalische Phosphatase, Leukozyten)

## **5 Methodik**

Retrospektive Analyse unter Verwendung der elektronischen Krankenakten, Ambulanzkarten, Histologiebefunde und OP-Berichte der Medizinischen Universitätsklinik für Urologie Graz.

Aufgaben der Diplomandin: Diese erweitert eine bereits bestehenden Excel-Tabelle mit Hilfe des MEDOCS und LIS (Laborinformationssystem; vor der Einführung von MEDOCS), indem sie die oben genannten Laborparameter, Tumorgöße und den letzten Kontakt (mit aktuellem Gesundheitszustand / Metastasen ja oder nein) von PatientInnen, die von 1984 bis 2010 einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie wegen eines Nierenzellkarzinoms unterzogen worden sind in die Tabelle einträgt. Ein Statistiker wertet die gewonnenen Daten aus.

## **6 Statistik**

### 6.1. Geplante Auswertung:

Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Diese wird von Univ.-Ass.Mag. Dr.rer.soc.oec. Petra Ofner-Kopeinig durchgeführt.

Es handelt sich um eine Prognosestudie. Um auch zensierte Daten mit einschließen zu können wird die Kaplan-Meier Methode angewandt. Mithilfe des Logranktest werden mehrere Gruppen, die sich durch verschiedene Einflussgrößen unterscheiden, verglichen.

Es wird die Anzahl der Ereignisse (aufgeteilt nach Gruppen), die Anzahl und der Prozentsatz ohne Ereignis, das mittlere Überleben (aufgeteilt nach Gruppen), inklusive Standardfehler ermittelt. Für den primären Endpunkt wird ein 95%iges Konfidenzintervall angegeben. Grafische Darstellung der Gruppen mittels Überlebenskurven.

### 6.2. Fallzahlplanung:

Die Fallzahl ergibt sich aus der Anzahl der PatientInnen, die wegen eines Nierenzellkarzinoms einer Nephrektomie oder Teilnephrektomie unterzogen wurden.

Wir erwarten zirka 2900 Datensätze.

Es wird erwartet, dass anhand einiger präoperativer Laborparameter und der Tumorgöße eine aussagekräftige Prognose zum rezidiv-/metastasenfreien Überleben gestellt werden kann.

## **7 Datenschutz**

Alle PatientInnen werden mit einer fortlaufenden Nummer codiert. Die auszuwertenden Daten werden nur mit diesem Code versehen in einer Excel Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Urologie an der Universitätsklinik Graz gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

## **8 Nutzen-Risiko Evaluierung**

Die eingeschlossenen PatientInnen haben keinen direkten Nutzen von der Studie.

Da es sich allerdings um die rein retrospektive Auswertung ihrer Daten handelt, ist kein Risiko zu erwarten. Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten wird durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

## **9 Referenzen**

EAU-guidelines 2010, Jocham & Miller: Praxis der Urologie, Weiß, Basiswissen Statistik, 4.Auflage

## 6.2 Curriculum Vitae

### Persönliche Daten:

Name: Manuela Christine Kainz  
Geburtsdaten: 12.04.1976, Bad Radkersburg  
e-mail: manuelachristine.kainz@stud.medunigraz.at  
Familie: In Lebensgemeinschaft mit Manfred Kainz, selbständig  
1 Sohn (14 Jahre)

### Schulbildung / Beruflicher Werdegang:

1982 - 1986 Volksschule Bad Radkersburg  
1986 - 1995 BG / BRG Leibnitz  
1995 - 1996 Tourismusausbildungszentrum Bad Aussee  
1996 - 1997 Reisebüro Gruber, Graz  
1997 - 1999 Karenzurlaub  
2000 - 2004 Firma Mercedes Benz Temmer (Verwaltung), Tillmitsch  
2004 - 2011 Studium der Humanmedizin in Graz

### Famulaturen:

2007 LKH Bad Radkersburg, Orthopädie  
2008 LKH Wagna, Chirurgie  
2009 LKH Graz, Neonatologie; LKH Wagna, Mediz. Abteilung  
2010 LKH Wagna, Anästhesie; LKH Feldbach, Gyn./Geburtshilfe

### Praktika im 6.Studienjahr:

10 Wochen LKH Deutschlandsberg, Chirurgie  
10 Wochen LKH Deutschlandsberg, Medizinische Abteilung  
5 Wochen LSF Graz, Kinder- und Jugendpsychiatrie  
5 Wochen Famulatur Allgemeinmedizin Dr.Sigmund, Gamlitz

### Kenntnisse und Interessen:

Sprachen: Englisch auf Maturaniveau, Italienisch gut  
EDV: Office-Anwendungen (Word, PowerPoint, Excel)  
Hobbies: Snowboarden, Wandern, Hund Leila, Tauchen, Musicals