

Diplomarbeit

**Der inflammatorische Biomarker Fibrinogen als
Prognosefaktor beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom**

eingereicht von
Caroline Stöckigt

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt in
der Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Zigeuner

und

Assoz.- Prof. Priv.- Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Pichler

Dresden, den 23.12.2016

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

Dresden, am 23.12.2016

Caroline Stöckigt eh

VORWORT

Vielen Dank an Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Zigeuner und Assoz.- Prof. Priv.- Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Pichler sowie meine Familie und meine Freunde für die Geduld und Unterstützung.

ABSTRACT

Background

Regarding outcomes of renal cell carcinoma (RCC) patients, numerous prognostic scores and nomograms have been published but only a few are routinely used in clinical practice. As a consequence it is necessary to find parameters of high prognostic value that are easy to obtain. Several studies showed a correlation between inflammation parameters and clinical outcome in various cancer entities. The aim of this study was to investigate if preoperative plasma fibrinogen level may be associated with oncological outcomes of localized RCCs treated by surgery.

Methods

Data from 994 renal cell carcinoma patients treated by surgery between 2000 and 2010 in the hospital of the medical university Graz were evaluated. To measure inflammation parameters levels, blood samples were collected from all patients the week before surgery, mostly the day before the intervention. The relationship between the plasma fibrinogen levels and the survival outcomes were analyzed by several statistical tests. Patients were stratified into two groups with a cut off- value of 466 mg/dl according to a calculation by receiver- operating curve (ROC) analysis. Overall (OS), metastasis- free (MFS) as well as cancer specific (CSS) survival in these groups were analyzed using the log- rank test and the Kaplan- Meier method. In addition, a multivariate cox regression model was performed to evaluate plasma fibrinogen level as an independent prognostic factor for RCC.

Results

In univariate analysis, elevated preoperative plasma fibrinogen level ($p < 0,001$) as well as tumour stage, Fuhrman- grade as well as tumour necrosis (all: $p < 0,05$) were associated with MFS, CSS and OS, respectively. The multivariable Cox- regression model confirmed an elevated preoperative plasma fibrinogen level as an independent and statistically significantly factor for poorer outcome of patients' OS (hazard ratio (HR): 2,48; 95% confidence interval (CI): 1,80- 3,40; $p < 0,001$), MFS (HR: 2,15; 95% CI: 1,44- 3,22; $p < 0,001$) and CSS (HR: 2,47; 95% CI: 1,49- 4,11, $p < 0,001$).

Conclusion

A high preoperative plasma fibrinogen level could be demonstrated as an independent, strong and negative prognostic factor for OS, MFS and CSS in localized renal cell carcinoma. It may be useful as a biomarker for risk stratification as well as for treatment individualization and might play a crucial role to improve prognostic scores.

ZUSAMMENFASSUNG

Hinsichtlich der Prognoseeinschätzung des Nierenzellkarzinoms existiert eine Vielzahl an prognostischen Scores und Nomogrammen, wobei nur wenige im klinischen Alltag Anwendung finden, da sie meist sehr komplex sind, eine geringe prognostische Genauigkeit aufweisen oder sich als schwer durchführ- und messbar gestalten. Verschiedene Studien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und dem Fortschritt der Krebserkrankung bei anderen Tumorentitäten. Die vorliegende Studie greift diesen Gedankenansatz auf und untersucht retrospektiv eine mögliche Verbindung zwischen dem präoperativ gemessenen Plasma- Fibrinogen- Wert und der Prognose von Patienten nach Operation eines klinisch lokalisierten Nierenzellkarzinoms.

Es wurden Daten von 994 an Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten erhoben. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose metastasenfrem und wurden zwischen 2000 und 2010 an der Univ.- Klinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz chirurgisch therapiert. Das präoperative Labor, welches routinemäßig vor dem Eingriff entnommen wurde, lieferte die Daten der Entzündungsparameter. Deren statistische Auswertung erfolgte anschließend mittels verschiedener Tests wobei die receiver- operating curve (ROC) zur Bestimmung eines geeigneten Cut- Offs diente, welcher letztendlich auf 466 mg/dl festgelegt wurde. Metastasenfreies-, krebsspezifisches sowie Gesamtüberleben wurden mithilfe der Kaplan- Meier Methode und dem log- rank Test analysiert. Zusätzlich wurde ein multivariates Cox- Regressions Model angewandt, um den präoperativen Plasma- Fibrinogen- Wert als möglichen unabhängigen prognostischen Faktor beim Nierenzellkarzinom zu untersuchen.

Univariat zeigte sich, dass alle drei Überlebensraten vom Plasma- Fibrinogen- Wert, dem Tumorstadium, dem Fuhrman- Grad und dem Vorhandensein von Tumornekrosen beeinflusst werden (alle $p < 0,05$). Im Cox- Regressionsmodel konnte gezeigt werden, dass ein höherer präoperativ gemessener Plasma- Fibrinogen- Wert einen unabhängigen, starken und statistisch signifikanten Faktor für ein schlechteres Ergebnis in Bezug auf das metastasenfrem- (HR: 2,15; 95% CI: 1,44- 3,22; $p < 0,001$), krebsspezifische- (HR: 2,47; 95% CI: 1,49- 4,11, $p < 0,001$) und Gesamtüberleben (HR: 2,48; 95% CI: 1,80- 3,40; $p < 0,001$) beim lokalisierten Nierenzellkarzinom darstellt.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass ein hoher präoperativer Plasma- Fibrinogen- Wert ein sowohl starker, unabhängiger als auch negativer Faktor für die Überlebensraten beim

lokalisierten Nierenzellkarzinom ist, sodass er in Zukunft eine Rolle als Biomarker oder bei der Verbesserung der Risikostratifikation sowie den Prognosemodellen spielen könnte.

GLIEDERUNG

1. Einleitung	1
2. Nierenzellkarzinom	2
2.1. Risikofaktoren	2
2.1.1. Rauchen als Risikofaktor	2
2.1.2. Adipositas als Risikofaktor	3
2.1.3. Hypertonus als Risikofaktor	4
2.1.4. Genetische Vorbelastung als Risikofaktor	4
2.1.5. Epidemiologische Risikofaktoren	5
2.1.6. Weitere Risikofaktoren	5
2.2. Diagnostik	6
2.2.1. Klinische Diagnostik	6
2.2.2. Bildgebende Diagnostik	7
2.2.2.1. Sonografie	8
2.2.2.2. Computertomographie (CT) des Abdomen	9
2.2.2.3. Magnetresonanztomographie	9
2.2.2.4. Weitere bildgebende Diagnostik	10
2.2.3. Biopsie und histologische Diagnostik	10
2.2.4. Biochemische Diagnostik	12
2.2.5. Labordiagnostik	13
2.3. Tumorklassifizierung	13
2.3.1. Staging	13
2.3.2. Grading	15
2.3.2.1. Grading nach Fuhrman	16
2.3.2.2. Grading nach ISUP	16
2.4. Prognose	17
2.4.1. Prognosen einzelner Parameter	17
2.4.2. Nomogramme und Scores	18
2.4.2.1. Yacyiogluformel und Cindoloformel	18
2.4.2.2. UCLA Integrated Staging System (UISS- Model)	19
2.4.2.3. Nomogramm nach Karakiewicz	21
2.4.2.4. Mayo- Clinic- Stage- Size- Grade- Necrosis (SSIGN) Score	21

2.4.2.5.	Leibovich Score	22
2.4.2.6.	Kattan Nomogramm	24
2.4.2.7.	Sorbellini Nomogramm	24
2.4.2.8.	papilläres Nomogramm	24
2.4.2.9.	MSKCC bzw. Motzer Score	25
2.4.2.10.	Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model/ Heng Kriterien	26
2.4.2.11.	IKCWG Modell	26
2.4.2.12.	weitere Prognosemodelle	27
2.5.	Therapie	27
2.5.1.	Therapieoptionen	28
2.5.1.1.	Lokale Therapieformen	28
2.5.1.1.1.	Chirurgische Therapie	28
2.5.1.1.2.	Ablative Therapieverfahren	29
2.5.1.1.3.	Arterielle Tumorembolisation	30
2.5.1.1.4.	Radiotherapie	30
2.5.1.1.5.	Active Surveillance	30
2.5.1.2.	Systemische Therapieformen	31
2.5.1.2.1.	Chemotherapie	31
2.5.1.2.2.	Immuntherapie und Targeted Therapy	31
2.5.1.2.2.1.	Immuntherapie mit Zytokinen	31
2.5.1.2.2.2.	Targeted Therapy	32
2.5.1.2.2.3.	Immuntherapie mit Checkpoint Inhibitoren	33
2.5.1.2.3.	Adjuvante Therapie	33
2.5.1.2.4.	Vakzinierung	33
2.5.1.3.	Psychoonkologische und Schmerztherapie	33
2.5.2.	Therapiewahl	34
2.5.2.1.	Therapiewahl bei Stadium I	34
2.5.2.2.	Therapiewahl bei Stadium II	34
2.5.2.3.	Therapiewahl bei Stadium III	35
2.5.2.4.	Therapiewahl bei Stadium IV	35
2.5.2.5.	Nachsorge	36
3.	Studienziel	38
4.	Material und Methoden	38

4.1. Patientenklientel und Datenerhebung	38
4.2. Statistische Erhebungen	39
4.2.1. Krebspezifisches-, metastasenfreies- und Gesamtüberleben	40
4.2.2. Kaplan- Meier- Kurve	40
4.2.3. Log- rank Test	40
4.2.4. Multivariates Cox- Regressions- Modell	41
5. Ergebnisse	41
6. Diskussion	50
7. Schlussfolgerung und Ausblick	54
8. Literaturverzeichnis	A
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	M
10. Abkürzungsverzeichnis	O

1. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist der dritthäufigste maligne urologische Tumor beim Mann und verzeichnet besonders hohe Inzidenzraten in den Industriestaaten.¹⁰⁰ Die Prognosewerte für das 5- Jahres- Überleben sind im Vergleich zu anderen Tumorarten im Allgemeinen hoch.^{22,16,74} Jedoch wird mit einem fortgeschrittenerem Tumorstadium eine schlechtere Prognose in Zusammenhang gebracht. So überleben beispielsweise im Stadium I etwa 96 bis 97% der Patienten und Patientinnen die 5 Jahres- Grenze, hingegen im Stadium IV nur mehr 14 bis 23%.^{74,16} Dank einer immer fortschrittlicheren und genaueren Diagnostik in der Medizin, wächst sowohl die Zahl der Früherkennungen als auch die Möglichkeit einer denkbar exakten Klassifizierung sowie Prognosestellung. Diese liefern wiederum die Grundlage für das sich anschließende individuelle Therapiekonzept und somit Outcome.⁹³ Allgemein gilt das Nierenzellkarzinom jedoch als schwer prognostizierbar, was sich in einer Vielzahl von entwickelten Formeln und Nomogrammen widerspiegelt sowie der fortlaufenden Suche nach neuen Prognosemodellen. Dabei sollten diese idealerweise in verschiedensten internationalen Institutionen praktikabel, einfach mess- und durchführbar sowie vielen zugänglich sein und eine möglichst hohe prognostische Genauigkeit aufweisen. In der klinischen Routine konnten sich für das metastasierte Nierenzellkarzinom bereits das Modell nach Motzer bzw. die Heng- Kriterien in einigen Krankenhäusern etablieren.⁵⁹ In diesen spielen Faktoren, wie unter anderem der Hämoglobinwert oder die Thrombozytenzahl, eine Rolle. Des Weiteren wurden in kleineren Kollektiven, wie beispielsweise in der Studie von Ohno et al., Entzündungsparameter als für die Überlebensrate relevant getestet.⁷⁸ Diese Laborwerte werden routinemäßig präoperativ sowie bei der Nachsorge bestimmt und sind dadurch mit dem klinischen Outcome nach einer Nephrektomie vergleichbar.

Die vorliegende Arbeit greift diesen Gedanken auf und untersucht die prognostische Relevanz des Fibrinogenwertes anhand einer 994 Patienten umfassenden Kohorte.

Der Begriff „Patient“ bezieht sich im vorhergehenden Satz sowie in der gesamten folgenden Arbeit auf sowohl weibliche als auch männliche Personen, wird jedoch der Verständlichkeit und Einfachheit halber nur in der männlichen Form verwendet. Dies gilt ebenso für Wörter wie „Proband“ oder „Erkrankter“.

2. Nierenzellkarzinom

Ungefähr 85% aller Nierenkrebsarten zählen zu den Nierenzellkarzinomen und machen weltweit ca. 2% aller Malignome aus.^{62,68,63} Im Jahr 2012 wurde in Europa bei schätzungsweise 84400 Menschen ein Nierenkrebs neu diagnostiziert,²² wobei die Inzidenzrate für Männer im Vergleich zu den Frauen für das Nierenzellkarzinom bei 1,5 zu 1 liegt.⁶³ Besonders hoch sind die Neuerkrankungszahlen in den Industrieländern wie Europa, Nordamerika und Australien.¹⁰¹ Zwar zeigt sich in Europa seit den 90er Jahren ein abnehmender Trend in Bezug auf die Mortalitäts- und in einigen Ländern ebenfalls auf die Inzidenzrate, jedoch ist das Nierenzellkarzinom noch immer nach dem Prostata- und dem Urothelkarzinom der dritthäufigste maligne urologische Tumor beim männlichen Erwachsenen.^{61,130,8}

Seine Entstehung geht von den Tubuluszellen des Nierenzellparenchyms aus, wobei man verschiedene histologische Subtypen unterscheidet. Den größten Anteil macht das klarzellige Nierenzellkarzinom mit ca. 80% aus. Ungefähr 15% gehören zum Typ des papillären und etwa 5% zum chromophoben Nierenzellkarzinom. Weniger als 1% stellen die seltenen Ductus- Bellini- sowie andere, nicht klassifizierte, Karzinome dar.^{62,63,101}

2.1. Risikofaktoren

Ca. 40% aller Neuerkrankungen des Nierenzellkarzinoms sind laut Studien auf die zwei Hauptrisikofaktoren - das Rauchen und die Adipositas - zurückzuführen.^{7,50,96} Eine Änderung der Gewohnheiten kann somit das Risiko, an diesem Malignom zu erkranken, deutlich verringern und zur Prävention beitragen. Des Weiteren scheint die Entstehung und Entwicklung des Nierenzellkarzinoms vom Bluthochdruck, verschiedenen anderen Lifestyle Faktoren sowie der Genetik abhängig zu sein.^{62,88,98} Andere Einflussgrößen gelten als diskutiert und zum Teil nicht eindeutig bewiesen, wie beispielsweise die protektive Wirkung durch den Konsum von Obst und Gemüse. Hingegen werden der Alkoholkonsum oder die virale Hepatitis als weitere Risikofaktoren für die Ausbildung dieses Malignoms angesehen.^{66,68,75,62,63,27}

2.1.1. Rauchen als Risikofaktor

In mehreren Studien sowie Metaanalysen konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Nierenzellkarzinom hergestellt und bewiesen werden.⁸ Demnach haben Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern im Durchschnitt ein um 50% bei den Männern und

um 20% bei den Frauen erhöhtes Risiko an diesem Malignom zu erkranken.⁴¹ Es konnte eine Proportionalität zwischen der Menge der gerauchten Zigaretten und der Krankheit Nierenzellkarzinom aufgezeigt werden. So haben Raucher mit weniger als 10 Packungsjahren (PY) ein 7% und Raucher mit 30 bis 40 PY ein über 80% höheres Risiko für diese Krebsart als Nichtraucher.¹⁰¹

Dies ist auf verschiedene biologische Mechanismen zurückzuführen. Durch den Tabakkonsum werden die Nieren vor allem durch die toxischen Effekte auf die Tubuli, den oxidativen Stress, die Hypertension sowie einer Dysfunktion der Endothelzellen geschädigt.⁷⁹ Außerdem werden einige in der Zigarette enthaltene Stoffe, wie zum Beispiel N-Nitrosamin, mit einer Schädigung der DNA in peripheren Blutlymphozyten und damit auch einer Begünstigung der Entstehung von Nierenzellkarzinom assoziiert.^{101,11,8}

In den letzten Jahren zeigte sich, dass die Zahl der Raucher vor allem in den Industriestaaten abnahm, während in den Entwicklungs- bzw. Schwellenländern, wie beispielsweise China oder Indien, ein Anstieg zu verzeichnen war.¹¹⁶ Somit wurde in Erwägung gezogen, dass die fallenden Inzidenzraten für Nierenkrebs in Westeuropa und USA sowie die steigenden Zahlen in Entwicklungs- bzw. Schwellenländern möglicherweise mit dem Tabakkonsum in Zusammenhang stehen könnten.⁸

2.1.2. Adipositas als Risikofaktor

Starkes Übergewicht, speziell viszerale Adipositas, scheint für über 40% der Nierenzellkarzinome in den USA und für über 30% in Europa mitverantwortlich zu sein.^{8,116}

In weltweiten prospektiven Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsrisiko und dem BMI gezeigt werden. So stellte sich in einer amerikanischen Studie heraus, dass die Hazard Ratio für Menschen mit einem BMI ≥ 35 kg/m² im Vergleich zu Personen mit einem BMI < 25 kg/m² ca. 1,8 beträgt.^{101,66}

Starkes Übergewicht führt sehr wahrscheinlich durch eine Reihe von Pathomechanismen zu Verletzungen des Nierenzellparenchyms, welche dessen Entartung wiederum begünstigen. Dazu zählen oxidativer Stress, hypertensionsbedingte Schädigungen der Nierentubuli, renale Arteriosklerose und veränderte Hormonspiegel wie beispielsweise erhöhtes Östrogen und Insulin.^{96,1} Mögliche Ursachen hierfür liegen unter anderem in dem veränderten Stoffwechsel des Fettgewebes sowie den Auswirkungen eines oft miteinhergehenden metabolischen Syndroms auf den Organismus und somit auch auf das Nierengewebe.^{8,66} Durch eine gesunde Lebensweise mit ausreichend physischer Aktivität sowie einer

bewussten Ernährung durch Obst, Gemüse und niedrigkalorisches Essen könnte dieses Risiko minimiert und dem Nierenzellkarzinom somit vorgebeugt werden.^{75,68,50}

2.1.3. Hypertonus als Risikofaktor

Bluthochdruck verdoppelt die Wahrscheinlichkeit an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken und stellt somit einen weiteren wichtigen unabhängigen Risikofaktor dar.¹⁰¹ Trotz der großen Korrelation zwischen Adipositas und Hypertonus, welche häufig, zum Beispiel in Form des metabolischen Syndroms, zusammen auftreten, konnte gezeigt werden, dass diese Risikofaktoren unabhängig voneinander sind.⁹ Die Wahrscheinlichkeit zu erkranken ist jedoch bei Menschen mit beiden Merkmalen höher als bei denen mit nur einem Einflussfaktor.⁸ Studien zeigen, dass die Wirkung des Hypertonus auf die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms von weiteren Faktoren abhängt. So spielt er beispielsweise eine größere Rolle in der afrikanisch-amerikanischen Bevölkerung als bei den weißen US Bürgern.¹² Doch nicht nur der Bluthochdruck scheint die Tumorentstehung zu beeinflussen. Auch Medikamente gegen den Hypertonus spielen wahrscheinlich eine Rolle.^{68,120} So erhöhen möglicherweise auch Diuretika das Risiko für Nierenzellkarzinom. Jedoch bestehen hierzu divergente Angaben.^{8,120}

Des Weiteren könnte auch der Tumor die Ursache für den Hypertonus darstellen. So gibt es Renin produzierende Nierenzellkarzinome, welche auf die Blutdruckregulation eingreifen. Sie sind zwar selten, sollten jedoch bei einem renalen Hypertonus als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.¹¹²

Die genauen Pathomechanismen für den Zusammenhang des Risikofaktors Hypertension mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Nierenzellkarzinom sind nicht geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass eine chronisch renale Hypoxie sowie eine Lipidperoxidation und die daraus resultierende Bildung von Sauerstoffradikalen das Nierenzellparenchym schädigen und somit eine Entartung begünstigt wird.⁸

Die Vermeidung von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie eine möglichst optimale Einstellung des Blutdrucks könnten demzufolge die Wahrscheinlichkeit an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken deutlich vermindern.^{75,12}

2.1.4. Genetische Vorbelastung als Risikofaktor

Da das Nierenzellkarzinom nur ca. 2% aller Malignome beim Erwachsenen weltweit ausmacht, sollte beim Auftreten dieser Krebsart bei zwei oder mehr Verwandten in der

Familie an eine genetische Prädisposition gedacht werden. Ein junges Erkrankungsalter mit 46 Jahren oder jünger sowie der Befall beider Nieren sind ebenfalls Hinweise für eine genetische Vorbelastung. Etwa 5- 8% aller Nierenzellkarzinome sind vererbt.^{106,88}

Folgende Syndrome werden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an diesem Malignom zu erkranken, assoziiert: die Von- Hippel- Lindau Krankheit, die Chromosom 3 Translokation, das PTEN- Hamartom- Tumor- Syndrom, Mutationen im BAP1-, SDHB/ C/ D- und MET Gen, die vererbte Leiomyomatose, das Birt- Hogg- Dubé Syndrom und die tuberöse Sklerose.^{31,88,101} Erkenntnisse über die genetischen Risikofaktoren liefern Informationen für die Prognose und können somit auch Grundlage für eine verbesserte Diagnostik und eine angepasste Therapie sein, weswegen in diesem Bereich vermehrt geforscht wird.³¹

2.1.5. Epidemiologische Risikofaktoren

In verschiedenen Untersuchungen zeigten sich noch weitere signifikante Risikofaktoren für das Nierenzellkarzinom. So scheinen das Alter und die Ethnie eine große Rolle zu spielen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für dieses Malignom liegt bei etwa 64 Jahren.^{88,62,63} Mit steigendem Alter wächst auch die Inzidenzrate für dieses Karzinom und somit auch die Wahrscheinlichkeit für den Einzelnen daran zu erkranken.¹⁰¹ Dagegen weisen Patienten mit einem genetisch bedingten Nierenzellkarzinom ein geringeres Erkrankungsalter auf. Bei 70% von ihnen wird bereits in einem Alter von 46 Jahren oder jünger die Diagnose gestellt.¹⁰⁶

Neben signifikanten Unterschieden in den Inzidenzraten verschiedener Länder konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass auch die Ethnie einen Einfluss auf das Risiko an Nierenzellkrebs zu erkranken hat. So erkrankt die afroamerikanische im Vergleich zur weißen Bevölkerung Amerikas häufiger.^{68,75} Da jedoch in Studien ebenfalls gezeigt wurde, dass mehr Afroamerikaner Bluthochdruck aufweisen als ihre weißen Mitmenschen und dies ebenfalls einen signifikanten Risikofaktor für das Nierenzellkarzinom darstellt, ist nicht auszuschließen, dass sich die Einflussgrößen gegenseitig beeinflussen.^{12,40}

2.1.6. Weitere Risikofaktoren

Ein erhöhtes Risiko durch die Exposition mit Asbest, Trichlorethylen, Dieselabgasen, Cadmium und anderen Substanzen ist viel diskutiert, gilt aber als eher unwahrscheinlich.^{62,6} Bewiesen scheint jedoch ein Zusammenhang zwischen der mitochondrialen DNA (mtDNA) in peripheren Lymphozyten und der Wahrscheinlichkeit am Nierenzellkarzinom zu

erkranken. Je weniger Mitochondrien die Lymphozyten haben, desto höher ist das Krebsrisiko.^{8,123}

2.2. Diagnostik

Mehr als die Hälfte aller Nierenzellkarzinome sind Zufallsbefunde aufgrund von sensitiven, bildgebenden Verfahren im Rahmen von Routineuntersuchungen oder Nebenergebnisse in Bezug auf andere medizinische Fragestellungen.⁵⁵ Zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung weist der Großteil der Nierenkrebspatienten somit keine tumorspezifischen Symptome auf, da sich das Karzinom meist in einem frühen, lokal begrenzten Stadium befindet und klinisch nicht auffällig wird. Dies zeigt sich besonders bei älteren Menschen und Frauen, da diese Populationsgruppen nachweislich regulärer Gesundheitschecks wahrnehmen.⁵⁵

Bei einem Anteil von 20 bis 30% aller Patienten besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Fernmetastasierung und somit ein fortgeschrittenes Stadium.^{63,105}

2.2.1. Klinische Diagnostik

Nur etwa 6 bis 10% aller Patienten weisen typische Zeichen wie Flankenschmerz, Makrohämaturie und palpable Raumforderungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung auf. Dieser Symptomtrias ist so selten zu finden, da die meisten Tumore bis zu den fortgeschrittenen Stadien asymptomatisch bleiben.⁶³ Symptomatische Beschwerden stehen somit im Zusammenhang mit einer aggressiven und fortgeschrittenen Form der Krankheit.⁵⁵ Des Weiteren haben 10 bis 40% aller Nierenzellkarzinome die Fähigkeit zur ektope Hormonbildung, die wiederum zu verschiedenen paraneoplastischen Symptomen führen kann. Unter anderem zählen Hypertension, Kachexie, Gewichtsabnahme, abnorme Leberfunktionen, Fieber, Neuromyopathie sowie Amyloidose dazu.^{72,47,80} Das Auftreten sowohl dieser vielseitigen Symptome als auch tumortypischer Begleiterscheinungen wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Nachtschweiß können nicht nur wichtige Hinweise bei der Diagnosestellung geben sondern auch bei der Verlaufskontrolle auf eine Progression hindeuten und sind damit von Bedeutung.⁶⁴

Einige Patienten, die zur Erstdiagnose bereits Metastasen haben, stellen sich darüber hinaus mit weiteren Beschwerden, wie persistierendem Husten und Knochenschmerzen sowie einem verschlechterten Allgemeinzustand, vor.^{63,55}

2.2.2. Bildgebende Diagnostik

Zur Befundung eines Nierenzellkarzinoms ist neben den Grunduntersuchungen wie Blutentnahme, Urinprobe sowie der Erhebung einer genauen Anamnese eine bildgebende Diagnostik unerlässlich. Durch die oft frühzeitige Entdeckung des Nierenzellkarzinoms in einem lokal begrenzten Stadium, wird die Größe des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung immer geringer, sodass sich Schwierigkeiten bei der differentialdiagnostischen Befundung ergeben können. Aus diesem Grund kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz mit dem Ziel einer Planung des operativen Vorgehens, der Differenzierung von benignen und malignen Tumoren, der Bestimmung von sowohl Größe als auch Lokalisierung der Geschwulste, einer möglichen Ausbreitung in das Nachbargewebe, die Lymphbahnen und –knoten sowie zur Identifizierung von Metastasen und möglichen Thromben in der Vena cava.^{34,64} Die bildgebende Diagnostik bildet demzufolge zu einem großen Teil die Grundlage für die Stadieneinteilung des Tumors (Staging).

Zu den Tumoren, die sich in der Bildgebung dem Nierenzellkarzinom ähnlich zeigen und differentialdiagnostisch in Frage kommen, jedoch schwierig zu differenzieren sind, zählen das Angiomyolipom mit niedrigem Fettanteil, das renale Onkozytom, das papilläre und das metanephrische Adenom, renale Metastasen anderer Tumore sowie das renale Lymphom.^{64,63} Angiomyolipome mit einem ausreichend großen, und als solcher in der Bildgebung eindeutig erkennbaren, Fettanteils sind hingegen eindeutig diagnostizierbar.⁶³ Weitere Schwierigkeiten stellt die Diagnostik von multifokalen Läsionen dar, da keine akzeptablen Ergebnisse in Spezifität und Sensitivität bislang erzielt werden konnten.³⁴

Zystische Läsionen der Niere werden nach der Bosniak- Klassifikation gemäß ihrer potentiellen Malignität eingeteilt aus der sich wiederum therapeutische Schlussfolgerungen ergeben. Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Bosniak- Grade in Bezug auf ihre Darstellung in den bildgebenden Verfahren, ihrer Malignität, sowie die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen.⁵³ Vor allem die CT und die MRT geben Informationen zur Bestimmung der Bosniak- Klassen. Eine besondere Herausforderung stellt dabei Grad IIF dar zu dem alle zystischen Veränderungen, die nicht eindeutig zu Grad II oder III zuordenbar sind, zählen.^{53,63}

Grad	Darstellung der Nierenzysten	Malignitätsrisiko	Therapeutische Konsequenzen
Bosniak I	keine Septierung, keine Kalzifizierung, keine festen Anteile	0%	keine
Bosniak II	hohe Dichte, wenig Septierung, wenig Verkalkungen, eingedickter aber homogener Inhalt, scharf begrenzte Wände	0%	keine
Bosniak IIF	alle Zysten, die nicht eindeutig in Bosniak II oder III zuordenbar sind	25%	engmaschige Nachkontrollen notwendig um eine Änderung in Zysteneigenschaften und Wachstum auszuschließen
Bosniak III	Wandverdickungen, vermehrte Verkalkungen oder Septierungen, unregelmäßiger bzw. körniger Inhalt	54%	chirurgische Freilegung notwendig
Bosniak IV	solide, irreguläre, kontrastmittelaufnehmende Gewebsanteile	100%	Nierenteilresektion oder Tumornephrektomie

Tabelle 1: Die Bosniak- Klassifikation von Nierenzysten⁵³

2.2.2.1. Sonografie

Die Sonografie ist ein kostengünstiges und nebenwirkungsarmes, diagnostisches Verfahren und vermittelt erste Anhaltspunkte. In der Ultraschalluntersuchung der Nieren weist das Tumorareal eine unregelmäßige Struktur und je nach Tumorart und Stadium eine vermehrte Echogenität sowie teilweise Aufhebung der glatten Nierengrenzen auf.

Bei einem suspekten Befund im Ultraschall kommen als erweiterte diagnostische Untersuchungen eine Computertomographie des Abdomen mit Kontrastmittel zum Einsatz sowie eine MRT- Untersuchung der Nieren.

In bestimmten Fällen, wie beispielsweise bei niereninsuffizienten Patienten mit einer relativen Kontraindikation für Iod- oder Gadolinium- Kontrastmittel, kann eine kontrastmittelverstärkte Sonografie das Mittel der Wahl sein und die Notwendigkeit eines CT- Einsatzes minimieren.^{63,29,77}

2.2.2.2. Computertomographie des Abdomen

Für die präoperative Diagnostik sollte eine native Computertomographie (CT) von der Leberkuppe bis hin zur Symphyse durchgeführt werden. Anschließend wird eine CT mit früharterieller Phase von der Leberkuppe bis hin zum Beckeneingang empfohlen um multifokale Herde sowie hypervaskularisierte Areale, welche Hinweise auf Metastasen geben, aufzuspüren. Es folgt eine venöse Phase von der Leberkuppe bis zur Symphyse, welche Rückschlüsse auf einen möglichen Lymphknotenbefall zulässt. Bei einem Verdacht auf Metastasen im Thoraxbereich wird von diesem ebenfalls eine CT durchgeführt um mögliche Tochtergeschwülste aufzufinden bzw. deren Abwesenheit nachzuweisen.

Die CT ist das Standardverfahren bei der Diagnostik von vor allem kleinen Tumoren und gilt als Goldstandard für die Resektionsplanung.^{59,63,64} Das Nierenzellkarzinom kann dabei im CT als iso-, hyper- oder hypodense Läsion mit teils nekrotischen Arealen auffallen. Hingegen sich benigne Tumore als eher homogen und hypodens darstellen.⁶⁴

Die Ergebnisse bei der Darstellung und Identifizierung von Lymphknotenmetastasen haben jedoch besonders beim Vorhandensein von Mikrometastasen bei der CT eine gewisse Fehlerquote, bei der die Magnetresonanztomographie (MRT) genauer sein kann.³⁴ Auch die hohe Strahlenbelastung der CT ist ein negativer Aspekt im Vergleich zur MRT, wohingegen relativ niedrige Kosten sowie eine schnelle Verfügbarkeit eher für die Computertomographie sprechen.¹⁹

2.2.2.3. Magnetresonanztomographie

Besteht der Verdacht eines Nierenzellkarzinoms und einer Venen- oder Cavabeteiligung sollte eine Magnetresonanztomographie von der Vorhofebene bis zum Nierenunterrand durchgeführt werden, da diese eine meist genauere diagnostische Möglichkeit zur Bestimmung einer möglichen kranialen Ausdehnung eines Veneneinbruchs sowie zur Identifizierung von infra- und suprahepatischen Thromben darstellt.³⁴ Informationen über eine Beteiligung der renalen Vene oder der vena cava in Form von Tumorthromben sind von großer Bedeutung für das operative Vorgehen. Besonders bei großen Tumoren mit Cavazapfen hat sich die MRT sowohl in Sensitivität (MRT: 1,0 versus CT: 0,93) als auch Spezifität (MRT: 0,83 versus CT: 0,8) im Vergleich zu der CT überlegen dargestellt.

Die früharterielle Phase gibt außerdem besonders Aufschluss über mögliche hypervaskularisierte, vorwiegend im Pankreas und der kontralateralen Niere

vorkommenden, Metastasen sowie kleinere und rezidivierende Tumore. Sie kann somit wichtige Informationen bei der Nachsorge liefern.^{59,64}

Die Heterogenität und die Ausbreitung der Geschwulste sind in der MRT wichtige Kenngrößen um diese einem Nierenzellkarzinomsubtypen, wenn möglich, zuzuordnen und die damit verbundene Therapie zu wählen.¹²²

2.2.2.4. Weitere bildgebende Diagnostik

Für ein vollständiges präoperatives Staging ist eine Bildgebung des Thorax obligat. Diese sollte zumindest ein Thoraxröntgen beinhalten, jedoch liefert eine CT des Thorax genauere Ergebnisse. Besteht der Verdacht auf eine Metastasierung können zusätzliche Untersuchungen wie Knochenszintigraphie oder eine CT bzw. eine MRT des Schädels zum Einsatz kommen. Diese werden jedoch nur im Falle konkreter, klinischer Anhaltspunkte, wie beispielsweise Knochenschmerzen, neurologischen oder laborparametrischen Auffälligkeiten, eingesetzt.^{59,63}

Die Angiographie hat als diagnostisches, bildgebendes Verfahren in der Routine keine Bedeutung mehr, kommt jedoch bei verschiedenen medizinischen Fragestellungen in Bezug auf das Nierenzellkarzinom noch zum Einsatz. Sie kann wichtige Informationen für das operative Vorgehen, wie beispielsweise zum Abschätzen und einer damit verbundenen, möglichen Minimierung des intraoperativen Blutverlustes bei einer Embolisierung von großen Tumoren, liefern und eine wichtige Rolle im Palliativbereich in Bezug auf Schmerz- und Blutungsmanagement einnehmen.^{59,34,18}

2.2.3. Biopsie und histologische Diagnostik

Trotz fortschrittlicher bildgebender Diagnostik ist es nicht immer möglich deutlich zwischen malignen und benignen Raumforderungen der Niere, wie beispielsweise dem Onkozytom und verschiedenen Nierenkarzinomen, zu unterscheiden. In einigen Fällen kann eine Biopsie des suspekten Areals somit sinnvoll sein, da diese eine Genauigkeit von bis zu 90% und somit mehr als die bildgebenden diagnostischen Verfahren haben kann.^{125,118} Laut Studien handelt es sich bei bis zu 30% der entfernten kleinen Nierentumore um benigne, ungefährliche Raumforderungen und damit fraglich unnötige Resektionen wenn zuvor keine genaue Histologie erhalten wurde.¹²⁵ Des Weiteren liefern die aus der Biopsie gewonnenen Gewebeproben und damit histopathologischen Erkenntnisse unter anderem die Grundlage für die Tumorcharakterisierung, das Grading.

Gegenargumente für diesen invasiven, diagnostischen Eingriff sind jedoch mögliche Fehlerquellen bei der Probenentnahme und damit falsch-positiv oder – negative Ergebnisse, eventuelle Komplikationen, wie beispielsweise Infektionen, Blutungen und Verletzungen des Gewebes während und nach dem Eingriff sowie die Möglichkeit einer Verursachung eines Pneumothorax und arteriovenöser Fisteln bei der Biopsiedurchführung. Auch intratumorale Einblutungen und Verschleppung von Tumorzellen entlang des Nadelkanals gelten bis heute als mögliche Argumente gegen eine Biopsie.^{118,125}

Für die Entscheidung zur Indikationsstellung einer Gewebeprobeentnahme gilt der prinzipielle Grundsatz: Nur bei einer daraus resultierenden Konsequenz für die Prognose und den damit verbundenen Therapieansätzen sollte dieses invasive diagnostische Verfahren eingesetzt werden.⁵⁹ Im Allgemeinen haben sich folgende Indikationen etabliert:^{118,125,63,103}

- 1) Zur histologischen Diagnosesicherung bei unklarer bildgebender Diagnostik und einer damit möglicherweise verbundenen Vermeidung eines operativen Eingriffs bei zum Beispiel benignen Tumorarten oder Lymphomen.
- 2) Zur genaueren Differenzierung von Subtypen und der damit verbundenen Optimierung der Behandlung, wie beispielsweise einer systemischen Therapie.
- 3) Zur Selektion der Patienten mit kleinen Nierentumoren, welche nur einer Überwachung bedürfen.
- 4) Zur Findung der optimalen Therapie bei einem metastasierten Nierenzellkarzinom.

Die Biopsie sollte in Form von Stanzzyindern mit einer Nadelgröße von 18G bzw. als Aspirationsbiopsie entweder CT- oder ultraschallgesteuert durchgeführt werden, wobei mindestens zwei Proben des Gewebes an verschiedenen Stellen des Tumors zu entnehmen sind.⁶³ Es wird empfohlen, wenn möglich und sinnvoll, Biopsien mindestens aus einem sowohl zentralen als auch peripheren Teil des suspekten Areals zu gewinnen.³⁹

Die Stanzbiopsie wird der Feinnadelaspirationsbiopsie aufgrund ihrer größeren Genauigkeit oft vorgezogen und erfuhr in den letzten Jahren und Jahrzehnten eine große Optimierung. So scheint beispielsweise die Kontaminationsgefahr des Stichkanals mit Tumorzellen durch ein koaxiales Nadelsystem verringert worden zu sein.^{3,125,63,59} Zystische Raumforderungen und nekrotische Areale sollten nicht biopsiert werden, da die Wahrscheinlichkeit in zystischen Läsionen das diagnostisch relevante Tumormaterial zu finden vergleichsweise gering eingestuft wird und die Gefahr einer Verbreitung der Tumorzellen durch austretende Flüssigkeit am Einstichort zu groß ist.^{59,125,63}

Das bei der Gewebeentnahme gewonnene Material wird anschließend histopathologisch untersucht, wobei man eine Vielzahl von verschiedenen Subtypen unterscheidet. Sarkomatoide Anteile können sich in allen Unterformen finden und werden mit eher aggressiven Subtypen sowie einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht.^{59,63} Die drei Hauptformen sind das klarzellige, das papilläre sowie das chromophobe Nierenzellkarzinom.

- Das klarzellige Nierenzellkarzinom weist als typische Charakteristika ein klar erscheinendes Zytoplasma und ein vor allem solides bis seltener zystisches Wachstumsmuster auf. Es hat seinen Ursprung im proximalen Tubulus.⁸⁵
- Das papilläre Nierenzellkarzinom ist besonders durch tubuläre und papilläre Anteile charakterisiert, besitzt oft eine dicke fibröse Kapsel, nekrotische und hämorrhagische Areale sowie sowohl Schaumzellen als auch Makrophagenkomplexe und weist häufig eine Multifokalität auf. Oft wird zwischen einem basophilen und eosinophilen Typ unterschieden. Sein Ursprung liegt ebenso wie das klarzellige Nierenzellkarzinom im proximalen Tubulus.^{2,85,59}
- Das chromophobe Nierenzellkarzinom fällt durch ein solides Wachstum mit lobulierten Oberflächen auf. Sowohl große, chromophobe, polygonale Zellen als auch kleine zytoplasmaarme Zellen sind typisch für diesen Subtyp. Das chromophobe Nierenzellkarzinom hat seinen Ursprung im distalen Tubulussystem.⁸⁵

2.2.4. Biochemische Diagnostik

Durch wachsende Erkenntnisse über komplexe biomechanische Abläufe, wie beispielsweise dem Vorgang der Entartung von Nierengewebszellen, konnten bei vielen Krebsarten Biomarker gefunden werden, die als Indikatoren für krankhafte biologische Prozesse dienen. So wurden und werden beim Nierenzellkarzinom ebenfalls zahlreiche verschiedene Serum- und Urinbestandteile, wie zum Beispiel der Tumornekrosefaktor TRAF1, das Hitzeschockprotein HSP27, das Akute-Phase-Protein Serum Amyloid A, das Osteopontin, die Pyruvatkinase M2, die Thymidin Kinase 1, das nukleäre Matrixprotein 22, das neutrophilengelatase-assoziierte Lipocalin, das Aquaporin 1, das Kidney-injury-Molekül 1 und Perilipin 2, auf deren Aussagekraft als Prognosefaktoren untersucht.⁸³ Jedoch fand sich bis jetzt kein aussagekräftiges Ergebnis und damit noch kein für das Nierenzellkarzinom relevanter Biomarker.^{63,64}

2.2.5. Labordiagnostik

Verschiedene präoperative Laborparameter sind für eine genaue Diagnostik und die Planung des weiteren Vorgehens unablässig, obwohl sie im Hinblick auf das Nierenzellkarzinom unspezifisch sind. So ist die Bestimmung der Nierenwerte, wie dem Kreatinin und der glomerulären Filtrationsrate, essentiell um mögliche Einschränkungen der Nierentätigkeit zu erkennen. Nur bei einer ausreichenden Nierenfunktion wird ein CT mit Kontrastmittelgabe veranlasst. Das Ausmaß einer etwaigen Nephrektomie richtet sich ebenfalls mit nach der Funktionsfähigkeit des verbleibenden Nierengewebes.

Eine Erhöhung verschiedener Laborparameter, wie beispielsweise der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), dem c-reaktiven Protein (CRP) sowie bei Leuko- und Thrombozyten gibt ebenfalls Aufschluss über veränderte Prozesse im Körper und kann Studien zufolge teilweise prognoserelevant sein.^{43,35} Anämie, ein erhöhter Wert der alkalischen Phosphatase sowie Hyperkalzämie können vor allem auf ein fortgeschrittenes Tumorleiden und eine eventuelle Fernmetastasierung hinweisen.^{47,80} Auch ein Laktatdehydrogenaseanstieg ist möglicherweise ein Zeichen für ein Malignomwachstum, da er mit einem Tumorzellzerfall in Verbindung gebracht und assoziiert werden kann.^{35,74}

2.3. Tumorklassifizierung

Die aus den diagnostischen Verfahren gesammelten Erkenntnisse werden genutzt um den Tumor möglichst genau zu klassifizieren, eine Krankheitsprognose zu geben und die passenden therapeutischen Schritte einleiten zu können. Die Klassifizierung umfasst neben der bereits in 2.2.3. erwähnten Einteilung in histologische Subtypen sowohl das Staging als auch das Grading.

2.3.1. Staging

Das Staging beschreibt die anatomische Stadieneinteilung und somit vor allem die Art und den Umfang der Malignomausbreitung im Körper. Das weltweit am häufigsten verwendete Charakterisierungsmodell ist das TNM- Staging. Es wurde Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelt und seitdem durch die UICC, der Union internationale contre le cancer, überarbeitet und weiterentwickelt. So umfasste die TNM Klassifikation 2002 beispielsweise 4 Haupt- T(umor)- stadien, welche in den folgenden Jahren weiter untergliedert wurden. Die aktuellste Version ist aus dem Jahr 2010, bietet jedoch, trotz Subkategorisierungen keine

Verbesserung in Bezug auf die prognostische Aussagekraft im Vergleich zu der Version aus dem Jahr 2002.^{92,59,4}

Wichtige Aspekte der TNM Klassifikation sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Abkürzung TNM steht dabei für die drei Hauptkategorien, wobei das T die Tumorausbreitung und das Tumorverhalten beschreibt, der Buchstabe N dem Nodus lymphaticus und somit Lymphknotenbefall entspricht und das M die mögliche Fernmetastasierung umfasst. Auf diese TNM Klassifikation aufbauend ergibt sich eine Stadieneinteilung der UICC, welche in Tabelle 3 als Übersicht dargestellt ist.

Außer der TNM Klassifikation, welche sich international weitestgehend durchgesetzt hat, wird in Amerika beispielsweise noch die Klassifikation von Robson verwendet.¹⁹

T (Ausbreitung des Primärtumors)

T0: keine Tumorzellen nachweisbar

T1: Tumorausdehnung bis 7cm und auf die Niere beschränkt

T1a: Tumor kleiner bzw. gleich 4cm in der größten Ausdehnung

T1b: Tumor zwischen 4 und 7cm in der größten Ausdehnung

T2: Tumor größer als 7cm in der größten Ausdehnung, auf Niere begrenzt

T2a: Tumor zwischen 7 und 10cm in der größten Ausdehnung

T2b: Tumor 10 cm in der größten Ausdehnung

T3: Tumordinfiltration des perirenal Fettgewebes und/ oder der Nebenniere oder Ausbreitung in die Venen

T3a: Tumordinfiltration des perirenal Fettgewebes und/ oder der Nebenniere, jedoch innerhalb der Gerota'schen Faszie

T3b: Nierenvenenthrombus oder Thrombus in der Vena Cava unterhalb des Diaphragmas

T3c: Tumorthrombusinfiltration der Wand der Vena cava oder Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Diaphragmas

T4: Tumorausdehnung außerhalb der Gerota'schen Faszie, Infiltration z.B. in den Darm, die Leber oder das Pankreas

TX: keine Klassifizierung des Primärtumor möglich

Tis: Tumor bzw. carcinoma in situ

<p><u>N (regionaler Lymphknotenbefall)</u></p> <p>Nx: keine Befundung des regionalen Lymphknotenbefalls</p> <p>N0: kein regionaler Lymphknotenbefall nachweisbar</p> <p>N1: 1 Lymphknoten von Metastasierung betroffen</p> <p>N2: mehr als 1 Lymphknoten von Metastasierung betroffen</p>
<p><u>M (Fernmetastasierung)</u></p> <p>Mx: keine Befundung der Fernmetastasierung</p> <p>M0: keine Fernmetastasierung nachweisbar</p> <p>M1: Fernmetastasierung nachweisbar</p>
<p><u>Zusatzbezeichnungen (Präfixe)</u></p> <p>c: Befundung gemäß Klinik</p> <p>p: Befundung gemäß pathologischer Untersuchungen (chirurgischer Eingriff und Histopathologie)</p> <p>r: Befundung bei einem Rezidiv</p> <p>y: Befundung nach bereits begonnener Therapie</p>

Tabelle 2: TNM Klassifikation⁵⁹

<p><u>TNM- Stadien:</u></p> <p>I: T1 – N0 – M0</p> <p>II: T2 – N0 – M0</p> <p>III: T3 – N0 – M0 oder T1 bis T3 – N1 M0</p> <p>IV: T4 oder N2 oder M1</p>

Tabelle 3: TNM Stadieneinteilung der UICC⁵⁹

2.3.2. Grading

Mit dem Grading wird eine histologische Tumorcharakterisierung und somit Malignität der Geschwulst angegeben. Generell kann jede Tumorart einem der drei Stadien in Tabelle 4 zugeordnet werden. Dieses richtet sich nach dem allgemeinen Differenzierungsgrad und somit der Ähnlichkeit des Tumors in Bezug auf das normale Nierenzellgewebe. Je besser

die Geschwulst differenziert ist, desto geringer wird ihre Malignität eingestuft und desto besser ist ihre Prognose.⁵⁹

Allgemeines Grading jeglicher Tumortypen:

GX: kein Grading möglich

G1: gut differenzierter Tumor (geringgradig maligne)

G2: moderat differenzierter Tumor (mittelgradig maligne)

G3: un- bzw. geringgradig differenzierter Tumor (hochgradig maligne)

Tabelle 4: Allgemeine Gradingstadien⁵⁹

2.3.2.1. Grading nach Fuhrman

Das international verbreitete, anerkannte und speziell für Nierenkrebs in den letzten Jahrzehnten am meisten verwendete Grading- System ist das nach Fuhrman. Dieses ist in Tabelle 5 zusammengefasst und beschreibt 4 Differenzierungsgrade, welche das Ausmaß der Abweichung der Krebszellkerne von denen gesunder Zellen beschreibt. Dabei gibt ein niedriger Grad geringe Unterschiede und somit eine gute Differenzierung sowie Prognose an, hingegen ein hoher Grad für große Auffälligkeiten, eine hohe Aggressivität, schlechte Differenzierung und Prognose steht. Bei heterogenen Tumoren ist der Gesamtgrad durch das am wenigsten differenzierte Gewebe bestimmt.

Für den chromophoben Subtyp wird das Grading nach Fuhrman jedoch aufgrund seiner histologischen Charakteristika nicht empfohlen.⁵⁹

Grading nach Fuhrman:

Grad 1: kleine Kerne (ca. $< 10\mu\text{m}$), Nucleoli nicht erkennbar bzw. unscheinbar

Grad 2: große Kerne (ca. $15\mu\text{m}$) mit geringen Irregularitäten, kleine Nucleoli

Grad 3: sehr große Kerne (ca. $20\mu\text{m}$), deutliche Irregularitäten, große Nucleoli

Grad 4: multilobuläre, pleomorphe Kerne (ca. $> 20\mu\text{m}$), Makronucleoli

Tabelle 5: Gradingstadien nach Fuhrman⁵⁹

2.3.2.2. Grading nach ISUP

In den letzten Jahren wurden mehrfach einige Schwachstellen in den verschiedenen Gradingmodellen kritisiert und somit deren prognostische Signifikanz sowie Relevanz

hinterfragt. Beispielsweise werden nach Meinung zahlreicher Fachspezialisten die verschiedenen histologischen Subtypen in den bisherigen Gradingssystemen nicht ausreichend berücksichtigt.¹⁰⁸ Des Weiteren zeigt sich im Outcome der Grad 1- und Grad 2-Tumoren ein vergleichbar ähnliches Ergebnis und damit eine unzureichende Unterscheidung sowie Diskriminierung der einzelnen Patientengruppen. Aus diesen und weiteren Gründen hat die International Society of Urological Pathology, ISUP, in den letzten Jahren ein weiteres Gradingmodell vorgestellt, welches in Tabelle 6 dargestellt ist und bei papillären und klarzelligen Nierenzellkarzinomen künftig international etabliert werden soll.^{71,15}

ISUP Grading:

Grad 1: bei 400- facher Vergrößerung: Nucleoli klein oder nicht erkennbar

Grad 2: bei 400- facher Vergrößerung: Nucleoli deutlich erkennbar

bei 100- facher Vergrößerung: Nucleoli klein oder nicht erkennbar

Grad 3: bei 100- facher Vergrößerung: Nucleoli deutlich erkennbar

Grad 4: starke nukleäre Pleomorphien, sarkomatoide oder rhabdoide

Differenzierung

Tabelle 6: Gradingstadien nach der ISUP^{71,15}

2.4. Prognose

Die Prognose umfasst neben der Aussage zur verbleibenden Lebensspanne die Grundlage für das weitere, auf den einzelnen Fall individuell abgestimmte, therapeutische Vorgehen. Als prognostische Parameter dienen jegliche Arten der Klassifizierung und den daraus resultierenden Stadieneinteilungen. Da das Nierenzellkarzinom oft schwierig zu prognostizieren ist, kann der Einsatz von Nomogrammen sowie Prognosescores sinnvoll sein um die prognostische Aussagefähigkeit im Vergleich zu einzelnen Parametern zu verbessern.⁵⁹

2.4.1. Prognosen einzelner Parameter

Die TNM- Klassifizierung wird in der Klinik am häufigsten für prognostische Aussagen verwendet. Des Weiteren zählen der Differenzierungsgrad, das physische Wohlbefinden sowie das Vorhandensein von Metastasen und Nekrosen zu wichtigen

Prognoseparametern.^{25,60,55,90} Diese sind, beispielsweise in Bezug auf die Aussagekraft und die klinische Bedeutung, Merkmalen wie dem histologischen Subtyp vorzuziehen.⁸⁵

Da sich hinter den einzelnen Prognosemerkmalen jedoch ein sehr heterogenes Patientenklientel verbirgt, ist eine individuell angepasste Risikostratifizierung durch das gleichzeitige Einbeziehen und Auswerten mehrerer Risikomerkmale sinnvoll.

2.4.2. Nomogramme und Scores

Nomogramme sind grafische Rechentafeln und Darstellungen von multivariablen, mathematischen Gleichungen bzw. Regressionsmodellen, welche zur genaueren Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses eingesetzt werden können. Des Weiteren gibt es prä- und postoperative Prognosemodelle, welche ebenfalls mehrere prognostische Parameter aus verschiedenen Klassifizierungen einbeziehen und die Errechnung von Risiko- Scores ermöglichen.^{25,4} Sie stellen somit allesamt Vorhersagewerkzeuge dar und können eine Hilfestellung bei der individuellen Patientenbetreuung sein.

Die Genauigkeit der prognostischen Modelle wird mit dem c- index angegeben, welcher sich wiederum aus Validierungsstudien ergibt. Je niedriger dieser Index ist, desto ungenauer ist das Modell in seiner prognostischen Aussage. Eine Zahl zwischen 0,5 und 0,7 bedeutet eine geringe, ein Index zwischen 0,71 und 0,9 eine mittelmäßig und Werte von 0,9 bis 1,0 stehen für eine hohe Exaktheit.²⁵

Im Folgenden werden einige Modelle näher erläutert.

2.4.2.1. Yacyiogluformel und Cindoloformel

Diese in den Jahren 2001 und 2003 entwickelten mathematischen Formeln dienen zur Berechnung des Rezidivrisikos bei einer radikalen Nephrektomie und basieren auf den präoperativen Daten zur klinischen Symptomatik und dem Tumordurchmesser. Im Vergleich zu postoperativen Formeln weisen sie jedoch ungenauere prognostische Ergebnisse auf. Eine mögliche Ursache dafür könnten die postoperativ präziseren Informationen zum Tumor sein.^{25,59,10}

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der beiden Modelle.²⁵

Yayciogluformel	Risikowert= 1,55 x Symptomatik + Tumordurchmesser Symptomatik: asymptomatisch= 0, symptomatisch= 1 Tumordurchmesser: in cm Risikowert ≤ 3: 5- Jahres Rezidivfreiheit = 92% Risikowert > 3: 5- Jahres Rezidivfreiheit = 57%
Cindoloformel	Risikowert= 1,28 x Symptomatik + 0,13 x Tumordurchmesser Symptomatik: asymptomatisch= 0, symptomatisch= 1 Tumordurchmesser: in cm Risikowert ≤ 1,2: 5- Jahres Rezidivfreiheit = 93% Risikowert > 1,2: 5- Jahres Rezidivfreiheit = 68%

Tabelle 7: Übersicht über Yaycioglu- und Cindolomodell²⁵

2.4.2.2. UCLA Integrated Staging System (UISS- Modell)

2001 erarbeiteten Zisman et al. anhand der Informationen über das Fuhrman- Grading, die TNM Klassifikation und dem ECOG Performance Status das UISS- Modell, welches die Nierenzellkrebspatienten in fünf verschiedenen Kategorien zusammenfasst und deren Gesamtüberlebensrate nach einer Nephrektomie angibt.¹²⁸ Diese sind in Tabelle 8 dargestellt.^{25,128} Der ECOG Performance Status ist dabei eine Quantifizierung des physischen Zustandes und reicht von 0 - komplett aktiv - bis hin zu 5 - komplett inaktiv - bzw. tot.

Später wurde dieses UISS- Modell weiter modifiziert, sodass sowohl eine Variante für das nicht-metastasierte Nierenzellkarzinom (Tabelle 9) als auch eine für das metastasierte Nierenzellkarzinom (Tabelle 10) entstand und neben der Gesamtüberlebensrate ebenfalls die Rezidivfreiheit sowie das tumorspezifische Überleben angegeben wird.¹²⁸ In einigen Studien wurde Kritik dahingehend geäußert, dass dieses Modell nicht zwischen den einzelnen histologischen Subtypen unterscheidet und die Prognosevoraussage für das metastasierte Nierenzellkarzinom zu ungenau ist.⁸⁴ Trotz alledem wird es gern für lokalisierte Tumore verwendet.⁵⁹

UISS Model	5 Jahres Überlebensrate
Kategorie I	95%
Kategorie II	67%
Kategorie III	39%
Kategorie IV	23%
Kategorie V	0%

Tabelle 8: Allgemeines UISS Modell^{25,128}

Tumorklassifikation	1				2	3				4
Fuhrman- Grad	1-2		3-4			1		>1		
ECOG PS	0	≥1	0	≥1		0	≥1	0	≥1	
Risiko	niedrig		mittel				hoch			
5- Jahres- Gesamtüberlebensrate	83,8%		71,9%				44%			
5 Jahres- Tumor- spezifisches Überleben	91,1%		80,4%				54,7%			
5- Jahres- Rezidivfreiheit	91,4%		64%				37,3%			

Tabelle 9: UISS- Modell für Patienten mit nicht- metastasiertem

Nierenzellkarzinom¹²⁸

Tumorklassifikation	N1M0		N2M0/M1								
Fuhrman- Grad			1		2		3		4		
ECOG PS			0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1	
Risiko	niedrig		mittel		niedrig		mittel		hoch		
Überlebensraten											
Risiko	niedrig				mittel				hoch		
2- Jahres- Gesamtüberlebensrate	63 %				40,5%				10,1%		
2 Jahres- Tumor- spezifisches Überleben	65 %				40,9%				10,5%		

Tabelle 10: UISS- Modell für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom¹²⁸

2.4.2.3. Nomogramm nach Karakiewicz

Nach Karakiewicz existieren fünf publizierte Nomogramme. Zwei befassen sich mit der Risikoerrechnung für eventuell vorhandene Metastasen, eines mit der prä- und eines mit der postoperativen Risikoabschätzung sowie ein weiteres Nomogramm mit der Prognoseberechnung unter der Therapie mit Bevacizumab.^{59,115}

Eine besonders gute Vorhersagegenauigkeit wird dem prä- sowie postoperativen Nomogramm zugeschrieben.^{115,25,26,45} Es basiert auf der TNM- Klassifikation, der Tumorgröße, dem Fuhrman- Grad sowie der lokalen Symptomatik und gibt eine gute Vorhersage für die tumorspezifische Überlebensrate, die Rezidivfreiheit und die Gesamtüberlebensrate.

2.4.2.4. Mayo- Clinic- Stage- Size- Grade- Necrosis- (SSIGN) Score

Der Mayo Score gibt prognostische Aussagen in Bezug auf das tumorspezifische Überleben beim klarzelligen Nierenzellkarzinom nach einer radikalen Tumornephrektomie.

Er basiert auf den Parametern der TNM Klassifikation, des Fuhrman- Gradings, der Tumorgröße sowie dem Ausmaß von Tumornekrosen, wobei jedem Merkmal eine bestimmte Punktezahl zugeordnet wird. Die Summierung dieser Werte ergibt einen Score zwischen 0 und 15, welcher wiederum die Patienten in 10 Risikogruppen unterteilt. Je höher die Gesamtpunktzahl ist, desto schlechter ist die Prognose. Tabelle 11 und 12 zeigen Übersichten über die Aufstellung und Zuordnung der Punkte.^{25,59,127,24}

Ursprünglich wurde dieser Score nur für klarzellige Nierenzellkarzinome nach radikaler Nephrektomie erstellt. Wie sich jedoch in einer langjährigen Studie zeigte, ist er ebenfalls bei Behandlungen mit partieller Nephrektomie anwendbar.⁸²

Merkmal	Klassifizierung des Merkmals	Punkte
T- Stadium	pT1a	0
	pT1b	0
	pT2	1
	pT3a	2
	pT3b	2
	pT3c	2
	pT4	0

N- Stadium	pNx	0
	pN0	0
	pN1	2
	pN2	2
M- Stadium	pM0	0
	pM1	4
Tumorgröße in cm	< 5	0
	> 5	2
Fuhrman- Grad	1	0
	2	0
	3	1
	4	3
Nekrosen	vorhanden	0
	nicht vorhanden	2

Tabelle 11: Punktezuordnung im SSIGN Score^{25,59,127,24}

Gesamtscore	Tumorspezifische 10 Jahres- Überlebensrate in %
0-1	97,1
2	85,3
3	77,9
4	66,2
5	50
6	38,8
7	28,1
8	12,7
9	14,8
≥ 10	4,6

Tabelle 12: Prognosezahlen im SSIGN Score^{25,59,127,24}

2.4.2.5. Leibovich Score

Leibovich et al. veröffentlichten im Jahr 2003 zwei Publikationen, die zwei verschiedene Prognosemodelle für das Nierenzellkarzinom beinhalteten.^{25,59}

Ein Score wurde von der gleichen Arbeitsgruppe des SSIGN Modells erstellt, bezieht sich jedoch auf die postoperative, krebspezifisch metastasenfrem Überlebensrate nach radikaler Nephrektomie beim lokalisierten klarzelligen Nierenzellkarzinom.⁵⁷ Dieses Modell basiert auf den Daten zur TNM- Klassifikation, dem Fuhrman- Grad, der Tumorgröße, dem Lymphknotenbefall sowie dem Ausmaß der Tumornekrosen. Tabelle 13 zeigt eine Übersicht zu den einzelnen Prognosezahlen des metastasenfrem Überlebens nach 1, 3, 5, 7 und 10 Jahren.⁵⁷

Einige Monate nach der Veröffentlichung des eben genannten Leibovich/ Blute Scores publizierte Leibovich mit einer anderen Gruppe eine weitere Studie mit einem Prognosemodell, welches sich auf die Überlebensrate des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Nephrektomie und IL2- Immuntherapie bezieht. Es basiert auf dem TSH- Wert, der sarkomatoiden Ausprägung, dem Ausmaß der Metastasierung, dem Lymphknotenbefall, sowie der sich präsentierenden klinischen Symptomatik. Anhand dieser Merkmale wurde das Patientenlientel in drei Gruppen kategorisiert: geringes Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko. Die Prognosezahlen für die Überlebenszeit sind in Tabelle 14 dargestellt.⁵⁸

Weitere Arbeitsgruppen verfeinerten in verschiedenen Studien den Leibovich/ Blute Score indem sie weitere Parameter hinzuzogen. Die von Pichler et al. im Jahr 2012 publizierte Studie zeigt beispielsweise, dass die prognostische Genauigkeit des Leibovich Scores durch die Einbindung des vaskulären Invasionsausmaßes um 1,4% verbessert werden kann.⁹¹

Jahre nach radikaler Nephrektomie	Metastasenfreie Überlebensrate in %
1	86,9
3	77,8
5	74,1
7	70,8
10	67,1

Tabelle 13: Leibovich/ Blute Score mit metastasenfrem Überlebenszeitrate nach Nephrektomie⁵⁷

Jahre nach Nephrektomie und Immuntherapie	Überlebensrate in % für		
	low risk Gruppe	intermediate risk Gruppe	high risk Gruppe
1	92	61	41
3	66	31	19
5	1	0	0

Tabelle 14: Leibovich/ Han Score mit Überlebensrate nach Nephrektomie und IL2 Immuntherapie⁵⁸

2.4.2.6. Kattan Nomogramm

Kattan et al. publizierten 2001 ein Nomogramm, welches sich mit dem postoperativen, progressionsfreien Überleben bei lokalisierten Nierenzellkarzinomen befasst und auf der TNM- Klassifikation, dem Tumordurchmesser, der klinischen Symptomatik sowie dem histologischen Subtyp basiert.⁴⁶

Mehrere Studien zeigten jedoch, dass andere prognostische Modelle und Nomogramme, wie beispielsweise das nach Karakiewicz, eine größere Genauigkeit aufweisen und somit dem von Kattan vorzuziehen sind.^{115,114,42,25}

2.4.2.7. Sorbellini Nomogramm

2005 stellten Sorbellini et al. ein weiteres Nomogramm vor, welches die postoperative rezidivfreie 5- Jahres Überlebensrate beim lokalisierten klarzelligem Nierenzellkarzinom berechnet und auf den Parametern der TNM Klassifikation, dem Ausmaß der Tumornekrosen, dem Tumordurchmesser, der Gefäßinvasion sowie dem Fuhrman Grading und der klinischen Symptomatik basiert.¹⁰⁹

Wie das Kattan Nomogramm unterliegt, nach einer Studie von Tan et al., auch dieses mathematische Modell dem von Karakiewicz hinsichtlich der prognostischen Genauigkeit.¹¹⁵

2.4.2.8. Papilläres Nomogramm

2010 wurde ein Nomogramm veröffentlicht, welches sich nur mit dem papillären Subtyp des Nierenzellkarzinoms beschäftigt und prognostische Aussagen über die krankheitsspezifische 5- Jahresüberlebensrate nach einer Nephrektomie gibt.

Die Basis dafür sind die TNM- Klassifikation, die Gefäßinvasion, das Ausmaß der Tumornekrosen sowie die Unterscheidung zwischen einem inzident diagnostizierten und einem symptomatischen Karzinom.⁴⁹

2.4.2.9. MSKCC bzw. Motzer Score

Zur prognostischen Abschätzung des Gesamtüberlebens bei metastasierten Nierenzellkarzinomen unter Interferon- Therapie wird am meisten das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-, kurz MSKCC-, Modell genutzt. Es basiert auf den Daten zum Hämoglobinwert, dem LDH, der Serumkalziumkonzentration, der Quantifizierung des physischen Status nach Karnofsky sowie dem Zeitraum von der Erstdiagnose bis hin zum Beginn der systemischen Interferon α Therapie.⁷⁴ Anhand dieser Faktoren, welche mit ihren Grenzen in Tabelle 15 zusammengestellt sind, werden die Patienten in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt, die Tabelle 16 aufzeigt. Entscheidend für die Zuordnung ist die Anzahl der ungünstigen Merkmale.^{74,59}

Dieser Score wird häufig im Rahmen klinischer Studien verwendet und ist damit eins der gebräuchlichsten prognostischen Modelle überhaupt.^{52,59,25,69}

Risikofaktor	Ungünstiger Bereich
Karnofsky Performance Status	< 80 %
Hämoglobinwert	unter Normwert
LDH	> 1,5 fach über Normwert
Serumkalziumkonzentration	> 10mg/ dl
Zeitraum von Erstdiagnose bis Therapiebeginn	< 1 Jahr

Tabelle 15: Risikofaktoren im MSKCC Modell^{74,59}

Risikogruppe	Ungünstige Faktoren	Anteil an der Gesamtpatientenzahl	Mediane Überlebensrate
gute Prognose	0	25 %	20 Monate
mittulgute Prognose	1- 2	53 %	10 Monate
schlechte Prognose	> 2	22 %	4 Monate

Tabelle 16: Risikogruppen und ihre Prognose im MSKCC Modell⁷⁴

2.4.2.10. Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Modell/ Heng Kriterien

Dieses prognostische Modell verwendet vier der fünf Risikofaktoren des MSKCC Scores und ergänzt diese, wie in Tabelle 17 dargestellt, durch die Thrombozyten- und Neutrophilenzahl. Es dient der Berechnung der Prognose des 2- Jahres- Gesamtüberlebens bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom, welches mit einer VEGF Targeted Therapy behandelt wird. Tabelle 18 zeigt die Überlebensraten der einzelnen Risikogruppen.^{59,35}

Ebenso wie der zuvor beschriebene Motzer- Score gelten die Heng- Kriterien auch im klinischen Alltag hinsichtlich der Entscheidung der Primärtherapie und zur Nachsorge als eins der am häufigsten verwendeten prognostischen Modelle.³⁵

Risikofaktor	Ungünstiger Bereich
Karnofsky Performance Status	< 80 %
Hämoglobinwert	unter Normwert
Neutrophilenwert	über Normwert
Thrombozytenwert	über Normwert
Serumkalziumkonzentration	> 10mg/ dl
Zeitraum von Erstdiagnose bis Therapiebeginn	< 1 Jahr

Tabelle 17: Risikofaktoren im Heng- Modell^{59,36}

Risikogruppe	Ungünstige Faktoren	Medianes Gesamtüberleben	Mediane 2- Jahres- Gesamtüberlebensrate
gute Prognose	0	nicht erreicht	75 %
intermediäre Prognose	1- 2	27 Monate	53 %
schlechte Prognose	> 2	8,8 Monate	7 %

Tabelle 18: Risikogruppen und ihre Prognose im Heng- Modell^{59,36}

2.4.2.11. IKCWG Modell

Das von der International Kidney Cancer Working Group, IKCWG, im Jahr 2011 publizierte Prognosemodell bezieht sich auf die Parameter: LDH- Wert, Hämoglobinwert, Leukozytenzahl, Serumkalziumwert, Alkalische- Phosphatase- Wert, Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn, Anzahl der Metastasen, Karnofsky Performance Status

sowie dem Vorhandensein einer vorangegangenen Immuntherapie. Durch die hohe Anzahl an einbezogenen Faktoren bedarf es einer komplexen Auswertung um das Patientenkollektiv in drei Risikogruppen bezüglich der Gesamtüberlebensrate beim metastasierten Nierenzellkarzinom einzuteilen. Die Auftrennung erfolgt dabei anhand von Perzentilen des berechneten Indexwertes, welche in Tabelle 19 dargestellt sind.⁶⁷

Aufgrund seiner Komplexität in der Berechnung und Auswertung ist dieses prognostische Modell jedoch klinisch schwierig in der Anwendung.^{59,35}

Risikogruppe	Grenzbereich	Medianes Gesamtüberleben
gute Prognose	< 25. Perzentile	26,9 Monate
intermediäre Prognose	25. bis 75. Perzentile	11,5 Monate
schlechte Prognose	> 75. Perzentile	4,2 Monate

Tabelle 19: Risikogruppen und ihre Prognose im IKCWG Modell⁶⁷

2.4.2.12. Weitere Prognosemodelle

Das Cleveland- Clinic- Foundation Modell und das French- Modell sind Teil der Publikation von Heng et al. im Jahr 2013 und somit an dieser Stelle nicht weiter explizit erläutert, sondern nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Sie dienen beide der Prognoseeinschätzung bei metastasierten Nierenzellkarzinomen vor einer systemischen Therapie und basieren zum Teil auf Parametern des Heng- Modells.^{35,59}

2.5. Therapie

Mit einer erfolgten Diagnose und möglichst genauen Klassifizierung gilt es ein individuell auf den einzelnen Fall abgestimmtes Therapiekonzept zu entwickeln um den sowohl psychischen als auch physischen Zustand des Patienten zu optimieren oder im Idealfall eine Heilung zu ermöglichen. Von einer Genesung spricht man in der Onkologie im Allgemeinen nach einer krankheitsfreien Zeit von fünf Jahren. Das Nierenzellkarzinom weist dabei im Vergleich zu anderen Krebsarten eine durchschnittlich hohe Überlebensrate auf. Etwa 25 % der Männer und 23% der Frauen versterben im Laufe der ersten fünf Jahre aufgrund ihres Nierentumors.¹⁶ Der Rest der Erkrankten kann durch immer fortschrittlichere Behandlungskonzepte erfolgreich therapiert werden.¹⁰¹ Im Folgenden werden aufgrund der nicht vordergründlichen Bedeutung für die vorliegende Arbeit sowohl die Therapieoptionen als auch die Therapiewahlen nur allgemein umrissen.

2.5.1. Therapieoptionen

Für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms gibt es verschiedene Möglichkeiten. Oft setzt sich ein optimales Therapiekonzept aus mehreren Optionen zusammen, die idealerweise in ihrer Gesamtheit auf die Individualität des einzelnen Patientenfalls eingehen und so maximale Erfolge erzielen. Im weiteren Verlauf werden verschiedene Behandlungsmethoden für das Nierenzellkarzinom in ihrer Bedeutung für die Therapiewahl erläutert.

2.5.1.1. Lokale Therapieformen

Eine bedeutende Rolle in der Therapie des Nierenzellkarzinoms nehmen die lokalen Behandlungsformen ein, welche vor allem chirurgische und ablativ Verfahren umfassen. Da diese Therapieoptionen vor allem bei lokalisierten Tumoren und somit frühen Stadien zum Einsatz kommen, ist die active surveillance an dieser Stelle ebenfalls mit angeführt.

2.5.1.1.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie stellt die wichtigste Behandlungsstrategie beim Nierenzellkarzinom dar.^{87,86,63,16} Sie kann sowohl als Nierenteilresektion als auch in Form einer radikalen Nephrektomie durchgeführt werden. Entscheidend für die Operationsart und -technik sind dabei die Erfahrung des Operateurs, die Tumorgöße und -lokalisation sowie der Allgemeinzustand des Patienten und seine Krankheitsgeschichte, insbesondere die Nierenfunktion. Beispielsweise wird bei einem bilateralen Befall oder einem hohen Risiko einer postoperativen Niereninsuffizienz mit daraus folgender Dialysepflichtigkeit auch in höheren Stadien eine Nierenteilresektion einer radikalen Nephrektomie vorgezogen.¹⁶

Nicht unberücksichtigt sollten darüber hinaus die Nebenwirkungen bzw. möglichen Komplikationen der chirurgischen Therapie sein. Diese sind unter anderem: Infektion, die möglichen Risiken und Komplikationen der Narkose, Wundheilungsstörungen und Narbenbildung, Verletzung von Nachbarstrukturen und damit verbundene Gefäßläsionen, Blutungen sowie bei Darmperforationen Bauchfellentzündungen.

Es wird sowohl offen als auch laparoskopisch und teils robotergestützt operiert, wobei bei einer offenen Operation der Blutverlust größer und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Durchschnitt länger ist.^{16,100} Zur präoperativen Planung und Vorbereitung kann unter anderem der RENAL Nephrotomy Score herangezogen werden. Dieser gibt Aufschluss über die Schwierigkeit bzw. Durchführung der Operation und basiert auf den Merkmalen: Radius

des Tumors, der Unterscheidung zwischen einem exophyten und endophyten Wachstums, der Nähe zum ableitenden System der Niere, der anterioren oder posterioren Situierung des Tumors sowie der Nähe zum Nierenpol und den renalen Gefäßen.¹¹⁹ Weitere Scores sind der Padua Score, der NePhRO Score sowie der C- Index Score.⁵¹

Die Mitentfernung der ipsilateralen Nebenniere wird nur bei einem eindeutig durch die bildgebende Diagnostik gesicherten oder intraoperativ bestätigten Befall durchgeführt.^{16,59} Gemäß der Studie von Blom et al. bringt die Lymphadenektomie keine Vorteile in Bezug auf die Überlebensrate. Sie dient vor allem dem Staging sowie der lokalen Kontrolle.^{5,16,59}

2.5.1.1.2. Ablative Therapieverfahren

Die häufigste Behandlungsform in dem Bereich der ablativen Therapien ist die Radiofrequenzablation (RFA), bei der durch ein Stromfeld erzeugte Wärme über Sonden an den Tumor geführt wird und diesen zerstört. Auch Metastasen können mit diesem Verfahren behandelt werden. Weniger häufig, aber vom Prinzip ähnlich, sind Wärmetherapien mithilfe von Laser, Mikrowellstrahlung sowie hochenergetischem Ultraschall.^{87,107} Bei Tumoren, welche sehr nah am Hilus oder dem proximalen Ureter situiert sind, sollte nicht mit einer Ablation behandelt werden, da die Gefahr der Zerstörung dieser Strukturen zu hoch ist.⁶³

Ein weiteres ablatives Verfahren ist die Kryotherapie. Sie nutzt rasche Wechsel zwischen Gefrier- und Auftauphasen um das Tumorgewebe zu zerstören. Die Behandlung geschieht mit speziellen Kühlsonden, die an den Tumor geführt werden und so lokal zum Einsatz kommen. Da das Rückfallrisiko und die Blutungsgefahr höher als bei der Radiofrequenzablation sind, kommt die Kryotherapie jedoch deutlich weniger zum Einsatz.^{87,59}

Die Komplikationsrate der ablativen Behandlungsverfahren umfasst im Allgemeinen Blutungen und Abszesse sowie Verletzungen der Nachbarstrukturen, die wiederum zu Hämaturie, perirenalere Hämatom- und Urinombildung führen können. Auch Nervenläsionen, Ileus und Harnretention sowie, je nach Therapiemethodik, Unterkühlungen oder Verbrennungen wurden bereits in einigen Fällen beschrieben.⁵⁹ Es besteht ein starker Konsens, dass vor einer Ablation eine Biopsie durchgeführt werden sollte. Im Vergleich zu anderen Methoden, wie beispielsweise der Operation, sind die ablativen Behandlungsverfahren nebenwirkungsarm und kommen vor allem bei älteren multimorbiden Patienten und in der Palliativtherapie zum Einsatz.⁵⁹

2.5.1.1.3. Arterielle Tumorembolisation

Bei Patienten, welche aufgrund verschiedener Ursachen nicht operiert werden können, kommt häufig eine Tumorembolisation zum Einsatz. Es handelt sich dabei um eine reine Palliativmaßnahme, ohne Auswirkung auf die Prognose. Die Nierenarterie wird mithilfe eines Katheters verschlossen, sodass der Tumor durch die fehlende Blutzufuhr in seinem Wachstum gestört wird.⁶³

Mögliche Nebenwirkungen bzw. Komplikationen wie beispielsweise das Postinfarktsyndrom mit Schmerzen und Fieber sowie gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen lassen sich medikamentös abschwächen.⁵⁹

2.5.1.1.4. Radiotherapie

Da das Nierenzellkarzinom als weitgehend strahlenresistent gilt, kommt eine Strahlentherapie nur bei ausgewählten, sonst austherapierten Patienten mit Hirn- und Knochenmetastasen zum Einsatz, wobei sie dabei das Ziel der Symptomerleichterung verfolgt.^{63,16} Diese Therapieform ist somit zwar ein lokalisiertes Behandlungsverfahren, erfährt seinen Einsatz jedoch als reine Palliativmaßnahme beim metastasierten und damit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

2.5.1.1.5. Active Surveillance

Bei Patienten mit kleinen Nierentumoren, für die eine Operation aufgrund von Komorbiditäten sowie anderen Gründen keine Option ist oder eine begrenzte Lebenserwartung aufweisen, kann eine aktive Überwachung das bevorzugte Vorgehen sein. Sie stellt eine therapeutische Strategie für Patienten mit einem Tumor kleiner als 4 cm, auch als small renal mass bezeichnet, dar. Es gibt keine objektiven Kriterien zur Selektion der Patienten, welche für diese Behandlungsalternative in Frage kommen. Jedoch besteht ein Konsens, dass vor einer aktiven Überwachung eine Biopsie durchgeführt werden sollte.⁵⁹ Definiert ist dieses Vorgehen als Observation der Tumorgröße mittels Bilddiagnostik wie Ultraschall, Computer- oder Magnetresonanztomographie. Sollte sich im Follow-up eine Größenzunahme der Geschwulst zeigen, kann darauf zeitnah reagiert werden.⁶³ Große Bedeutung hat zudem das Aufklärungsgespräch, bei welchem dem Patienten sowohl das geringe Risiko einer Tumorprogression als auch die limitierte aktuelle Studien- und Datenlage sowie die sich möglicherweise durch die Größenzunahme entwickelnde schlechtere Ausgangslage für das weitere therapeutische Vorgehen erläutert werden sollte.⁵⁹

2.5.1.2. Systemische Therapieformen

Bei den systemischen Therapieformen werden Substanzen verwendet, welche mithilfe des Blutstroms Zellen im ganzen Körper erreichen, um so auf diese einwirken zu können. Systemische Therapien werden vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien eingesetzt und umfassen neben der mittlerweile weitgehend veralteten Zytokintherapie vor allem die Targeted Therapy, sowie die gezielte Immuntherapie.

2.5.1.2.1. Chemotherapie

Die Chemotherapie findet wenig bis gar keinen Nutzen in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms und stellt somit keine Behandlungsmethode dar.^{87,63} Lediglich der Kombination des Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil mit dem Immuntherapeutikum Gemcitabine konnte in der Studie von Stadler et. al eine gewisse Wirksamkeit nachgewiesen werden.¹¹⁰

2.5.1.2.2. Immuntherapie und Targeted Therapy

Durch den Einsatz der Immuntherapie wird das Immunsystem gestärkt und für den Krebs sensibilisiert. Die körpereigene Abwehr ist sowohl an der Zerstörung als auch der Hemmung des Wachstums der Tumorzellen beteiligt, wobei verschiedene Mechanismen wirken.⁸⁷ Im Folgenden werden sowohl die Immuntherapie mit Zytokinen und Checkpoint- Inhibitoren, als auch die Targeted Therapy erläutert, wobei die letztgenannte Behandlungsform eine zielgerichtet medikamentöse Therapie darstellt, welche auf die Hemmung des Tumorwachstums abzielt.

2.5.1.2.2.1. Immuntherapie mit Zytokinen

Die zwei bekanntesten und am besten erforschten Zytokine in Bezug auf die Behandlung des Nierenzellkarzinoms sind Interferon α und Interleukin 2. Zählten sie vor einigen Jahren noch als Bestandteil der Erstlinientherapie, verlieren sie mittlerweile zunehmend an Bedeutung und werden teils durch die Targeted Therapy verdrängt.⁵⁹ In bestimmten Fällen, wie beispielsweise bei auftretenden Lungen- oder Weichteilmetastasen sowie einem guten Allgemeinzustand des Patienten, wird diese Form der Immuntherapie jedoch noch immer bevorzugt eingesetzt und erzielt Erfolge.⁶³ Sie wird dabei vor allem postoperativ als Anschlusstherapie durchgeführt.³⁴ Als Monotherapie liefern die verschiedenen

Zytokintherapien Remissionsraten von 10 bis 15%, hingegen sie in Kombination bis zu 20% erreichen können.⁵⁹

Bekannte Nebenwirkungen sind: Knochenmarksdepression, Nausea, Hypertonie und ZNS Alternationen, welche je nach Dosierung und Allgemeinzustand so ausgeprägt sein können, dass es zum Therapieabbruch kommt und sich somit das Gesamtüberleben, allgemein betrachtet, trotz guter Ansprechrate nicht verbessert hat.⁵⁹ Allerdings existieren zu diesen Angaben widersprüchliche Aussagen. Im PDQ Cancer Information Summary ist beispielsweise die Kombination beider Wirkstoffe im Vergleich zu den Monotherapien mit keinem besseren Outcome beschrieben und auch die optimale Dosis bei einer Interleukin 2 Therapie noch unbekannt.⁸⁷ So lassen sich Ergebnisse verschiedener Studien nur schwer vergleichen und deren Bedeutung ergründen.

2.5.1.2.2. Targeted Therapy

Die Targeted Therapy ist eine zielgerichtete medikamentöse Therapie, welche die Neoangiogenese und damit sowohl die Versorgung als auch das Wachstum des Tumors hemmt. Es gibt verschiedene Wirkstoffe, die mit unterschiedlichen Mechanismen eingreifen. So hemmen die sechs Substanzen Bevacizumab, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Sunitinib und Cabozantinib den vascular endothelial growth factor-, (VEGF)- Rezeptor. Zwei weitere Wirkstoffe mit den Namen Temozolomid und Everolimus hemmen das mammalian target of rapamycin (mTOR).^{63,13,124} Aufgrund ihrer Affinität zu weiteren Zielen im Körper, können durch diese Medikamente eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten welche in Tabelle 20 zusammengestellt sind.^{20,16} Der Cochrane systematic Review aus dem Jahr 2011 zeigte, dass die Targeted Therapy sowohl in der Erstlinien- als auch Zweitlinientherapie das progressionsfreie Überleben bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom verlängert, jedoch nicht als kuratives Behandlungsverfahren angesehen werden kann.¹³

Nebenwirkungen der VEGF Inhibitoren	Nebenwirkungen der mTOR Inhibitoren
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie • Fatigue- Syndrom • Diarrhö • Hand- Fuß- Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Mukositis • Hyperglykämie • Hyperlipidämie • interstitielle Pneumonie

Tabelle 20: Übersicht der häufigsten Nebenwirkungen der Targeted Therapy^{20,16}

2.5.1.2.2.3. Immuntherapie mit Checkpoint Inhibitoren

Der weitverbreitetste und somit wichtigste Checkpoint Inhibitor ist das Nivolumab. Es bindet an den programmed death (PD)- 1 Rezeptor der T- Zellen und hemmt so die Interaktion zwischen eben diesem und den Liganden PD-L 1 und PD-L 2 auf Krebszellen. Dadurch erfährt das Immunsystem eine Stimulation, wird für die Tumorzellen sensibilisiert und hemmt deren Wachstum.^{70,38}

Eine deutliche Verbesserung der Gesamtüberlebensrate konnte in einer PhaseIII-Studie für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus beim metastasierten Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie gezeigt werden.⁷³

Mögliche Nebenwirkungen bei dieser Behandlung sind jedoch unter anderem: Müdigkeit, Hautausschlag und gastrointestinale Beschwerden.⁸⁷

2.5.1.2.3. Adjuvante Therapie

In früheren Studien konnte keine Verbesserung der Überlebenszeit durch eine adjuvante Therapie nachgewiesen werden.¹⁶

In neueren Studien zeigten sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So brachte eine dreiarmlige Studie mit Sunitinib vs. Sorafenib vs. Placebo ein negatives Ergebnis.³⁰ Hingegen in der jüngst publizierten S- TRAC- Studie ein Vorteil der adjuvanten Therapie mit Sunitinib gezeigt werden konnte.⁹⁹ Diese Daten erschienen erst im Oktober 2016, weshalb diese Methode bis jetzt noch nicht in der Routine bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms eingesetzt wird.

2.5.1.2.4. Vakzinierung

Die Möglichkeit der autologen oder allogenen Vakzinierung als Behandlungsoption sei an dieser Stelle der Vollständigkeit halber erwähnt, jedoch nicht weiter ausgeführt, da sich diese Therapieform in Studien noch nicht bewährt hat und die Ansprechraten in einem ähnlichen Bereich wie der der Spontanremission liegen.⁵⁹

2.5.1.3. Psychoonkologische und Schmerztherapie

Die Behandlungsformen psychoonkologische und Schmerztherapie werden im Folgenden nicht näher erläutert, sind jedoch genannt, da sie eine sehr große Bedeutung in jeglicher Krebstherapie haben.

2.5.2. Therapiewahl

Die Wahl der geeigneten Therapie hängt vor allem von dem Fortschritt der Erkrankung, dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, sowie der Erfahrung der behandelnden Ärzte und der Möglichkeiten des Klinikums ab. Im Folgenden wird das therapeutische Vorgehen in den einzelnen TNM Stadien allgemein umrissen.

2.5.2.1. Therapiewahl bei Stadium I

Die partielle Nephrektomie stellt für das Stadium T1a bei Nierenzellkarzinomen den Goldstandard dar und zielt darauf ab, den Tumor zwar im Ganzen zu entfernen, jedoch so viel wie möglich gesundes Nierengewebe zu erhalten. Patard et al. kamen in ihrer Studie zu dem Entschluss, dass ab einem Ausmaß von mehr als 4 cm und somit beim Stadium T1b dieses Verfahren als umstritten angesehen und die radikale Nephrektomie bevorzugt werden sollte.^{63,86,87} Neuere Leitlinien empfehlen hingegen eine organerhaltende Operation unabhängig von der Tumorgöße und, wann immer technisch möglich, bis ins Stadium T2.¹⁶ Ebenso sollte bei Patienten mit Einzelnieren, bilateralem Befall oder einer bereits präoperativ bestehenden Niereninsuffizienz eine partielle Nephrektomie angestrebt werden, um die Dialyseabhängigkeit bzw. Transplantation möglichst zu vermeiden.⁵⁴ In den lokal begrenzten Stadien ist die Operation in vielen Fällen kurativ.⁸⁶

Bei Patienten, die aufgrund anderer Faktoren nicht operierbar sind, kann eine Radiofrequenz- oder Kryotherapie Anwendung finden.^{87,63,48}

2.5.2.2. Therapiewahl bei Stadium II

Die radikale Nephrektomie ist im Stadium II die bevorzugte Behandlungsoption und in vielen Fällen kurativ.¹⁶ Sie umfasst die Entnahme der Niere, bei einigen Patienten der Nebenniere, des perirenaln Fettes, der Gerota Faszie und in einigen Fällen der Lymphknoten, wobei die Lymphadenektomie eher zu prognostischen Zwecken durchgeführt wird bzw. in vielen Fällen obsolet ist.⁵ Allerdings empfehlen neuere Leitlinien eine organerhaltende Operation, wann immer technisch möglich, auch im Stadium T2.¹⁶ In manchen Fällen wird prä- oder postoperativ zusätzlich eine externe Strahlentherapie durchgeführt, wobei deren Nutzen noch nicht eindeutig belegt werden konnte.⁸⁷ Patienten, für die keine Operation aufgrund von verschiedenen Gründen in Frage kommt, können in einigen Fällen durch arterielle Embolisation eine Linderung bei ihrem Tumorleiden erfahren.^{87,63}

2.5.2.3. Therapiewahl bei Stadium III

Patienten mit einem Nierenzellkarzinom im Stadium T3aN0M0 und T3bN0M0 werden wie Stadium II behandelt. Bei Tumoren mit einer Klassifizierung von T3bN0M0 umfasst die Operation jedoch zusätzlich die Entfernung der gesamten renalen Vene und, sofern nötig, einem Teil der Vena cava sowie dem Cavathrombus.^{87,32,33}

T3bN0M0 Malignome werden überwiegend mit einer Nephrektomie therapiert, welche meist kurativ ist und wie beim Stadium II durchgeführt wird. Falls nötig, ist die gesamte Nierenvene, der Cavathrombus sowie ein Teil der Vena cava zu entfernen. In vielen Kliniken wird in diesem Stadium vor oder nach dem operativen Eingriff zusätzlich eine externe Radiotherapie durchgeführt, wobei jedoch bisher, im Vergleich zur alleinigen Nephrektomie, keine prognostische Verbesserung nachgewiesen werden konnte.⁸⁷ In den Fällen nichtoperabler Tumore kann die arterielle Embolisation Anwendung finden und Linderung der Beschwerden verschaffen.⁸⁷

Tumore mit einem Stadium N1 haben eine schlechtere Heilungsprognose. Der Goldstandard ist jedoch trotzdem die operative Behandlung, wobei eine radikale Nephrektomie sowie Lymphadenektomie durchgeführt wird. Eine externe Radiotherapie sowie arterielle Embolisation können ebenfalls eingesetzt werden um Beschwerden zu lindern. Besonders nichtoperierbare Patienten werden mit den beiden letztgenannten Therapieformen behandelt. Die arterielle Embolisation kommt darüber hinaus auch präoperativ zum Einsatz, da durch sie der intraoperative Blutverlust minimiert werden kann.^{63,87}

2.5.2.4. Therapiewahl bei Stadium IV

Der Großteil der Nierenzellkarzinome im Stadium IV ist nicht heilbar. Somit ist die Therapie in diesen Fällen vor allem zur Linderung der Beschwerden. Sind keine Fernmetastasen nachweisbar (cT4 N0 M0), können längere Remissionszeiten durch ein operatives Vorgehen in Form einer Nephrektomie erzielt werden.^{63,87,59}

Bei Vorliegen synchroner Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte in der Zytokinära bei Patienten mit gutem Performance Status eine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine sogenannte cytoreduktive Nephrektomie in Kombination mit Interferon alpha versus Interferon alleine erzielt werden.²³ Ob diese Situation auch für die Targeted Therapies gilt, ist derzeit Gegenstand laufender Studien (CARMENA-, bzw. SURTIME- Studie).⁵⁹

Einige Patienten mit Fernmetastasen profitieren von einer operativen Entfernung eben dieser wodurch sich das tumorfreie Intervall verlängert.¹⁴ Spontanremissionen von Metastasen sind beim Nierenzellkarzinom sehr selten.⁵⁹ Patienten mit multiplen Tochtergeschwülsten können durch eine postoperative Behandlung mit Targeted Therapies ihre Überlebenszeit verlängern.¹³ Des Weiteren kommen palliativ besonders die Tumorembolisation, die externe Radiotherapie symptomatischer Metastasen, sowie osteoprotektive Therapieformen wie Zoledronsäure oder Denosumab zur Risikoreduktion pathologischer Frakturen bei Knochenmetastasen zum Einsatz. Sie dienen vor allem der Linderung der Symptome, welche entweder durch den Primärtumor oder Metastasen verursacht werden.^{16,59,63}

Eine adäquate Schmerzbehandlung sowie psychoonkologische Betreuung sollte, falls nötig, ebenfalls ein fester Bestandteil des Therapiekonzeptes jeglicher Tumorerkrankung sein.⁵⁹

2.5.2.5. Nachsorge

Die Nachsorge dient vor allem der frühzeitigen Erkennung von neu- bzw. wiederauftretenden Tumoren. Darüber hinaus ist sie essentiell um auf etwaige Therapiekomplicationen oder mögliche Nebenwirkungen, wie beispielsweise Hypertonus und Niereninsuffizienz, zu reagieren.⁶³ Art und Umfang der Nachsorgeuntersuchungen richten sich dabei nach dem Stadium und der Rezidivgefahr. Die Tabellen 22, 23 und 24 zeigen in den deutschen S3 Leitlinien empfohlene Nachsorgeschemata gemäß den in Tabelle 21 definierten Risikogruppen nach Lokaloperation des Nierenzellkarzinoms. Diese basieren auf verschiedenen, etablierten Scoresystemen und stellen zwar eine Empfehlung aber keine Leitlinie dar.⁵⁹

Risikogruppe	Staging- Grading
geringes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • pT1a/b cN0 cM0 – G1-2
mittleres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • pT1a/b cN0 cM0 – G1-3 • pT2 c/pN0 cM0 – G1-2 • ablative Therapie bzw. R1 Situation eines ansonsten low risk Karzinoms
hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • pT2 c/pN0 cM0 – G3 • pT3-4 und/oder pN+

Tabelle 21: Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation gemäß der deutschen S3 Leitlinien⁵⁹

Untersuchung	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	18 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.
Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X
Laborwertkontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen	X	X	X	X		X		X
CT Thorax			X		X		X	
CT Abdomen	(X)				X		X	

Tabelle 22: Empfehlung der deutschen S3 Leitlinien zum Nachsorgeschema bei niedrigem Rezidivrisiko⁵⁹

	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	18 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.	84 Mon.	108 Mon.
Klin. Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laborwertkontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen	X	X		X	X	X	X			
CT Thorax		X	X		X	X	X	X	X	X
CT Abdomen	(X)		X			X		X	X	X

Tabelle 23: Empfehlung der deutschen S3 Leitlinien zum Nachsorgeschema bei mittlerem Rezidivrisiko⁵⁹

	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	18 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.	84 Mon.	108 Mon.
Klin. Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laborwertkontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen	X	(X)		X		X	X			
CT Thorax		X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Abdomen	(X)	(X)	X		X			X	X	X

Tabelle 24: Empfehlung der deutschen S3 Leitlinien zum Nachsorgeschema bei hohem Rezidivrisiko⁵⁹

3. Studienziel

Präoperativ gemessene, inflammatorische Parameter zeigten sich bereits in verschiedenen Studien als prognoserelevant und aussagekräftig.⁴³ Einige etablierte Prognosemodelle basieren ebenfalls unter anderem auf verschiedenen Blutwerten. So bezieht der Motzer Score beispielsweise den Hämoglobinwert mit ein, hingegen die Hengkriterien darüber hinaus den Thrombozyten- und Neutrophilenwert in ihre Berechnungen mit einfließen lassen.^{74,36} Des Weiteren wurden Verhältnisse zwischen verschiedenen Parametern, wie zum Beispiel die Neutrophilen- Lymphozyten- Ratio, und deren Korrelation mit dem Outcome untersucht.^{78,94} Nach Lucca et al. stellte sich dieser Wert sowie der Thrombozyten- zu- Lymphozyten- Quotient jedoch als prognostisch weniger relevant heraus als das Monozyten- zu- Lymphozyten- Verhältnis.^{65,44}

Es wird deutlich, dass bereits eine Vielzahl an Studien zum Thema „inflammatorische Parameter als Prognosefaktoren beim Nierenzellkarzinom“ existiert. Jedoch basiert ein Großteil dieser Publikationen auf kleinen Fallzahlen und erreicht damit eine vergleichsweise geringe statistische Signifikanz.^{104,21} Hingegen untersucht die folgende Arbeit die prognostische Bedeutung des präoperativ erfassten Fibrinogenwertes beim Nierenzellkarzinom anhand von fast 1000 Patienten.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Evaluierung des Einflusses bzw. der Bedeutung des präoperativ gemessenen Fibrinogenwertes in Bezug auf das krebsspezifische-, das metastasenfreie- sowie das Gesamtüberleben beim lokalisierten Nierenzellkarzinom. Dabei sollen bei Patienten mit diesem renalen Malignom neben der univariaten Analyse weitere Faktoren wie das Alter, das Geschlecht, das pT- Stadium, der Tumorgrad sowie das Vorhandensein von Tumornekrosen einbezogen und multivariat ausgewertet werden.

4. Material und Methoden

Nach der Anerkennung durch die Ethikkommission wurde für die vorliegende Studie die bereits vorhandene Datenbank mit Daten von fast 1000 Patienten sowohl ergänzt als auch aktualisiert und anschließend mithilfe verschiedener statistischer Verfahren ausgewertet.

4.1. Patientenlientel und Datenerhebung

994 Patienten aus dem Zeitraum 2000 bis 2010 wurden retrospektiv anonym erfasst. Diese waren am Nierenzellkarzinom, welches zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung nicht

metastasiert war, erkrankt und ließen sich in der Urologie des Landeskrankenhauses Graz primär kurativ mittels radikaler oder partieller Nephrektomie behandeln. Durch vorangegangene Studien am Nierenzellkarzinom existierte bereits eine Datenbank, welche anhand festgelegter Kriterien ergänzt und aktualisiert werden konnte.

Beim präoperativen Labor wurden Werte mit dem kürzesten zeitlichen Abstand zur Operation einbezogen, wobei das Zeitintervall nicht größer als eine Woche war und in den meisten Fällen einen Tag umfasste. Die Kontrolle der Richtigkeit des Datums vom chirurgischen Eingriff erfolgte mittels Operationsbericht. Da die Patienten gemäß diesem Datum gelistet und anonymisiert wurden, konnte es bei einer Feststellung von fehlerhaften Angaben nicht direkt geändert, sondern nur die Wahl des Labors angepasst werden um den Zeitabstand zwischen Operation und präoperativen Werten von minimal einer Woche einzuhalten. Für die Resultate sollten fehlerhafte Operationsdaten somit keine Fehlerquelle darstellen. Die postoperativen Laborwerte entstammen Blutentnahmen, welche drei bis sechs Monate nach der Operation im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung erfasst wurden. Bei der Bestimmung der Differenzierung wurde auf das Fuhrman- Grading zurückgegriffen. Für das Staging kam die aktualisierte TNM Klassifikation aus dem Jahr 2010 zum Einsatz und in Bezug auf das Alter wurde die Grenze auf 65 Jahre festgelegt, wodurch Patienten die mindestens diese Lebenszeit erreicht haben als „älter“ bezeichnet werden.

4.2. Statistische Erhebungen

Aus der bereits bestehenden Datenbank sowie den ergänzten und aktualisierten Laborwerten soll mittels Kaplan- Meier- Kurven, log rank Test und multivariaten Cox- Regressions- Modellen unter Einschluss bekannter klinischer Prognosefaktoren wie Alter, Geschlecht, pT- Klassifikation, Tumorgrad und Tumornekrosen die prognostische Relevanz für den präoperativ gemessenen Fibrinogenwert beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom berechnet werden. Die Hauptzielgrößen sind dabei das krebsspezifische-, das metastasenfremde- sowie das Gesamtüberleben.

Mithilfe einer ROC- Analyse wurde ein optimaler Schwellenwert zur Trennung der Untersuchungs- von der Referenzgruppe festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte dabei mit dem Statistikprogramm SPSS und dank der Hilfe sowie Unterstützung von Assoz.- Prof. Priv.- Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Pichler.

Im Folgenden wird ein Überblick über die verwendeten statistischen Mittel und Bezeichnungen gegeben.

4.2.1. Krebsspezifisches-, metastasenfrees- und Gesamtüberleben^{37,117,121}

Das krebspezifische-, metastasenfrees- und Gesamtüberleben sind drei Begriffe, die in mancher Literatur fälschlicherweise als Synonyme verwendet werden. Dabei umfasst das Gesamtüberleben die Zeitspanne zwischen Studienbeginn bzw. Erstdiagnose und Lebensende des Patienten wobei die Todesursache völlig unerheblich ist. In Studien wird häufig der englische Begriff „overall survival“ verwendet.

Beim krebspezifischen Überleben ist hingegen der Grund für den Tod entscheidend. Es werden nur die tumorbedingten Sterbefälle als Endereignis erfasst sodass das angegebene Zeitintervall von der Erstdiagnose bzw. dem Studienbeginn bis hin zum krebsbedingten Tod reicht. Es beschreibt sozusagen die Chance oder Wahrscheinlichkeit die Krankheit zu überleben.

Wohingegen das metastasenfrees Überleben das Zeitfenster zwischen Erstdiagnose bzw. Studienbeginn und dem Auftreten von Metastasen umfasst. Es gibt somit Aufschluss über eine mögliche Progression.

Es wird deutlich, dass eine klare Unterscheidung bei den Begrifflichkeiten unablässig ist um die statistischen Ergebnisse genau einordnen zu können.

4.2.2. Kaplan- Meier- Kurve^{37,117,121}

Die Kaplan- Meier- Kurve dient dem deskriptiven Vergleich von Überlebenszeiten und den daraus resultierenden Überlebensraten. Diese geben an, bei wie vielen Patienten bis zu einem festgelegten Zeitpunkt noch kein Ereignis, wie beispielsweise der Tod oder das Diagnostizieren von Metastasen, eingetreten ist. Das Problem bei der Auswertung von Überlebensdaten bei Patienten sind die Studienausscheider, sogenannte Drop Outs, und die daraus hervorgehenden zensierten Daten, welche bei dieser Methode jedoch sinnvoll mit einbezogen werden.

Unabhängig an welchem Datum die Teilnehmer in die Studie eingetreten sind, wird der Beginn aller Probanden auf den Startzeitpunkt 0 gesetzt. An diesem ist das Überleben 100%. Im Laufe der Studie sinkt diese Zahl immer dann, wenn jemand stirbt. So ergibt sich eine Kurve, die in ungleichen Stufen allmählich absteigt.

4.2.3. Log- rank Test^{37,117,121}

Der Log- rank Test vergleicht Überlebenszeiten zweier oder mehr verbundener Stichproben und somit verschiedene Gruppen bzw. Kaplan- Meier- Kurven. Er dient demzufolge der

Erkennung von möglichen signifikanten Unterschieden in den Überlebenskurven und setzt voraus, dass sich das Ereignisrisiko, Hazard genannt, über die Zeit in der Vergleichsgruppe proportional zu dem der Referenzgruppe verhält. Bei sich nicht kreuzenden Kaplan- Meier-Kurven und einer gleichmäßigen Überlegenheit einer der beiden Gruppen kann von einem proportionalen Ereignisrisiko und der Erfüllung der Voraussetzung ausgegangen werden.

4.2.4. Multivariates Cox- Regressions- Modell^{37,117,121}

Das Cox- Regressions- Modell wird auch „proportional hazards regression“ Modell genannt und wird für die Untersuchung des statistischen Zusammenhangs der verschiedenen klinischen und histopathologischen Parameter untereinander eingesetzt. Es gilt herauszufinden, ob die einzelnen Variablen sich gegenseitig bedingen oder voneinander unabhängig und somit statistisch signifikant sind.

Der p- Wert beschreibt dabei eine Wahrscheinlichkeit für die Wahrheit der Nullhypothese. Diese ist in der vorliegenden Studie definiert als „kein möglicher Zusammenhang zwischen den angeführten, jeweiligen Parametern und dem Überleben“. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 verwerfen p- Werte $< 0,05$ diese These, greifen die Alternativthese auf und weisen auf eine statistische Signifikanz hin.

Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung des Cox- Regressions- Modells ist, genau wie beim Log- rank Test, eine über die Zeit konstante Hazard Ratio (HR). Diese beschreibt wie groß das Eintreten des Ereignisrisikos der Vergleichsgruppe in Bezug auf das der Referenzgruppe ist. Das Konfidenzintervall (CI) gibt hierfür wiederum den Bereich an, in welchem man den wahren Wert zu der vorher festgelegten, aus der Irrtumswahrscheinlichkeit resultierenden, Wahrscheinlichkeit finden wird. In der vorliegenden Arbeit beträgt dieses 95%. Somit befindet sich der tatsächliche Risikowert zu 95% in dem errechneten Konfidenzintervall.

5. Ergebnisse

Mittels ROC- Analyse wurde die Kohorte in Bezug auf den Fibrinogenwert in zwei Teile aufgeteilt. Die Patienten in der Referenzgruppe wiesen einen Wert < 466 mg/dl auf, hingegen in der Kontrollgruppe Daten von ≥ 466 mg/dl verzeichnet wurden.

Tabelle 25 zeigt allgemeine statistische Auswertungen in Bezug auf die Patientenkohorte. So wird beispielsweise deutlich, dass die Studie mehr Männer als Frauen beinhaltet (Verhältnis 3:2), das mittlere Erkrankungsalter im Durchschnitt bei 63,2 Jahren liegt und

fast 70% aller Erkrankten einen präoperativen Fibrinogenwert unter 466mg/dl aufweisen. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass sich ca. 2/3 der Patienten in einem frühen Stadium Ihrer Krebserkrankung (pT1a oder pT1b) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden. Bei etwa 12% der gesamten untersuchten Personen traten Metastasen im weiteren Verlauf auf wobei dies besonders bei einem hohen präoperativen Fibrinogenwert der Fall war (22,7% vs. 7,1%). In Bezug auf den histologischen Subtyp war mit fast 81% das klarzellige Nierenzellkarzinom am häufigsten vertreten.

In den Abbildungen 1 bis 3 sind die Verläufe der Kaplan- Meier- Kurven für das metastasenfreie, das krebsspezifische sowie das Gesamtüberleben der Probanden dargestellt. Dabei steht jeweils eine Kurve für die Kohorte, welche präoperativ einen hohen Fibrinogenwert über oder gleich 466mg/dl aufwies, hingegen die andere Gruppe einen Fibrinogenwert unter 466mg/dl verzeichnete. In allen drei Abbildungen ist keine Überschneidung der jeweiligen zwei Kurven zu erkennen und die zugehörigen Log- rank Ergebnisse weisen p-Werte $<0,001$ auf.

In den Tabellen 26 bis 28 erfolgt eine sowohl uni- als auch multivariate Analyse klinischer und histopathologischer Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das krebsspezifische, das metastasenfreie sowie das Gesamtüberleben bei Nierenzellkarzinompatienten.

Univariat zeigen sich in Tabelle 26 die Ergebnisse des p- Wertes für die Parameter Alter ($p < 0,001$), Geschlecht ($p < 0,694$), Tumorstadium ($p < 0,001$), Fuhrman- Grading ($p < 0,001$), histologische Tumornekrosen ($p = 0,011$) sowie präoperativer Fibrinogenwert ($p < 0,001$) in Bezug auf das Gesamtüberleben. Ähnlich verhält es sich bei der univariaten Analyse eben dieser Variablen in Bezug auf das metastasenfreie und krebsspezifische Überleben in den Tabellen 27 und 28. Alle Parameter weisen p- Werte $< 0,05$ auf. Einzig beim Faktor „Geschlecht“ verzeichnen alle Überlebensraten p- Werte $> 0,05$. Darüber hinaus ist beim metastasenfreien Überleben ein p- Wert von 0,102 für den Parameter „Alter“ angegeben.

Multivariat zeigt sich beim krebsspezifischen Überleben ein 2,47- mal (95% CI: 1,49-4,11), beim metastasenfreien Überleben ein 2,15- mal (95% CI: 1,44-3,22) und beim Gesamtüberleben ein 2,48- mal (95% CI: 1,80-3,40) so großes Sterberisiko bei den Patienten mit einem hohen, präoperativ gemessenem Plasma- Fibrinogenwert im Vergleich zur Referenzgruppe, in der die Probanden einen niedrigen Wert hatten.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen in den einzelnen Abbildungen und Tabellen dargestellt. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Kaplan-

Meier- Kurven bereits in der Publikation von Pichler et al. enthalten sind, welche bereits vor Fertigstellung der vorliegenden Arbeit veröffentlicht wurde.⁹⁴

Parameter	Patientenzahl	(%)
Geschlecht		
Männlich	599	(60,3)
Weiblich	395	(39,7)
Alter zum Operationszeitpunkt		
Mittelwert	63,2	
+/- Standardabweichung	11,9	
Präoperativer Plasma- Fibrinogen- Spiegel in mg/dl		
Mittelwert	423,8	-
Standardabweichung	152,9	-
< Cut- off von 466mg/dl	694	(69,8)
≥ Cut- off von 466mg/dl	300	(30,2)
pT- Stadium		
pT1a	493	(49,6)
pT1b	172	(17,3)
pT2a	43	(4,3)
pT2b	15	(1,5)
pT3a	245	(24,6)
pT3b	20	(2)
pT3c	4	(0,4)
pT4	2	(0,2)

Entwicklung von Metastasen während der Studie		
Ja	117	(11,8)
Nein	877	(88,2)
Metastasierung bei Patienten mit niedrigem Fibrinogenwert	49 (von 694)	(7,1)
Metastasierung bei Patienten mit hohem Fibrinogenwert	68 (von 300)	(22,7)
Tumorgrad		
G1	236	(23,7)
G2	603	(60,7)
G3	146	(14,7)
G4	9	(0,9)
Tumornekrosen		
vorhanden	277	(27,9)
nicht vorhanden	717	(72,1)
Histologischer Subtyp		
Klarzellig	804	80,9
Papillär	126	12,7
Chromophob	46	4,6
andere	18	1,8

Tabelle 25: Übersicht klinisch- pathologischer Parameter bei Patienten mit nicht metastasierten Nierenzellkarzinom

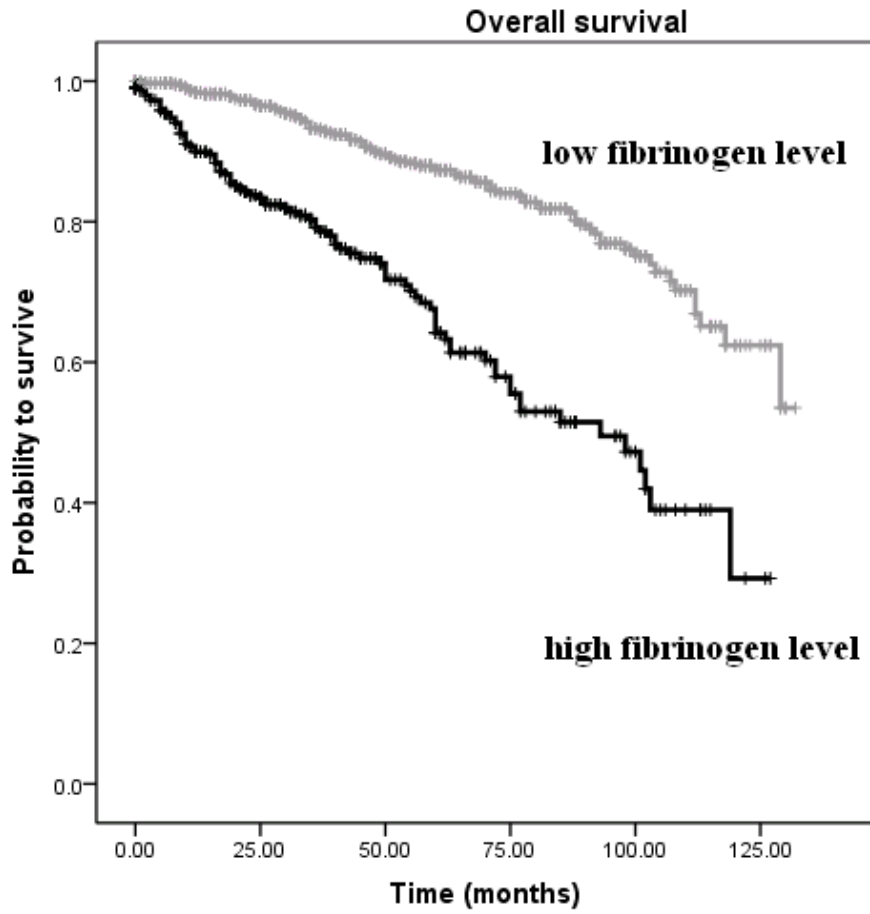


Abbildung 1: Gesamtüberleben ($p < 0,01$)⁹⁵

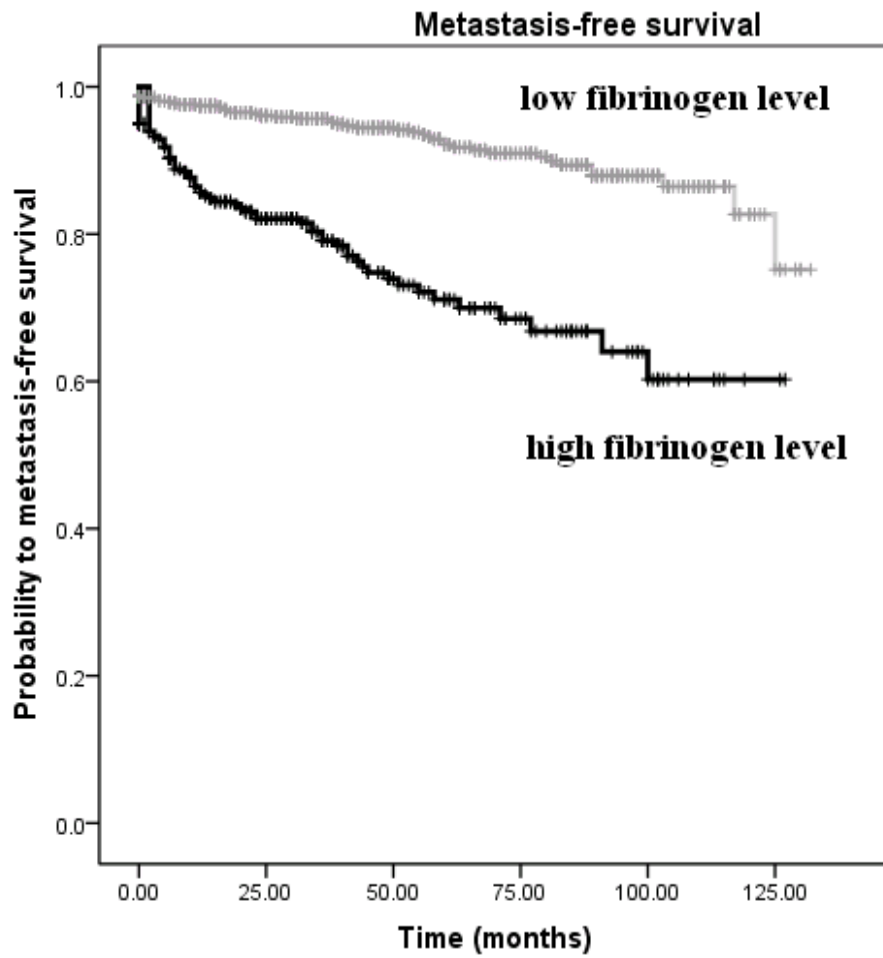


Abbildung 2: metastasenfreies Überleben ($p < 0,01$)⁹⁵

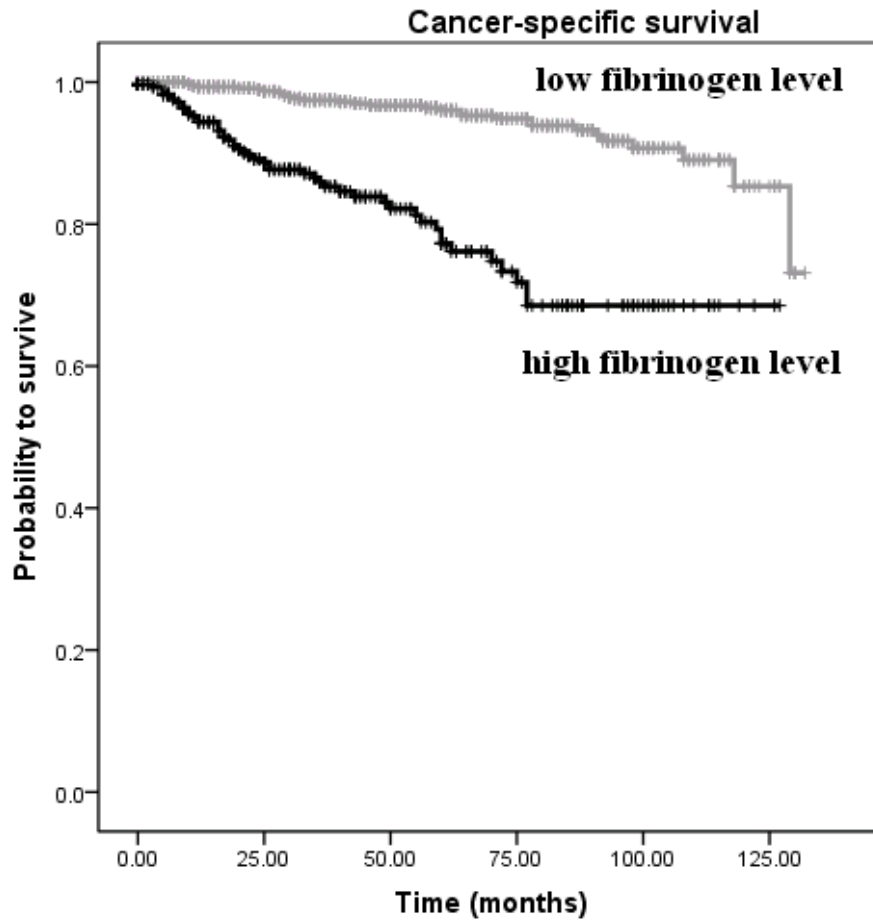


Abbildung 3: krebspezifisches Überleben ($p < 0,01$)⁹⁵

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>p</i> -value	HR (95% CI)	<i>p</i> -value
Age at operation (yrs.)				
<65	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
≥65	2.24 (1.64-3.07)		2.15 (1.57-2.95)	
Gender				
Female	1 (referent)	0.694	n.d.	n.d.
Male	0.85 (0.63-1.16)			
T stage				
pT1-2	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	0.004
pT3-4	2.12 (1.58-2.85)		1.58 (1.15-2.16)	

Tumor grade				
G1+G2	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	0.011
G3+G4	2.63 (1.88-3.68)		1.63 (1.12-2.37)	
Presence of tumor necrosis				
no	1 (referent)	0.011	1 (referent)	0.883
yes	1.49 (1.09-2.04)		1.02 (0.73-1.42)	
Pre-operative fibrinogen level				
<466	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
≥466	3.14 (2.34-4.22)		2.48 (1.80-3.40)	

Tabelle 26: univariate und multivariate Analyse klinischer Parameter für die Prognosestellung des Gesamtüberlebens (n= 994)

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age at operation (yrs.)				
<65	1 (referent)	0.102	1 (referent)	0.290
≥65	1.35 (0.94-1.95)		1.22 (0.84-1.76)	
Gender				
Female	1 (referent)	0.766	n.d.	n.d.
Male	1.06 (0.73-1.52)			
T stage				
pT1-2	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
pT3-4	5.83 (3.97-8.57)		3.61 (2.40-5.43)	
Tumor grade				
G1+G2	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
G3+G4	5.59 (3.86-8.08)		2.43 (1.61-3.67)	
Presence of tumor necrosis				
no	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	0.007
yes	3.15 (2.19-4.53)		1.70 (1.15-2.51)	

Pre-operative fibrinogen level				
<466	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
≥466	4.1 (2.83-5.94)		2.15 (1.44-3.22)	

Tabelle 27: univariate und multivariate Analyse klinischer Parameter für die Prognosestellung des metastasenfren Überlebens (n= 994)

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age at operation (yrs.)				
<65	1 (referent)	0.001	1 (referent)	0.002
≥65	2.26 (1.41-3.64)		2.09 (1.29-3.37)	
Gender				
Female	1 (referent)	0.694	n.d.	n.d.
Male	1.09 (0.70-1.70)			
T stage				
pT1-2	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
pT3-4	5.95 (3.70-9.57)		3.43 (2.07-5.67)	
Tumor grade				
G1+G2	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
G3+G4	6.73 (4.30-10.53)		2.65 (1.60-4.39)	
Presence of tumor necrosis				
no	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	0.006
yes	3.74 (2.40-5.84)		1.96 (1.22-3.17)	
Pre-operative fibrinogen level				
<466	1 (referent)	<0.001	1 (referent)	<0.001
≥466	5.17 (3.26-8.72)		2.47 (1.49-4.11)	

Tabelle 28: univariate und multivariate Analyse klinischer Parameter für die Prognosestellung des krebspezifischen Überlebens (n= 994)

6. Diskussion^{37,117,121}

Die untersuchte Patientenkohorte ist gemäß Tabelle 25 als repräsentativ für die Bevölkerung anzunehmen. Alle Kaplan- Meier- Kurven bzw. Überlebensraten in den Abbildungen 1 bis 3 sowie die Log- Rank Ergebnisse mit $p < 0,001$ weisen somit darauf hin, dass ein präoperativ erhöhter Plasma- Fibrinogen- Spiegel als prognostisch ungünstiger Risikofaktor beim Nierenzellkarzinom angesehen werden kann.

Des Weiteren wird ein signifikanter univariater Einfluss aller in die Studie einbezogener Faktoren bis auf das Geschlecht in Bezug auf das Gesamtüberleben deutlich. Das Tumorstadium, der Tumorgrad, histologische Tumornekrosen sowie der präoperative Fibrinogenwert weisen p - Werte $< 0,05$ auf, können somit als statistisch signifikant und auf die jeweilige Lebenszeit univariat einflussnehmend angesehen werden. Auch der Parameter „Alter“ nimmt univariat auf das krankheitsspezifische sowie Gesamtüberleben nachweislich Einfluss. Hingegen beträgt beim metastasenfrem Überleben der p - Wert für den Faktor „Alter“ 0,102 und ist damit $> 0,05$, wodurch auf einen nicht vorhandenen, statistischen Zusammenhang zwischen diesem Faktor und der Überlebenszeit hingedeutet wird. Allen drei Überlebensraten ist jedoch gemein, dass das Geschlecht mit einem p - Wert $> 0,05$ sowohl beim krebsspezifischen, als auch metastasenfrem sowie Gesamtüberleben keine Beeinflussung eben dieser zeigt.

In der multivariaten Analyse stellte sich heraus, dass der präoperativ bestimmte Plasma- Fibrinogenwert mit einem p - Wert $< 0,05$ eine von den anderen Parametern unabhängige Signifikanz in Bezug auf das Überleben zeigt.

Mehrere Studien zur prognostischen Rolle des präoperativen Plasma- Fibrinogenwertes, insbesondere bei Patienten mit nichtmetastasiertem Nierenzellkarzinom, wurden bereits publiziert. Tabelle 29 zeigt einen Überblick über die bisherigen, im Pubmed gefundenen, Veröffentlichungen. Es wird deutlich, dass die ersten Studien zu dieser Thematik um Du et al. und Erdem et al. mit Daten von relativ kleinen Patientenkohorten arbeiteten.^{17,21} Beide kamen jedoch zu ähnlichen Ergebnissen. So korreliert ein hoher prätherapeutischer Fibrinogenwert signifikant mit schlechteren Überlebensraten. Alle darauf folgenden Publikationen unterstreichen diese These anhand einer größeren Probandenanzahl und validieren somit diese Aussage.

Das Besondere an der vorliegenden Arbeit ist die relativ große Kohorte von fast 1000 Patienten, deren Daten über ein Jahrzehnt an einem einzigen Zentrum entnommen und

zusammengestellt wurden. Durch den retrospektiven Charakter sowie wechselnde Mitarbeiter und die damit verbundenen eventuellen Fehler sowie Datenverluste ist diese Studie erwartungsgemäß limitiert. Diese Einschränkungen sind jedoch im Vergleich zu multizentralen Studien, wie beispielsweise die von Perisanidis et al. sicher geringer, bestehen innerhalb eines Krankenhauses doch meist einheitliche Richtlinien und Standards. Hingegen ist bei Studien, deren Daten in mehreren verschiedenen Zentren gesammelt wurden, eine Ungenauigkeit der Werte aufgrund von unterschiedlichen Operationsmethoden, Dokumentationssystemen sowie Strukturen wahrscheinlicher. Trotz dieser verschiedenen Bedingungen kommt auch die vorliegende Arbeit zu dem Ergebnis, dass der prätherapeutische Fibrinogenwert ein starker unabhängiger Prognoseparameter ist und hohe Werte mit einem schlechteren Outcome korrelieren.

Die Studie von Persanidis et al. untersuchte neben der prognostischen Rolle des prätherapeutischen Fibrinogenwertes beim Nierenzellkarzinom noch weitere solide Tumorarten in Bezug auf diese Fragestellung. Es zeigte sich, dass der negative Effekt eines hohen Wertes im Vergleich zu anderen Krebsarten, wie beispielsweise dem kolorektalen Karzinom, beim Nierenkrebs besonders ausgeprägt ist.⁸⁹

Erklärungen und Zusammenhänge für die vorliegenden Ergebnisse sind spekulativ. Jedoch wird angenommen, dass inflammatorische Parameter durch ein Tumorgeschehen beeinflusst werden bzw. dieses selbst mitsteuern.^{28,97} Das Fibrinogen zählt dabei zu den Akute-Phase-Proteinen und spielt vor allem bei der Thrombusbildung eine entscheidende Rolle. Inwiefern dies das Tumorgeschehen beeinflusst, wurde in verschiedenen Studien untersucht. Bereits Staton et al. gingen davon aus, dass die angiogenesebeeinflussende Wirkung des Fibrinogens und die damit verbundene Vaskularisierung des Tumors dessen Wachstum beeinflusst, sodass das Fibrinogen eine wichtige Rolle bei der Tumorphiliferation spielt.¹¹¹

Hingegen meinten Palumbo et. al., dass Gewebethromboplastin die Metastasierung positiv beeinflusst indem es das Überleben von Mikrotochtergeschwülsten erleichtert und verlängert. Dieser Vorgang ist wiederum durch eine Reihe anderer Mechanismen bedingt, wobei unter anderem die fibrinogenabhängige Beeinträchtigung der Beseitigung von Mikrometastasen durch natürliche Killerzellen eine Rolle spielen soll.⁸¹

In einer anderen Studie wurde ein Zusammenhang zum Fibroblasten- Wachstumsfaktor 2, dem FGF 2, hergestellt, welcher die maligne Zellproliferation und Tumorangiogenese beeinflusst. Fibrinogen sowie dessen Spaltprodukt, das Fibrin, binden an diesen FGF 2 Rezeptor und modifizieren dessen Funktion.¹⁰² Die Ergebnisse dieser Studie von Sahni et al. liefern Hinweise, dass beispielsweise Lungen- und Prostatakarzinome durch die Interaktion

von Fibrinogen und FGF-2 gefördert werden.¹⁰² Es ist somit anzunehmen, dass dies auch für andere Krebsarten, wie beispielsweise für das Nierenzellkarzinom, gelten könnte.

Steinbrecher et al. konnten bei Colitis- assoziierten Karzinomen zeigen, dass eine Interaktion zwischen Fibrinogen und dem Leukozyten- Integrin alpha(M)beta(2) durch verschiedene Mechanismen die Leukozytenaktivierung, die Apoptose und die damit verbundene Tumorentstehung beeinflusst.¹¹³

2009 veröffentlichten Zheng et al. eine Studie, die zeigte, dass sich bestimmte, mit β 3- Integrin- assoziierte, Tumorzellen bevorzugt an Fibrinogen anhängen und dieses darüber hinaus die Adhäsion von Krebszellen an Thrombozyten fördert. Dadurch werden die Tumorzellen wiederum vor den natürlichen Killerzellen und somit ihrer Zerstörung geschützt, wodurch ein vermehrtes Krebswachstum besser möglich ist.¹²⁶

All diese Publikationen weisen somit darauf hin, dass das Fibrinogen neben der Beteiligung an der Hämostase sowie am Entzündungsgeschehen eine gewisse Rolle in der Tumorentwicklung spielt und diese beeinflusst. Auch wenn die genauen Pathomechanismen teils nicht zu 100% geklärt sind und die angeführten Studien nicht explizit den Einfluss des Fibrinogens auf das Nierenzellkarzinom untersuchten, unterstützen sie alle die These, dass ein prätherapeutisch hoher Fibrinogenwert mit einem stärkeren Tumorwachstum und damit verbunden schlechteren Überlebensraten einhergeht. Es ist somit in weiteren Forschungsarbeiten zu eruieren, ob dieser prognostische Parameter verschiedene Scores und Nomogramme verbessern und aufwerten kann. Da es sich beim Fibrinogen um einen routinemäßig erfassten Laborwert handelt, ist er leicht reproduzierbar und ein attraktiver Risikoparameter. Darüber hinaus liefern die bereits gelaufenen Studien zu diesem Akute-Phase- Protein Erkenntnisse, die Hinweise und Ansätze für die Findung neuer Therapiemethoden liefern.

Studie	Jahr	Teilnehmer	Grenzwert	Ergebnis	Besonderheiten
Du et al.: High preoperative plasma fibrinogen is an independent predictor of distant metastasis and poor prognosis in renal cell carcinoma ¹⁷	2012	286	-	hoher prätherapeutischer Fibrinogenwert korreliert signifikant mit schlechterer Überlebensrate (krankheitsfreies- und Gesamtüberleben)	- relativ kleine Patientenkohorte

Erdem et al.: Increased preoperative levels of plasma fibrinogen and D dimer in patients with renal cell carcinoma is associated with poor survival and adverse tumor characteristics. ²¹	2014	128	-	hoher prätherapeutischer Fibrinogenwert korreliert signifikant mit schlechterer Überlebensrate (krankheitsfreies-, progressionsfreies und Gesamtüberleben)	- relativ kleine Patientenkohorte - innerhalb der Studie Vergleich mit D-Dimer, Faktor VII und Anti-thrombin 3
Perisanidis et al.: prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a Systematic review and meta-analysis ⁸⁹	2015	15371	-	hoher prätherapeutischer Fibrinogenwert korreliert signifikant mit schlechterer Überlebensrate (krebspezifisches-, krankheitsfreies- und Gesamtüberleben)	- Meta-analyse und Review - Studie über verschiedene solide Tumore
Obata et al.: Plasma fibrinogen level: an independent prognostic factor for disease-free survival and cancer-specific survival in patients with localised renal cell carcinoma. ⁷⁶	2016	601	420 mg/dl	prätherapeutischer Fibrinogenwert ≥ 420 mg/dl korreliert signifikant mit höherer Metastasierungsrate und krebspezifischer Sterberate	- Grenzwert: 420 mg/dl
Lee et al.: Preoperative Plasma Fibrinogen Level as a Significant Prognostic Factor in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma After Surgical Treatment ⁵⁶	2016	1511	328 mg/dl	prätherapeutischer Fibrinogenwert ≥ 328 mg/dl korreliert signifikant mit schlechterer Überlebensrate (krebspezifisches-, progressionsfreies- und Gesamtüberleben)	- Grenzwert: 328 mg/dl

Tabelle 29: Übersicht über bisher veröffentlichte Studien zum präoperativen Fibrinogenwert als Prognosefaktor (Pubmed)^{17,21,89,76,56}

7. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden retrospektiven Studie an beinahe 1000 primär nicht metastasierten Nierenzellkarzinompatienten konnte ein hoher Fibrinogenwert ab 466mg/dl als starker unabhängiger prognostischer Parameter hinsichtlich des metastasenfremden-, tumorspezifischen- und Gesamtüberlebens bestätigt werden. Das relative Risiko für alle drei Endpunkte lag dabei bei einem Faktor zwischen 2.15 und 2,5 und wies somit eine ebenfalls klinisch relevante Größenordnung auf. Die in unserer Studie gewonnenen Daten könnten weiter evaluiert werden mit dem Ziel, bestehende präoperative prognostische Modelle zu ergänzen und deren Vorhersagegenauigkeit zu verbessern. Sollte in der Zukunft beispielsweise eine neoadjuvante Therapie vor Operation eines Nierentumors verfügbar sein, könnten unsere Daten einen Beitrag leisten, die Patientenselektion hierfür zu optimieren.

8. Literaturverzeichnis

1. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008 Aug 1;168(3):268-277.
2. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 Jun;21(6):621-635.
3. Appelbaum AH, Kamba TT, Cohen AS, Qaisi WG, Amirkhan RH. Effectiveness and safety of image-directed biopsies: coaxial technique versus conventional fine-needle aspiration. *South Med J* 2002 Feb;95(2):212-217.
4. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in Oncology – More than Meets the Eye. *Lancet Oncol* 2015 Apr;16(4):e173-80.
5. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, 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 Jan;55(1):28-34.
6. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Janout V, et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2011 Oct;68(10):723-728.
7. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011 Aug;25(4):651-665.
8. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010 May;7(5):245-257.
9. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000 Nov 2;343(18):1305-1311.
10. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005 Oct 1;104(7):1362-1371.
11. Clague J, Shao L, Lin J, Chang S, Zhu Y, Wang W, et al. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis* 2009 Apr;30(4):706-710.

12. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology* 2011 Nov;22(6):797-804.
13. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011 Nov;108(10):1556-1563.
14. Dabestani S, Marconi L, Bex A. Metastasis therapies for renal cancer. *Curr Opin Urol* 2016. doi: 10.1097/MOU.0000000000000330.
15. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013 Oct;37(10):1490-1504.
16. Doehn C, Grunwald V, Steiner T, Follmann M, Rexer H, Krege S. The Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Renal Cell Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2016 Sep 5;113(35-36):590-596.
17. Du J, Zheng JH, Chen XS, Yang Q, Zhang YH, Zhou L, et al. High preoperative plasma fibrinogen is an independent predictor of distant metastasis and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2013 Jun;18(3):517-523.
18. Duan XH, Li YS, Han XW, Wang YL, Jiao DC, Li TF, et al. C-arm CT-guided renal arterial embolisation followed by radiofrequency ablation for treatment of patients with unresectable renal cell carcinoma. *Clin Radiol* 2016 Jan;71(1):79-85.
19. Dunnick NR. Renal cell carcinoma: staging and surveillance. *Abdom Radiol (NY)* 2016 Jun;41(6):1079-1085.
20. Dutcher JP. Recent developments in the treatment of renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2013 Dec;5(6):338-353.
21. Erdem S, Amasyali AS, Aytac O, Onem K, Issever H, Sanli O. Increased preoperative levels of plasma fibrinogen and D dimer in patients with renal cell carcinoma is associated with poor survival and adverse tumor characteristics. *Urol Oncol* 2014 Oct;32(7):1031-1040.
22. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-1403.

23. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1071-6.
24. Frank I, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2395-2400.
25. Galfano A, Novara G, Iafrate M, Cavalleri S, Martignoni G, Gardiman M, et al. Mathematical models for prognostic prediction in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2008;80(2):113-123.
26. Gontero P, Sun M, Antonelli A, Bertini R, Carini M, Carmignani G, et al. External validation of the preoperative Karakiewicz nomogram in a large multicentre series of patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013 Oct;31(5):1285-1290.
27. Gonzalez HC, Lamerato L, Rogers CG, Gordon SC. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2015 Jun;60(6):1820-1824.
28. Gu L, Ma X, Wang L, Li H, Chen L, Li X, et al. Prognostic value of a systemic inflammatory response index in metastatic renal cell carcinoma and construction of a predictive model. *Oncotarget* 2016. doi: 10.18632/oncotarget.10626.
29. Gulati M, King KG, Gill IS, Pham V, Grant E, Duddalwar VA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review. *Abdom Imaging* 2015 Aug;40(6):1982-1996.
30. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016 May 14;387(10032):2008-2016.
31. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014 Jan;21(1):81-90.
32. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol* 2007 May;177(5):1703-1708.
33. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991 Jan;145(1):20-3.

34. Heidenreich A, Ravery V, European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 Nov;22(5):307-315.
35. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013 Feb;14(2):141-148.
36. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, 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 Dec 1;27(34):5794-5799.
37. Hilgers R-, Bauer P, Scheiber V. Einführung in die Medizinische Statistik. 2. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
38. Hirayama Y, Gi M, Yamano S, Tachibana H, Okuno T, Tamada S, et al. Anti-PD-L1 treatment enhances antitumor effect of everolimus in a mouse model of renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2016. doi: 10.1111/cas.13099.
39. Hobbs DJ, Zhou M, Campbell SC, Aydin H, Weight CJ, Lane BR. The impact of location and number of cores on the diagnostic accuracy of renal mass biopsy: an ex vivo study. *World J Urol* 2013 Oct;31(5):1159-1164.
40. Hofmann JN, Corley DA, Zhao WK, Colt JS, Shuch B, Chow WH, et al. Chronic kidney disease and risk of renal cell carcinoma: differences by race. *Epidemiology* 2015 Jan;26(1):59-67.
41. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005 Mar 10;114(1):101-108.
42. Hupertan V, Roupert M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, et al. Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer* 2006 Dec 1;107(11):2604-2608.
43. Hutterer GC, Krieger D, Mrcic E, Pohlmann K, Bezan A, Stojakovic T, et al. Preoperative Leucocytosis, Thrombocytosis and Anemia as Potential Prognostic Factors in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2015 Jun;35(6):3463-3469.
44. Hutterer GC, Stoeckigt C, Stojakovic T, Jesche J, Eberhard K, Pummer K, et al. Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor

- prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014 Oct;32(7):1041-1048.
45. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):287-295.
 46. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Jul;166(1):63-67.
 47. Kim HL, Belldgrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-1746.
 48. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Belldgrun AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol* 2014 Jun;32(3):597-605.
 49. Klatte T, Remzi M, Zigeuner RE, Mannweiler S, Said JW, Kabbinavar FF, et al. Development and external validation of a nomogram predicting disease specific survival after nephrectomy for papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2010 Jul;184(1):53-58.
 50. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009 Jul;9(7):975-987.
 51. Kriegmair MC, Mandel P, Moses A, Lenk J, Rothamel M, Budjan J, et al. Defining Renal Masses: Comprehensive Comparison of RENAL, PADUA, NePhRO, and C-Index Score. *Clin Genitourin Cancer* 2016. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.029.
 52. Kwon WA, Cho IC, Yu A, Nam BH, Joung JY, Seo HK, et al. Validation of the MSKCC and Heng risk criteria models for predicting survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Surg Oncol* 2013 Dec;20(13):4397-4404.
 53. Lanchon C, Fiard G, Long JA. Management of cystic renal masses: Review of the literature. *Prog Urol* 2015 Oct;25(12):675-682.
 54. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000 Dec;75(12):1236-1242.

55. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-140.
56. Lee H, Lee SE, Byun SS, Kim HH, Kwak C, Hong SK. Preoperative Plasma Fibrinogen Level as a Significant Prognostic Factor in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma After Surgical Treatment. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jan;95(4):e2626.
57. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Apr 1;97(7):1663-1671.
58. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Dec 15;98(12):2566-2575.
59. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, DKG, DKH, DGU). S3- Leitlinie Nierenzellkarzinom Langversion 1.0 2015; Available at: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>. Accessed 01.11., 2016.
60. Letang N, Cabaniols L, Pouessel D, Robert M, Iborra F, Culine S, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Bull Cancer* 2009 Apr;96(4):475-484.
61. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008 Apr;101(8):949-958.
62. Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. *Clin Epidemiol.* 2009 Aug;1:33-43.
63. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015 May;67(5):913-924.
64. Low G, Huang G, Fu W, Moloo Z, Girgis S. Review of renal cell carcinoma and its common subtypes in radiology. *World J Radiol* 2016 May 28;8(5):484-500.
65. Lucca I, de Martino M, Hofbauer SL, Zamani N, Shariat SF, Klatte T. Comparison of the prognostic value of pretreatment measurements of systemic inflammatory response in patients undergoing curative resection of clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol* 2015 Dec;33(12):2045-2052.

66. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol* 2013 Nov;190(5):1657-1661.
67. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Negrier S, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res* 2011 Aug 15;17(16):5443-5450.
68. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006 Oct;33(5):527-533.
69. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Feb 1;23(4):832-841.
70. Mennitto A, Grassi P, Ratta R, Verzoni E, Prisciandaro M, Procopio G. Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Urol* 2016 Oct;8(5):319-326.
71. Moch H. The WHO/ISUP grading system for renal carcinoma. *Pathologe* 2016 Jul;37(4):355-360.
72. Moreira DM, Gershman B, Lohse CM, Boorjian SA, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Paraneoplastic syndromes are associated with adverse prognosis among patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy. *World J Urol* 2016. doi: 10.1007/s00345-016-1793-7.
73. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015 Nov 5;373(19):1803-1813.
74. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2530-2540.
75. Moyad MA. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Semin Urol Oncol* 2001 Nov;19(4):280-293.
76. Obata J, Tanaka N, Mizuno R, Kanao K, Mikami S, Matsumoto K, et al. Plasma fibrinogen level: an independent prognostic factor for disease-free survival and cancer-specific survival in patients with localised renal cell carcinoma. *BJU Int* 2016 Oct;118(4):598-603.

77. Oh TH, Lee YH, Seo IY. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound for small renal masses. *Korean J Urol* 2014 Sep;55(9):587-592.
78. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010 Sep;184(3):873-878.
79. Orth SR. Cigarette smoking: an important renal risk factor - far beyond carcinogenesis. *Tob Induc Dis* 2002 Jun 15;1(2):137-155.
80. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic Syndromes in Urologic Malignancy: The Many Faces of Renal Cell Carcinoma. *Rev Urol* 2002 Fall;4(4):163-170.
81. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood* 2007 Jul 1;110(1):133-141.
82. Parker WP, Cheville JC, Frank I, Zaid HB, Lohse CM, Boorjian SA, et al. Application of the Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Contemporary Patients. *Eur Urol* 2016 Jun 7.
83. Pastore AL, Palleschi G, Silvestri L, Moschese D, Ricci S, Petrozza V, et al. Serum and Urine Biomarkers for Human Renal Cell Carcinoma. *Dis Markers* 2015 Apr.
84. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004 Aug 15;22(16):3316-3322.
85. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20;23(12):2763-2771.
86. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5.
87. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries Bethesda (MD); 2002.
88. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Kidney Cancer (Renal Cell Cancer) (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries Bethesda (MD); 2002.

89. Perisanidis C, Psyrris A, Cohen EE, Engelmann J, Heinze G, Perisanidis B, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2015 Dec;41(10):960-970.
90. Pichler M. Trends of stage, grade, histology and tumour necrosis in renal cell carcinoma in a European centre surgical series from 1984 to 2010. *J Clin Pathol* 2012 Aug;65(8):721-724.
91. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Groselj-Strele A, Kampel-Kettner K, et al. Prognostic value of the Leibovich prognosis score supplemented by vascular invasion for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2012 Mar;187(3):834-839.
92. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Groselj-Strele A. Comparison of the 2002 and 2010 TNM classification systems regarding outcome prediction in clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Histopathology* 2013 Jan;62(2):237-246.
93. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Pummer K, et al. Renal cell carcinoma stage migration in a single European centre over 25 years: effects on 5- and 10-year metastasis-free survival. *Int Urol Nephrol* 2012 Aug;44(4):997-1004.
94. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013 Mar 5;108(4):901-907.
95. Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, Mannweiler S, Pummer K, Zigeuner R. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013 Sep 3;109(5):1123-1129.
96. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006 Feb 1;118(3):728-738.
97. Porta C, Riboldi E, Sica A. Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer. *Cancer Lett* 2011 Jun 28;305(2):250-262.
98. Rampersaud EN, Klatt T, Bass G, Patard JJ, Bensaleh K, Bohm M, et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent

- prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014 Jan;32(1):30.e9-30.13.
- 99.** Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1611406
- 100.** Rendon RA, Kapoor A, Breau R, Leveridge M, Feifer A, Black PC, et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. *Can Urol Assoc J* 2014 May-Jun;8(5-6):E398-412.
- 101.** Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014 Mar;31(1):3-8.
- 102.** Sahni A, Simpson-Haidaris PJ, Sahni SK, Vaday GG, Francis CW. Fibrinogen synthesized by cancer cells augments the proliferative effect of fibroblast growth factor-2 (FGF-2). *J Thromb Haemost* 2008 Jan;6(1):176-183.
- 103.** Sahni VA, Silverman SG. Biopsy of renal masses: when and why. *Cancer Imaging* 2009 Jul 6;9:44-55.
- 104.** Sasaki T, Onishi T. Pretherapeutic Plasma Fibrinogen Level is an Independent Survival Predictor in Renal Cell Carcinoma. *Oncol Res Treat* 2015;38(7-8):374-378.
- 105.** Schips L. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology* 2003 Dec;62(6):1024-1028.
- 106.** Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, Middleton L, Peterson J, Merino MJ, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol* 2014 Feb 10;32(5):431-437.
- 107.** Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt B):E737-43.
- 108.** Smith ZL, Pietzak EJ, Meise CK, Arsdalen KV, Wein AJ, Malkowicz SB, et al. Simplification of the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Can J Urol* 2015 Dec;22(6):8069-8073.
- 109.** Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan;173(1):48-51.

110. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-1145.
111. Staton CA, Brown NJ, Lewis CE. The role of fibrinogen and related fragments in tumour angiogenesis and metastasis. *Expert Opin Biol Ther* 2003 Oct;3(7):1105-1120.
112. Steffens J, Bock R, Braedel HU, Isenberg E, Buhrle CP, Ziegler M. Renin-producing renal cell carcinomas--clinical and experimental investigations on a special form of renal hypertension. *Urol Res* 1992;20(2):111-115.
113. Steinbrecher KA, Horowitz NA, Blevins EA, Barney KA, Shaw MA, Harmel-Laws E, et al. Colitis-associated cancer is dependent on the interplay between the hemostatic and inflammatory systems and supported by integrin alpha(M)beta(2) engagement of fibrinogen. *Cancer Res* 2010 Apr 1;70(7):2634-2643.
114. Suzuki K, Nishiyama T, Hara N, Akazawa K, Takahashi K. Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma: predictive accuracy in a Japanese population. *Int J Urol* 2011 Mar;18(3):194-199.
115. Tan MH, Li H, Choong CV, Chia KS, Toh CK, Tang T, et al. The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 Dec 1;117(23):5314-5324.
116. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010 Jan;31(1):100-110.
117. Untersteiner H. *Statistik - Datenauswertung mit Excel und SPSS*. 2. Auflage ed. Wien: UTB; 2007.
118. Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. The current role of percutaneous needle biopsies of renal tumours. *Arch Ital Urol Androl* 2009 Jun;81(2):107-112.
119. Wang Q, Qian B, Li Q, Ni Z, Li Y, Wang X. Application of modified R.E.N.A.L. nephrometry score system in evaluating the retroperitoneal partial nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2015 Apr 15;8(4):6482-6488.
120. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 Feb 15;167(4):438-446.
121. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 3. Auflage ed. Mannheim: Springer Verlag; 2005.

122. Wu B, Peng WJ, Gu YJ, Yang TX, Jiang ZX, Zhang HL, et al. MR imaging features of different renal cell carcinoma subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008 Nov;30(11):825-830.
123. Xing J, Chen M, Wood CG, Lin J, Spitz MR, Ma J, et al. Mitochondrial DNA content: its genetic heritability and association with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug 6;100(15):1104-1112.
124. Yu SS, Quinn DI, Dorff TB. Clinical use of cabozantinib in the treatment of advanced kidney cancer: efficacy, safety, and patient selection. *Onco Targets Ther* 2016 Sep 23;9:5825-5837. doi: 10.2147/OTT.S97397.
125. Zhang L, Li XS, Zhou LQ. Renal Tumor Biopsy Technique. *Chin Med J (Engl)* 2016 20th May;129(10):1236-1240.
126. Zheng S, Shen J, Jiao Y, Liu Y, Zhang C, Wei M, et al. Platelets and fibrinogen facilitate each other in protecting tumor cells from natural killer cytotoxicity. *Cancer Sci* 2009 May;100(5):859-865.
127. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):102-109.
128. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001 Mar 15;19(6):1649-1657.
129. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Dec 1;20(23):4559-4566.
130. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015 Mar;67(3):519-530.

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Gesamtüberleben ($p < 0,01$)	45
Abbildung 2:	metastasenfreies Überleben ($p < 0,01$)	46
Abbildung 3:	krebsspezifisches Überleben ($p < 0,01$)	47
Tabelle 1:	Die Bosniak- Klassifikation von Nierenzysten	8
Tabelle 2:	TNM Klassifikation	14
Tabelle 3:	TNM Stadieneinteilung der UICC	15
Tabelle 4:	Allgemeine Gradingstadien	16
Tabelle 5:	Gradingstadien nach Fuhrman	16
Tabelle 6:	Gradingstadien nach der ISUP	17
Tabelle 7:	Übersicht über Yaycioglu- und Cindolomodell	19
Tabelle 8:	allgemeines UISS Model	20
Tabelle 9:	UISS- Model für Patienten mit nicht- metastasiertem Nierenzellkarzinom	20
Tabelle 10:	UISS- Model für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom	20
Tabelle 11:	Punktezuordnung im SSIGN Score	21
Tabelle 12:	Prognosezahlen im SSIGN Score	22
Tabelle 13:	Leibovich/ Blute Score mit metastasenfreier Überlebenszeitrate nach Nephrektomie	23
Tabelle 14:	Leibovich/ Han Score mit Überlebensrate nach Nephrektomie und IL2 Immuntherapie	24
Tabelle 15:	Risikofaktoren im MSKCC Modell	25
Tabelle 16:	Risikogruppen und ihre Prognose im MSKCC Modell	25
Tabelle 17:	Risikofaktoren im Heng Modell	26
Tabelle 18:	Risikogruppen und ihre Prognose im Heng Modell	26
Tabelle 19:	Risikogruppen und ihre Prognose im IKCWG Modell	27
Tabelle 20:	Übersicht der häufigsten Nebenwirkungen der Targeted Therapy	32
Tabelle 21:	Definition der Risikogruppen in der Nachsorge nach Lokaloperation gemäß der deutschen S3 Leitlinien	36

Tabelle 22:	Empfehlung der deutschen S3 Leitlinien zum Nachsorgeschema bei niedrigem Rezidivrisiko	37
Tabelle 23:	Empfehlung der deutschen S3 Leitlinien zum Nachsorgeschema bei mittlerem Rezidivrisiko	37
Tabelle 24:	Empfehlung der deutschen S3 Leitlinien zum Nachsorgeschema bei hohem Rezidivrisiko	37
Tabelle 25:	Übersicht klinisch- pathologischer Parameter bei Patienten mit nicht metastasierten Nierenzellkarzinom	43
Tabelle 26:	univariate und multivariate Analyse klinischer Parameter für die Prognosestellung des Gesamtüberlebens (n= 994)	47
Tabelle 27:	univariate und multivariate Analyse klinischer Parameter für die Prognosestellung des metastasenfreien Überlebens (n= 994)	48
Tabelle 28:	univariate und multivariate Analyse klinischer Parameter für die Prognosestellung des krebsspezifischen Überlebens (n= 994)	49
Tabelle 29:	Übersicht über bisher veröffentlichte Studien zum präoperativen Fibrinogenwert als Prognosefaktor (Pubmed)	52

10. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area Under The Curve
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
C- Index	Concordance Index
CI	Konfidenzintervall
CRP	C- Reaktives Protein
CT	Computertomographie
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FGF	Fibroblast Growth Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IKCWG	International Kidney Cancer Working Group
IL	Interleukin
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDH	LaktatDeHydrogenase
MRT	MagnetResonanzTomographie
MSKCC Score	Memorial- Sloan- Kettering- Cancer- Center Score
mtDNA	mitochondriale DesoxyriboNucleicAcid
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
NePhRO Score	Nearness (to collecting system)- Physical (location of tumor)- Radius (of tumor)- Organization (of tumor) Score
PD- 1 Rezeptor	Programmed Death Rezeptor 1
PY	Pack Year
RENAL Score	Radius- Exophytic/ Endophytic properties- Nearness of tumour to collecting system or sinus- Anterior/ posterior- Location relative to polar lines Score
ROC Analyse	Receiver Operating Characteristic Analyse

SSIGN Score	Stage- Size- Grade- Necrosis Score
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
UCLA	University of California- Los Angeles
UICC	Union International Contre le Cancer
UISS	UCLA Integrated Staging System
US	United States of America
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor