

Diplomarbeit

**Evaluierung des möglichen prognostischen Wertes der
präoperativ erhobenen Laborparameter derived
neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR) in Kombination mit
C-reaktivem Protein (CRP) in einer PatientInnen-
Kohorte mit klarzelligem Nierenzellkarzinom**

eingereicht von

Theresa Luef

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter Anleitung von

Assoz.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Georg C. Hutterer

Ass.Dr.med.univ. Maximilian Seles

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 08.08.2017

Theresa Luef eh

Danksagung

In erster Linie gilt mein aufrichtiger Dank Herrn Assoz.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Georg C. Hutterer. Durch seine ausgezeichnete Betreuung und seine hilfreichen Anregungen machte er die Erstellung dieser Arbeit möglich. Er stand mir stets mit Rat und Tat geduldig zur Seite. Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Zweitbetreuer Ass.Dr.med.univ. Maximilian Seles.

Meinen Geschwistern und Freunden bin ich besonders für den emotionalen Rückhalt und die aufmunternden Worte dankbar.

Abschließend möchte ich noch meinen Eltern Franz und Gertraud Luef danken. Ohne ihre liebevolle Unterstützung, in jeglicher Form, wäre ein Abschluss dieses Studiums für mich nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung

Hintergrund

Der individuellen Immunantwort auf systemische Entzündungen wird bezüglich Pathogenese und Progression in der humanen Karzinogenese zunehmend höhere Bedeutung zugesprochen. Die ‚derived neutrophil-lymphocyte ratio‘ (dNLR) repräsentiert einen kombinierten Index, berechenbar aus der Anzahl Neutrophiler Granulozyten und der Gesamtleukozytenzahl im peripheren Blut. Dieser Parameter wurde als vereinfachtes Surrogat für die klassische ‚neutrophil-lymphocyte ratio‘ (NLR) vorgeschlagen, welche u.a. als Marker für subklinische Entzündungen verwendet wird. Die dNLR wurde zudem als potentieller prognostischer Faktor bei verschiedenen Karzinomarten beschrieben. In dieser retrospektiven Studie wurde eine mögliche prognostische Signifikanz der präoperativ erhobenen dNLR unter zusätzlicher Berücksichtigung des C-reaktiven-Proteins (CRP), welches einen gut etablierter Marker für systemische Entzündungen darstellt, in einer großen europäischen PatientInnenkohorte mit klarzelligem Nierenzellkarzinom untersucht.

Methoden

Klinisch-pathologische Daten von 587 konsekutiven PatientInnen mit nicht-metastasiertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden retrospektiv analysiert. Alle PatientInnen unterliefen im Zeitraum von Jänner 2000 bis Dezember 2010 eine kurative, radikale oder partielle Nephrektomie an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz. Sämtliche Laborparameter wurden innerhalb einer Woche vor der operativen Intervention erhoben. Die Kohorte wurde anhand eines dNLR-cut-off Wertes von 2,25 gemäß Receiver-Operating Curve (ROC)-Analyse kategorisiert. Studienendpunkte der vorliegenden Analyse waren Gesamtüberleben (OS), Krebspezifisches Überleben (CSS) und Metastasenfreies Überleben (MFS), welche mittels Kaplan-Meier Methode erfasst wurden. Mögliche Assoziationen zwischen den Parametern NLR, dNLR und CRP wurden mit Hilfe des Spearman’s Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt. Abschließend wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um einen möglichen unabhängigen prognostischen Wert von dNLR und CRP zu evaluieren.

Ergebnisse

Die signifikante Korrelation zwischen der präoperativen NLR und dNLR war stark ($\rho=0,84$), während sich die Korrelation zwischen dNLR und CRP als schwach herausstellte ($\rho=0,18$). In multivariater Analyse konnte der präoperative dNLR kein unabhängiger prognostischer Wert bezüglich der Endpunkte OS ($p=0,337$), CSS ($p=0,104$) und MFS ($p=0,1$) zugesprochen werden. Der präoperative CRP-Wert konnte hingegen bezüglich OS ($<10,0$ vs. $\geq 10,0$, HR=1,96, 95%KI=1,16-3,33, $p=0,012$), CSS (HR=2,43, 95%KI=1,05-5,64, $p=0,038$) und MFS (HR=2,66, 95%KI=1,35-5,27, $p=0,005$) als unabhängiger Prognosefaktor erkannt werden.

Schlussfolgerung

Der präoperative dNLR wurde in dieser retrospektiven Studie keine unabhängige prognostische Signifikanz nachgewiesen, wohingegen ein erhöhter präoperativer CRP-Wert als prognostisch relevanter Parameter bezüglich OS, CSS und MFS bestätigt werden konnte.

Schlüsselwörter

Nierenzellkarzinom, Prognosefaktoren, dNLR, CRP, Überleben

Abstract

Background

The systemic inflammatory response is an important factor in human cancer pathogenesis and progression. The derived neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR), a combined index of pretreatment neutrophils and leukocytes, is considered as a simplified replacement for the classical neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), which counts as a marker for subclinical inflammatories. In this retrospective study, the potential prognostic value of pretreatment dNLR was investigated under consideration of C-reactive protein (CRP) in a large European cohort of patients with clear cell renal cell carcinoma (RCC).

Methods

Clinical data from 587 consecutive, non-metastatic clear cell RCC patients, operated between 2000 and 2010 at the Department of Urology at the Medical University of Graz, were evaluated retrospectively. All laboratory parameters were assessed within one week before surgery. The optimal dNLR-cut-off value of 2.25 was calculated using receiver-operating curve (ROC) analysis. The endpoints of the study were fixed as overall- (OS), cancer-specific- (CSS), as well as metastasis-free survival (MFS) and were evaluated using the Kaplan-Meier method. Correlations between NLR, dNLR and CRP were assessed with Spearman's rank correlation coefficient. The potential prognostic significance of dNLR was tested with multivariate Cox regressions models.

Results

The significant correlation between pretreatment NLR and dNLR was strong ($\rho=0.84$), whereas the correlation between pretreatment dNLR and CRP was weak ($\rho=0.18$). In multivariate analyses, dNLR failed to achieve independent predictor status regarding OS ($p=0.337$), CSS ($p=0.104$), as well as MFS ($p=0.1$). In contrast, an elevated pretreatment CRP-level achieved independent predictor status concerning OS (<10.0 vs. ≥ 10.0 , HR=1.96, 95%CI=1.16-3.33, $p=0.012$), CSS (HR=2.43, 95%CI=1.05-5.64, $p=0.038$) and MFS (HR=2.66, 95%CI=1.35-5.27, $p=0.005$).

Conclusion

In the large cohort studied, pretreatment dNLR failed to demonstrate prognostic significance and independence as a singular parameter, whereas an elevated pretreatment CRP-level was confirmed as an independent predictor of OS, CSS and MFS.

Keywords

renal cell carcinoma, CRP, dNLR, survival, prognosis

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Glossar und Abkürzungen	X
Abbildungsverzeichnis	XII
Tabellenverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Anatomische Grundlagen der Niere	1
1.2 Feinstruktur der Niere	2
1.2.1 Das Nephron – Bauelement der Niere.....	2
1.3 Epidemiologie	4
1.4 Ätiologie	9
1.4.1 Nikotinabusus	9
1.4.2 Adipositas	10
1.4.3 Hypertonie	11
1.4.4 Hereditäre Ursachen	11
1.5 Klinische Symptomatik.....	12
1.6 Diagnostik	13
1.6.1 Tumorbiopsie.....	15
1.7 Klassifikationen	16
1.7.1 Histologische Klassifikation.....	16
1.7.2 TNM-Klassifikation	17
1.7.3 Grading nach Fuhrmann	19
1.8 Prognose.....	20
1.8.1 Anatomischer Prognosefaktor	20
1.8.2 Histologischer Prognosefaktor	20
1.8.3 Klinische Prognosefaktoren.....	21
1.8.4 Prognose-Algorithmen	22
1.9 Therapie	25
1.9.1 Lokal begrenztes Nierenzellkarzinom.....	25

1.9.2	Fortgeschrittenes, metastasiertes Nierenzellkarzinom	27
1.10	Follow-up nach radikaler oder partieller Nephrektomie bzw. ablativer Therapie	30
2	Material und Methoden	32
2.1	Statistische Analyse	33
3	Resultate.....	34
4	Diskussion	42
5	Literaturverzeichnis.....	45

Glossar und Abkürzungen

NZK	Nierenzellkarzinom
dNLR	derived neutrophil-lymphocyte ratio
CRP	C-reaktives Protein
M.	Musculus
RR	relatives Risiko
BMI	Body Mass Index
VHL	von Hippel-Lindau Syndrom
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
AP	Alkalische Phosphatase
LDH	Laktatdehydrogenase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
IL-6	Interleukin-6
NLR	neutrophil-lymphocyte ratio
AZ	Allgemeinzustand
PN	partielle Nephrektomie
RN	radikale Nephrektomie
DM II	Diabetes mellitus Typ 2
HIFU	hochfokussierter Ultraschall
INF- α	Inferferon alpha
et. al.	und andere
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
mTor-Inhibitor	mammalian Target of Rapamycin-Inhibitor
US	Ultraschall
RFA	Radiofrequenzablation
Kryo	Kryotherapie
OS	Gesamtüberleben
CSS	Krebsspezifisches Überleben

MFS	Metastasenfreies Überleben
ROC-Analyse	Receiver Operating Curve-Analyse
HR	Hazard Ratio
CI	Konfidenzintervall
SD	Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der Niere im Zeitverlauf (12)	7
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (OS=overall survival)	36
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für krebsspezifisches Überleben (CSS=cancer-specific survival).....	37
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Metastasenfreies Überleben (MFS=metastasis-free survival).....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mortalitäts- und Inzidenzraten des Nierentumors in der Europäischen Union 2008 (alle Werte bezogen auf 100.000 Einwohner) (6)	5
Tabelle 2: Gewichtsklassifikation lt. WHO für Europa und USA (20).....	10
Tabelle 3: Bosniak-Klassifikation für zystische Läsionen der Niere (13, 37).....	14
Tabelle 4: TNM-Klassifikation Nierentumor (49)	18
Tabelle 5: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation (49)	18
Tabelle 6: Grading nach Fuhrman (13, 34, 37)	19
Tabelle 7: Krankheitsspezifisches Überleben bei NZK nach chirurgischer Intervention (54)	20
Tabelle 8: Leibovich-Score (69).....	24
Tabelle 9: EAU Guidelines 2015, Evidenz-basierte Empfehlungen für die systemische Therapie von PatientInnen mit metastasiertem, klarzelligen NZK (5).....	29
Tabelle 10: Vorschlag eines Follow-up-Planes herausgegeben von EAU 2015 (5)	31
Tabelle 11: Klinisch-pathologische Parameter der Studienkohorte umfassend PatientInnen mit nicht-metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom (n=587).....	35
Tabelle 12: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Parameter zur Prognose von Gesamtüberleben (OS), krebsspezifischem Überleben (CSS) und Metastasenfreiem Überleben (MFS) bei PatientInnen mit nicht-metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom (n=587).	41

1 Einleitung

Definitionsgemäß ist das Nierenzellkarzinom (NZK) ein maligner, epithelialer Tumor des Nierentubulussystems bzw. der Sammelrohre. Beim Erwachsenen stellt es den häufigsten, bösartigen Nierentumor dar. (1)

Im ersten Teil dieser Arbeit werden allgemeine Aspekte der Niere und des Nierenzellkarzinoms behandelt. Anschließend erfolgt die Evaluierung des möglichen prognostischen Wertes der Laborparameter ‚derived neutrophil-lymphocyte-ratio‘ (dNLR) in Kombination mit C-reaktivem Protein (CRP) bei PatientInnen mit klarzelligem Nierenzellkarzinom.

1.1 Anatomische Grundlagen der Niere

Die Niere ist ein paarig angelegtes Organ und befindet sich im Retroperitonealraum, genauer gesagt in der Fossa lumbalis, jeweils seitlich der Wirbelsäule. Trotz individueller Variabilität der Organgröße, erweist sich im Allgemeinfall die linke Niere als größer und schwerer als die der kontralateralen Seite. Sie liegt auch etwas höher.

Die Capsula fibrosa, eine bindegewebige, wenig dehnbare Haut, umschließt direkt das Nierenparenchym. An sie schmiegt sich die aus Bauchfett bestehende Capsula adiposa. Diese Fettschicht umschließt, im Gegensatz zur Capsula fibrosa, auch die Nebenniere der entsprechenden Seite.

Niere, Nebenniere und Capsula adiposa werden von der Fascia renalis eingefasst. Diese lässt sich in zwei Blätter unterteilen, wobei das vordere als Fascia prärenalis Toldt und das hintere, derbere Blatt als Fascia retrorenalis Gerota bezeichnet wird. Dieser Faszien sack bleibt nach medial oben und unten offen. (2)

Nachbarschaftsbeziehung unterhält die Facies posterior beider Nieren mit dem Musculus (M.) psoas major, M. quadratus lumborum und M. transversus abdominis. Außerdem grenzt der obere Pol der Nieren an die Pars lumbalis des Diaphragmas und erhält unter Vermittlung des Zwerchfells eine enge Beziehung zur Pleurahöhle.

In ventraler Ausrichtung ergeben sich Seitenunterschiede in Bezug auf benachbarte Organe. Auf der rechten Seite grenzt die Niere an das Duodenum, Glandula adrenalis, Kolon und

Hepar. Links ergeben sich Beziehungen zu Glandula adrenalis, Pankreas, Colon, Gaster und Splen. (2)

Die Nierenpforte, auch Nierenhilus genannt, ist der Wirbelsäule zugewandt. An dieser Stelle treten Gefäße (Arteria und Vena renalis), Nerven, Lymphgefäße und der Ureter in die Niere ein oder aus. Verfolgt man deren Verlauf, erweitert sich der Hilus in die Nierenbucht (Sinus renalis). Dieser Hohlraum beherbergt die Äste der Nierengefäße, Nerven und das Nierenbeckenkelchsystem sowie Fettgewebe. (2)

1.2 Feinstruktur der Niere

Im Groben lässt sich die Niere in Mark und Rinde einteilen. Das Nierenmark besteht aus 7-14 zweireihig angeordnete Markpyramiden. Ihre Spitzen (Papillen) ragen in das Nierenbeckenkelchsystem.

Die Nierenrinde bezeichnet eine etwa 5-7mm dicke Gewebsschicht, die an der Basis der Markpyramiden lokalisiert ist und auch die einzelnen Pyramiden voneinander trennt. Diese Fortsätze, von der Rinde ins Mark ragend, werden als Columnae renales oder Bertini-Säulen bezeichnet. (2, 3)

1.2.1 Das Nephron – Bauelement der Niere

Nephrene sind in millionenfacher Anzahl in der Niere vorhanden. Sie setzen sich aus dem Nierenkörperchen und dem Tubulus renalis zusammen, der schließlich in das Sammelrohr mündet. (3, 4)

Das Nierenkörperchen wird vom Glomerulus gebildet. Der Glomerulus entspricht einem Gefäßknäuel umschlossen von der Bowman-Kapsel. Zum Glomerulus hin zieht ein kleines Gefäß, genannt Vas afferens. Aus dem Knäuel hinaus führt das Vas efferens.

Die Aufgabe der Nierenkörperchen ist die Filtration des Primärharns aus dem Blutplasma. Wie schon erwähnt, schließt sich an sie das Tubulussystem an, welches sich mehrere Abschnitte unterteilen lässt. Die einzelnen Abschnitte präsentieren sich teilweise gestreckt, teils gewunden und verlaufen schlingenförmig in Rinde und Mark. Es folgt eine Aufzählung der Teile des Tubulussystems:

Tubulus proximalis

- Pars convoluta (Rinde)
- Pars recta (Mark)

Tubulus intermedius

- Pars descendens
- Pars ascendens

Tubulus distalis

- Pars recta (Mark)
- Pars convoluta (Rinde)

Der Verbindungstubulus stellt letztendlich die Brücke vom Tubulus distalis zum Sammelrohr dar. Diese vereinigen sich im Mark wiederum zu größeren Sammelrohren und münden als Ductus papillares in die Nierenkelche. (3, 4)

1.3 Epidemiologie

Tumore des Nierenparenchyms erweisen sich zum Großteil als maligne und präsentieren sich in 90% der Fälle als Nierenzellkarzinom. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Hinter Blasen- und Prostatatumor rangiert das NZK an dritter Stelle der häufigsten urologischen Tumorerkrankungen, hat jedoch insgesamt die höhere Mortalität. (5–7)

Über die letzten Jahrzehnte konnte ein leichter Anstieg der Neuerkrankungen beobachtet werden. Als möglicher Grund wird eine genauere Detektierbarkeit von NZK durch den immer weiter verbreiteten Einsatz von radiologischen Bildgebungsverfahren zur Abklärung von diffusen Bauchbeschwerden vermutet. (8, 9)

Die Inzidenz unterliegt starken geographischen Schwankungen. Industrieländer weisen eine deutlich höhere Rate an Neuerkrankungen als Entwicklungsländer auf. (5–7)

Rezente Statistikdaten der USA zeigen Inzidenzveränderungen bezüglich Nierenzellkarzinom (NZK) sowie Urothelkarzinom des Nierenbeckens im Zeitraum der letzten zehn Jahre. 2007 befand sich diese Tumorart beim männlichen Geschlecht noch auf dem 7. Rang der häufigsten Krebserkrankungen. 2017 konnte ein Anstieg auf den 6. Rang erkannt werden. Bei Frauen hingegen wurde ein Abfall vom 9. (2007) auf den 10. Rang registriert. (10)

In Bezug auf Europa wurden im Jahr 2008 insgesamt bei 88 400 Personen die Neudiagnose Nierenkarzinom gestellt. Auch innerhalb von Europa erkrankten Männer häufiger an dieser Tumorentität als Frauen. Numerisch ausgedrückt sind das 55.600 Männer zu 32.400 Frauen. (11) Dies entspricht einem Verhältnis von 1,7:1.

EU-Staat	Inzidenz		Mortalität		EU-Staat	Inzidenz		Mortalität	
	♂	♀	♂	♀		♂	♀	♂	♀
Tschechien	33.6	15.0	12.6	5.3	Finnland	13.8	8.3	6.1	2.8
Litauen	24.8	11.0	11.9	4.3	Italien	15.2	6.1	5.0	2.0
Estland	24.2	9.5	12.3	1.9	Norwegen	15.3	7.5	6.0	2.8
Lettland	26.1	13.2	12.4	4.3	Griechenland	10.0	4.3	4.4	1.9
Island	21.6	10.4	10.2	4.4	Dänemark	13.0	6.9	6.3	3.2
Polen	15.5	1.1	8.7	3.4	Großbritannien	13.1	6.2	6.4	3.1
Frankreich	15.9	5.7	6.3	2.5	Niederlande	13.3	7.0	8.9	4.2
Ungarn	17.2	6.5	8.4	3.4	Zypern	6.9	2.6	2.5	1.0
Österreich	18.0	9.1	6.3	3.1	Malta	8.4	2.2	7.9	3.2
Irland	13.4	9.1	5.3	3.2	Schweden	10.8	6.6	6.2	3.6
Belgien	16.2	8.3	4.9	2.8	Bulgarien	12.4	6.2	4.1	1.2
Deutschland	21.7	10.2	7.6	3.1	Spanien	12.3	4.4	4.6	1.7
Slowakei	20.6	10.5	10.4	4.3	Schweiz	13.6	5.6	5.2	2.1
Slowenien	18.2	6.4	7.3	3.2	Portugal	7.2	3.4	3.5	1.2
Luxemburg	9.6	9.7	3.9	3.0	Rumänien	8.1	4.2	4.4	1.8
Europäische Union	15.8	7.1	6.5	2.7					

Tabelle 1: Mortalitäts- und Inzidenzraten des Nierentumors in der Europäischen Union 2008 (alle Werte bezogen auf 100.000 Einwohner) (6)

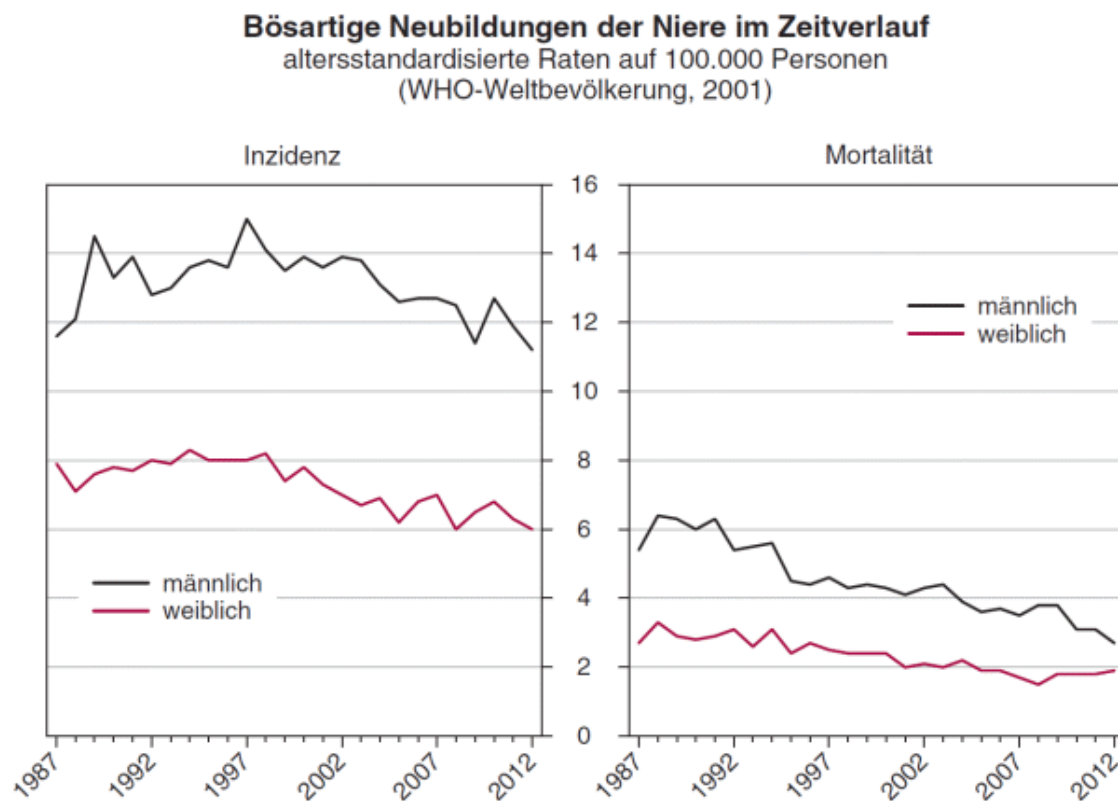
Im Jahre 2008 beträgt die errechnete Inzidenzrate für die Europäische Union 15.8 für das männliche Geschlecht und 7.1 für Frauen (alle Werte bezogen auf 100.000 Einwohner). Die höchsten Raten an Neuerkrankungen wurden in der Tschechischen Republik, dem Baltikum und Island registriert. Im Gegensatz dazu ergaben sich die niedrigsten Inzidenzraten in Portugal und Rumänien. Klar zu erkennen ist auch der Unterschied zwischen den Geschlechtern. Männer haben, außer in Luxemburg, wo die Rate zwischen Mann und Frau nahezu ausgeglichen ist, eine höhere Inzidenz als Frauen. (6)

Trotz einer beobachteten globalen Zunahme der Nierentumorerkrankungen konnte in einigen Ländern rückläufige Zahlen beobachtet werden. Besonders zu erwähnen sind an dieser Stelle Schweden und Dänemark. (12)

In Europa erlagen 39.400 Personen im Jahr 2008 ihrem Nierentumorleiden. (11)
Die Mortalitätsrate des Nierentumors tendierte bis in die frühen 90er Jahre zu steigen. In den nachfolgenden Jahren stabilisierte sich der Wert bzw. konnte bis heute ein rückläufiger Trend bezüglich Mortalitätsrate in einigen Ländern der europäischen Union beobachtet werden. Zu diesen Ländern zählen die Skandinavischen Länder, Frankreich, Deutschland, Niederlande und Österreich.

Obwohl die Mortalität in den osteuropäischen Staaten wie der Tschechischen Republik oder den baltischen Ländern im Vergleich zum restlichen Europa noch immer höher anzusiedeln ist, tendiert der Wert mittlerweile auch hier zu einer Stabilisierung. (12)

In Österreich wurde 2012 bei 1.233 Menschen ein Nierentumor erstdiagnostiziert. Pro 100.000 Einwohner treten, laut altersstandardisierten Auswertungen, 8 Neuerkrankungen und 2 Sterbefälle auf. Am Jahresende 2012 lebten in Österreich 8.101 Männer und 5.780 Frauen mit einer bösartigen Neubildung der Niere. (13)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 02.10.2015) und Todesursachenstatistik.
Erstellt am 14.10.2015.

Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der Niere im Zeitverlauf (13)

Diese Grafik, erstellt von der Statistik Austria, zeigt, dass auch in Österreich, entsprechend den weltweiten Ergebnissen, Männer in Bezug auf Inzidenz im Gegensatz zu Frauen höhere Werte aufweisen. Etwa 60% der Neudiagnosen- und Sterbefälle entfielen im Jahresdurchschnitt 2010-2012 auf Männer. Ebenfalls kongruent zum europäischen Trend ist außerdem die geschlechterunabhängige Rückläufigkeit von Mortalität. Die Mortalitätsrate bei Männern sank um 37%, beim weiblichen Geschlecht um 10%.

Bezugnehmend auf die Neuerkrankungsrate konnte in Österreich eine Rückläufigkeit der Zahlen bemerkt werden (Männer: -19%, Frauen: -14%).

Ungefähr in 60% der Fälle wurde ein maligner Nierentumor in einem frühen noch lokal begrenzten Tumorstadium entdeckt. (13)

1.4 Ätiologie

An der Entstehung von sporadischen NZK sind sogenannte Lifestyle-Faktoren wie Nikotinabusus, Adipositas und Hypertonie maßgeblich beteiligt. (5, 6, 14, 15)

1.4.1 Nikotinabusus

Basierend auf einer Metaanalyse von 24 Studien aus Nordamerika, Europa und Australien (Gebiete mit der höchsten Inzidenzrate für NZK) (6), wurde ein relatives Risiko (RR) für RaucherInnen verglichen mit lebenslangen NichtraucherInnen von 1.38 ermittelt. Die Höhe des Risikos steht in direkter Verbindung mit der Dauer des Zigarettenkonsums und der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag.

So hatten Männer mit einer durchschnittlichen Tageskonsumation von 21 oder mehr Zigaretten ein RR von 2.03. Ein Quittieren des Nikotinabusus führt zu einem Absinken des Erkrankungsrisikos. Der Unterschied im RR machte sich jedoch erst nach mindestens 10 Jahren Nikotinkarenz bemerkbar. (16)

Wie weitere Studien zeigen, haben auch PassivraucherInnen ein erhöhtes RR. (17) Ehemalige RaucherInnen bzw. aktive RaucherInnen präsentieren sich mit aggressiveren Formen von NZK. Es wurde erkannt, dass bei dieser speziellen PatientInnengruppe das Karzinom oft nicht lokal begrenzt bleibt und das Risiko für Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung steigt. Jedes Packyear, ein Hilfwert zum Abschätzen des Zigarettenkonsums, steht in Assoziation mit einem Anstieg der Mortalität um 1%. (18)

Verschiedene Mechanismen, induziert durch das Rauchen, begünstigen nachweislich die Entstehung von NZK. Zum einen kommt es zur Provokation von oxidativem Stress und zum anderen führt dieser in weiterer Folge zu Nierenschädigung. Die freien Radikale im Zigarettenrauch haben die Fähigkeit, die DNA zu verändern. Dadurch ist eine maligne Entartung von Zellen möglich. (19)

Nikotin, ein wesentlicher Bestandteil von Zigaretten, stellt einen Stimulans der pathologischen Angiogenese dar, was wiederum zur Beschleunigung des Tumorwachstums führt. (20)

1.4.2 Adipositas

Es wird von Adipositas gesprochen, wenn der Körperfettanteil 30% bei Frauen oder 20% bei Männern übersteigt. Der Body Mass Index (BMI) ist ein Hilfsinstrument, um den Fettanteil im Körper indirekt zu ermitteln. Man stellt folgende Rechnung an: Körpergewicht in Kilogramm durch Körpergröße in Metern zum Quadrat.

Die Prävalenz für Übergewicht ist vor allem in den westlichen Industrieländern zunehmend. (21)

Dieser Umstand trägt womöglich zur steigenden Inzidenz von NZK bei. (15)

Gewichtsklassifikation	BMI-Wert (in kg/m²)
Untergewicht	< 18.5
Normalgewicht	18.5 – 24.9
Übergewicht (Präadipositas)	25.5 – 29.9
Adipositas Grad I	30.0 – 34.9
Adipositas Grad II	35.0 – 39.9
Adipositas Grad III	40.0

Tabelle 2: Gewichtsklassifikation lt. WHO für Europa und USA (21)

Bei Frauen mit Übergewicht bzw. Adipositas konnte im Vergleich zu Normalgewichtigen eine statistisch signifikante Risikoerhöhung zur Ausbildung eines NZK festgestellt werden. Beim männlichen Geschlecht ist die Risikosteigerung durch Übergewicht weniger stark ausgeprägt. Die Höhe des BMI zeigt sich trotzdem von Bedeutung. (22)

Zusätzlich erkannte eine große europäische Studie mit mehr als 340.000 TeilnehmerInnen die signifikante Rolle des Fettverteilungsmusters bei der Entstehung von NZK. (22, 23)

Ein möglicher Zusammenhang könnte sich dadurch ergeben, dass Übergewicht zu erhöhten Insulin- und Insulin-like-Growth-Factor-Spiegeln führt. Ihnen konnte man eine Signifikanz in der Entwicklung und Progression von NZK nachweisen. (24)

Darüber hinaus führt Übergewicht zu einer forcierten Lipidperoxidation und dadurch zur Förderung der renalen Tumorgenese. (15, 25)

1.4.3 Hypertonie

Bluthochdruck zählt als weiterer Risikofaktor für NZK. Dieser Risikofaktor präsentiert sich unabhängig von Geschlecht, BMI, Rauchverhalten und Art der antihypertensiven Medikation. Das Risiko kann jedoch mit dauerhafter Blutdrucksenkung minimiert werden. Personen mit optimaler antihypertensiven Therapie haben kein gesteigertes Risiko zur Entwicklung von NZK. (26–28)

1.4.4 Hereditäre Ursachen

Hereditäre NZK treten mit einem ungefähren Anteil von 1-4% aller NZK seltener auf als die sporadischen Formen. (29, 30)

Renale Tumore entstehen in manchen Fällen auch im Rahmen von familiären Tumorsyndromen. Hierzu zählt das Hippel-Lindau-Syndrom (VHL). Weitere, ebenfalls autosomal dominant vererbte Erkrankungen, die möglicherweise zur Entstehung von NZK führen, sind die Tuberöse Sklerose oder auch das Hereditäre, papilläre Nierenzellkarzinom (HPRC). (29–32)

1.5 Klinische Symptomatik

Nierentumore präsentieren sich in frühen Stadien oft asymptomatisch. Dementsprechend sind 50% der Neudiagnosen Zufallsbefunde. Im Rahmen der Abklärung von diffusen abdominellen Beschwerden kommt der radiologischen Bildgebung eine immer größere Bedeutung zu und ermöglicht eine höhere Detektionsrate von NZK. (33, 34)

Schmerzlose Makrohämaturie, palpabler Tumor und Flankenschmerzen stellen die klassische Symptomtrias dar. Dies wird in diese Art jedoch nur von etwa 6-10% der Betroffenen beschrieben. Diese Symptome treten somit fakultativ auf, können aber auf ein weit fortgeschrittenes Stadium hinweisen.

Paraneoplastische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Anämie und Polyglobulie können auftreten, sind aber von sehr unspezifischer Art. Es besteht die Möglichkeit, dass sich auch Symptome auf metabolischer Ebene manifestieren. Betroffene können durch hepatische Dysfunktion ein Stauffer-Syndrom entwickeln.

Eventuelle endokrine Hinweise auf NZK sind Hyperkaliämie (ACTH), Hyperkalziämie (Parathormon) oder Hypertonie (Renin).

Eine symptomatische Varikozele, die infolge der venösen Einflusstauung im Liegen bestehen bleibt, kann auf ein NZK hindeuten.

Das NZK neigt früh hämatogen zu metastasieren. In 25-30% der Fälle wird die Diagnose aufgrund von Beschwerden der Fernmetastasen in Lunge, Leber oder Knochen gestellt (pulmonale Symptome, Schmerzen des Bewegungsapparates). (5, 21, 34–37)

1.6 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese in Kombination mit physikalischer Untersuchung sind natürlich wichtig, bei der Diagnostik des NZK dennoch oftmals nicht zielführend, da, wie bereits erwähnt, Symptome von sehr unspezifischer Art oder erst in sehr späten Stadien auftreten.

Die Ermittlung des Serumkreatinin, Hämoglobin, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), alkalischer Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH) und Serumkalzium können richtungsweisend sein. Um die Nierenfunktion zu überprüfen, kann zusätzlich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt werden. (35)

Ein Ultraschall der Niere ist schnell durchzuführen und bedeutet keine Strahlenbelastung für den/die PatientIn. Bei optimalen Schallbedingungen lassen sich NZK > 2cm sonographisch detektieren. (38)

Zur genaueren Abklärung kann die farbkodierte Dopplersonografie oder kontrastmittelunterstützte Sonografie zum Einsatz kommen. (35, 39)

Um suspekte, solide, renale Raumforderungen präziser zu charakterisieren, greift man auf radiologische Bildgebung in Form von kontrastmittelunterstützter Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zurück. Um Tumorgröße, Umgebungsinfiltration oder mögliche Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu erkennen, ist das CT Mittel der ersten Wahl. Bei krankheitsassoziierten Komplikationen, die das Gefäßsystem betreffen, wie z.B. Thrombose der Nierenvene, liefert eine MRT bessere Erkenntnisse. (35, 38)

Bei kontrastmittelunterstützten Verfahren wird jeweils vor und nach der Kontrastmittelapplikation ein Bild aufgenommen, um ein mögliches Kontrastmittel-Enhancement genau evaluieren zu können. Ein Unterschied im Enhancement zwischen den beiden Aufnahmen erhärtet den Verdacht auf Malignität und bedarf weiterer Abklärung. (40, 41)

Mit Hilfe von CT und MRT ist es möglich, in vielen Fällen äußerst akkurat ein NZK zu diagnostizieren, dennoch gestaltet sich die Differenzierung, ob maligne renale Neoplasie oder Onkozytom bzw. Angiomyolipom mit geringem Fettanteil als schwierig. (5, 42, 43)

Durch Kombination von Sonographie und CT-Untersuchungen ist es in nahezu 100% der Fälle möglich, eine sichere Diagnose, NZK oder Nierenzyste, zu stellen. Zystische Läsionen teilt man gemäß der Bosniak-Klassifikation aus dem Jahre 1986 ein. (14, 35, 38)

Bosniak-Kategorie	Beschreibung der Kategorie
I	unkomplizierte, einfache Zyste
II	<p>Minimal komplizierte Zyste</p> <ul style="list-style-type: none"> • dünne Septen • zarte Verkalkung • Infektanamnese (fakultativ) • kein Dichteanstieg nach KM-Applikation • < 3cm Durchmesser <p>Vorgehen: regelmäßige Kontrolle der Zyste</p>
III	<p>Komplizierte, suspekta Zyste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unregelmäßige, starke Verkalkung • Dicke Septierung und Wände • Multizystische Erscheinung <p>Vorgehen: Resektion empfohlen</p>
IV	<p>Karzinomverdächtige Zyste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unscharfe Randbegrenzung • Anteile mit Kontrastmittel-Enhancement <p>Vorgehen: Resektion</p>

Tabelle 3: Bosniak-Klassifikation für zystische Läsionen der Niere (14, 38)

1.6.1 Tumorbiopsie

Durch radiologische Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) ist es möglich, sehr präzise die Diagnose NZK zu stellen. Deshalb wird die perkutane Nierenbiopsie nicht mehr routinemäßig zur Diagnosesicherung eingesetzt. Vor Durchführung einer Tumorbiopsie sollte die Sinnhaftigkeit und der Nutzen dieses hochinvasiven Verfahrens genau evaluiert werden.

Dennoch gibt es Indikationen zur Durchführung einer renalen Biopsie:

- Indikation zur präoperativen Bestimmung des histologischen Subtyps
- Ermöglichung einer gezielten, pharmakologischen Therapie (Targeted Therapy) durch die Kenntnis der Histologie des Tumors
- Hilfestellung bei der Beantwortung der Frage, ob Active Surveillance bei betagten oder multimorbiden PatientInnen sinnvoll wäre
- Informationsgewinn bei unklaren, radiologischen Befunden, um nicht indizierte Nephrektomien zu vermeiden (44–47)

1.7 Klassifikationen

1.7.1 Histologische Klassifikation

Die 2004 WHO-Klassifikation beschreibt ein breites Spektrum an histologischen Tumorentitäten. Es folgt eine Auflistung der häufigsten malignen Arten. (5, 6, 14, 48, 48, 48, 48, 49)

- Klarzelliges Nierenzellkarzinom (70-80%)
 - Subtyp: multilokuläres-zystisches NZK
- Papilläres Nierenzellkarzinom (10-15%)
 - Subtyp I: basophiler Typ
 - Subtyp II: eosinophiler Typ
 - Subtyp III: onkozytisches NZK
- Chromophobes NZK (etwa 5%)
- Sammelrohrkarzinom oder Ductus-Bellini-Karzinom (etwa 1%)
- Undifferenziertes NZK (Karzinom kann nicht eindeutig zu genannten Typen zugeordnet werden)

Eine sarkomatoide Differenzierung eines NZK wird nicht als eigene, histologische Entität gewertet, da diese spezielle Differenzierungsart zusätzlich bei allen Subtypen auftreten kann. Diese Komponente ist Zeichen für hohe Malignität, schnelles Tumorstadium und rapidem Metastasierungsprozess. (49)

1.7.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wird von Union internationale contre le cancer, UICC, herausgegeben.

Die 2009 UICC TNM-Klassifikation, dzt. 7.Auflage, basiert auf anatomische Ausbreitung des NZK. Diese Klassifikation findet breite Anwendung im klinischen Alltag und gilt als international anerkannter Standard zum Tumorstaging.

Das Ergebnis beeinflusst maßgeblich die Auswahl der optimalen Therapiestrategie sowie die Prognose. Neben Ausbreitung des Primärtumors (T), Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M), spielen venöse Invasion, Nierenkapselinvasion und Nebennierenbeteiligung eine entscheidende Rolle. (5, 35, 50, 51)

T – Primärtumor	
TX	Keine Aussage über Primärtumor möglich
T0	Kein Primärtumor lokalisierbar
T1	Tumor ≤ 7 cm in seiner größten Ausdehnung und auf Niere beschränkt T1a: Tumor < 4 cm T1b: Tumor > 4 cm aber ≤ 7 cm
T2	Tumor > 7 cm in seiner größten Ausdehnung und auf Niere beschränkt T2a: Tumor > 7 cm aber < 10 cm T2b: Tumor > 10 cm
T3	Tumorausbreitung in große Venen oder Tumor infiltriert perirenales Gewebe, aber noch keine Ausbreitung in ipsilaterale Nebenniere oder über Gerotafaszie hinaus detektierbar T3a: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene oder ihre segmentalen Äste oder Ausbreitung in perirenales/peripelvines Fettgewebe T3b: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava mit Ende der Infiltration noch unterhalb des Zwerchfells T3c: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava mit Ende der Infiltration über dem Zwerchfell
T4	Tumorinfiltration reicht über die Gerotafaszie (einschließlich der ipsilateralen Nebenniere)

N – Regionale Lymphknoten	
NX	Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen auffindbar
N1	Lymphknotenmetastase(n) in einem Lymphknoten auffindbar
N2	Lymphknotenmetastasen in mehr als einem Lymphknoten auffindbar

M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 4: TNM-Klassifikation Nierentumor (50)

Aus diesen Tabellen lässt sich folgende Stadieneinteilung ableiten:

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2 und T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0 oder N1	M0
	T1-T4	N2	M0
	T1-T4	N0	M1

Tabelle 5: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation (50)

1.7.3 Grading nach Fuhrmann

Zurzeit sind weltweit diverse Grading-Systeme in Verwendung, dennoch ist die Grading-Methode nach Fuhrmann die bekannteste.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Gradingstadium und krankheitsspezifischen Überleben bei PatientInnen mit NZK. Je höher das Stadium desto undifferenzierter präsentiert sich der Tumor und desto schlechter ist die Prognose. Um ein genaues Grading zu ermöglichen, werden Veränderungen des Zellkerns hinsichtlich Größe, Form und mitotischer Aktivität beurteilt. (5, 52)

Grad	Kerngröße (in μm)	Kernform	Nukleoli
I	10	rund und einheitlich	unauffällig oder nicht vorhanden
II	15	leichte Unregelmäßigkeiten	sichtbar unter starker Vergrößerung (x400)
III	20	starke Unregelmäßigkeiten	sichtbar unter geringerer Vergrößerung (x100)
IV	>20	bizar, oft multilobulär	starke Chromatinanhäufung

Tabelle 6: Grading nach Fuhrman (14, 35, 38)

1.8 Prognose

Eine möglichst genaue und individuelle Risikoabschätzung hat enormen Einfluss auf Therapie und Nachsorge von NZK-PatientInnen. Anatomische Aspekte, Histologie und klinische Faktoren sind wesentlich und beeinflussen die Prognose maßgeblich. Molekulare Faktoren, wie zum Beispiel Carboanhydrase IX (CaIX) oder Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), wurden auf ihren prognostischen Wert untersucht. Durch sie kann jedoch keine bessere Prognose getroffen werden und es wird nicht empfohlen, diese Marker im klinischen Alltag zu verwenden. (5, 35)

1.8.1 Anatomischer Prognosefaktor

Mit Hilfe der TNM-Klassifikation ist es möglich, Stadieneinteilungen zu treffen (Tabelle 4 und 5). Laut Auswertung der Amerikanischen Cancer Database von 2001-2002, ergibt sich für Stadium I ein 5-Jahres-Überleben von 81%, Stadium II 74%, Stadium III 53% und für Stadium IV 6%. (35, 53)

1.8.2 Histologischer Prognosefaktor

Des Weiteren ist der histologische Subtyp eines klarzelligen NZK im Gegensatz zu papillären oder chromophoben mit gleicher Ausbreitung und selben Differenzierungsgrad, bezogen auf Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben, als ungünstiger zu bewerten. (Tabelle 7) (54)

Krankheitsspezifisches Überleben beim NZK nach chirurgischer Intervention			
Histologischer Subtyp	5-Jahres-Überleben (%)	10-Jahres-Überleben (%)	15-Jahres-Überleben (%)
Klarzelliges NZK	71%	62%	56%
Papilläres NZK	91%	86%	85%
Chromophobes NZK	88%	86%	84%

Tabelle 7: Krankheitsspezifisches Überleben bei NZK nach chirurgischer Intervention (55)

Generell lässt sich die Aussage treffen, je höher das TNM-Stadium und der histopathologische Grad desto schlechter ist die Prognose. (55, 56)

Eine zusätzliche sarkomatoide Differenzierung steht ebenfalls für ein schlechteres Überleben und somit für mehr Aggressivität des Tumors. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine sarkomatoide Differenzierung in einem T3 oder höherem Stadium präsentiert, beträgt bis zu 90%. (57)

1.8.3 Klinische Prognosefaktoren

Es folgt die Auflistung und nähere Erläuterung von drei klinischen Prognosefaktoren.

- **C-Reaktives Protein (CRP)**

CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und wird bei unspezifischen Entzündungsreaktionen ins Blut abgegeben. Es wird in der Leber durch Stimulation von proinflammatorischen Cytokinen, wie zB IL-6 (Interleukin-6), synthetisiert.

Untersuchungen haben ergeben, dass es eine bemerkenswerte Korrelation zwischen systemischen Entzündungsreaktionen auf die Tumorproliferation und NZK-spezifischer Mortalität gibt. Es konnte bestätigt werden, dass erhöhte CRP-Werte für schlechteres Überleben sowohl bei PatientInnen mit metastasierten NZK als auch bei lokal begrenzten NZK sprechen. Demnach gilt der CRP-Wert als vielversprechender Prognosefaktor bei PatientInnen diverser Stadien des NZK. (58–60)

- **neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)**

Dieser Wert errechnet sich aus der Gesamtanzahl der Neutrophilen Granulozyten dividiert durch die Gesamtanzahl der Leukozyten. Er gilt als Marker für subklinische Entzündungen. Verschieden Studien zeigen, dass ein erhöhter NLR-Wert in Bezug auf NZK, ein unabhängiger, jedoch ungünstiger Prognosefaktor für PatientInnen unter Interferon-, Interleukin-2 und Sunitinib-Therapie darstellt. (61–63)

Es gibt dennoch Kontroversen über die tatsächliche Aussagekraft dieses errechneten Wertes. Eine Studie der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz kam zum Ergebnis, dass eine hohe NLR, bezugnehmend auf Gesamtüberleben des/der PatientIn, einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt. Dies könnte ein erhöhtes Risiko für ernste, kardiovaskuläre oder andere Komorbiditäten widerspiegeln.

Es stellt jedoch keinen unabhängigen Prognosefaktor in Bezug auf krebsspezifisches Überleben oder metastasenfreies Überleben dar. (64)

- **derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR)**

Dieser Wert ist eine Ableitung des vorher genannten Wertes. Die Berechnung erfolgt, indem die absolute Anzahl der Neutrophilen Granulozyten durch die absolute Anzahl der Leukozyten dividiert wird und man anschließend die Neutrophilen vom Zwischenergebnis subtrahiert.

Eine Studie der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz untersuchte eine PatientInnenkohorte mit Karzinomen im oberen Urogenitaltrakt und konnte nachweisen, dass ein erhöhtes dNLR vor Behandlungsbeginn für erhöhte krebsspezifische-, als auch Gesamtmortalität steht. (65)

1.8.4 Prognose-Algorithmen

Zur individuellen Prognoseeinschätzung und um eine standardisierte Bewertungsmöglichkeit zu schaffen, wurden im Laufe der Jahre Risiko-Scores entwickelt. Im Nachfolgenden werden zwei wichtige Algorithmen beschrieben (MSKCC-/Motzer-Score und Leibovich(Mayo)-Score).

- **MSKCC-Score (Motzer-Score)**

Dieser Risikoalgorithmus wurde am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) von Robert Motzer et al. für PatientInnen mit metastasiertem NZK entwickelt und eben an jenen PatientInnen, unter Immuntherapie mit Interferon- α , geprüft. Das Ergebnis dient zur Entscheidungshilfe bei der Auswahl des therapeutischen Prozedere. (66, 67)

Motzer-Kriterien:

- Karnofsky-Index <80% (reduzierter AZ)
- Niedrige Hämoglobinwerte
- LDH mehr als 1,5-fach über Normwert
- Serumkalzium (medikamentös korrigiert) erhöht (<10mg/dl, 2,4 mmol/l)
- Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Einleitung der systemischen Therapie überschreitet ein Jahr

Für jedes zutreffende Kriterium wird ein Punkt vergeben. Die Summe aller Punkte entscheidet, ob die Prognose des/der PatientIn als günstig, mittel oder schlecht eingestuft wird.

- 0 Punkte: Niedriges Risiko
- 1-2 Punkte: Mittleres Risiko
- ≥ 3 Punkte: Hohes Risiko

2005 wurde dieser Algorithmus überarbeitet (Mekhail et al.) und um zwei unabhängige Faktoren erweitert. Diese Faktoren sind einerseits das Vorhandensein und die Anzahl von Fernmetastasen und andererseits die Frage, ob eine Radiotherapie durchgeführt wurde. (68) Heute gilt diese Art der Stratifizierung als Grundlage internationaler Empfehlungen zur Therapieplanerstellung. (35)

- **Leibovich (Mayo) Prognose-Score**

Bradley C. Leibovich et al. machten sich zum Ziel ihrer Forschung, einen Algorithmus zu schaffen, der es ermöglicht, die Entstehung von Fernmetastasen bei PatientInnen mit lokalisiertem NZK nach radikaler Nephrektomie so gut wie möglich vorherzusagen. Rund 30% der Betroffenen entwickeln nach der chirurgischen Intervention Fernmetastasen. Einige der PatientInnen können auch schon bei erstmaliger Vorstellung subklinische Metastasen haben und in diesen Fällen wäre eine adjuvante Therapie von großem Nutzen. (35, 69)

Der Algorithmus sollte im klinischen Alltag leicht anzuwenden und zuverlässig sein. Durch das heterogene Verhalten der verschiedenen histologischen Tumorsubtypen (54), sahen sich Leibovich et al. gezwungen, eine Limitation zu setzen und empfehlen diesen Score nur, bezogen auf den klarzelligen Typ, zu verwenden. Statistische Signifikanz, bezogen auf Prognose, konnte in einer multivariaten Analyse für Tumorstage, regionale Lymphknotenmetastasen, Tumorgröße, nuklearer Grad und Vorhandensein von histologischen Tumornekrosen nachgewiesen werden. Die folgende Tabelle ermöglicht die individuelle Punktevergabe zur Prognoseermittlung.

Pathologisches T-Stadium		Lymphknotenbefall (N-Stadium)		Tumorgröße (in cm)		Nuklearer Grad		Histologische Tumornekrosen	
	Score		Score		Score		Score		Score
pT1a	0	pNx	0	<10	0	1	0	Ja	1
pT1b	2	pN0	0	>10	1	2	0	Nein	0
pT2	3	pN1	1			3	1		
pT3a	4	pN2	2			4	2		
pT3b	4								
pT3c	4								
pT4	4								

Tabelle 8: Leibovich-Score (70)

Insgesamt sind 11 Punkte zu erreichen. Es ergibt sich folgende Einteilung des Risikos:

0-2 Punkte: niedriges Risiko

3-5 Punkte: mittleres Risiko

≥ 6 Punkte: hohes Risiko

High-Risk-PatientInnen würden vermutlich sehr von einer adjuvanten Therapie nach der radikalen Nephrektomie profitieren. (70)

1.9 Therapie

1.9.1 Lokal begrenztes Nierenzellkarzinom

- **Partielle/ Radikale Nephrektomie**

Im Laufe der Jahre haben sich natürlich mit dem Erlangen neuer Erkenntnisse die Therapieformen des Nierentumors verändert, jedoch gilt noch immer die chirurgische Entfernung des Karzinoms als einzige Möglichkeit mit kurativem Ausgang. 1969 setzte Robson et al. den Grundstein für die Therapieform der radikalen Nephrektomie (Komplette, tumortragende Niere inklusive Gerotafaszie, ipsilaterale Nebenniere und angrenzendes Peritoneum wurden entfernt). Diese Intervention galt lange als optimale kurative Maßnahme. (35, 71)

Durch diverse Studien bestätigt, gibt es die Empfehlung, lokal begrenzte NZK, wenn möglich mit partieller Nephrektomie (PN) und nicht mit radikaler Nephrektomie (RN) zu behandeln, unabhängig vom chirurgischen Zugangsweg (transabdominal, retroperitoneal, transperitoneal, laparoskopisch). Für die organerhaltende Methode spricht ein geringeres Risiko zur Entwicklung von Niereninsuffizienzen, kardiovaskulären Erkrankungen bzw. wird das Gesamtüberleben dadurch verbessert. In allen Fällen ist der tumorfreie Resektionsrand wichtig, um einen kurativen Ansatz zu erzielen. (35)

Absolute Indikation für PN:

- Einzelniere (sei es durch anatomische Gegebenheit oder chirurgisch)
- Bilateraler Tumor
- Niereninsuffizienz
- Hereditärer Tumor (Rezidivrisiko)

Relative Indikationen für PN:

- Diverse Erkrankungen der kontralateralen Niere (zB Urolithiasis)
- DM Typ 2, Hypertonie oder andere nierenschädigende Erkrankungen

Elektive Indikation für PN:

- Tumor mit Größe von 4-7cm (T1a, T1b oder T2), kontralaterale Niere ist gesund und das Wachstum des NZK ist auf das Organ begrenzt (35)

Das krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben zeigt bei der Gegenüberstellung von PN und RN direkt vergleichbare Ergebnisse. Es gibt keine Rechtfertigung gesundes Nierenparenchym zu resezieren. (5, 72–74)

Die Mitresektion der ipsilateralen Nebenniere wird empfohlen, wenn radiologisch eindeutig eine Invasion des Tumors nachgewiesen werden kann. In allen anderen Fällen ergibt sich kein Unterschied zwischen Belassen oder Entfernung der Nebenniere im 5- oder 10-Jahres-Überleben. Lokalisation des Tumors am oberen Pol der Niere spricht nicht für eine Mitbeteiligung der Nebenniere. (35, 75)

Die radikale Lymphknotenadenektomie ist nicht empfohlen bei lokal begrenzten NZK und unauffälligen Lymphknoten (LK) und verbessert das Gesamtüberleben nicht. (76) Hingegen ist bei palpablen LK oder durch CT/MR-Bildgebung nachweisbarer Größenzunahmen der Lymphknoten eine Entfernung sinnvoll. (35, 77)

- **Active Surveillance**

Unter Active Surveillance versteht man die initial genaue Ermittlung der Tumorgöße und die darauffolgende, in regelmäßigen Abständen durchgeführte Reevaluierung der Progression mit verschiedenen Bildgebungsmethoden (Sonographie, CT, MR). Diese Art der Initialtherapie ist vor allem bei älteren NZK-PatientInnen mit multiplen Komorbiditäten sinnvoll. Bei dieser besonderen PatientInnengruppe ist die Mortalität der individuellen Komorbidität höhere als die des NZK. (5, 78, 79)

- **Ablative Therapieformen**

Zu den ablativen Therapieformen zählt der hochfokussierte Ultraschall (HIFU), der jedoch nach wie vor experimentell ist, die laparoskopisch assistierte Kryotherapie und die perkutane Radiofrequenzablation. (35)

Es wurden bereits Studien bezüglich der Anwendung und Outcome dieser Therapieformen durchgeführt. Ihre Resultate sind jedoch von sehr unterschiedlicher Art und deshalb wird keine Empfehlung ausgesprochen, diese Therapieformen der PN vorzuziehen. In Ausnahmefällen, vor allem bei älteren, multimorbiden Personen können diese Optionen aber angeboten werden. (5, 35, 80, 81)

1.9.2 Fortgeschrittenes, metastasiertes Nierenzellkarzinom

Hat der Tumor bereits gestreut, sind andere Therapiestrategien als bei lokal begrenztem NZK zu wählen. Das Überleben mit Metastasen präsentiert sich als sehr variabel und auch ein Jahrzehnt nach scheinbar kurativer Therapie könnte es zu Fernmetastasierung kommen. (35) Um noch einen kurativen Therapieansatz zu verfolgen, muss eine Resektion des Primärtumors und aller verstreuten Tochtergeschwülste erfolgen. Oft ist dieses Vorgehen wegen bestimmter Faktoren, wie Metastasengröße, sarkomatoider Differenzierung, schlechter AZ oder Knochen- bzw. Hirnmetastasen, nicht möglich. In diesen Fällen wird nur mehr palliativ behandelt. Eine systemische Therapie wird nötig bzw. kann versucht werden, die Symptome durch Knochen- oder Hirnmetastasen mit stereotaktischer Radiotherapie bzw. Radiochirurgie zu lindern. (5, 35, 82–84)

- **Chemotherapie**

Bei PatientInnen mit metastasiertem klarzelligem NZK wird die Chemotherapie als nicht wirksam angesehen. (5, 35)

- **Immuntherapie**

Die moderate Wirksamkeit von diversen Immuntherapiekonzepten mit den Substanzen Interferon- α (INF- α) und Interleukin-2 (IL-2) konnte in einer Cochrane-Metaanalyse bestätigt werden, nach der PatientInnen mit Immuntherapie in 12,4% der Fälle eine teilweise oder komplette Remission schafften und im Vergleich dazu PatientInnen ohne Immuntherapie in 2,4%.

Diese genannten Wirkstoffe lösen eine unspezifische Immunsystemaktivierung aus, wobei der genaue Mechanismus noch nicht geklärt werden konnte. (85)

Besonders mit einer intravenösen Hochdosis IL-2-Therapie konnte in einzelnen Fällen eine länger anhaltende Remission erzielt werden, die Nebenwirkungen zeigten sich entsprechend der höheren Dosis intensiver als bei einer Niedrigdosis IL-2-Therapie. Das Gesamtüberleben, verglichen bei PatientInnen dieser beiden Therapieformen, zeigt sich äquivalent.

In Bezug auf INF- α ist es gelungen, in Studien eine Reduktion der Mortalität nachzuweisen. Eine besondere Studie hat in ihrer Kohorte ausschließlich PatientInnen mit mittlerem Risiko (ermittelt nach Motzer et al. (66)) einbezogen. Der Benefit war in dieser PatientInnengruppe nicht mehr zu beweisen. Folgend ist die Anwendung von alleiniger Immuntherapie nur bei

einer selektierten PatientInnengruppe sinnvoll. Wichtige Faktoren für Wirksamkeit sind junges Alter und guter AZ. Monotherapie mit INF- α oder intravenöser Hochdosistherapie mit IL-2 wird trotzdem nicht als First-Line-Therapie bei metastasierten NZK empfohlen. (5, 35, 85–90)

- **Targettherapeutika**

Targeted Therapy stellt eine Methode dar, Krebszellen gezielt unter Nutzung ihrer biologischen oder zytologischen Besonderheiten zu bekämpfen. Zu diesen neu zugelassenen Substanzen gehören Tyrosinkinase-Inhibitoren TKI (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib), Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian target of Rapamycin) (mTor)-Inhibitoren (Temsirolimus, Everolimus) und VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab). Letzteres wird in Kombination mit INF- α verwendet. Alle aufgezählten Substanzklassen sind für unterschiedliche Indikationen bei metastasierten NZK zugelassen. Diese gezielte Therapie hat das Gesamtüberleben von PatientInnen mit Fernmetastasen in allen Risikogruppen (MSKCC-Risikoklassifikation (66) verdoppelt und lässt einen größeren Nutzen im Vergleich zur Immuntherapie erkennen.

In aktuellen, internationalen Leitlinien ist die Risikostratifizierung mit dem Motzer (MSKCC)-Score die Grundlage zur Eruiierung der passenden First-Line-Therapiestrategie. Je nach individuellem Risiko finden unterschiedliche Substanzklassen ihre Anwendung. (5, 35, 86, 91)

	klarzelliges NZK mit niedrigem, mittlerem od. hohem Risiko	klarzelliges NZK mit hohem Risiko und Metastasierung in multiplen Organen
First-Line	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Pazopanib • Bevacizumab + INF-α (nur bei günstigem oder mittlerem Risiko) 	<ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus
Second-Line	<p>nach VEGFR-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Sorafenib • Everolimus <p>nach Cytokin-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib • Axitinib • Pazopanib 	jegliche Targeted Agents
Third-Line	<p>nach VEGFR-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus <p>nach mTOR-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib 	

Tabelle 9: EAU Guidelines 2015, Evidenz-basierte Empfehlungen für die systemische Therapie von PatientInnen mit metastasiertem, klarzelligem NZK (5)

1.10 Follow-up nach radikaler oder partieller Nephrektomie bzw. ablativer Therapie

Das Follow-up nach chirurgischer Entfernung des Tumors erlaubt dem/der UrologIn folgende Punkte zu beobachten bzw. zu evaluieren:

- Postoperative Komplikationen
- Nierenfunktion (GFR, Kreatinin)
- Lokales Tumorrezidiv nach PN oder ablativer Therapie
- Tumorrezidiv in der kontralateralen Niere (nach PN)
- Fernmetastasen

Es herrscht keine Einigkeit über die Surveillance nach durchgeführter Therapie des NZK, dennoch ist sie wichtig, um mehr Information über den individuellen Verlauf zu bekommen. Durch postoperative Beobachtung können lokale Rezidive oder Metastasen in einem frühen Stadium erkannt werden. Dies ist vor allem bei den ablativen Therapieoptionen wichtig ist, um eventuell noch eine potentiell kurative Behandlung mittels RN zu starten. Bei Kryotherapie oder perkutaner Radiofrequenzablation ist im Gegensatz zur konventionellen Chirurgie das Risiko höher, ein Rezidiv zu entwickeln.

Ein intensives, radiologisches Follow-up ist aber nicht in allen Fällen notwendig. Es ist deshalb sinnvoll, die Nachkontrollen mit Berücksichtigung des individuellen Rezidiv- und Metastasenrisikos zu planen. (5, 92–94)

FOLLOW-UP								
Risiko	Behandlungsart	6 mo.	1 y	2y	3y	4y	5y	>5y
Geringes Risiko	PN oder RN	US	CT	US	CT	US	CT	Kein weiteres Follow-up
Mittleres Risiko	PN, RN, Kryo., oder RFA	CT	CT	CT	US	CT	CT	CT alle 2 Jahre
Hohes Risiko	PN, RN, Kryo., oder RFA	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT alle 2 Jahre

Tabelle 10: Vorschlag eines Follow-up-Planes herausgegeben von EAU 2015 (5)

CT = Computertomographie von Thorax und Abdomen; Kryo = Kryotherapie; PN = Partielle Nephrektomie; RN = Radikale Nephrektomie; RFA = Radiofrequenzablation; US = Ultraschall des Abdomens, der Nieren und des Nierenbettes

Thoraxröntgen hat eine schlechte Sensitivität bezüglich Erkennung von kleinen Metastasen und auch sonographische Untersuchungen haben ihre Limitationen und sind daher nicht zielführend. Metastatische Läsionen des NZK können mittels CT-Untersuchung klar entdeckt werden, dennoch muss an die erhöhte Strahlenbelastung durch CT-Scans gedacht werden und es ist daher wichtig, Nutzen-Risiko abzuwiegen. Um die Strahlenbelastung zu minimieren, ist es möglich statt CT-Untersuchungen MRT-Untersuchungen durchzuführen. (5, 92–94)

2 Material und Methoden

Die Studienkohorte dieser retrospektiven Analyse umfasst Daten von 587 PatientInnen mit nicht-metastasiertem, klarzelligem NZK, die sich im Zeitraum Jänner 2000 bis Dezember 2010 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz einer kurativen, radikalen oder partiellen Nephrektomie unterzogen haben. Jegliche relevante Laborparameter sowie klinische Daten wurden aus den Krankenakten der Universitätsklinik für Urologie in Graz oder aus Berichten des Instituts für Pathologie der Medizinischen Universität Graz gewonnen. Die Einteilung in pathologische T-Stadien wurde gemäß der 7. Edition der TNM 2009 Klassifikation vorgenommen. (95)

Zu weiteren erhobenen, klinisch-pathologischen Parameter zählen der histologische Subtyp des Tumors, Tumorgrad, mögliches Vorhandensein von histologischer Tumornekrose (nicht quantitativ erfasst) sowie Lebensalter und Geschlecht des/der PatientIn. Die relevanten Laborparameter wurden innerhalb einer Woche vor der chirurgischen Intervention erfasst. Zur Berechnung der präoperativen dNLR stellte man folgende Rechnung an: Die absolute Neutrophilenanzahl dividiert durch die absolute Anzahl der Leukozyten minus der absoluten Anzahl der Neutrophilen Granulozyten. Zur postoperativen Surveillance zählten routinemäßige klinische und laborparametrische Untersuchungen sowie diverse radiologische Bildgebungsmethoden. Bei PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko (pT1-2, G1-2) wurden vorwiegend Thoraxröntgen und sonographische Untersuchungen des Abdomens durchgeführt. Bei PatientInnen mit höherem Rezidivrisiko wurde zusätzlich eine CT- oder MRT-Untersuchung veranlasst. (96) Follow-up-Untersuchungen für lokal fortgeschrittene Tumore haben in den ersten fünf Jahren halbjährlich und danach einmal jährlich stattgefunden. Bei lokal begrenzten Tumoren wurde die Nachsorge so gestaltet, dass im ersten postoperativem Jahr halbjährlich und danach jährlich die Untersuchungstermine festgelegt wurden.

Daten, die den Tod des/der PatientIn betreffen, konnten aus dem Zentralregister der Statistik Austria gewonnen werden. Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (28-189 ex 15/16) genehmigt. Neoadjuvante oder adjuvante Behandlungen wurden nicht durchgeführt.

2.1 Statistische Analyse

Die primären Endpunkte dieser Studie wurden als Gesamtüberleben (OS), krebsspezifisches Überleben (CSS) und Metastasenfreies Überleben (MFS) festgelegt. Gesamtüberleben (OS) definiert sich als Zeitspanne ab dem Tag der chirurgischen Intervention bis zum individuellem Tod des/der PatientIn, verursacht durch jeglichen möglichen Grund. Krebspezifisches Überleben (CSS) bezeichnet die Zeitspanne ab dem Tag der radikalen oder partiellen Nephrektomie bis zum Eintreten des Todes durch die Krebserkrankung. Metastasenfreies Überleben (MFS) definiert sich als Zeitspanne beginnend am Tag der Operation bis zum Auffinden von Fernmetastasen (radiologisch oder histologisch verifiziert).

Zur Berechnung der medianen Zeit des Follow-ups wurde das Datum der letzten Follow-up-Untersuchung oder der Todeszeitpunkt des/der PatientIn herangezogen. Daten bezüglich des Todes konnten, wie schon erwähnt, aus dem Zentralregister der Statistik Austria entnommen werden.

Eine mögliche Assoziation zwischen den präoperativ erhobenen Laborparametern NLR, dNLR und CRP bezüglich Prognose, wurde mit Hilfe des parameterfreien Testverfahrens Spearman's Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Die stärkste Übereinstimmung drückt dabei $\rho=1$ aus, wohingegen $\rho=0$ keine Übereinstimmung impliziert.

Ein mathematisch optimierter cut-off-Wert für die präoperative dNLR wurde unter Verwendung der Receiver-Operating-Curve (ROC)-Analyse berechnet. Die Kaplan-Meier Methode in Kombination mit dem log-rank-Test kam bei der Ermittlung von OS, CSS und MFS zum Einsatz.

Abschließend wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um einen möglichen unabhängigen prognostischen Wert sicherzustellen. Aus dieser Analyse konnten jeweils Hazard Ratio (HR), 95%Konfidenzintervalle (CI) und p -Wert abgeschätzt werden; p -Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

3 Resultate

Insgesamt wurden 587 konsekutive PatientInnen mit klarzelligem NZK ohne Fernmetastasierung in die Studie miteingeschlossen. Dazu relevante klinisch-pathologische Parameter können in Tabelle 11 eingesehen werden.

Parameter	Anzahl (%)
Alter bei Operation (in Jahren)	
Mittelwert \pm SD	64,0 \pm 11,7
Medianwert	65,0
Bandbreite	20,0-88,0
Geschlecht	
männlich	349 (59,5)
weiblich	238 (40,5)
pathologisches T-Stadium (TNM 2010)	
pT1a	300 (51,1)
pT1b	96 (16,3)
pT2a	27 (4,6)
pT2b	5 (0,8)
pT3a	143 (24,4)
pT3b	14 (2,4)
pT3c	1 (0,2)
pT4	1 (0,2)
Tumorgrad	
G1	156 (26,6)
G2	345 (58,8)
G3	82 (13,9)
G4	4 (0,7)
Präsenz von histologischer Tumornekrose	
nein	443 (75,5)
ja	144 (24,5)
präoperatives C-reaktives Protein (CRP) in mg/dl	

Mittelwert ± SD	14,18 ± 35,20
Medianwert	2,80
Bandbreite	0-325
neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)	
.Mittelwert ± SD	3,50 ± 2,50
Medianwert	2,95
Bandbreite	0,77-31,20
derived neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR)	
Mittelwert ± SD	2,27 ± 2,13
Medianwert	1,96
<2,25	374 (63,7)
≥2,25	213 (36,3)

Tabelle 11: Klinisch-pathologische Parameter der Studienkohorte umfassend PatientInnen mit nicht-metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (n=587).

SD = Standardabweichung

Der mediane präoperativ erhobene NLR-Wert belief sich auf 2,95 (IQR=2,24-4,00), jener der dNLR auf 1,96 (IQR=1,48-2,61). In 516/587 Fällen (87,9%) konnte der präoperative CRP-Level eruiert werden (Median: 2,80 [IQR=1,40-7,38]).

Spearman's Rangkorrelationskoeffizient zwischen den Laborparametern NLR und dNLR ergab einen Wert von 0,84 ($p < 0,001$, zeigt demnach starke Korrelation), wohingegen die Korrelation zwischen dNLR und CRP schwach ausfiel ($\rho = 0,18$, $p < 0,001$). Zwischen NLR und CRP beläuft sich der Wert des Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten auf 0,31 ($p < 0,001$).

Unter Verwendung der ROC-Analyse wurde ein cut-off-Wert für die präoperative dNLR von 2,25 ermittelt. Es konnten 374 PatientInnen (63,7%) mit niedriger dNLR (<2,25) und 213 PatientInnen (36,3%) mit erhöhten Werten (≥2,25) eruiert werden. In Abbildung 2, 3 und 4 sind die Kaplan-Meier Kurven für OS, CSS und MFS veranschaulicht. Diese graphischen Darstellungen demonstrieren, dass ein erhöhter Wert (≥2,25) der dNLR einen konstanten Faktor für ein erniedrigtes 10-Jahres-Überleben nach kurativer radikaler/partieller Nephrektomie repräsentiert. Dies kann unter Verwendung einer log-rank-Analyse jeweils für OS, CSS und MFS gezeigt werden ($p = 0,018$ für OS, $p = 0,004$ für CSS, $p = 0,003$ für MFS).

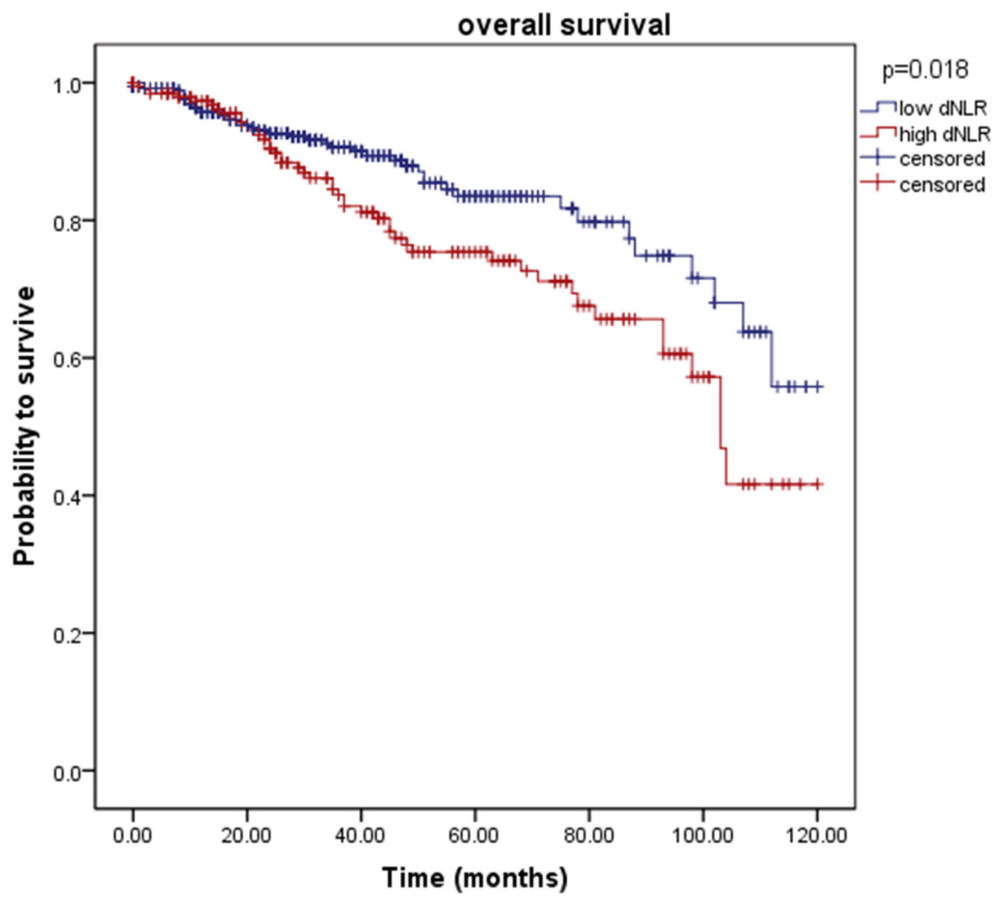


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve Gesamtüberleben (OS=overall survival)

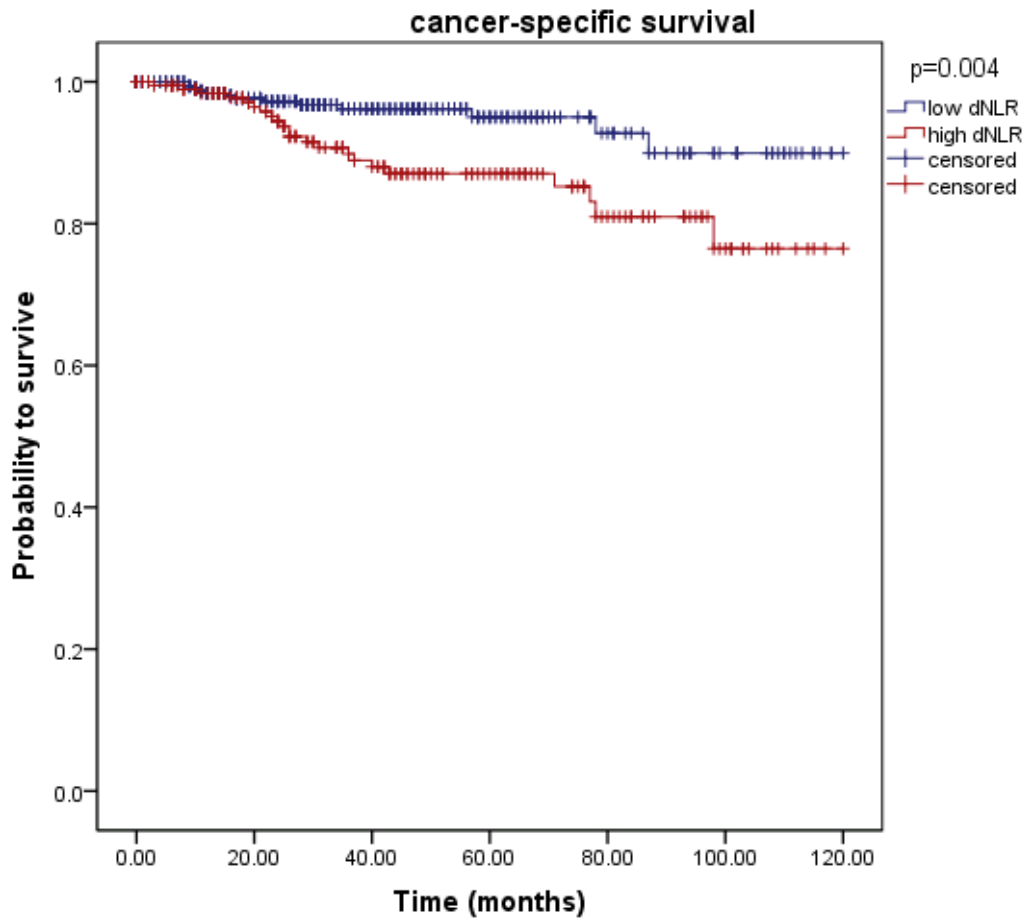


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für krebsspezifisches Überleben (CSS=cancer-specific survival)

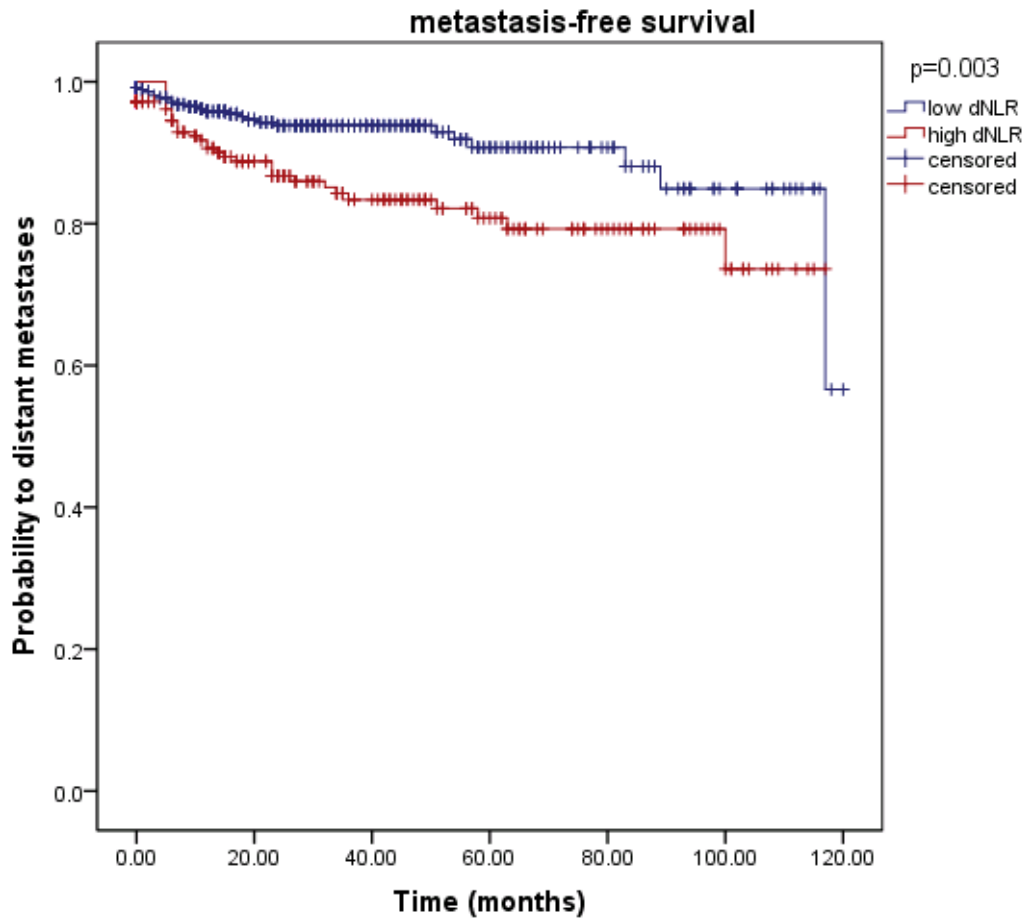


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Metastasenfreies Überleben (MFS=metastasis-free survival)

Um eine mögliche prognostische Signifikanz der präoperativen dNLR in Kombination mit CRP zu ermitteln, wurde eine univariate, als auch multivariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. In der univariaten Form spricht eine erhöhte dNLR ($\geq 2,25$) für eine statistisch signifikante Assoziation mit verkürztem Überleben bezogen auf OS (HR=2,19%, 95%CI=1,30-3,70, $p=0,003$), CSS (HR=3,79, 95%CI=1,78-8,10, $p=0,001$) sowie auf MFS (HR=2,61, 95%CI=1,31-5,19, $p=0,006$).

Im Gegensatz dazu kam die multivariate Analyse zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte präoperative dNLR ($\geq 2,25$) keinen unabhängigen Prognosefaktor für OS (HR=1,27, 95%CI=0,78-2,07, $p=0,337$), CSS (HR=1,94, 95%CI=0,87-4,29, $p=0,104$) und MFS (HR=1,67, 95%CI=0,91-3,09, $p=0,1$) darstellt.

Einem erhöhten präoperativen CRP-Wert ($\geq 10,0$) konnte hingegen ein unabhängiger Prädiktorstatus bezugnehmend auf OS (HR=1,96, 95%CI=1,16-3,33, $p=0,012$), CSS (HR=2,43, 95%CI=1,05-5,64, $p=0,038$) und MFS (HR=2,66, 95%CI=1,35-5,27, $p=0,005$), wie in Tabelle 12 ersichtlich, zuerkannt werden.

Parameter	Gesamtüberleben (OS)		Krebsspezifisches Überleben (CSS)		Metastasenfreies Überleben (MFS)	
	HR (95%CI)	<i>p</i> -Wert	HR (95%CI)	<i>p</i> -Wert	HR (95%CI)	<i>p</i> -Wert
Geschlecht		0,540		0,624		0,833
männlich	1 (Referenz)		1 (Referenz)		1 (Referenz)	
weiblich	0,858 (0,527-1,399)		1,205 (0,572-2,538)		1,065 (0,593-1,914)	
Alter bei Operation (Jahre)		0,006		0,407		0,931
<65	1 (Referenz)		1 (Referenz)		1 (Referenz)	
≥65	2,087 (1,236-3,524)		1,382 (0,643-2,969)		1,026 (0,569-1,851)	
Tumorgrad		0,143		0,107		0,038
G1+G2	1 (Referenz)		1 (Referenz)		1 (Referenz)	
G3+G4	1,555 (0,861-2,809)		1,999 (0,862-4,635)		2,052 (1,039-4,050)	
pathologisches T-Stadium		0,007		<0,001		<0,001
pT1	1 (Referenz)		1 (Referenz)		1 (Referenz)	
pT2-4	1,991 (1,208-3,280)		7,835 (2,887-21,264)		4,286 (2,156-8,520)	
histolog. Tumornekrose		0,774		0,107		0,119
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	1,081 (0,636-1,839)		1,874 (0,874-4,021)		1,640 (0,881-3,056)	
derived NLR (dNLR)		0,337		0,104		0,100
<2,25	1 (Referenz))		1 (Referenz))		1 (Referenz)	
≥2,25	1,270 (0,780-2,068)		1,936 (0,873-4,294)		1,674 (0,906-3,094)	

präoperatives CRP (mg/dL)		0,012		0,038		0,005
<10,0	1 (Referenz)		1 (Referenz)		1 (Referenz)	
≥10,0	1,965 (1,159-3,333)		2,433 (1,050-5,639)		2,664 (1,347-5,270)	

Tabelle 12: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Parameter zur Prognose von Gesamtüberleben (OS), krebsspezifischem Überleben (CSS) und Metastasenfreiem Überleben (MFS) bei PatientInnen mit nicht-metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (n=587).

HR: Hazard ratio ,

95%CI: 95%Konfidenzintervall

4 Diskussion

Durch die Ergebnisse dieser Studie ist zu erkennen, dass sich in der univariaten Analyse bei einer Studienkohorte mit nicht-metastasiertem, klarzelligem NZK eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten Wert der präoperativ erhobenen dNLR und vermindertem OS, CSS und MFS herstellen lässt. Die Berechnung von dNLR erfolgt, wie zuvor erwähnt, durch Division der absoluten Neutrophilenzahl durch die Leukozytenzahl mit anschließender Subtraktion der absoluten Neutrophilenzahl. Zum ersten Mal wurde dieser kombinierte Index von Proctor et al. im Jahre 2012 vorgestellt, mit dem Gedanken dahinter, dass dieser aus Blutwerten errechnete Parameter bei klinischen Studien mit Dokumentation der Leukozyten und Neutrophilen Granulozyten zusätzliche Information liefern kann. (97)

In einer retrospektiven Studie evaluierten Proctor et al. den möglichen prognostischen Benefit von dNLR verglichen mit der klassischen präoperativen NLR bei >12,000 PatientInnen, wobei Proctor et al. Daten aus dem schottischen Krebsregister erhielten und verschiedene Krebstypen in die Studienkohorte einschlossen. Sie konnten feststellen, dass der prognostische Wert der dNLR dem der klassischen NLR gleichzusetzen ist, wodurch sich die Empfehlung ergab, die universell verfügbare dNLR bei der Risikoabschätzung, insbesondere bei KrebspatientInnen, zum Einsatz zu bringen. (97) Des Weiteren ergaben neuere, kürzlich durchgeführte Studien eine Bestätigung des prognostischen Wertes der dNLR, jedoch alle mit unterschiedlichen cut-off-Werten. (65, 98, 99)

Eine Arbeitsgruppe der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz nahm sich diese Erkenntnisse für eine eigene Testung des prognostischen Werts der präoperativ erhobenen dNLR bei PatientInnen mit nicht-metastasierten Karzinomen des oberen Urogenitaltraktes zum Anlass. Das Ergebnis präsentiert sich als konform mit den zuvor erwähnten Studien. So konnte auch bei der Studie der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz mittels multivariaten Analysen die prognostische Rolle der präoperativen dNLR bezogen auf OS sowie CSS erkannt werden. (65)

Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Erforschung der Prognosefunktion der präoperativ erhobenen dNLR insbesondere bei PatientInnen mit klarzelligem NZK beschäftigt. Viers et al. starteten eine Studie mit >820 PatientInnen mit klarzelligem NZK

ohne Fernmetastasierung (M0), jedoch mit bereits durchgeführter radikaler Nephrektomie. Durch das Ergebnis konnte die präoperative NLR als unabhängiger Prognosefaktor für OS und CSS identifiziert werden. (100)

Eine weitere, kürzlich von Pichler et al. publizierte Studie mit >620 PatientInnen mit M0 klarzelligem Nierenzellkarzinom, behandelt mit partieller oder radikaler Nephrektomie, lieferte kongruent zur vorher erwähnten Studie von Viers et al., das Ergebnis, wonach es möglich ist, die präoperative NLR als unabhängigen Prognosefaktor zu werten, jedoch nur bezogen auf OS. Möglicherweise spricht dies für ein erhöhtes Risiko des/der PatientIn eine ernstzunehmende Komorbidität zu entwickeln. (64)

Angeregt durch die vielversprechenden Ergebnisse der univariaten Analyse bezüglich der präoperativen dNLR dieser Studienkohorte mit 587 PatientInnen mit nichtmetastasiertem, klarzelligem NZK sowie durch den starken Zusammenhang von NLR und dNLR (Spearman's $\rho=0,84$, $p<0,001$) wurde ihm Rahmen dieser Diplomarbeit eine multivariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Zusätzlich wurde der präoperativ ermittelte CRP-Wert in die Untersuchungen eingeschlossen.

Der CRP-Wert, ein Akutphase-Protein, gilt weithin als gut etablierter Parameter zur Beurteilung von entzündlichen Vorgängen im Körper. Die Sekretion von CRP in der Leber wird am stärksten durch IL-6 beeinflusst. (58, 101-103) Des Weiteren stimulieren IL-1 und Tumornekrosefaktor (TNF) die Synthese von CRP. (102,103)

Ein Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen und Krebsneubildungen sowie Krebsprogression bzw. Metastasierung konnte in den letzten Jahren durch die Erkennung des Potentials von CRP und dessen vermehrten Gebrauch im klinischen Alltag festgestellt werden. (58, 101-103) In Bezug auf das klarzellige NZK konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen präoperativem erhöhtem CRP-Wert und einer schnelleren Progression des Tumors ermittelt werden. (58, 101-105)

In der aktuellen Studie fand sich eine nur geringe Korrelation zwischen präoperativer dNLR (sowie NLR) und CRP (verifiziert durch Spearman's $\rho=0,18$ und $0,31$, $p=0,001$). Im Gegensatz dazu betrug Spearman's Rangkorrelationskoeffizient zwischen NLR und dNLR $0,84$, $p<0,001$, entsprechend einer starken Korrelation. Mittels multivariater Cox-Regressions-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten ($\geq 2,25$) präoperativen dNLR und einem verminderten OS, CSS sowie MFS. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auf Grund unserer rezenten Studienergebnisse keine Empfehlung abgegeben werden kann, die präoperative dNLR als singulären Marker zur Risikoabschätzung bei PatientInnen mit klarzelligem NZK zu verwenden.

Zu den wichtigsten Limitationen dieser Studie zählen einerseits die retrospektive Datenerhebung sowie andererseits die Beteiligung verschiedener urologischer ChirurgenInnen.

5 Literaturverzeichnis

1. Rintelen H, Böcker W, Denk H, et al. Pathologie. 5th ed. s.l.: Elsevier Health Sciences Germany; 2015. Available from: URL: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4337549>.
2. Waldeyer A, Fanghänel J, editors. Waldeyer Anatomie des Menschen: [Lehrbuch und Atlas in einem Band]. 18. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2009.
3. Behrends JC. Physiologie: 93 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2010. (Duale Reihe). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-23566>.
4. Hartmann M. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas ; inkl. Übungs-DVD. 5., überarb. Aufl. Wien: Facultas.wuv; 2011.
5. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma: update march 2015. Eur Urol; 2015;8–58. Available from: URL: uroweb.org/wp-content/.../10-Renal-Cell-Carcinoma_LR1.pdf.
6. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol 2011; 60(4):615–21.
7. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127(12):2893–917.
8. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, 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; 44(4):997–1004.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66(1):7–30.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67(1):7–30.
11. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010; 46(4):765–81.
12. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int 2008; 101(8):949–58.

13. Statistik Austria. Bösartige Neubildungen der Niere; 2016 [cited 2016 Mar 4]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/niere/index.html. URL:
14. Zigeuner R, Schips L. Vorlesung: Nierentumor; 2007.
15. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9:45–52.
16. Hunt JD, van der Hel, Olga L, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114(1):101–8.
17. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, et al. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2008; 8:387.
18. Kroeger N, Klatter T, Birkhauser FD, et al. Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival. *Cancer* 2012; 118(7):1795–802.
19. Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, et al. Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(4):562–7.
20. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7(7):833–9.
21. Herold G. *Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl.; 2014.
22. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85(7):984–90.
23. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118(3):728–38.
24. Solarek W, Czarnecka AM, Escudier B, et al. Insulin and IGFs in renal cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(5):R253-64.

25. Gago-Dominguez M, Castelao JE. Lipid peroxidation and renal cell carcinoma: further supportive evidence and new mechanistic insights. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(4):721–33.
26. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, et al. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(7):1302–6.
27. Shen T, Shu X-O, Xiang Y-B, et al. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies. *Cancer Causes Control* 2015; 26(8):1173–80.
28. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008; 167(4):438–46.
29. Richard S, Lidereau R, Giraud S. The growing family of hereditary renal cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(12):2954–8.
30. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(5):381–93.
31. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(9):1001–4.
32. Hartmann A, Stohr CG, Junker K. Hereditäre Nierenzellkarzinome. *Pathologe* 2010; 31(6):455–63.
33. Jubelirer SJ, Rubin M. The use of modern radiologic methods in identifying incidental renal cell carcinoma. *W V Med J* 1993; 89(1):21–3.
34. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51(2):203–5.
35. Hautmann R, Gschwend JE, editors. *Urologie*. 5., aktual. Aufl. Berlin: Springer; 2014. (Springer-Lehrbuch). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34319-3>.
36. Kirkali Z, Öbek C. Clinical Aspects of Renal Cell Carcinoma. *EAU Update Series* 2003; 1(4):189–96.
37. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v58-v68.

38. Reiser M, Bartenstein P. Radiologie: 110 Tabellen. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. (Das duale Lehrbuch). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-001-2136>.
39. Fan L, Du L, Jinfang X, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* 2008; 27(6):875–85.
40. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008; 28(5):1325–38.
41. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005; 236(2):441–50.
42. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 2012; 265(2):468–77.
43. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008; 28(4):985–1003.
44. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004; 171(5):1802–5.
45. Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. The current role of percutaneous needle biopsies of renal tumours. *Arch Ital Urol Androl* 2009; 81(2):107–12.
46. Kutikov A, Smaldone MC, Uzzo RG, et al. Renal Mass Biopsy: Always, Sometimes, or Never? *Eur Urol* 2016; 70(3):403–6.
47. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(2):563–70.
48. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1):93–105.
49. Bannowsky A, Leuschner I, Schiller H, et al. Das sarkomatoide Nierenzellkarzinom. Eine seltene und aggressive Variante des primären Nierenzellkarzinoms. *Urologe A* 2007; 46(4):406–11.

50. Sobin LH, editor. *TNM classification of malignant tumours*. 7. ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. Available from: URL: <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0917/2009029889-d.html>.
51. UICC global cancer control. What is TNM? [cited 2016 Apr 1]. Available from: URL: <http://www.uicc.org/resources/tnm>.
52. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(7):655–63.
53. American Cancer Society. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma*; 2016 [cited 2016 Jun 20]. Available from: URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf>.
54. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000; 89(3):604–14.
55. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182(5):2132–6.
56. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183(4):1309–15.
57. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012; 188(2):391–7.
58. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* 2007; 110(6):1241–7.
59. Ito K, Asano T, Yoshii H, et al. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2006; 13(11):1365–70.
60. Lamb GWA, McMillan DC, Ramsey S, et al. The relationship between the preoperative systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal clear cell cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(6):781–4.
61. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of

patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48(2):202–8.

62. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003; 88(3):348–53.

63. Donskov F, Maase H von der. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):1997–2005.

64. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, 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; 108(4):901–7.

65. Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110(10):2531–6.

66. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2530–40.

67. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):289–96.

68. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):832–41.

69. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1655–9.

70. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7):1663–71.

71. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. 1969. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 2):873-5; discussion 876-7.

72. van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing

surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59(4):543–52.

73. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995; 45(1):34-40; discussion 40-1.

74. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 1997; 79(1):15–9.

75. Lane BR, Tiong H-Y, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009; 181(6):2430-6; discussion 2436-7.

76. Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55(1):28–34.

77. Capitanio U, Leibovich BC. The rationale and the role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2016.

78. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010; 116(13):3119–26.

79. Volpe A. The role of active surveillance of small renal masses. *Int J Surg* 2016.

80. Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol* 2012; 61(6):1156–61.

81. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007; 99(2):395–8.

82. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117(13):2873–82.

83. Kwak C, Park YH, Jeong CW, et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007; 79(2):145–51.

84. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2(4):e95-e100.
85. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1):CD001425.
86. Schmidt S, Kunath F, Kroeger N. Immuntherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. *Urologe A* 2015; 54(5):716–20.
87. Escudier B. Emerging immunotherapies for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8:viii35-40.
88. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):133–41.
89. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3127–32.
90. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110(11):2468–77.
91. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *The Lancet Oncology* 2013; 14(2):141–8.
92. Matin SF, Ahrar K, Cadeddu JA, et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol* 2006; 176(5):1973–7.
93. Coquia SF, Johnson PT, Ahmed S, et al. MDCT imaging following nephrectomy for renal cell carcinoma: Protocol optimization and patterns of tumor recurrence. *World J Radiol* 2013; 5(11):436–45.
94. Doornweerd BHJ, Jong IJ de, Bergman LM, et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2014; 32(4):1015–9.

95. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010; 58(4):588–95.
96. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. External validation of the Leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma at a single European center applying routine pathology. *J Urol* 2011; 186(5):1773–7.
97. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012; 107(4):695–9.
98. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109(2):395–400.
99. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, et al. External validation of the derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker on a large cohort of pancreatic cancer patients. *PLoS One* 2013; 8(11):e78225.
100. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol* 2014; 32(8):1277–84.
101. Hrab M, Olek-Hrab K, Antczak A, et al. Interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) concentration prior to total nephrectomy are prognostic factors in localized renal cell carcinoma (RCC). *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18(5):304–9.
102. Hu Q, Gou Y, Sun C et al. The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2014; 32: 50.e1-8.
103. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N et al. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid tumors: A Systematic Review. *PLoS One* 2015; 10: e0143080.
104. Steffens S, Köhler A, Rudolph R et al. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. *BMC Cancer* 2012; 12: 399
105. Hsiao W, Herrel LA, Yu C et al. Nomograms incorporating serum C-reactive protein effectively predict mortality before and after surgical treatment of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2015; 22: 264-70