

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

**Die prognostische Wertigkeit des  
präoperativen Thrombozytenwertes und der  
Thrombozytose bei Patienten mit einem  
operativ therapierten Nierenzellkarzinom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Stephanie Kraus geb. Kohlschreiber  
aus Darmstadt

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Sabine Brookman-May

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Sebastian Stintzing

Priv. Doz. Dr. Christoph Bidlingmaier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.1</b>	<b>Das Nierenzellkarzinom</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Epidemiologie</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.3</b>	<b>Klassifikation des Nierenzellkarzinoms und Prognoseeinschätzung</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1.4.</b>	<b>Histologische Subtypen</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1.5</b>	<b>Diagnostik</b> .....	<b>9</b>
1.1.5.1.	Bildgebung.....	9
1.1.5.2.	Labordiagnostik.....	10
1.1.5.3.	Klinische Diagnostik.....	11
1.1.5.4.	Histologie.....	11
<b>1.1.6</b>	<b>Therapie</b> .....	<b>11</b>
1.1.6.1.	Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms.....	11
1.1.6.2.	Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms.....	13
<b>1.1.7</b>	<b>Langzeitkontrolle nach Therapie</b> .....	<b>18</b>
<b>1.2</b>	<b>Möglichkeiten der individuellen und risikoadaptierten Patientenstratifizierung in der Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms</b> .....	<b>19</b>
<b>1.2.1.</b>	<b>Risikostratifizierung und Prognosesysteme für Patienten mit lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</b> .....	<b>19</b>
<b>1.2.2.</b>	<b>Risikostratifizierung und Prognosesysteme für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom</b> .....	<b>22</b>
<b>1.2.3</b>	<b>Der präoperative Thrombozytenwert als prognostischer Marker</b> ..	<b>24</b>
<b>1.3</b>	<b>Ziel der vorliegenden Arbeit</b> .....	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>Patienten, Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkohorte</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2.</b>	<b>Follow-Up</b> .....	<b>28</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Erhebung der Follow-Up Daten</b> .....	<b>28</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Erfasste klinische und pathologische Parameter</b> .....	<b>28</b>
<b>2.3</b>	<b>Statistik</b> .....	<b>29</b>

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1.</b>	<b>Patienten- und Tumorcharakteristika</b> .....	<b>31</b>
<b>3.2.</b>	<b>Überlebensanalyse der Studienpatienten</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3.</b>	<b>Ergebnisse der uni- und multivariablen Analysen zur Erfassung des unabhängigen Einflusses klinischer und pathologischer Parameter (unter Einschluss des präoperativen Thrombozytenwertes) auf das krebsspezifische Überleben der Patienten</b> .....	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b> .....	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>75</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Nierenzellkarzinom

Ca. 2-3% aller Malignome weltweit sind Nierenzellkarzinome (NZK). Die höchste Inzidenz wird in den Industrieländern erreicht. Weltweit stieg die Inzidenzrate in den letzten Jahren und Jahrzehnten um jährlich ca. 2%, jedoch zeigt sich in einigen europäischen Ländern mittlerweile eine Stagnation der Inzidenzraten bzw. teilweise sogar rückläufige Inzidenzraten<sup>6,7,17</sup>.

Da bis heute Früherkennungsmethoden sowie geeignete Screening-Tests fehlen, weisen trotz einer zunehmend früheren Diagnose infolge sensitiverer Bildgebungsmethoden weiterhin ca. 20-30% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Fernmetastasierung auf; etwa der gleiche Prozentsatz entwickelt im weiteren Verlauf Metastasen<sup>64,67</sup>. Der Anteil der primär metastasierten Patienten war in der Vergangenheit noch deutlich höher<sup>1</sup>. Heute wird die Diagnose jedoch in mehr als 50% der Fälle als Zufallsbefund im Rahmen ärztlicher Routineuntersuchungen und bei Untersuchungen aufgrund anderweitiger Symptome wie z.B. Lumbalbeschwerden gestellt<sup>27,28,29</sup>.

Das NZK ist eine heterogene Tumorentität, welches mehrere histologische Subtypen umfasst. Klarzellige, papilläre und chromophobe NZK machen ca. 85-90% aller NZK aus, wobei das klarzellige NZK mit ca. 75-85% den größten Anteil darstellt. Das papilläre NZK (Typ 1 und Typ 2) hat einen Anteil von ca. 10-15% und das chromophobe NZK einen von knapp 5%. 10-15% der NZK sind seltene sporadisch auftretende, familiär bedingte und unklassifizierte Karzinome.

### 1.1.2 Epidemiologie

Das NZK zeigte in den vergangenen Jahrzehnten weltweit eine Zunahme seiner Inzidenz<sup>17</sup>. Geographisch variiert die Inzidenz der NZK, hohe Raten lassen sich in Europa, Nordamerika und Australien beobachten, wobei in China, Japan, Indien und Afrika die Inzidenzrate gering ist<sup>19</sup>. Die höchste Inzidenz des NZK liegt in den westlichen Industrienationen<sup>16</sup>.

Die größte Inzidenzzunahme konnte bei Patienten mit lokalisiertem NZK beobachtet werden, u.a. resultierend aus der zunehmend häufiger eingesetzten Computertomographie (CT)- und Ultraschall-Diagnostik<sup>87</sup>. Jedoch ist festzustellen, dass sich die Inzidenzrate innerhalb Europas in den letzten Jahren in den meisten Ländern stabilisiert hat. Während z.B. in Irland und Slovenien jedoch weiterhin zunehmende Inzidenzen verzeichnet werden, berichten u.a. die skandinavischen Länder über bereits rückläufige Inzidenzraten<sup>6,7,20</sup>. Seit Anfang 1990 beginnt sich die Inzidenzrate zu stabilisieren und man konnte insgesamt einen signifikanten Rückgang der Mortalitätsrate, vor allem in Frankreich, Deutschland, Österreich, den Niederlanden und Italien beobachten<sup>69</sup>. Bereits ab dem Jahr 1980 ließ sich ein Rückgang in den skandinavischen Ländern vermerken.

Weltweit belegt das NZK Platz 13 unter den häufigsten Malignomen mit 271000 neu diagnostizierten Fällen im Jahr 2008<sup>19</sup>.

In Deutschland werden ca. 14500 Neuerkrankungen pro Jahr diagnostiziert, die Inzidenz in Deutschland liegt derzeit bei 8,96/ 100000 für Männer und 5,54/ 100000 für Frauen<sup>173</sup>. In Europa liegt die Inzidenzrate bei 15,8/ 100000 für Männer und 7,1/ 100000 für Frauen<sup>7</sup>.

Bei Frauen macht das NZK 3,2%, bei Männern 4,9% aller bösartigen Neubildungen aus.

Nach dem Urothelkarzinom und dem Prostatakarzinom ist das NZK das dritthäufigste urologische Malignom. Die Mann-Frau-Ratio beträgt ca. 1,5:1, wobei das durchschnittliche Prädilektionsalter bei beiden Geschlechtern etwa 62 Jahre beträgt<sup>1,3,69</sup>.

Die einzigen anhand epidemiologischer Studien etablierten Risikofaktoren für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms sind Rauchen und Adipositas. Daher gelten der Verzicht auf Rauchen und das Vermeiden von Übergewicht derzeit als einzig mögliche Prophylaxe<sup>9,10,11,12,13,23</sup>.

Als weitere potentielle Risikofaktoren werden hormonelle Faktoren sowie die Exposition mit Cadmium, Dieselabgasen, Blei, petrochemischen Substanzen, Teer, Holzschutzmitteln und Thorotrast, das Vorhandensein eines Hypertonus oder die Verwendung antihypertensiver Medikamente diskutiert; hinsichtlich des onkogenen Potentials für die Entwicklung eines NZK bestehen jedoch sehr divergente Angaben<sup>1,3,18,21,22</sup>. Die onkogene Rolle einer Asbestexposition ist umstritten<sup>3,24,25</sup>.

Als weitere Risikofaktoren werden die chronische Niereninsuffizienz, eine positive Familienanamnese, die von Hippel-Lindau (VHL) Krankheit und die tuberöse Sklerose angesehen<sup>6</sup>. Bei 40-50% aller NZK findet sich eine Mutation im VHL-Gen. Das NZK ist zudem beim VHL-Syndrom die häufigste Todesursache<sup>33</sup>.

Wie oben beschrieben, war in den vergangenen Jahrzehnten wahrscheinlich mitbedingt durch eine zunehmende Ultraschall- und CT-Diagnostik ein Anstieg der inzidentell diagnostizierten NZK festzustellen<sup>1</sup>. Daneben konnte jedoch auch eine tatsächliche Inzidenzsteigerung festgestellt werden, deren Ursache nicht abschließend geklärt ist. Aufgrund der zunehmend früheren Diagnose sind die festgestellten NZK oftmals kleiner und befinden sich in einem niedrigeren TNM-Stadium, woraus häufig eine bessere Prognose resultiert. Die noch vor wenigen Jahren in den Lehrbüchern als bei Erstdiagnose typisch beschriebene Symptomtrias Flankenschmerz, Makrohämaturie und tastbarer Tumor ist heute nur noch in Einzelfällen zu finden.

### **1.1.3 Klassifikation des Nierenzellkarzinoms und Prognoseeinschätzung**

Die am häufigsten verwendete Klassifikation für das NZK ist die TNM-Klassifikation<sup>119</sup>. Das TNM-System ermöglicht eine prognostische Information basierend auf der Beurteilung verschiedener anatomischer Kriterien. Dazu zählen die Tumorgöße, Einbruch in das venöse System, Kapselinfiltration, Beteiligung der Nebennieren, Lymphknotenbefall sowie Fernmetastasierung.

Bis 2002 gab es eine Einteilung von 1-4 der T-Stadien, diese wurden dann in den folgenden Jahren in weitere Subkategorien unterteilt.

Nachfolgend wird die aktuelle TNM-Klassifikation des NZK tabellarisch aufgeführt (Tabelle 1).

<b>T - Primärtumor</b>			
TX Primärtumor kann nicht bewertet werden			
T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor			
T1 Tumor ≤ 7 cm groß, auf die Niere begrenzt			
T1a Tumor ≤ 4 cm groß, auf die Niere begrenzt			
T1b Tumor > 4 cm aber ≤ 7 cm groß			
T2 Tumor > 7 cm groß, auf die Niere begrenzt			
T2a Tumor > 7 cm aber ≤ 10 cm groß			
T2b Tumors > 10 cm groß, auf die Niere begrenzt			
T3 Tumor infiltriert in große Venen oder infiltriert direkt Nebenniere oder Nierenkapsel, aber nicht die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus			
T3a Tumor infiltriert derb in V. renalis oder in ihre Segmentäste (muskelerhaltend) oder Tumor infiltriert perirenal und/oder das peripelvine Fett, aber nicht über die Gerota Faszie hinaus			
T3b Tumor infiltriert derb in Vena cava unterhalb des Diaphragmas			
T3c Tumor infiltriert derb in Vena cava oberhalb des Diaphragmas oder befällt die Wand der Vena cava			
T4 Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus bis einschließlich in die ipsilaterale Nebenniere			
<b>N - Regionale Lymphknoten</b>			
NX regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden			
N0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen			
N1 einzelne Lymphknotenmetastasen			
<b>M - Fernmetastasen</b>			
M0 keine Fernmetastasen			
M1 Fernmetastasen			
<b>TNM Staging Gliederung</b>			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	Jedes N	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 1: Die TNM-Klassifikation 2011**

Die Einteilung aus dem Jahr 1997 wurde im Jahr 2002 in der 6. Auflage durch die WHO mit den Stadienunterteilungen T1 in T1a und T1b sowie T3a subspezifiziert. In der aktuellen 7. Ausgabe von 2010 wurden Änderungen der N-Klassifikation vorgenommen. Seitdem existiert in der TNM-Klassifikation des NZK nur noch das N1-Stadium. Außerdem wurden Unterteilungen der T2-Tumore in T2a und b sowie eine Neukategorisierung der T3- und T4-Tumore vorgenommen (s. Tabelle 1).

Neben der anatomischen Einteilung des NZK ermöglicht das histologische Grading entweder als dreistufiges WHO-Grading oder als vierstufiges nukleäres Grading nach Fuhrman<sup>120</sup> eine prognostische Aussage. Daneben erfolgt eine Einteilung anhand des histologischen Subtyps des NZK<sup>118</sup>.

Als weitere prognostisch adverse Faktoren gelten u.a. die sarkomatoide Entdifferenzierung (wobei diesbezüglich derzeit widersprüchliche Daten existieren), die mikrovaskuläre Invasion, die Tumornekrose und die Invasion des Nierenbeckenkelchsystems.

#### **1.1.4 Histologische Subtypen**

##### **Klarzelliges Nierenzellkarzinom**

Das klarzellige (oder auch hellzellige) NZK ist mit 75%-85% der häufigste Typ des NZK. Charakteristisch sind Zellen mit klarem oder eosinophilem Zytoplasma. Neben diesen typischen Kennzeichen zeigt der Tumor eine strukturelle Variabilität mit soliden, alveolären und azinären Mustern. In seltenen Fällen wird das histologische Bild aber auch von einer ausgeprägten tubulären oder einer fokal pseudopapillären Architektur bestimmt.

Ein weiteres typisches Merkmal eines klarzelligen NZK sind geordnete Netzwerke kleiner, dünnwandiger Blutgefäße sowie nach histologischer Bearbeitung ein klares Zytoplasma, wobei die Zellen von einer optisch deutlich abgegrenzten Zellmembran umgeben sind.

Je nach Tumorgrad kann die Größe der Nukleoli zwischen sehr klein und groß und markant variieren. Für die Beurteilung der Differenzierung wird das Grading nach Fuhrmann herangezogen, das auf der Beurteilung der Größe der Nukleolen beruht. Das Fuhrman Grading ist ein etablierter Prognosefaktor<sup>2,167</sup>.

Ca. 5% der klarzelligen NZK weisen sarkomatoide Anteile auf, was als ungünstiger prognostischer Faktor diskutiert wird und in der Regel mit einem eher schlechten Ansprechen auf systemische Therapien assoziiert ist. Diesbezüglich gibt es eine widersprüchliche Datenlage<sup>2,168</sup>.

Einige wenige Tumore können degenerative Veränderungen mit myxoidem Stroma, Kalzifizierungen oder seltener ossifizierende Anteile aufweisen. Selten findet sich in klarzelligen NZK eine Infiltration von neutrophilen oder intensiv lymphozytären Zellen. Häufig zeigen sich beim klarzelligen NZK bestimmte genetische Veränderungen. Zu diesen Veränderungen gehört im Besonderen die Deletion des Chromosomenabschnitts 3p (3p25-26, 3p21-22, 3p13-14). Auf dem Chromosom 3p25-26 liegt das VHL-Gen, das einen negativen Regulator des hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) darstellt<sup>2</sup>. Die Aufgabe von HIF1 besteht in der Aktivierung der Zellproliferation, der Vaskularisierung und der Bildung von extrazellulärer Matrix.

Mutationen oder Promotorhypermethylierungen von VHL, die zu einer HIF1-Aktivierung führen, konnten in bis zu 70% bei hellzelligen NZK nachgewiesen werden<sup>2</sup>. Die 3p Deletionen gelten als ein frühes Ereignis in der Entstehung eines hellzelligen NZK. Weitere genetische Aberrationen können unter Umständen zu einer weiteren Progression und Metastasierung führen<sup>2</sup>.

### **Papilläres Nierenzellkarzinom**

Die papillären NZK machen 10-15% aller NZK aus. Sie bestehen aus verschiedenen Anteilen von papillären und tubulären Arealen, oft mit einreihigem Epithel und feinem fibrovaskulären Zentrum. Im Papillenstroma sind häufig Komplexe von Makrophagen und Cholesterinkristallen nachweisbar<sup>2,3</sup>.

An genetischen Veränderungen finden sich häufig Tri- und Tetrasomien der Chromosomen 7 und 17 und ein Verlust von Chromosom Y.

Seit 2004 wird in die WHO-Klassifikation eine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2 des papillären NZK vorgenommen<sup>2,169</sup>. Das papilläre NZK Typ I wurde als niedrigmaligne mit einer sehr guten Prognose postuliert<sup>24</sup>. Es besitzt überwiegend basophile Zellen, die Papillen sind mit kleinen Zellen von schmalem Zytoplasma bedeckt, die in einer einzelnen Zellschicht auf der Papillenbasalmembran angeordnet sind<sup>2,4</sup>.

Typ II des papillären NZK dagegen wurde eher als hochmaligner Tumor eingestuft mit einem hohen Risiko für Fernmetastasierung<sup>5</sup>. Es besteht aus großvolumigen Zellen mit reichlich eosinophilem Zytoplasma und ist von pseudostratifizierten Zellkernen bedeckt<sup>2,4</sup>. Des Weiteren findet sich bei diesem Tumor ein hoher nukleärer Grad an polymorphen Zellkernen<sup>2</sup>. Das papilläre NZK Typ 2 weist basierend auf älteren Publikationen und klinischen Daten eine schlechtere Prognose als Typ 1 auf, jedoch deuten aktuelle Publikationen auch darauf hin, dass sich hinsichtlich der Prognose die beiden Subtypen nicht stratifizieren lassen<sup>5</sup>. Meist weisen papilläre Karzinome einen günstigeren Verlauf auf als klarzellige Tumore<sup>4,37,38</sup>.

## **Chromophobes Nierenzellkarzinom**

Das chromophobe NZK stammt ontogenetisch von kortikalen Anteilen des Sammelrohrs ab und weist ein eher solides, manchmal drüsiges bis pseudoglanduläres Wachstumsmuster mit fokalen Verkalkungen auf. Im Vergleich zum hellzelligem NZK sind die Blutgefäße dickwandig und oftmals exzentrisch hyalinisiert<sup>2,4</sup>. Die Tumorzellen haben ein transparentes, leicht retikuläres Zytoplasma sowie große polygonale Zellen, die dem chromophoben NZK seinen Namen gegeben haben<sup>4</sup>.

Weiterhin weist das chromophobe NZK typische Verluste von Chromosomen auf, vor allem von Chromosom -1, -2, -6, -10, -13, -17 und -21. Eine Mutation des TP<sub>53</sub>-Tumorsuppressorgens liegt in 27% der Fälle vor. Die Prognose dieser Tumorvariante ist eher günstiger als die der konventionellen NZK, wobei sich dies wahrscheinlich eher durch die Korrelation dieses Subtyps mit günstigen prognostischen Faktoren ergibt als durch den Subtyp selbst<sup>4,176</sup>. Teilweise existieren auch Hybridtumore aus chromophoben NZK-Zellen und Zellen des Onkozytoms; des Weiteren können Onkozytome Vorläufer für chromophobe NZK sein<sup>170</sup>.

Das **Ductus-Bellini-Karzinom** (Sammelrohrkarzinom) ist ein sehr selten vorkommender aggressiver Subtyp des NZK und macht weniger als 1% aller NZK aus. Zum Diagnosezeitpunkt liegt in den meisten Fällen schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium und zu etwa 40% bereits eine Metastasierung vor<sup>1</sup>. In 44% der Fälle sind bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen und zu 32% periphere Metastasen vorhanden<sup>1,8</sup>. Die meisten Patienten versterben innerhalb der ersten 3 Jahre an dieser Tumorerkrankung. Nach einem Jahr liegt die krebsspezifische Überlebensrate bei 86% und nach 5 Jahren gerade noch bei 48%<sup>8,15,171,172</sup>. Histologisch findet sich ein tubuläres sowie tubulopapilläres Wachstum mit eosinophilem Zytoplasma und charakteristischen Kernatypien. Aktuelle Arbeiten deuten jedoch auch darauf hin, dass eine weitere prognostische Unterteilung dieses generell aggressiven Subtyps möglich ist und ein Teil der Patienten abhängig von den vorliegenden Baseline-Kriterien auch einen deutlich besseren Verlauf aufweisen können<sup>14</sup>.

Das **multilokuläre zystische Nierenzellkarzinom** ist ein Tumor mit einer sehr guten Prognose. Der Tumor besteht aus einer Vielzahl von Zysten, wobei sich innerhalb der Zystensepten Tumorzellen mit einem klaren Zytoplasma nachweisen lassen. Die Zellkerne eines multilokulär zystischen NZK sind meist sehr klein, rund und besitzen ein dichtes Chromatin und auffällige Nukleolen<sup>2</sup>.

Bis heute sind bei diesem Tumor keine Metastasen oder Rezidive beschrieben worden, wodurch sich der sehr gute Verlauf des Tumors erklärt.

Des Weiteren gibt es **unklassifizierte Nierenzellkarzinome**, die keiner bestimmten Tumorklasse zugeordnet werden können. Hierzu zählen Tumore, die aus verschiedenen histologischen Typen bestehen (sog. Hybridtumore) oder keine erkennbare Differenzierung aufweisen.

Es existieren weitere Subtypen, u.a. das **renale medulläre Karzinom**. Dieses ist ein wenig differenzierter Tumor, der ausschließlich bei männlichen Jugendlichen mit Sichelzellanämie im Alter von 10-20 Jahren auftritt. Der Tumor wird extrem selten beobachtet, entsteht im Nierenmark und zeigt eine äußerst schlechte Prognose. In über 95% der Fälle zeigte sich eine Metastasierung.

Ein weiterer, erst kürzlich definierter Subtyp des Nierenzellkarzinoms sind die **Xp11.2-Translokations/ TFE3-Fusions-Tumore**. Diese Tumore zeichnen sich durch verschiedene Translokationen der chromosomalen Region Xp11.2 aus. Diese führen dabei zu einer Bildung eines Transcription factor for immunoglobulin heavy-chain enhancer 3 (TFE-3)- Fusionsgens. Diese Tumore kommen vor allem bei jungen Erwachsenen und Kindern vor<sup>68</sup>.

### 1.1.5 Diagnostik

Über 50% der NZK werden zufällig diagnostiziert, so dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt meist keine tumorspezifische Symptomatik aufweisen<sup>27,28,29</sup>. Die klassische Symptomtrias eines Nierentumors mit Flankenschmerz, Makrohämaturie und palpabler Raumforderung wird heute nur noch sehr selten in fortgeschrittenen Tumorstadien gefunden (6-10% der Erkrankten)<sup>30,31</sup>. Patienten, bei denen die Diagnose eines NZK aufgrund der Symptomatik gestellt wird, weisen zu 30% auch paraneoplastische Merkmale auf, wobei sich diese sowohl bei fortgeschrittenen als auch lokal begrenzten Tumoren finden<sup>1,29</sup>.

<b>Hypertension</b>
<b>Kachexie</b>
<b>Gewichtsverlust</b>
<b>Fieber</b>
<b>Neuromyopathie</b>
<b>Amyloidose</b>
<b>Erhöhte Erythrozytensedimentationsrate</b>
<b>Anämie</b>
<b>Abnorme Leberfunktion</b>
<b>Hypercalcämie</b>
<b>Polycythaemie</b>

**Tabelle 2: Paraneoplastische Syndrome**

Ein zunehmend geringerer Anteil der Patienten (zwischen 20 und 30%) haben bereits bei Erstdiagnose Metastasen, die sich unter anderem in Form von Knochenschmerzen oder persistierendem Husten äußern können<sup>1,26,32</sup>.

#### 1.1.5.1 Bildgebung

Bei der sonographischen Untersuchung zeigt das verdächtige Areal oft eine unregelmäßige Struktur und zum Teil auch eine vermehrte Echogenität. Im Bereich des Tumors kommt es teilweise zu einer Aufhebung der glatten Nierenkontur. Bei Nachweis einer sonographisch verdächtigen Raumforderung werden als erweiterte diagnostische Schritte die CT mit Kontrastmittel oder gegebenenfalls die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. In einigen Fällen kann auch eine Kontrastmittelsonographie oder als neuere Methode das diffusion-weighted MRT eingesetzt werden.

MRT und CT bieten zusätzlich Aufschluss über eine mögliche Lymphknotenbeteiligung. Insbesondere mit der MRT ist die Beurteilung einer Gefäßinvasion und das Vorliegen eines Tumorzapfens in der Vena renalis oder V. cava möglich.

Zu einem kompletten Tumorstaging kann eine CT-Thorax-Untersuchung gehören, sie ist derzeit das sensitivste Verfahren zur Erkennung von Lungenmetastasen, notwendigerweise sollte laut European Association of Urology (EAU) Guidelines zumindest ein Röntgen des Thorax erfolgen<sup>1</sup>. Liegen bei den betroffenen Patienten klinische und/ oder laborparametrische Anzeichen für Knochenmetastasen oder klinische Hinweise für zerebrale Metastasen vor, so ist eine Knochenszintigraphie und eine cCT bzw. cMRT indiziert.

Eine Klassifikation zur Beurteilung einer möglichen Malignität bei zystischen Läsionen der Nieren ist die Klassifikation nach Bosniak, die diese in die Kategorien 1- 4 unterteilt<sup>1,121</sup>. Grad 4 entspricht einer malignen zystischen Läsion, Grad 3 ist zu 50% ebenfalls maligne und Grad 1 und 2 weisen benigne Zysten auf.

#### **Einteilung der Nierenzysten nach Bosniak:**

- **Bosniak I:** eindeutig benigne Zyste. Kein Malignitätsrisiko.
- **Bosniak II:** hohe Dichte, harmlose Septierung, wenig Verkalkung. Engmaschige Kontrollen sind notwendig. Malignitätsrisiko 0–5 %.
- **Bosniak IIF:** in diese Gruppe werden Zysten subsummiert, welche nicht eindeutig in Bosniak II oder III eingeteilt werden können oder engmaschige Nachkontrollen benötigen.
- **Bosniak III:** nicht eindeutig benigne Zyste mit Wandverdickung, vermehrt Verkalkungen oder Septierung. Eine chirurgische Freilegung ist notwendig, das Malignitätsrisiko beträgt 50 %.
- **Bosniak IV:** eindeutig maligne Zyste, eine Nierenteilresektion oder Tumornephrektomie ist notwendig. Das Malignitätsrisiko beträgt 75–90 %.

**Tabelle 3: Die Bosniak-Klassifikation**

#### 1.1.5.2 Labordiagnostik

Bisher gibt es keine etablierten laborchemischen tumorspezifischen Biomarker für das NZK. Teilweise finden sich richtungsweisende, aber unspezifische Laborwerte, wie z.B. eine Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)- Erhöhung, c-reaktives Protein (CRP)- Erhöhung, eine Leukozytose oder Thrombozytose, die basierend auf den Ergebnissen neuerer Publikationen teilweise auch als prognoserelevant sowohl bei lokalisierten als auch bei metastasierten Tumoren eingeschätzt werden<sup>34,35,36</sup>.

Bei Fortschreiten des Tumorleidens oder bereits vorliegender Fernmetastasierung können zusätzliche Laborveränderungen in Form einer Anämie, einer Hyperkalzämie und einer erhöhten alkalischen Phosphatase (AP) auftreten. Weitere Normabweichungen von Laborparametern finden sich unter anderem bei den Parametern Serumkreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Laktatdehydrogenase (LDH), wobei ein LDH-Anstieg mit dem Tumorzellzerfall erklärt wird sowie erhöhte Werte für Serumkreatinin und GFR durch lokale Beeinträchtigungen der Nierenfunktion.

#### 1.1.5.3. Klinische Diagnostik

Klinische Faktoren, die mit entscheidend für die Prognose sein können, sind unter anderem der allgemeine Status des Patienten, Lokalisation des Tumors, Kachexie, Anämie und wie bereits oben erwähnt möglicherweise auch weitere laborchemische Veränderungen<sup>34,35,36</sup>.

#### 1.1.5.4. Histologie

Weiterhin gibt es eine Reihe von molekularen und histopathologischen, teilweise sogar sehr spezifischen Markern (Carbonanhydrase IX, vascular endothelial growth Factor (VEGF), HIF, Ki-67, p53, Phosphatase PTEN, E-cadherin, CD 44) bei NZK, die jedoch bisher in der klinischen Anwendung nicht etabliert sind<sup>39,40,41</sup>.

### 1.1.6 Therapie

#### 1.1.6.1. Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms

Die Therapie der Wahl beim lokalisierten NZK ist eine operative komplette Entfernung des Tumors in Form einer partiellen oder radikalen Nephrektomie (NE). Das onkologische Outcome bei Patienten mit einem lokalisierten NZK mittels nierenerhaltender Operation therapierbarem Tumor ist vergleichbar, unabhängig davon, ob sie eine partielle oder radikale Tumorsektion erhalten<sup>42,43,44,45,46</sup>. Die partielle NE ist gegenüber der radikalen NE onkologisch gleichwertig, die Patienten profitieren jedoch wahrscheinlich von einem besseren Gesamtüberleben infolge geringerer Folgeerkrankungen wie z.B. renal bedingter Hypertonus oder Niereninsuffizienz<sup>47,48,49,50</sup>. Die partielle NE sollte immer bei lokalisierten Tumoren mit begrenztem Durchmesser angestrebt werden (T1a, T1b und T2), sofern dies operativ möglich ist<sup>51,52,53,54,55</sup>.

Die partielle NE zeigt zwar eine leicht erhöhte Komplikationsrate, die im Vergleich zur radikalen NE aber akzeptabel ist<sup>56</sup> (Level of evidence (LE) 1b). Daher sollte vor allem in Anbetracht einer zu erhaltenden Nierenfunktion und eines besseren Gesamtüberlebens, wann immer möglich, die Durchführung einer partiellen NE angestrebt werden<sup>48,49,50</sup>. Basierend auf den Ergebnissen einer aktuellen Studie scheinen bei einer partiell bzw. radikal durchgeführten NE nicht nur die onkologische Sicherheit gleichwertig zu sein, sondern auch das Gesamtüberleben unabhängig von der Art des operativen Vorgehens zu sein<sup>56</sup>. Eine Studie von Van Poppel et al. zeigte dagegen keine Differenz im Gesamtüberleben zwischen partiell und radikal operierten Patienten<sup>56</sup>. Da die Mehrheit der vorliegenden Studien jedoch ein besseres Gesamtüberleben nach partieller NE zeigt, sollte diese, wann immer möglich, angestrebt werden, da hier neben der längeren Erhaltung einer normalen Nierenfunktion zudem die Mortalitätsrate gesenkt und die Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen reduziert werden kann.

Nierentumore im Stadium T1 und T2, die nicht partiell operabel sind, sowie Tumore in höheren Tumorstadien, wie T3-4, sollten nach Standardtherapie laparoskopisch radikal nephrektomiert werden. Bei partiell operablen NZK im Stadium T1a und T1b ist die partielle NE Standard<sup>51,54,125</sup>. Die Möglichkeit einer laparoskopischen Tumorentfernung ist jedoch zentrumsabhängig. Patienten mit Nierentumoren, die radikal operiert werden müssen, sollten aufgrund der geringeren perioperativen Morbidität bevorzugt eine laparoskopisch-radikale NE erhalten.

Eine Adrenalektomie ist nicht indiziert, wenn das präoperative Tumorstaging (CT, MRT) sowie der intraoperative Situs keinen Anhalt für Infiltration oder Metastasierung in die Nebenniere zeigen.

Eine erweiterte bzw. radikale Lymphknotenexstirpation scheint keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben eines tumornephrektomierten Patienten zu nehmen<sup>57</sup>. Hierzu gibt es jedoch bisher nur unzureichende Daten, da Studien, die zur finalen Beurteilung der Lymphadenektomie beim NZK mit ausreichend großer Patientenfallzahl und prospektiver Randomisierung hinsichtlich einer Lymphadenektomie notwendig wären, fehlen. Zum Staging können intraoperativ die hilären Lymphknoten entfernt werden. Sind vergrößerte Lymphknoten intraoperativ palpabel oder computertomographisch gesichert, so sollten diese zur weiteren Beurteilung entfernt werden.

NZK mit einem Thrombus haben eine schlechtere Prognose und werden daher höher in der TNM-Klassifikation als Stadium T3 eingestuft.

Als therapeutische Alternativen zur chirurgischen Standardtherapie existieren die perkutane Radiofrequenzablation (RFA) und die Kryoablation. Diese Therapieformen sind minimal-invasiv und können bei sehr kleinen Tumoren, bilateralen Tumoren sowie bei Patienten mit dem postoperativen Risiko des Nierenfunktionsverlusts angewandt werden. Mögliche Vorteile eines solchen Vorgehens sind die Senkung der Morbidität und die potentielle Anwendung auch bei Hochrisiko-Patienten. Jedoch sind die Rezidivraten bei der RFA und Kryotherapie höher als bei einer partiellen NE und finale aussagekräftige vergleichende Daten hinsichtlich der onkologischen Sicherheit noch nicht vorhanden<sup>58,59,60,61</sup>.

Adjuvante Therapiemöglichkeiten stehen derzeit nicht zur Verfügung. Es wäre jedoch sehr wünschenswert, bei weiter fortgeschrittenen lokalen NZK im Stadium T3-4 sowie auch im Stadium T2 mit zusätzlichen histologischen schlechten prognostischen Faktoren, wie z.B. einem Grading von 3-4 oder bei Tumoren mit einem positiven Lymphknotenbefall, eine adjuvant medikamentöse Therapieoption zu haben, um dem bei diesen Tumoren erhöhten Rezidivrisiko entgegenzuwirken. Bisher gibt es jedoch leider keine zugelassenen Therapieoptionen für Patienten in den genannten Stadien außerhalb derzeit laufender Phase-II- und -III-Studien.

#### 1.1.6.2 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen vorhanden (Stadium M1), so stellt die Tumornephrektomie keinen kurativen, sondern lediglich einen palliativen Therapieansatz im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes dar und eine weitere systemische Behandlung ist erforderlich. Dennoch ist eine operative Entfernung des Primärtumors auch im metastasierten Stadium gerechtfertigt und mit einem Überlebensbenefit für den Patienten verbunden. Dies wurde auch in einer Meta-Analyse von zwei randomisierten Studien bestätigt, die eine Monotherapie mit Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) mit einer Immuntherapie in Kombination mit einer NE verglich und in der gezeigt werden konnte, dass das Langzeit-Überleben der Patienten nach Tumor-NE auch in diesem Krankheitsstadium signifikant gesteigert werden konnte<sup>62</sup>.

### **Radiotherapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom**

Das NZK gilt allgemein als weitgehend strahlenresistent, so dass eine Radiotherapie in der Regel bei metastasiertem NZK nur noch bei ausgewählten Patienten mit irresektablen Hirn- und/ oder Knochenmetastasen ohne Ansprechen auf konservative Therapien palliativ oder zur Palliation bei austherapierten Patienten eingesetzt wird. Oft führt eine Strahlentherapie zur Symptomerleichterung der Patienten<sup>138,139,140,141</sup>.

### **Chemotherapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom**

Alle systemisch angewandten Chemotherapien bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK führten bei Patienten, bei denen ein Ansprechen zu verzeichnen war, lediglich zu einer geringen Verbesserung der Tumorprogression; insgesamt ließen sich hier nur enttäuschende Resultate erzielen, was unter anderem an dem beim NZK vorhandenen Mult-Drug-Resistance (MDR)-Gen liegt<sup>143,144,145</sup>. Kombinierte Chemotherapien zeigten sich gegenüber den Monotherapien nicht überlegen<sup>142</sup>. Nur 5-Fluorouracil (5-FU) zeigt in Kombination mit einer Immuntherapie eine gewisse Wirksamkeit<sup>146</sup>.

### **Interferon-Alpha**

In randomisierten Studien hat sich Interferon-Alpha (IFN- $\alpha$ ) bezüglich des Überlebens einer hormonellen Therapie des metastasierten NZK als überlegen erwiesen<sup>147</sup>. In einer Kombinationstherapie von IFN- $\alpha$  mit dem antiangiogenetischen Wirkstoff Bevacizumab konnten höhere Ansprechraten sowie ein längeres progressionsfreies Überleben erzielt werden, so dass diese Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko-Profil empfohlen werden kann<sup>148,149</sup>. Alle kürzlich veröffentlichten randomisierten Studien, die antiangiogenetische Therapien in einem first-line Setting mit einer IFN- $\alpha$  - Monotherapie verglichen, zeigten eine Überlegenheit für Sunitinib sowie für eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab oder Temsirolimus<sup>1,136,148,149,150</sup>.

## **Interleukin-2**

Seit dem Jahr 1985 wurde Interleukin-2 (IL-2) als erster klinischer Arzneistoff bei Patienten mit metastasiertem NZK angewandt<sup>134,135,136</sup>. Bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK, die eine Hochdosis-Interleukin-2-Therapie erhielten, konnten Verläufe mit Ansprechzeiten von über 10 Jahren und teilweise komplette Remissionen beobachtet werden<sup>151</sup>. IL-2 ist somit das einzige Zytokin, das bei ausgewählten Patienten mit klarzelliger Tumorphistologie als Monotherapie auch weiterhin verwendet werden kann und bei selektierten Patienten von den Leitlinien empfohlen wird<sup>152</sup>.

## **Kombination von Interferon alpha und Interleukin-2**

Eine Kombinationstherapie der beiden Zytokine zeigte in einer Phase-III-Studie signifikant höhere Ansprechraten sowie ein längeres progressionsfreies Überleben, jedoch zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten<sup>153</sup>.

## **Target-Therapie**

Ab dem Jahr 2006 wurden verschiedene Target-Therapien in der Indikation des metastasierten NZK zugelassen. Anhand dieser Therapie zeigte sich ein Fortschritt im progressfreien- sowie im Gesamtüberleben der Patienten<sup>64</sup>. In den USA und Europa sind aktuell die Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab, Pazopanib und Axitinib sowie die mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus zur Therapie zugelassen.

Sorafenib ist ein spezifischer rapidly growing fibrosarcoma (RAF)-1-Kinase-Inhibitor<sup>154</sup>, der in einer Phase-III-Studie im Vergleich mit einem Placebo eine Verbesserung im progressionsfreien Überleben der Patienten von drei Monaten zeigte<sup>155</sup>.

Sunitinib ist ein Oxindol-Tyrosinkinase-Inhibitor, der antiproliferative und antiangiogenetische Aktivität besitzt. In einer Phase-III-Studie konnte mit Sunitinib ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben gegenüber einer Therapie mit IFN- $\alpha$  bei Patienten der guten und mittleren Risikogruppe des Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Scores (MSKCC-Scores) beobachtet werden (11 vs. 5 Monate)<sup>156,157</sup>.

In einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit metastasiertem NZK (n=649) zeigte Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper, in der Kombination mit IFN- $\alpha$  einen deutlichen Therapiegewinn im Vergleich zur Monotherapie mit IFN- $\alpha$ <sup>148</sup>.

In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie konnte unter Pazopanib eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (9,2 Monate) gegenüber einem Placebo (4,2 Monate) beobachtet werden<sup>158</sup>.

Axitinib ist ein erst kürzlich zugelassener oraler Wirkstoff aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren. Axitinib zeigte im Vergleich zu Sorafenib in einer Phase-III-Studie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben sowie eine bessere Ansprechrate unter akzeptablen Nebenwirkungen in der Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem NZK<sup>162</sup>.

Temsirolimus ist ein spezifischer Inhibitor von mTOR. In einer multizentrischen Phase-III-Studie zeigte Temsirolimus bei metastasiertem NZK ein medianes Gesamtüberleben von 10,9 Monaten im Vergleich zu IFN- $\alpha$  mit 7,3 Monaten<sup>159</sup>.

Everolimus ist ein oraler mTOR-Inhibitor, der in der Zweitlinientherapie bei metastasiertem NZK zugelassen ist und in der Zulassungsstudie ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber dem Placeboarm (4 Monate vs. 1,9 Monate) zeigte<sup>160,161</sup>. Nachfolgend werden in Tabelle 4 die Empfehlungen zur Erst- und Zweitlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium zusammenfassend dargestellt<sup>1</sup>.

Behandlung	Risiko/ Vorbehandlung	Empfohlene Therapie
Erstlinientherapie	Niedriges bis mittleres Risiko	Sunitinib
		Bevacizumab + IFN alpha
		Pazopanib
	Hohes Risiko	Temsirolimus
Zweitlinientherapie	Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib
		Pazopanib
	Vorbehandlung mit VEGF	Everolimus
		Vorbehandlung mit mTOR (-)

mTOR= mammalian Target or Rapamycin, VEGF= vascular endothelial growth factor, IFN alpha= Interferon alpha

**Tabelle 4: Evidenz-basierte Behandlungsalgorithmen für systemische Therapien in der Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Europe Association of Urology recommendation 2010 (grade A)**

## Studien zur adjuvanten Therapie

Eine Anschlusstherapie nach Tumorexstirpation in Form einer adjuvanten Therapie postoperativ zur Vermeidung eines weiteren Fortschreitens des NZK wäre sehr wünschenswert. Einige therapeutische Ansätze wurden in Phase-III-Studien erprobt. Hierbei konnte in einer Phase-III-Studie unter einer Tumorzellvakzine-Therapie (Reniale) ein längeres Gesamtüberleben und anhand Daten des Compressionate-Use-Programmes auch ein längeres rezidivfreies Überleben bei Patienten im Tumorstadium pT3 festgestellt werden<sup>174,175</sup>. Jedoch liegt weiterhin keine Zulassung für diese Therapie vor. Auch eine neuere Studie mit Rencarex zeigte keinen Therapieerfolg. Daher existieren derzeit keine zugelassenen Therapieoptionen.

Aktuell laufen mehrere Phase-III-Studien zu den einzelnen Tyrosinkinase-Inhibitoren im adjuvanten Setting nach Tumorexstirpation. In der Ariser-Studie wird der monoklonale Antikörper cG250, Rencarex, alleine oder in Kombination mit IL-2 oder IFN seit 2004 getestet<sup>177</sup>. Im Oktober 2012 zeigten erste Ergebnisse keine Verbesserung des medianen krankheitsfreien Überlebens. Des Weiteren läuft seit dem Jahr 2007 die S-TRAC-Studie, zur adjuvanten Therapie mit Sunitinib versus Placebo, die voraussichtlich im Juni 2017 abgeschlossen wird<sup>178</sup>. In der Star-Tor-Studie werden die Medikamente Temsirolimus versus Sunitinib bei metastasiertem NZK untersucht<sup>179</sup>. Auch hier sind erste Ergebnisse ab Januar 2016 zu erwarten. Aktuell erfolgt eine Patientenrekrutierung für die sogenannte Record-2-Studie, in der metastasierte NZK-Patienten mit Everolimus therapiert werden<sup>180</sup>. Seit dem Jahr 2010 läuft die Torava-Studie, eine Phase-IIIb-Studie, die die Medikamentenansprechraten von Bevacizumab und Temsirolimus im Vergleich zu Bevacizumab und IFN- $\alpha$  untersucht<sup>181</sup>. In der Switch-II-Studie wird die Therapie von Sorafenib (Erstlinie) gefolgt von Pazopanib (Zweitlinie) versus Pazopanib (Erstlinie) gefolgt von Sorafenib (Zweitlinie) an Patienten mit metastasiertem NZK analysiert<sup>182</sup>. Erste Ergebnisse der Studie werden ab Juni 2016 erwartet. Die Studie Protect untersucht das krankheitsfreie Überleben bei adjuvanter Therapie mit Pazopanib versus Placebo bei high-risk-Patienten mit einem NZK (pT3-4 oder G3-4 oder N1) nach NE<sup>183</sup>. Diese Studie soll noch bis Oktober 2015 laufen.

Aktuell laufen mehrere verschiedene Phase-III-Studien zur adjuvanten Therapie bei metastasiertem NZK, bislang noch ohne den erhofften therapeutischen Durchbruch.

Es wäre jedoch von großem medizinischem Interesse, wenn sich in naher Zukunft eine adjuvante Therapieoption finden würde, um so das hohe Progressionsrisiko nach Operation entscheidend senken zu können.

### 1.1.7 Langzeitkontrolle nach Therapie

Eine adäquate Nachsorge primär kurativ intendierter Therapie (z.B. partielle bzw. radikale NE, ablative Therapie, wie eine Radiofrequenztherapie oder Kryotherapie) ermöglicht einerseits eine Kontrolle organspezifischer Funktionen (z.B. Nierenfunktion, Hypertonus-Kontrolle), andererseits im weiteren Verlauf die Diagnostik von Lokalrezidiven und Metastasierung im Follow-up. Eine deutsche Leitlinie zur Behandlung und Nachsorge von Patienten mit einem NZK existiert derzeit noch nicht, es ist jedoch eine S3-Leitlinie in Arbeit, die zeitnah veröffentlicht werden wird. Meist werden die Empfehlungen der EAU angewendet, jedoch existieren auch hier keine exakten Nachsorgeleitlinien, sondern lediglich Empfehlungen hinsichtlich der Nachsorgestrategien. Die EAU-Guidelines empfehlen eine risikoadaptierte Nachsorge, die sich aufgrund der wenig validen Daten zur Risikostratifizierung beim lokalisierten NZK jedoch schwierig gestaltet<sup>65</sup>. Eine Möglichkeit zur Nachsorge laut der EAU findet sich in Tabelle 5.

Risikoprofil	Behandlung	Überleben						
		6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	über 5 Jahre
Niedrig	RN/PN only	US	CT	US	CT	US	CT	Keine
Mittel	RN/PN/cryo/RFA	CT	US	CT	US	CT	CT	2-jährlich CT
Hoch	RN/PN/cryo/RFA	CT	CT	CT	CT	CT	CT	2-jährlich CT

Vorgesehener Algorithmus für die auf die Beobachtung folgende Behandlung für NZK unter Berücksichtigung des individuellen Patientenrisikoprofils und der Behandlungswirksamkeit.

RN=radikale Nephrektomie, PN=partielle Nephrektomie, CT=Computertomographie von Thorax und Abdomen, US=Ultraschall von Abdomen, Niere und Nierenbecken, cryo=Kryotherapie, RF=Radiofrequenzablation.

**Tabelle 5: Nachsorgeempfehlungen der EAU-Guidelines**

Dennoch ist es wichtig, dass Lokalrezidive und Metastasen möglichst frühzeitig entdeckt werden, so dass diese gegebenenfalls entweder kurativ chirurgisch oder frühzeitig systemisch therapiert werden können. In Bezug auf die medikamentöse Therapie im metastasierten Stadium konnte jedoch bis heute nicht sicher nachgewiesen werden, ob ein frühzeitiger Therapiebeginn auch mit einem längeren Gesamtüberleben vergesellschaftet ist<sup>64</sup>. Verlaufskontrollen sollten sich neben dem Risikoprofil des Patienten auch an der durchgeführten Therapie ausrichten. Grundsätzlich erhalten Low-risk Tumorpatienten nur in seltenen Fällen eine CT, dagegen sollte bei Patienten mit einem mittelgradigen oder hochgradigen NZK in regelmäßigen Zeitintervallen eine CT zur Tumornachsorge durchgeführt werden<sup>66</sup>.

## **1.2 Möglichkeiten der individuellen und risikoadaptierten Patientenstratifizierung in der Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms**

### **1.2.1 Risikostratifizierung und Prognosesysteme für Patienten mit lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Insbesondere in Anbetracht eines weiterhin bestehenden hohen Progressions- und Rezidivrisikos auch nach kurativer intendierter chirurgischer Therapie und der künftig evtl. bestehenden Möglichkeit adjuvanter Therapieoptionen besteht beim NZK ein klarer Bedarf an prognostischen und prädiktiven Parametern. Diese sollen helfen, den Verlauf der Erkrankung und die Prognose des Patienten besser abschätzen zu können und eine individuelle Therapie- und Nachsorgestrategie zu ermöglichen. Bisher wurden bereits einige Risikoscores entwickelt, die verschiedene anatomische, histologische, klinische und molekulare prognostische Parameter integrieren. Die anatomischen Parameter (Tumorgröße, Tumorstadium, Gefäßeinbrüche, Nebennierenbefall sowie Lymphknoten- und Fernmetastasen) sind in die TNM-Klassifikation als prognostischer Marker integriert.

Weitere Faktoren, die zur prognostischen Beurteilung zumindest teilweise herangezogen werden sind histopathologische Faktoren wie z.B. das nukleäre Fuhrman-Grading, der histologische Subtyp, die lymphovaskuläre Infiltration, sarkomatoide Entdifferenzierung, Tumornekrose und als anatomisch-pathologischer Parameter der Einbruch ins Nierenbeckenkelchsystem. Das Fuhrman-Grading ist hierbei das am meisten verbreitete Grading-System von klarzelligen NZK<sup>120</sup>.

Klinische Parameter, deren prognostische Wertigkeit gesichert ist oder diskutiert wird, sind z.B. der Karnofsky-Status des Patienten, eine vorhandene Symptomatik bei Diagnosestellung, Kachexie, Anämie und eine präoperativ bzw. zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegende Thrombozytose<sup>84,122,123,124</sup>. (LE 3)

Basierend auf diesen Parametern wurden verschiedene Prognose-Scores entwickelt. So ist z.B. eine Beurteilung der Prognose des Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem NZK durch den University-of-California-Los-Angeles-Integrated-Staging-System-Score (UISS-Score) als integriertes Staging-System möglich, der die TNM-Klassifikation, das Fuhrmann Grading und den Eastern-Cooperative-Oncology Group-Performance-Status (ECOG-Performance-Status) als Prognoseparameter verwendet, der insbesondere bei Patienten mit lokalisierten Tumoren seinen Einsatz findet<sup>127,130</sup>.

<b>UISS</b>	<b>TNM</b>	<b>Fuhrmann Grade</b>	<b>ECOG</b>	<b>2-Jahres Überleben</b>	<b>5-Jahres Überleben</b>
<b>I</b>	I	1,2	0	96	94
<b>II</b>	I	1,2	1 und höher	89	67
	I	3,4	alle		
	II	alle	alle		
	III	alle	0		
<b>III</b>	III	2-4	1 und höher	66	39
	IV	1,2	0		
<b>IV</b>	IV	3,4	0	42	23
		1-3	1 und höher		
<b>V</b>	IV	4	1 und höher	9	0

Tabelle 6: UCLA Integrated Scoring System<sup>151</sup>

Ein weiteres Prognosemodell ist z.B. das postoperative Nomogramm nach Karakiewicz, das auf der TNM-Klassifikation und den Faktoren Tumorgröße, Fuhrmann Grading und lokaler Symptomatik beruht und die Prognose des Patienten hinsichtlich des 1, 2, 5 und 10-Jahresüberlebens beurteilt. Laut einer Studie von Tan et al., die diverse prognostische Modelle von Kattan, Sorbellini und Leibovich miteinander verglichen haben, erwies sich das postoperative Nomogramm nach Karakiewicz als das mit der höchsten prädiktiven Wertigkeit<sup>126</sup>.

Anhand des postoperativen prognostischen Nomogramms nach Sorbellini können Prognosen zum rezidivfreien Überleben nach fünf Jahren bei Patienten mit einem klarzelligen NZK errechnet werden<sup>128</sup>.

Der Mayo-Clinic-Stage-Size-Grade-Necrosis-Score (SSIGN-Score) hat die Parameter TNM-Klassifikation, Fuhrman-Grading, Tumorgröße (>5cm) sowie Tumornekrose eingeschlossen und ermöglicht prognostische Aussagen hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens nach 1, 3, 5, 7 und 10 Jahren, das in der primären Studiengruppe 86,6%, 74,0%, 68,7%, 63,8% und 60,0% betrug<sup>129</sup>.

Des Weiteren kann anhand des Mayo-Scores das Risiko einer Metastasierung nach Tumor-NE bei klarzelligen NZK individuell annähernd ermittelt werden. Zu den Risikoparametern des Mayo-Scores gehören Tumorstadium, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fuhrman-Grading und Tumornekrosen<sup>130</sup>.

Risikofaktor	Score
<b>T-Staging</b>	
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3 – pT4	4
<b>Tumorgroße</b>	
<10 cm	0
>10 cm	1
<b>Regionärer Lymphknotenstatus</b>	
pNx/ pN0	0
pN1 – pN2	2
<b>Fuhrman Grading</b>	
Grad 1-2	0
Grad 3	1
Grad 4	3
<b>Tumornekrosen</b>	
Keine Nekrosen	0
Nekrosen	1
<b>Risiko für Entwicklung von Metastasen</b>	
Low Risk	0-2
Intermediate Risk	3-5
High Risk	6

**Tabelle 7: Mayo Scoring System**<sup>155</sup>

### 1.2.2 Risikostratifizierung und Prognosesysteme für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom

Um den Verlauf der Erkrankung auch im metastasierten Krankheitsstadium besser prognostizieren zu können, wurden verschiedene Modelle entwickelt, die auf klinischen Kriterien beruhen. Das am meisten genutzte Prognosemodell zur prognostischen Stratifizierung von Patienten mit einem metastasierten NZK ist der MSKCC-Score (oder Motzer-Score)<sup>63</sup>.

Das Prognosemodell von Motzer wurde erstmalig 1999 vom „MSKCC“ publiziert und ist heute das am häufigsten verwendete Prognosemodell für die Vorhersage des Gesamtüberlebens bei Patienten mit einem metastasierten NZK<sup>63,131</sup>.

Anhand von fünf Parametern lassen sich die an einem metastasierten NZK erkrankten Patienten in drei prognostisch unterschiedliche Gruppen unterteilen, die sich hinsichtlich ihrer Überlebensprognose und ihrer Risikoparametern unterscheiden<sup>131</sup>.

Risikoparamter	Wert
Karnofsky-Performance Index	<80 vs. >80
Laktatdehydrogenase (U/l)	>300 vs. <300
Hämoglobin (g/dl)	<13 (M)/ 11,5 (F) vs. >13 (M)/ 11,5 (F)
Korrigiertes Calcium (mg/dl)	>10 vs. <10
Nephrektomie	ja vs. Nein

**Tabelle 8: Risiko-Gruppen nach Motzer im Stadium der Metastasierung (Score 1999)**

Zwischenzeitlich erfolgten mehrfache Revisionen und Anpassungen des MSKCC-Scores; unter anderem erfolgte eine Änderung dahingehend, dass der Risikoparameter „Keine NE“ durch den Zeitraum „initiale Diagnose des Primärtumors bis zu Therapiebeginn des metastasierten NZK“ ersetzt wurde<sup>131,132</sup>.

Die Entwicklung des Heng-Scores basiert auf den Grundlagen der oben genannten Modelle nach Motzer. Heng et al. ergänzten 2009 das MSKCC-Modell um die Risikoparameter Thrombozytose und Neutropenie, deren prognostische Relevanz an einem Patientenkollektiv überprüft wurde, das mittels Targettherapeutika therapiert wurde<sup>133</sup>.

Obwohl jedoch alle diese Scores und Risikomodelle entwickelt wurden, konnten sich bisher mit Ausnahme der TNM-Klassifikation, die primär zur Entscheidung hinsichtlich der Primärtherapie und zur Nachsorge angewandt wird; und des Motzer- bzw. Heng-Scores, der zur Therapiesteuerung bei metastasierten Patienten appliziert wird, keine weiteren prognostischen und Risikomodelle in der klinischen Routine standardisiert etablieren.

### **1.2.3 Der präoperative Thrombozytenwert als prognostischer Marker**

Aktuell werden jährlich weltweit über 270.000 neue Fälle von NZK diagnostiziert und es versterben ca. 116.000 Menschen/Jahr an dieser Erkrankung<sup>74</sup>. Während etwa 20-30% der Patienten bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen haben, kommt es bei weiteren 30% der Patienten mit primär lokalisiertem Tumor nach kurativ intendierter NE oder Nierenteilresektion im postoperativen Verlauf ebenfalls zur Entwicklung von Metastasen<sup>75</sup>. In der Literatur finden sich vor allem Hinweise auf postoperative, histopathologische Parameter, die hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit evaluiert und validiert werden, um eine risikoadaptierte Patientenstratifizierung zu ermöglichen<sup>76</sup>. Prognoseparameter sind von großer Bedeutung, da sie zur Risikoeinschätzung für Rezidive und Progression dienen können. Ebenfalls können bestimmte Prognosemarker auch Aufschluss über Therapieoptionen bieten. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob und inwiefern sich eine präoperative Thrombozytose bei NZK-Patienten auf das krebsspezifische Überleben der Patienten auswirkt.

Da man auch bei anderen Karzinomen signifikante Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Tumorerkrankung und einer parallel vorliegenden präoperativen Thrombozytose finden konnte, möchten wir in der hier vorliegenden Studie untersuchen, ob eine präoperative Thrombozytose auch bei einem NZK ein prognostisch relevanter Parameter ist und dies auch in einem Kollektiv primär operativ therapierter Patienten, nachdem eine Thrombozytose bei den metastasierten Patienten und anderen Tumoren auch als ungünstiger Parameter gilt. Bislang wurden schon einige Studien zu einer vorhandenen Thrombozytose bei Patienten mit NZK durchgeführt, jedoch war die Zahl der untersuchten Patienten in den entsprechenden Studienkohorten eher gering. Ebenso zeigten sich bei den bisher zu dieser Fragestellung publizierten Arbeiten teilweise widersprüchliche Ergebnisse, die u.a. auch auf unzureichende statistische Analysen zurückzuführen sind, so dass sich insgesamt eine ungenügende und nicht aussagekräftige Datenlage ergibt. Mit vorliegenden Studien soll daher anhand der bisher größten Fallzahl konsekutiver Patienten mit operativ therapiertem NZK und basierend auf einer soliden statistischen Analyse eine signifikante Aussage zum Thrombozytenwert als möglicher prognostischer Parameter erfolgen.

Ebenfalls soll untersucht werden, ob der Thrombozytenwert auch mit anderen klinischen Parametern korreliert und die Prognosevorhersage ergänzend zu weiteren prognostischen Parametern signifikant verbessern kann. Neben weiteren präoperativ verfügbaren klinischen Parametern, wie z.B. dem Body Mass Index (BMI), der klinischen Symptomatik des Patienten oder der radiologischen Tumorgroße wird zunehmend auch eine mögliche prognostische Relevanz von Laborparametern wie z.B. dem Thrombozyten- oder CRP-Wert diskutiert<sup>77,78</sup>.

Bereits im Jahr 1964 beschrieben erstmalig Levin und Conley, dass man bei ca. 38% der stationären Patienten mit einer Thrombozytose einen Primärtumor entdeckte<sup>93</sup>. Die Patienten mit Thrombozytose wiesen schon damals gehäuft höhere T-Stadien sowie Rezidive auf<sup>93</sup>.

Bei Patienten mit metastasiertem NZK wird im Hinblick auf das Überleben des Patienten eine Thrombozytose als ungünstiger Prognoseparameter gesehen<sup>79,81</sup>. Bereits Symbas et al. dokumentierten eine Thrombozytenzahl >400/nl als einen negativen Einflusswert auf das Überleben von metastasierten NZK-Patienten<sup>98</sup>. Bei Karakiewicz et al. haben Thrombozytenwerte und präoperative Hämoglobin (Hb)-werte der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben sowohl in uni- als auch in multivariablen Analysen<sup>83</sup>. Jedoch dürfen weder Thrombozytenwerte noch präoperative Hb-Werte die multivariable Präzision von etablierten krebsspezifischen Einflusswerten gemeinsam erhöhen. Brookman-Amisshah et al. konnten zeigen, dass neben der klinischen Tumorgroße auch eine präoperative Thrombozytose signifikant das rezidivfreie Überleben operativ therapierter Patienten beeinflusste und daher beide Parameter unabhängig eine präoperative Risikoeinschätzung ermöglichen<sup>82</sup>. Wosnitzer et al. konnten anhand ihrer Studie ebenfalls feststellen, dass ein adverser Zusammenhang zwischen erhöhten Thrombozytenwerten und dem Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben bei NZK-Patienten und eine Assoziation mit größeren Tumordurchmesser und fortgeschrittenen Tumorstadien gegeben ist<sup>86</sup>

In einigen Studien ergaben sich auch Hinweise auf eine mögliche prognostische Relevanz einer präoperativen Thrombozytose bei Patienten mit lokalisiertem NZK. Allerdings sind die derzeitigen Ergebnisse aktueller Studien zu diesem Thema eher widersprüchlich<sup>82-92</sup>.

### **1.3 Ziel der vorliegenden Arbeit**

Bisherige Studien zur Erfassung der prognostischen Rolle des Thrombozytenwertes bei primär operativ therapierten NZK-Patienten sind in ihrer Aussagekraft teilweise durch methodische Schwächen, kleine Fallzahlen und nicht-konsequente Patientenkohorten und ein unzureichendes Follow-up eingeschränkt. Aktuell existiert daher hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit des präoperativen Thrombozytenwertes bei NZK-Patienten eine unzureichende Datenlage mit teilweise widersprüchlichen und unklaren Aussagen. Ziel der hier vorliegenden Studie war daher die Evaluierung der prognostischen Rolle des präoperativen Thrombozytenwertes bzw. einer präoperativ vorhandenen Thrombozytose im Hinblick auf das krebsspezifische Überleben bei Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem NZK, die primär einer NE oder Nierenteilresektion unterzogen worden waren, basierend auf der aktuell größten verfügbaren konsekutiven Patientenkohorte, die diesbezüglich untersucht wurde.

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Patientenkohorte

Nach Anerkennung durch die lokalen Ethik-Kommissionen wurden in einer gemeinsamen Datenbank klinische und pathologische Daten von 3139 an NZK erkrankten Patienten, die mittels Nierenteilresektion oder einer radikalen NE primär kurativ therapiert worden waren, konsekutiv erfasst. Die Daten stammen aus vier verschiedenen europäischen urologischen Zentren (Cottbus, Heidelberg, Regensburg/ Deutschland und Graz/ Österreich) und wurden über eine Periode von 19 Jahren (1992-2010) in den einzelnen Zentren jeweils konsekutiv erfasst.

Bei allen 3139 Patienten wurden innerhalb der letzten sieben Tage vor der Operation Blutproben entnommen. Eine Thrombozytenzahl  $> 400/\text{nl}$  wurde als Thrombozytose definiert. Dieser Grenzwert wurde basierend auf dem Referenzwert der jeweils beteiligten Laborinstitutionen verwendet und wurde so auch in den meisten Studien zu diesem Thema angewandt. Basierend auf diesem Grenzwert wurde die Studienkohorte in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit einem präoperativen Thrombozytenwert  $\leq 400/\text{nl}$  ( $n=2862$ , Gruppe 1) und Patienten mit einem präoperativen Thrombozytenwert  $>400/\text{nl}$  ( $n=277$ , Gruppe 2).

Die weiteren patientenbezogenen klinischen, histopathologischen und anatomischen Parameter (z.B. Alter, Geschlecht, pT –Stadium, Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, histologischer Subtyp, Fuhrman-Grading) wurden ebenfalls in den einzelnen Datenbanken erfasst. Alle pathologischen Proben, die bei der Operation entnommen wurden, wurden nach standardpathologischen Methoden behandelt und von uropathologisch erfahrenen Pathologen der einzelnen Institutionen beurteilt. Da sich während des Zeitraumes, in dem die Studienpatienten operiert worden waren, die TNM-Klassifikation für das NZK geändert hatte<sup>119</sup>, wurde das primär erfasste Tumorstadium der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation (AJCC-UICC 2009) angepasst<sup>70</sup>.

Die Heidelberg- und Fuhrman-Klassifikation wurden angewandt, um den histologischen Typ bzw. den Grad der Differenzierung des Tumors zu bestimmen<sup>71</sup>.

Die Heidelberg-Klassifikation ermöglichte dabei die Differenzierung zwischen den einzelnen Tumortypen, die auf einem unterschiedlichen biologischen Verhalten der Subtypen basiert und bei der Prognoseeinschätzung von klinischer Bedeutung ist. Die Fuhrman-Klassifikation, die sich in vier Grade gliedert, beschreibt den

sogenannten Kerngrad des Tumors und dient hierbei der Differenzierung. Ein zentraler histopathologischer Review der Präparate wurde nicht durchgeführt. Keiner der 3139 Patienten erhielt eine adjuvante Therapie nach der Operation. Im Fall von simultanen Metastasen oder einem Progress der Erkrankung während des Follow-Ups wurden verschiedene Behandlungskonzepte, unter anderem Metastasenresektion, Immuntherapie und Targeted Therapie angewandt<sup>69</sup>.

## **2.2 Follow-Up**

### **2.2.1 Erhebung der Follow-Up-Daten**

Die Patienten der Studie wurden langfristig aufgrund der bestehenden Kriterien untersucht, die für jede Einheit basierend auf den aktuellen Leitlinien generiert wurden und konsekutiv in die vorliegende Studie eingeschlossen. Die Dauer des Follow-Up erstreckte sich vom Operationsdatum bis hin zur letzten Kontrolluntersuchung oder dem Todesdatum (krebsbedingt oder unabhängig vom NZK) des Patienten. Das tumorspezifische Überleben stellt den Endpunkt der Studie dar. Informationen zum Krankheitsverlauf und Überleben des Patienten wurden von den Hausärzten bzw. niedergelassenen Urologen der Patienten sowie den institutionellen Krebsregistern erfragt.

Konnten hiermit keine ausreichenden Informationen eingeholt werden, wurden die Patienten direkt kontaktiert und zu ihrem Lebensstatus befragt. Erfasst wurden der Lebensstatus des Patienten, im Falle des Todes des Patienten das Todesdatum, die Todesursache (krebsbedingt oder unabhängig vom NZK), das Auftreten eines Progresses mit Lokalisation und Unterscheidung von Fernmetastasierung und Auftreten eines Lokalrezidivs sowie das Datum des Progresses bzw. des Rezidivs. Die Follow-Up Erhebung wurde im August 2011 abgeschlossen.

### **2.2.2 Erfasste klinische und pathologische Parameter**

Für jeden der in die Studie eingeschlossenen Patienten/ Patientinnen wurden folgende klinische Parameter erfasst: Geschlecht, Alter, Körpergröße (in cm), Gewicht (in kg) und BMI (in kg/m<sup>2</sup>), Hb, Hämatokrit (HK), Thrombozyten, Leukozyten, Kreatinin und Calcium sowie Vorhandensein lokaler oder systemischer Symptomatik bei Erstdiagnose.

Weiterhin wurden folgende anhand der histopathologischen Reports verfügbaren pathologischen Parameter erfasst: pTNM-Klassifikation, Fuhrman-Grading, Nebennierenmetastasierung oder kontinuierliche Ausbreitung in die Nebenniere, Anzahl

der entfernten Lymphknoten, Vorhandensein positiver bzw. negativer Lymphknoten, Tumorbefall venöser Blutgefäße (V. renalis, V. cava infradiaphragmal und supradiaphragmal), Infiltration des perirenal bzw. perihilären Fettgewebes, Invasion der Nierenkapsel bei T1- und T2-Tumoren, lymphovaskuläre Invasion, Tumornekrose, pathologische Tumorgroße, histologischer Subtyp (hellzellig, papillär, chromophob, sarkomatoid und andere), Fokalität des Tumors (uni-, multifokal) und Vorhandensein einer Fernmetastasierung. Die jeweiligen Tumorstadien wurden anhand der vorhergehenden (6. Auflage 2004) und der aktuellen TNM-Klassifikation (7. Auflage 2010) beschrieben. Da sich zwischenzeitlich mehrfach die TNM-Klassifikation für das NZK geändert hat<sup>119</sup>, wurde das primär erfasste Tumorstadium an die aktuelle Auflage der AJCC-UICC (2009) angepasst<sup>70</sup>.

## 2.3 Statistik

Der Shapiro-Wilk-Normalverteilungstest ist ein statistischer Signifikanztest, der in der vorliegenden Studie angewandt wurde, um kontinuierliche Variablen bei vorliegender Normalverteilung zu untersuchen.

Kontinuierliche, normal verteilte Variablen wurden als Durchschnittswerte mit Standardabweichung dargestellt, wohingegen kontinuierliche, nicht normal verteilte Variablen mit Median- und Interquartil-Range (IQR) gezeigt wurden. Relevante Charakteristika, wie Alter, Geschlecht, chirurgisches Vorgehen (partielle oder radikale Nephrektomie), präoperativer Thrombozytenwert, Tumorgroße, histologischer Subtyp und pathologisches Staging wurden bei Patienten mit fehlender beziehungsweise vorliegender Thrombozytose hinsichtlich ihres Vorhandenseins in den beiden Patientengruppen miteinander verglichen. Für normalverteilte Variablen wurde der Students-T-Test angewandt. Anhand des p-Wertes wurde die statistische Signifikanz ermittelter Unterschiede zwischen den Gruppen beurteilt. Der Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-U-Test) wurde für nicht normal verteilte Variablen verwendet. Der Vergleich der kategorialen Variablen erfolgte anhand des Fisher-Exakt- und des Chi-Quadrat ( $\chi^2$ )- Tests.

Das krebsspezifische Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet, welches als Zeitraum zwischen Diagnose und krebsspezifischem Tod definiert ist. Der Log-Rank-Test wurde zum Vergleich der Überlebenskurven angewandt. Es wurden univariate und multivariable Analysen (Cox- proportionales Hazard- Regressions-Modell) durchgeführt, um den Einfluss der verschiedenen klinischen

und pathologischen Parameter auf das krebsspezifische Überleben zu erfassen. In allen Modellen wurden die proportionalen Hazard- Hypothesen mit dem Grambsch-Therneau-Test überprüft<sup>137,163</sup>.

Weiterhin wurde die Modellgüte der multivariablen Modelle, die den Einfluss der Parameter unter Einschluss einer präoperativen Thrombozytose und der präoperativen Thrombozytenzahl auf das krebsspezifische Überleben erfassten, mittels des Omnibus-Tests untersucht. Aufgrund der bestehenden hohen Kollinearität zwischen Thrombozytose und präoperativem Thrombozytenwert wurden diese beiden Parameter jeweils in getrennten multivariablen Modellen separat analysiert. Dabei wurde das multivariable Cox-Modell ohne Einschluss der präoperativen Thrombozytenzahl im Hinblick auf eine Veränderung von  $\chi^2$  (-2fache log-Likelihood) im Vergleich zum Cox-Modell mit integrierter präoperativer Thrombozytenzahl analysiert (prozentuale Änderung des Qualitätsmodells im Vergleich zum Cox-Modell mit integrierter präoperativer Thrombozytenzahl).

Es folgten außerdem Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analysen und der Vergleich der Area under the Curve (AUC)-Werte (c-Index) zur Beurteilung der prädiktiven Wertigkeit der multivariablen Modelle nach der Harrell-Methode<sup>72</sup>. Des Weiteren wurde eine interne Validierung mit 1000 Bootstrap-Samples (Stichprobewiederholung) durchgeführt. Der Vergleich der Concordance-Indices (c-Indices) erfolgte nach der DeLong Methode<sup>73</sup>.

Alle statistischen Analysen wurden mittels SPSS Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt und alle erhobenen Daten anhand einer Excel-Tabelle, Excel Version 14.0, erfasst. p-Werte sind zweiseitig; das statistische Signifikanzlevel wurde mit  $p \leq 0.05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1. Patienten- und Tumorcharakteristika

Klinische und histopathologische Parameter, die in der Studie erfasst und ausgewertet wurden, sind in Tabelle 9 aufgeführt. Das Patientenkollektiv wurde hierbei in zwei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe befinden sich diejenigen Patienten, die keine Thrombozytose aufweisen. Gruppe 2 dagegen beinhaltet Patienten, die eine Thrombozytose haben. Die Mehrzahl der Patienten waren männlich (n=1949, 62,1%). 651 (20,7%) Patienten wurden partiell nephrektomiert, die Mehrheit von 2488 (79,3%) Patienten erhielt eine radikale NE. Der mittlere präoperative Thrombozytenwert betrug in Gruppe 1 im Median  $245 \times 10^9$  Zellen/L, in Gruppe 2 lag der Medianwert bei  $467 \times 10^9$  Zellen/L. Die mediane Tumorgröße lag bei 4,5 cm in Gruppe 1 und mit einer Größe von 7,2 cm entsprechend in Gruppe 2. 80,2% der Tumore waren klarzellige NZK (n=2517); bei 222 der Patienten mit einem klarzelligem NZK lag präoperativ eine Thrombozytose vor. Nicht-klarzellige Tumore fanden sich bei 622 (19,8%) Patienten, von diesen hatten 55 (19,9%) eine präoperative Thrombozytose.

Die Tumorstadien pT1a, pT1b, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b pT3c und pT4 wurden bei 1217 (38,8%), 751 (23,9%), 229 (7,3%), 62 (2,0%), 608 (19,4%), 200 (6,4%), 35 (1,1%) bzw. 37 (1,2%) Patienten diagnostiziert. Primär metastasiert (Stadium M1) waren 303 Patienten (9,7% der Studienpopulation), wobei bei 85 dieser Patienten (30,7%) auch eine Thrombozytose vorhanden war. Ein Fuhrman-Grading 1 und 2 fand sich bei 21,6% beziehungsweise 55,9% der Patienten. Das mediane Follow-up der Studienkohorte betrug 69,5 Monate (35-105 Monate).

Variablen	Gesamte Kohorte (n = 3139)	Gruppe1 (Keine TC) (n = 2862)	Gruppe 2 (TC vorhanden) (n = 277)	p Wert
Durchschnittliches Alter (IQR), Jahre	63.6 (55.5-70.4)	63.8 (55.9-70.7)	61.4 (53.0-68.7)	0.001
Geschlecht				0.698
Mann	1949 (62.1%)	1780 (62.2%)	169 (61.0%)	
Frau	1190 (37.9%)	1082 (37.8%)	108 (39.0%)	
Chirurgisches Vorgehen				< 0.001
Partielle NE	651 (20.7%)	636 (22.2%)	15 (5.4%)	
Radikale NE	2488 (79.3%)	2226 (77.8%)	262 (94.6%)	
Medianer präoperativer Thrombozytenwert (IQR), x10 <sup>9</sup> Zellen/L	253 (208-311)	245 (204-291)	467 (429-533)	< 0.001
Mediane Tumorgröße (IQR), cm	4.5 (3.0-7.0)	4.5 (3.0-6.5)	7.2 (4.6-10.0)	< 0.001
Histologischer Subtyp				1.000
Klarzelliges NZK	2517 (80.2%)	2295 (80.2%)	222 (80.1%)	
Nicht-klarzelliges NZK	622 (19.8%)	567 (19.8%)	55 (19,9%)	
Pathologisches Staging				< 0.001
pT1a	1217 (38.8%)	1175 (41.1%)	42 (15.2%)	(≤pT2b vs. ≥pT3a)
pT1b	751 (23.9%)	707 (24.7%)	44 (15.9%)	
pT2a	229 (7.3%)	200 (7.0%)	29 (10.5%)	
pT2b	62 (2.0%)	51 (1.8%)	11 (4.0%)	
pT3a	608 (19.4%)	503 (17.6%)	105 (37.9%)	
pT3b	200 (6.4%)	168 (5.9%)	32 (11.6%)	
pT3c	35 (1.1%)	29 (1.0%)	6 (2.2%)	
pT4	37 (1.2%)	29 (1.0%)	8 (2.9%)	

NZK=Nierenzellkarzinom, NE=Nephrektomie, IQR= Interquartil-Range

**Tabelle 9: Klinische und pathologische Kriterien von 3139 Patienten gegliedert nach Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein einer präoperativen Thrombozytose**

Patienten der Gruppe 2 mit einer präoperativen Thrombozytose ( $>400/\text{nl}$  Thrombozytenzahl) wiesen größere Tumordurchmesser (4,5 vs. 7,2cm,  $p<0,001$ ), signifikant häufiger ein T-Stadium  $\geq T3a$  ( $p<0,001$ ), und ein höheres Fuhrman-Grading ( $p<0,001$ ) im Vergleich zu Patienten der Gruppe 1 ohne eine präoperative Thrombozytose ( $\leq 400/\text{nl}$  präoperative Thrombozytenzahl) auf. Für die Parameter Geschlecht und histologischer Subtyp konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen Patienten mit und ohne präoperative Thrombozytose festgestellt werden.

### **3.2. Überlebensanalyse der Studienpatienten**

Das mediane Follow-up der am Studienende noch lebenden Patienten betrug 69,5 Monate (IQR: 35-105, Durchschnitt 74). Das krebsspezifische Überleben der gesamten Studienpopulation nach 1, 3, 5 und 10 Jahren betrug jeweils 93,4%, 85,8%, 81,8% und 74,4%. Die Wahrscheinlichkeit für ein krebsspezifisches Überleben nach 5- und 10- Jahren lag in Gruppe 1 ( $\leq 400/\text{nl}$  präoperative Thrombozytenzahl) bei 84,6% und 77,5% und in Gruppe 2 ( $>400/\text{nl}$  präoperative Thrombozytenzahl) noch bei 53,4% und 44,9% (log-rank p-Wert  $<0,001$ ). Bei Patienten mit primär lokalisierter Tumorerkrankung (M0-Stadium) betrug die krebsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5- und 10- Jahren in Gruppe 1 ( $\leq 400/\text{nl}$  präoperative Thrombozytenzahl) 90,2% und 83,1% und jeweils 73,9% und 63% in Gruppe 2 ( $>400/\text{nl}$  präoperative Thrombozytenzahl), was signifikant unterschiedlich war, d.h. Patienten mit einer präoperativen Thrombozytose hatten ein signifikant schlechteres krebsspezifisches Überleben (p-Wert  $<0,001$ ). Bei den primär metastasierten Patienten (M1) ohne eine präoperativ vorliegende Thrombozytose (Gruppe 1) betrug das krebsspezifische Überleben nach 1, 3, 5 und 10 Jahren jeweils 61,7%, 27,2%, 17,8% und 9,3%. In der Gruppe der M1-Patienten mit einer präoperativ vorliegenden Thrombozytose betrug die entsprechenden Überlebensraten 47%, 14,5%, 9,7% und 0% (log p-Wert=0,032).

### 3.3. Ergebnisse der uni- und multivariablen Analysen zur Erfassung des unabhängigen Einflusses klinischer und pathologischer Parameter (unter Einschluss des präoperativen Thrombozytenwertes) auf das krebsspezifische Überleben der Patienten

Zunächst erfolgte eine univariate Analyse der einzelnen klinischen und histopathologischen Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das krebsspezifische Überleben. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der univariaten Analysen für die Parameter Alter, Geschlecht, Art der NE, präoperativer Thrombozytenwert, präoperative Thrombozytose, pathologische Tumorgroße, histologischer Subtyp, T-, N-, M-Stadium und Fuhrman-Grading hinsichtlich ihres univariaten Einflusses auf das krebsspezifische Überleben dargestellt.

In der vorliegenden Studie hatten mit Ausnahme des histologischen Subtyps alle Parameter univariat einen signifikanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben. Wurde die Studiengruppe unterteilt in Patienten mit einem primär lokalisierten NZK (M0) und Patienten mit einem metastasierten NZK (M1), so zeigte sich, dass der präoperative Thrombozytenwert univariat sowohl bei M0-Patienten ( $p < 0,001$ ) als auch bei M1-Patienten ( $p = 0,011$ ) einen signifikanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben hatte. Wurde anstelle des kontinuierlich angewandten Parameters präoperativer Thrombozytenwert das Vorhandensein einer präoperativen Thrombozytose multivariat analysiert, konnte in der gesamten Studienkohorte ( $p < 0,001$ ) sowie bei Patienten im Stadium M0 ( $p < 0,001$ ) ein signifikant adverser Einfluss auf das krebsspezifische Überleben erfasst werden. Dagegen zeigte sich bei M1-Patienten kein signifikanter Einfluss auf das krebsspezifische Überleben ( $p = 0,257$ ).

Parameter	HR (95%-CI), SE	p Wert
Alter (konstant), pro Jahr	1.013 (1.01-1.02), SE: 0.004	0.001
Geschlecht weiblich (Referenz: männlich)	0.766 (0.64-0.91), SE: 0.088	0.002
Radikale NE (Referenz: partielle NE)	5.204 (3.48-7.77), SE: 0.205	< 0.001
Präop.Thrombozytenzahl (konstant), per $10^9$ Zellen/L (totale Kohorte)	1.003 (1.00-1.01), SE: 0.000	< 0.001
Präop.Thrombozytenzahl (konstant), per $10^9$ Zellen/L (nur M0)	1.003 (1.00-1.01), SE: 0.000	< 0.001

Präop.Thrombozytenzahl (konstant), per 10 <sup>9</sup> Zellen/L (nur M1)	1.001 (1.00-1.01), SE: 0.001	0.011
aktuelle Thrombozytose (TC) (Referenz: keine TC) (totale Kohorte)	3.708 (3.04-4.52), SE: 0.101	< 0.001
aktuelle TC (Referenz: keine TC) (nur M0)	2.882 (2.16-3.85), SE: 0.148	< 0.001
aktuelle TC (Referenz: keine TC) (nur M1)	1.354 (1.03-1.79), SE: 0.142	0.033
Tumorgroße (konstant), in cm	1.170 (1.15-1.19), SE: 0.008	< 0.001
Nicht-klarzelliges NZK (Referenz: klarzelliges NZK)	0.879 (0.71-1.09), SE: 0.107	0.229
Pathologisches Stadium	1.588 (1.52-1.66), SE: 0.021	< 0.001
pT1a	1.00 (Referenz)	
pT1b	2.297 (1.66-3.17), SE: 0.165	< 0.001
pT2a	2.183 (1.82-2.62), SE: 0.093	< 0.001
pT2b	1.653 (1.37-1.99), SE: 0.094	< 0.001
pT3a	1.756 (1.64-1.88), SE: 0.036	< 0.001
pT3b	1.588 (1.48-1.70), SE: 0.036	< 0.001
pT3c	1.685 (1.56-1.82), SE: 0.040	<0.001
pT4	1.636 (1.53-1.75), SE: 0.035	<0.001
pN Stadium (3 Stadien)	4.764 (4.11-5.53), SE: 0.076	< 0.001
pN0/pNx	1.00 (Referenz)	
pN1	9.779 (7.86-12.16), SE: 0.111	< 0.001
pN2	3.060 (2.36-3.96), SE: 0.132	< 0.001
M1 Stadium (Referenz: M0 Stadium)	16.008 (13.46-19.04), SE: 0.089	< 0.001
Fuhrman-Grading	3.460 (3.11-3.85), SE: 0.054	< 0.001
G1	1.00 (Referenz)	
G2	1.561 (1.15-2.13), SE: 0.158	0.005
G3	2.971 (2.56-3.45), SE: 0.076	< 0.001
G4	2.738 (2.40-3.13), SE: 0.068	< 0.001

NZK=Nierenzellkarzinom, TC=Thrombozytose, NE=Nephrektomie

**Tabelle 10: Univariate Analyse für den Endpunkt tumorspezifische Mortalität**

Basierend auf den Ergebnissen der multivariablen Analyse für die gesamte Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass die Parameter Alter (Hazard Ratio (HR):1,013 (1,01-1,02),  $p < 0,001$ ), Geschlecht (HR:0,766: 95%CI: 0,64-0,91,  $p < 0,001$ ), Art der Operation (Nierenteilresektion oder radikale NE) (HR:5,204: 95%CI: 3,48-7,77,  $p < 0,001$ ), pT-Stadium (HR:1,588: 95%CI: 1,52-1,66,  $p < 0,001$ ), pN-Stadium (HR:4,764: 95%CI: 4,11-5,53,  $p < 0,001$ ), M-Stadium (HR:16,008: 95%CI: 13,46-19,04,  $p < 0,001$ ), Fuhrman-Grading (HR:3,460: 95%CI: 3,11-3,85,  $p < 0,001$ ) und die kontinuierlich eingeschlossene präoperative Thrombozytenzahl (HR:1,001: 95%CI: 1,00-1,01,  $p = 0,002$ ) sich signifikant unabhängig auf das krebsspezifische Überleben auswirkten. Bezogen auf die gesamte Studienkohorte konnte auch gezeigt werden, dass eine vorhandene Thrombozytose einen signifikant unabhängigen und adversen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben hatte ( $p < 0,001$ ). Der histologische Subtyp unterteilt nach klarzelliger und nicht-klarzelliger Histologie hatte dagegen keinen unabhängigen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben ( $p = 0,278$ ). (Tabelle 11).

Parameter	HR (95%-CI), SE	P Wert
<b>Gesamte Kohorte (n = 3139)</b>		
Alter (konstant), pro Jahr	1.019 (1.01-1.03), SE: 0.004	< 0.001
Geschlecht weiblich (Referenz: männlich)	0.700 (0.59-0.83), SE: 0.089	< 0.001
Radikale NE (Referenz: partielle NE)	2.123 (1.41-3.19), SE: 0.208	< 0.001
Aktuelle TC (Referenz: keine TC)	1.337 (1.08-1.65), SE: 0.108	0.007
Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom (NZK) (Referenz: klarzelliges NKZ)	0.887 (0.71-1.10), SE: 0.111	0.278
Pathologisches Stadium (8 Stadien - pT1a, pT1b, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT3c, pT4)	1.243 (1.19-1.30), SE: 0.024	< 0.001
pN Stadium (pN0/NX, pN1, pN2)	1.787 (1.48-2.15), SE: 0.095	< 0.001
M1 Stadium (Referenz: M0 Stadium)	6.672 (5.50-8.09), SE: 0.098	< 0.001
Fuhrman Grade	2.191 (1.95-2.47), SE: 0.060	< 0.001
Präop. Thrombozytenzahl (konstant) (included instead of TC) <sup>1</sup>	1.001 (1.00-1.01), SE: 0.000	0.002

<b>M0 Patienten (n = 2836)</b>		
Alter (konstant), pro Jahr	1.024 (1.01-1.04), SE: 0.005	< 0.001
Geschlecht weiblich (Referenz: männlich)	0.705 (0.56-0.89), SE: 0.116	0.003
Radikale NE (Referenz: partielle NE)	1.724 (1.05-2.82), SE: 0.251	0.030
Aktuelle TC (Referenz: keine TC)	1.385 (1.02-1.88), SE: 0.155	0.036
Nicht-klarzelliges NZK (Referenz: klarzelliges NZK)	0.933 (0.71-1.23), SE: 0.140	0.621
Pathologisches Stadium (8 Untergruppen - pT1a, pT1b, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT3c, pT4)	1.345 (1.26-1.43), SE: 0.032	< 0.001
pN Stadium (pN0/NX, pN1, pN2)	2.464 (1.95-3.11), SE: 0.118	< 0.001
Fuhrman Grade	2.662 (2.29-3.09), SE: 0.077	< 0.001
Präop. Thrombozytenzahl (konstant) (included instead of TC) <sup>1</sup>	1.001 (1.00-1.01), SE: 0.001	0.024

<sup>1</sup> separates Model unter Einschluss des präoperativen Thrombozytenwertes und Ausschluss einer Thrombozytose

NE=Nephrektomie, TC=Thrombozytose, NZK=Nierenzellkarzinom

**Tabelle 11: Multivariable Analyse klinischer und histopathologischer Parameter für den Endpunkt tumorspezifische Mortalität bei allen Studienpatienten (alle Stadien) und bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom (M0-Stadium)**

In einer separaten Analyse ausschließlich der M0-Population zeigten sich die Parameter Alter ( $p < 0,001$ ), Geschlecht ( $p = 0,003$ ), pT-Stadium ( $p < 0,001$ ), pN-Stadium ( $p < 0,001$ ) und das Fuhrman-Grading ( $p < 0,001$ ) als unabhängig signifikant hinsichtlich des Endpunktes krebsspezifisches Überleben. Art der Operation ( $p = 0,030$ ), eine aktuelle Thrombozytose ( $p = 0,036$ ) und ein kontinuierlich eingeschlossener präoperativer Thrombozytenwert ( $p = 0,024$ ) hatten in der M0-Population sowie in der Gesamtkohorte einen signifikanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben. Der histologische Subtyp hatte dagegen weder in der Gesamtpopulation ( $p = 0,278$ ) noch in der M0-Population ( $p = 0,621$ ) einen signifikanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben. Bei Adjustierung für weitere Kovariaten liegt das Risiko, an einem krebsspezifischen Tod zu versterben, bei Patienten, die eine präoperativen Thrombozytose aufweisen 1,34-fach höher ( $p = 0,007$ ) als bei Patienten mit normwertigen präoperativen Thrombozytenwerten ( $< 400/nl$ ). Wurden nur Patienten mit lokalisiertem NZK (M0-Status;  $n = 2836$ ) multivariabel analysiert, ergab sich für den präoperativen

Thrombozytenwert und eine präoperativ bestehende Thrombozytose (eingeschlossen in zwei separaten Modellen) eine HR von jeweils 1,001 ( $p=0,024$ ) und 1,39 ( $p=0,036$ ) bei einem Konfidenzintervall (KI) von 95%. Bei primär metastasierten Patienten konnte weder ein normwertiger präoperativer Thrombozytenwert ( $p=0,132$ ) noch eine Thrombozytose ( $p=0,257$ ) das krebsspezifische Überleben signifikant beeinflussen.

Die prädiktive Genauigkeit des multivariablen Modells für alle Studienpatienten (M0- und M1-Stadium) unter Einschluss des Parameters Thrombozytose betrug 0,879 (95%CI: 0,862-0,895) versus 0,877 (95%CI: 0,860-0,893) ohne Einschluss dieses Parameters. Der Einschluss der Thrombozytose führte demnach zu einer geringen Verbesserung der Modellprädiktion. Die Verbesserung des Modells infolge des Einschlusses der Thrombozytose in das multivariable Modell war jedoch nicht signifikant (Zunahme des AUC-Wertes um 0,2%,  $p=0,850$ ). Für die multivariablen Modelle unter Einschluss nur der M0-Patienten lagen die AUC-Werte bei Einschluss des Parameters Thrombozytose bei 0,830 (95%CI: 0,807-0,854) gegenüber 0,828 (95%CI: 0,805-0,853) bei einem Modell ohne Einschluss der Thrombozytose.

Auch hier kam es jedoch nicht zu einer signifikanten Verbesserung der prädiktiven Wertigkeit des multivariablen Modells, wenn der Parameter Thrombozytose als Kofaktor in das Modell eingeschlossen wurde (Zunahme der Prognosegenauigkeit um 0,2%,  $p=0,823$ ). Weiterhin erfolgte eine Kontrolle der Modellgüte der multivariablen Modelle mit Hilfe des Omnibus-Tests. Hierbei zeigte sich bei Einschluss des Parameters Thrombozytose in das Modell für alle Patienten lediglich eine marginale Verbesserung der Modellgüte um 0,66%. Im Vergleich dazu verbesserte sich die Modellgüte dagegen bei Patienten mit M0-Status signifikant um 1,04%.

## 4 Diskussion

Mehrer Arbeitsgruppen haben sich bereits mit der prognostischen Rolle des präoperativen Thrombozytenwertes, insbesondere bei Patienten mit metastasiertem NZK, beschäftigt. Die Datenlage diesbezüglich ist jedoch weiterhin nicht eindeutig.

Zudem liegen insbesondere zur prognostischen Wertigkeit des präoperativen Thrombozytenwertes bzw. einer präoperativ vorliegenden Thrombozytose bei operativ therapierten Patienten nur wenige und teilweise widersprüchliche Daten vor, die zudem häufig auf kleinen und nicht-konsekutiven Patientenkohorten und unzureichenden statistischen Analysen beruhen.

In der vorliegenden Studie wurde anhand der derzeit größten evaluierten Studienpopulation zu diesem Thema die prognostische Wertigkeit des präoperativen Thrombozytenwertes und einer präoperativ vorliegenden Thrombozytose an 3139 NZK-Patienten, bei denen eine primär kurative Operation durchgeführt worden war, untersucht. Basierend auf den Ergebnissen der Studie konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ vorliegende Thrombozytose sowie der präoperative Thrombozytenwert einen ungünstigen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben von NZK-Patienten nach kurativ chirurgischer Therapie haben. Dies wurde für die gesamte Studienpopulation (M0- und M1-Patienten) als auch für die Subgruppe der primär metastasierten Patienten gezeigt.

Auch andere Autoren konnten bereits nachweisen, dass eine präoperativ bestehende Thrombozytose einen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit lokalisiertem NZK aufweist<sup>90</sup>. Tabelle 12 bietet einen kurzen Überblick über alle Studien, die sich mit der prognostischen Bedeutung einer präoperativen Thrombozytose bei Patienten mit einem NZK auseinander gesetzt haben.

Referenz	N	Tumor stadium	Grenzwert der Thrombozytose	%	Prognostischer Einfluss einer Thrombozytose
Göğüş 2004	151	M0	>400/nl	14	Unabhängiger Einfluss auf das krebsspezifische Überleben
Inoue 2004	196	Alle Stadien	>400/nl	8	Unabhängiger Einfluss auf das krebsspezifische Überleben bei NZK im Stadium 1 und 2
Bensalah 2006	804	Alle Stadien	>450/nl	8	Unabhängiger Einfluss auf das krebsspezifische Überleben in allen

					Tumorstadien
Ito 2006	178	Alle Stadien	≥350/nl	15	Signifikanter Einfluss auf das krebsspezifische Überleben in univariaten Analysen, nicht in multivariablen Analysen
Lee 2006	355	Alle Stadien	≥354/nl	n.a.	Signifikanter Einfluss auf das krebsspezifische und krankheitsfreie Überleben in univariaten Analysen, nicht in multivariablen Analysen
Karakiewicz 2007	1828	Alle Stadien	≥450/nl	9	Unabhängiger Einfluss auf das krebsspezifische Überleben in allen Tumorstadien
Erdemir 2007	118	M0	>400/nl	19	Unabhängiger Einfluss auf das krebsspezifische Überleben
Brookman-Amissah 2009	771	M0	>400/nl	8	Unabhängiger Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben
Wosnitzer 2011	961	Alle Stadien	>400/nl	9	Unabhängiger Einfluss auf das krebsspezifische und Gesamtüberleben in allen Tumorstadien, aber nicht wenn M1-Patienten ausgeschlossen sind
Cho 2011	177	N0M0	≥380/nl (männlich), ≥370/nl (weiblich)	6	Signifikanter Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben in univariaten Analysen, nicht in multivariablen Analysen
Aktuelle Daten	3139	Alle Stadien	>400/nl	9	Unabhängiger Einfluss auf das krebsspezifische Überleben in allen Tumorstadien und vor allem im Stadium M0

NZK=Nierenzellkarzinom

**Tabelle 12: Literaturübersicht: Prognostische Auswirkung einer präoperativen Thrombozytose bei Patienten mit Nierenzellkarzinom**

In den meisten Publikationen zu diesem Thema wurde der unabhängige ungünstige prognostische Einfluss einer Thrombozytose auf das krebsspezifische Überleben der Patienten mit einem NZK jeweils für verschiedene Endpunkte definiert<sup>82-86,90,91</sup>.

Levin und Conley beschrieben bereits im Jahr 1964 einen ersten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Thrombozytose als mögliche Paraneoplasie bei ca. 38% der Patienten mit einem NZK<sup>93</sup>.

Auch in einigen anderen Studien ergaben sich bei Patienten mit lokalisiertem NZK Hinweise für eine prognostische Relevanz einer präoperativen Thrombozytose. Lee et al. beschrieben anhand der Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung von 355 Patienten, dass präoperative Laborparameter wie Hb, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, Erythrozytensedimentationsrate, Serumcalcium, AP, Albumin, Bilirubin, Aspartat- und Alanin- Aminotransferase, zusammen mit anerkannten Prognosevariablen wie Tumorstadium, Tumorgröße und Präsenz von Metastasen einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben zeigen<sup>92</sup>. Limitierten die Autoren dieser Studie ihre Analysen auf die nicht-metastasierten Tumore, so hatten die Erythrozytensedimentationsrate sowie die AP einen signifikant unabhängigen prognostischen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten<sup>92</sup>. Lee et al. zeigten, dass der Thrombozytenwert univariat auch beim lokalisierten NZK eine prognostische Wertigkeit hat, multivariable Analysen erfolgten jedoch nicht<sup>92</sup>. In einer Analyse von Karakiewicz et al. mit einer Studienkohorte von 1828 Patienten waren ein präoperativ reduzierter Hb-Wert sowie ein präoperativ erhöhter Thrombozytenwert ungünstig hinsichtlich der krebsspezifischen Mortalität, die durch beide Faktoren unabhängig beeinflusst wurde<sup>83</sup>.

Allerdings führte der Einschluss dieser beiden Parameter in multivariable Modelle nicht zu einer signifikanten Steigerung der prädiktiven Vorhersagegenauigkeit gegenüber Modellen, die lediglich etablierte Prognosefaktoren beinhalteten, sondern nur zu einer marginalen Verbesserung des multivariablen Modells (Anstieg von +0,3%)<sup>83</sup>. Karakiewicz et al. beschreiben in ihrer Studie, dass eine Thrombozytose sowohl univariat als auch multivariat einen signifikanten und unabhängigen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben darstellt<sup>83</sup>. Auch wir kommen anhand der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Verbesserung der Aussagefähigkeit multivariabler Modelle unter Verwendung etablierter klinischer und histopathologischer prognostischer Parameter durch Anwendung des präoperativen Thrombozytenwertes bzw. einer präoperativ

vorliegenden Thrombozytose nicht erzielt werden kann. Auch die Arbeitsgruppe um Erdemir evaluierte den Stellenwert einer präoperativen Thrombozytose bei Patienten mit lokalisiertem NZK. Sie untersuchten 118 konsekutive Patienten mit präoperativ normwertigen und erhöhten Thrombozytenwerten und verglichen beide Patientengruppen hinsichtlich ihrer Prognose und dem Vorhandensein verschiedener klinischer und histopathologischer Variablen (Tumorgröße, T-Stadium, histologischer Subtyp, Hb-Wert, BMI, Alter, Geschlecht, ECOG-Score, Tumorgrad). Hierbei zeigten die Autoren univariat eine signifikante Korrelation<sup>85</sup>. Auch multivariat wurde der unabhängige adverse Einfluss präoperativ erhöhter Thrombozytenwerte auf das krebsspezifische Überleben der Patienten nachgewiesen.

In drei weiteren Studien wurde univariat ein Einfluss einer präoperativen Thrombozytose auf das krankheitsfreie Überleben gezeigt, allerdings wurde dieser Einfluss nicht multivariat verifiziert<sup>87,88,92</sup>. Cho et al. beschrieben, dass eine präoperative Thrombozytose sowie erhöhte CRP-Werte zwar mit einer schlechteren Gesamtprognose und einer erhöhten Rezidivrate bei Patienten mit einem nicht-metastasierten NZK assoziiert waren, eine Thrombozytose aber keinen signifikant unabhängigen Parameter für diese beiden Endpunkte darstellte<sup>87</sup>. Gögüs et al. beschrieben, dass präoperativ erhöhte Thrombozytenwerte bei Patienten mit einem lokalisierten NZK mit fortgeschrittenen T-Stadien ( $p=0,045$ ) und einem positiven Lymphknotenstatus ( $p=0,028$ ) assoziiert waren<sup>90</sup>. Patienten mit einer Thrombozytose lebten im Median lediglich 45,2 Monaten im Vergleich zu Patienten ohne eine präoperative Thrombozytose, die 76,6 Monate lebten<sup>90</sup>. Auch Inoue et al. beschrieben eine Korrelation zwischen präoperativer Thrombozytose, Tumorgröße und fortgeschrittenen Tumorstadien<sup>91</sup>. Sowohl in den Arbeiten von Gögüs et al. als auch Inoue et al. ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Thrombozytose und Differenzierungsgrad und histologischen Subtyp nachweisen<sup>90, 91</sup>. Wosnitzer et al. zeigten eine signifikante Korrelation zwischen einer Thrombozytose und der Tumorgröße sowie höheren Tumorstadien; zudem war eine präoperative Thrombozytose ein unabhängiger negativer Prognostikator hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR:1,002  $p=0,005$ ) und des krankheitsfreien Überlebens (HR:1,003  $p=0,004$ ) der Patienten<sup>86</sup>. Pflanz et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit lokalisiertem NZK und einer präoperativ vorhandenen Thrombozytose ein signifikant und unabhängig reduziertes krankheitsfreies Überleben hatten im Vergleich zu Patienten, die diesen adversen Parameter nicht aufwiesen<sup>165</sup>. In einer

weiteren Studie von Seda et al. hatten Patienten, bei denen zum Diagnosezeitpunkt eine Thrombozytose laborchemisch erfasst worden war, ein reduziertes Gesamtüberleben<sup>166</sup>.

Bensalah et al. beurteilten anhand einer Studienkohorte von 804 Patienten die prognostische Wertigkeit einer Thrombozytose bei lokalisiertem und metastasiertem NZK und belegten eine signifikante Korrelation zwischen präoperativ erhöhten Thrombozytenwerten und den Parametern T-Stadium, Fuhrman-Grading, Tumorgröße, Lymphknoteninvasion und dem Vorhandensein von Fernmetastasen<sup>84</sup>. Zudem hatte eine Thrombozytose einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem NZK. Während Patienten mit Thrombozytenwerten unter 450/nl eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70% hatten, lag diese bei Patienten mit Thrombozytenwerten über 450/nl lediglich bei 38%<sup>84</sup>.

Motzer et al. und Suppiah et al. evaluierten und bestätigten den adversen prognostischen Einfluss der Thrombozytose bei Patienten mit metastasiertem NZK<sup>79,81</sup>. Auch Symbas et al. diskutierten eine erhöhte Thrombozytenzahl  $>4 \times 10^5/nl$  als einen möglichen ungünstigen prognostischen Parameter hinsichtlich des Überlebens von Patienten mit metastasiertem NZK. Während das mittlere Überleben der Patienten ohne eine vorliegende Thrombozytose 151 Monate betrug, war es bei den Patienten, die eine Thrombozytose aufwiesen, signifikant reduziert und lag lediglich bei 92 Monaten<sup>98</sup>.

Ito et al. untersuchten die Bedeutung einer Thrombozytose und eines erhöhten CRP-Wertes hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und die Prognose von 178 Patienten mit NZK nach NE und zeigten, dass bei Patienten mit einer präoperativen Thrombozytose ( $>350/nl$ ) und einem erhöhten CRP-Wert signifikant häufiger höhere pathologische T-Stadien, größere Tumore, schlechtere Differenzierungsgrade und eine mikrovaskuläre Invasion vorhanden waren als bei Patienten mit normwertigen Thrombozytenzahlen und unauffälligen CRP-Werten<sup>88</sup>. Multivariat hatte der Thrombozytenwert in dieser Studie dagegen keinen unabhängigen Einfluss auf die Prognose der Patienten, lediglich für den CRP-Wert ließ sich ein unabhängiger ungünstiger prognostischer Einfluss nachweisen. Patel et al. konnten bei ihren Untersuchungen eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Thrombozytenwerten und der Rezidivrate bei über 20% der radikal nephrektomierten Patienten evaluieren<sup>89</sup>. Gomez-Alvarado et al. bestätigten ebenfalls einen

Zusammenhang zwischen einer Thrombozytose, einer Lymphknoteninvasion und einer Präsenz von Metastasen bei NZK-Patienten und einen unabhängigen Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität<sup>164</sup>.

Wurden in der vorliegenden Studie Patienten mit einem metastasierten NZK separat analysiert, so zeigte sich interessanterweise, dass weder der kontinuierliche präoperative Thrombozytenwert ( $p=0,132$ ) noch eine Thrombozytose ( $p=0,257$ ) einen unabhängigen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben dieser Patienten hatten, obwohl sich univariat ein erhöhtes Risiko bei Vorhandensein einer Thrombozytose nachweisen ließ (HR=1,354; 95%-CI: 1,03-1,79,  $p=0,033$ ). Mit den Ergebnissen anderer Studien bei Patienten mit metastasierten NZK lassen sich unsere Ergebnisse jedoch nicht direkt vergleichen, da die vorliegende Studie durch den Einschluss nur operativ behandelter Patienten einer Selektion unterliegt.

Basierend auf der verfügbaren Literatur, ist eine präoperative Thrombozytose bei Patienten mit einem metastasierten NZK mit einer schlechteren Prognose auch unter oraler Target-Therapie assoziiert. In einer Untersuchung des Cleveland Clinic Taussing Cancer Center/ USA an 120 metastasierten NZK-Patienten unter einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, von denen 84% der Patienten mit Sorafenib bzw. Sunitinib behandelt wurden, hatte neben einer Neutrophilie auch eine präoperative Thrombozytose ( $>300/\text{nl}$ ) einen unabhängigen negativen Einfluss ( $p=0,003$ ) auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten<sup>101</sup>.

Des Weiteren wurde in einer retrospektiven Studie anhand von 700 Patienten mit metastasiertem NZK gezeigt, dass eine Thrombozytose einen unabhängigen Prognosefaktor im Gesamtüberleben darstellt<sup>102</sup>. Weiterhin beschrieben Heng et al. anhand einer Studienkohorte von 645 mit Target-Therapeutika behandelten metastasierten NZK-Patienten, dass eine erhöhte Thrombozytenzahl sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie einen ungünstigen Prognosefaktor bezogen auf das Gesamtüberleben darstellte ( $p=0,01$ )<sup>72,103</sup>. Neben einer Thrombozytose (HR:1,49 95%CI:1,09-2,03  $p=0,0121$ ) korrelierten in dieser Studie noch weitere Laborparameter, wie Anämie, Hyperkalzämie, Neutrophilie und erhöhte LDH-Werte mit einem schlechteren Gesamtüberleben<sup>103</sup>.

In den hier vorgestellten und diskutierten Studien wurde eine Reihe von Prognoseparametern dargestellt. Prognoseparameter sind in der heutigen Medizin von großer Relevanz, da sie Aussagen über das individuelle Outcome, den Krankheitsverlauf und die Prognose des Patienten ermöglichen sollen. In Bezug auf

eine vorliegende Thrombozytose wurde auch bei weiteren Malignomen, wie z.B. kolorektalen Karzinomen oder Prostatakarzinomen in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen einem präoperativ erhöhten Thrombozytenwert und einem schlechteren Outcome der Patienten gezeigt<sup>73</sup>. Helley et al. beschrieben bei Prostatakarzinom-Patienten eine signifikante Korrelation der Thrombozytenwerte sowie der Thrombozytenmikropartikelwerte mit dem medianen Gesamtüberleben<sup>106</sup>. Auch bei malignen hämatologischen Erkrankungen, wie z.B. der chronisch-myeloischen Leukämie oder Polyzythämia vera, konnten erhöhte Spiegel an Thrombozytenpartikeln gefunden werden. Diese Thrombozytenpartikel fungieren als Katalysator der Thrombingeneration und führen damit zu einem erhöhten Risiko für arteriell- und venös- thrombotische Ereignisse der Patienten und letztendlich dadurch zu einem reduzierten Gesamtüberleben der hämatologisch erkrankten Patienten<sup>109</sup>. Ishizuka beschreibt einen Zusammenhang zwischen einer präoperativen Thrombozytose bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen und dem Überleben dieser Patienten nach chirurgischer Tumorexstirpation. Patienten mit einer Thrombozytose, basierend auf einem Cut-Off für den präoperativen Thrombozytenwert von 300/nl, hatten hier ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten ohne präoperativ erhöhte Thrombozytenwerte ( $p=0,007$ ).

Neben weiteren Faktoren (Anzahl der Tumore, präoperatives CRP, karzinoembryonales Antigen) zeigte sich in multivariaten Analysen auch ein Zusammenhang mit dem Thrombozytenwert und dem Gesamtüberleben der Patienten (Odds Ratio, 1,642; 95%CI: 1,025-2,629  $p=0,039$ )<sup>104</sup>. Neben einem unabhängigen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben konnte in einer weiteren Studie von Sasaki et al. auch ein unabhängiger Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom gezeigt werden<sup>105</sup>. Auch für das Pankreaskarzinom liegen Daten zur prognostischen Wertigkeit erhöhter präoperativer Thrombozytenwerte vor. In einer Studie mit 105 Patienten, die an einem lokalisierten Pankreaskarzinom erkrankt waren und mit kurativer Intention operiert wurden, war eine Thrombozytose mit einem schlechteren Outcome der Patienten assoziiert<sup>117</sup>. Das durchschnittliche krankheitsfreie Intervall betrug 4,9 Monate bei Patienten mit einer Thrombozytose verglichen zu 46,5 Monaten bei Patienten mit einem normwertigen Thrombozytenspiegel ( $p=0,006$ ). In dieser Studie wurde neben dem Einfluss einer präoperativen Thrombozytose zusätzlich der

Einfluss einer postoperativen Thrombozytose auf das krankheitsfreie Überleben untersucht. Wenn auch postoperativ noch eine Thrombozytose vorhanden war, hatten die Patienten ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten, bei denen postoperativ keine Thrombozytose mehr nachweisbar war<sup>117</sup>.

Zusammenfassend ergeben sich anhand der aktuell verfügbaren Literatur deutliche Hinweise für eine prognostische Wertigkeit des Thrombozytenwertes insbesondere bei Patienten mit metastasierten NZK und anderen Tumoren. Die Rolle des Thrombozytenwertes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als möglicher prognostisch ungünstiger Parameter für NZK-Patienten mit lokalisierten Tumoren wird dagegen weiterhin kontrovers diskutiert werden müssen.

Hinsichtlich der Kausalität, die letztendlich hinter einer tumorassoziierten Thrombozytose und einem möglichen prognostischen Einfluss der Thrombozytose steht, bestehen verschiedene Erklärungsansätze. Malignome, die mit einer reaktiven oder sekundären Thrombozytose assoziiert sind, wurden bereits beschrieben. Eine Überproduktion an Zytokinen sowie eine Stimulation der Megakaryozyten und ihrer Vorläuferzellen durch Wachstumsfaktoren werden als mögliche Ursachen hierfür diskutiert.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass im Übermaß gebildete Thrombozyten zirkulierende Tumorzellen vor der Detektion durch das Immunsystems abschirmen können und damit einen prognostischen Einfluss haben können<sup>79,80</sup>. Ebenfalls könnten Thrombozyten eine Adhäsion der Tumorzellen an vaskuläres Endothel und damit die Ausbildung von Tumorthromben und Interaktionen zwischen den Thrombozytenliganden, wie den P-Selektinen, und Tumorzellen begünstigen<sup>94</sup>. Diskutiert wird auch ein gesteigertes Tumorwachstum durch die Sekretion angiogenesefördernder Faktoren und Wachstumsfaktoren (Thrombospondin, VEGF, Platelet-derived Growth Factor (PDGF))<sup>95,96</sup>. Die Integrine GpIIb/IIIa der Thrombozytenmembran interagieren relevant mit Tumorzellen, was zu einer Aggregation von Thrombozyten führen kann<sup>97</sup>. Des Weiteren scheinen IL-6 und Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) auch für die Entwicklung einer tumorspezifischen Thrombozytose verantwortlich zu sein<sup>99</sup>. IL-6 ist ein potenter Stimulator der Megakaryopoese, und Tumorzellen zeigten sowohl in vitro als auch in vivo eine erhöhte Freisetzung von IL-6<sup>99,100</sup>.

Die Zunahme der Tumorgöße bei Malignomen könnte durch Thrombozyten, die angiogene Faktoren und Tumorwachstumsfaktoren wie VEGF, PDGF, human growth factor (HGF), Thrombospondin und Endostatin sezernieren, gefördert werden<sup>107</sup>.

Eine Ursache für einen ungünstigeren prognostischen Einfluss der Thrombozytose könnte sein, dass PDGF, der in Rahmen von Koagulationsprozessen von Thrombozyten freigesetzt wird und das Wachstum von Fibroblasten stimulieren kann, ein potent mitogener Faktor für diverse Zelllinien ist, mit Rezeptoren an NZK-Zellen interagiert und somit die Zellproliferation fördern könnte. Auch könnten Thrombozyten in Anwesenheit von Thrombospondin die Tumorzellen bei der Penetration in endotheliale Zellen unterstützen und somit eine Umgehung des Immunsystems ermöglichen<sup>92</sup>.

Thrombospondin 1 und Endostatin, ein Glykoprotein und ein proteolytisches Fragment des Kollagen XVIII, besitzen antiangiogene Eigenschaften. Normalerweise deutet eine Hochregulation der Thrombospondinexpression auf ein langsames Tumorwachstum hin. Jedoch kann sich im Verlauf der Tumorerkrankung die Reaktion auf das durch Thrombospondin 1 aktivierte Transforming growth Factor beta ändern, wodurch das Thrombospondin seine antiproliferative sowie apoptosefördernde Wirkung auf die Tumorzellen verliert<sup>116</sup>. Dieser Vorgang wird vermutlich durch eine Downregulation des Tumorsuppressorgens p53 vermittelt.

Die Faktoren VEGF, PDGF und HGF fungieren als angiogene Faktoren, wobei VEGF als potentester angiogener Faktor eine zentrale Rolle spielt<sup>108</sup>.

In einer weiteren Studie wurde über einen erhöhten VEGF-Gehalt in Thrombozyten bei Tumorpatienten berichtet, wohingegen sich bei gesunden Probanden keine erhöhten VEGF-Werte in Thrombozyten finden ließen<sup>110</sup>. Neben den Thrombozyten exprimieren auch B- und T-Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten den Faktor VEGF<sup>110</sup>. Megakaryozyten besitzen sowohl ein Fragment von VEGF-mitochondriale Ribonukleinsäure als auch von VEGF-Protein<sup>112</sup>. Demnach wird ein kleiner VEGF-Anteil in den Thrombozyten bereits endogen von den Megakaryozyten synthetisiert. Durch die Proliferation der Tumorblutgefäße und die erhöhten VEGF-Spiegel steigert VEGF auch die Gefäßpermeabilität und könnte dadurch an der Extravasation der Tumorzellen in das Blutgefäßsystem und somit an der Entwicklung von Metastasen beteiligt sein<sup>110</sup>. Ein weiterer Grund für erhöhte Thrombozytenwerte könnte die Freisetzung von Zytokinen aus dem NZK selbst sein, wodurch die Zytokine die Produktion der Megakaryozyten im Knochenmark fördern und dadurch die

Thrombozytenzahl erhöhen und indirekt die Sekretion von VEGF anheben<sup>92</sup>. Umgekehrt könnte eine Thrombozytose auch die Folge von Wachstumsfaktoren sein, die durch den Tumor sezerniert werden und durch die Reaktion des Patienten darauf ausgelöst wird. Auch könnte eine Thrombozytose auf weiteren, derzeit noch unbekanntenen Mechanismen beruhen, die direkt zu einem erhöhten Risiko für ein fortschreitendes Tumorwachstum und damit zu einer schlechteren Prognose führen<sup>111</sup>. Ito et al. vermuten, dass eine Thrombozytose und weitere Parameter wie z.B. eine CRP-Erhöhung indirekt erhöhte IL-6 Spiegel reflektieren<sup>88</sup>. Der erhöhte IL-6-Spiegel scheint die T-Lymphozyten- und Makrophagen- Aktivität widerzuspiegeln, wobei diese wahrscheinlich für eine anhaltende T-Helfer-Lymphozyten-Typ-2-Zytokin-Reaktion wichtig sind<sup>113-115</sup>. Eine Thrombozytose bei malignen Tumoren deutet nicht nur eine Assoziation zu erhöhten VEGF- und IL-6-Spiegeln, sondern auch zu erhöhten basic Fibroblasten growth-Faktor (bFGF)-Spiegeln an, die wiederum mit einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung von Lungenmetastasen bei NZK-Patienten verbunden zu sein scheint. Ebenfalls sind erhöhte bFGF- und VEGF-Serumwerte assoziiert mit einer schnelleren Verdopplungszeit von Metastasen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen<sup>115</sup>.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie und der Arbeit von Karakiewicz et al. deuten wieder andere Arbeiten jedoch darauf hin, dass eine präoperative Thrombozytose geeignet ist, als prognostischer Parameter in präoperativen Modellen, die ausschließlich klinische Faktoren einschließen, eine gute prognostische Vorhersage z.B. für das Rezidivrisiko nach kurativ intendierter Operation zu ermöglichen<sup>82</sup>. So entwickelte die Arbeitsgruppe um Brookman-May ein präoperativ anwendbares Risikomodell zur Vorhersage des rezidivfreien Überlebens nach Operation unter Anwendung von klinischer Tumorgröße und präoperativem Thrombozytenwert<sup>82</sup>.

In der vorliegenden Studie konnten wir nachweisen, dass eine präoperative Thrombozytose bzw. der präoperative Thrombozytenwert unabhängig mit der Prognose des Patienten im Hinblick auf das krebsspezifische Überleben korreliert. Allerdings führte der Einschluss dieser beiden Parameter in multivariable Modelle unter Anwendung bereits etablierter klinischer und histopathologischer Parameter (pT-Stadium, pN-Stadium, M-Stadium, Fuhrman-Grading, Alter, Geschlecht) lediglich zu einer marginalen, jedoch nicht signifikanten Verbesserung der prognostischen Wertigkeit dieser Modelle.

Obwohl die hier vorliegende Studie auf der größten bisher publizierten Fallzahl zu diesem Thema basiert, sind Limitierungen vorhanden, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Wie bei allen retrospektiven Studien unterliegt auch diese Studie allen einer retrospektiven Auswertung inhärenten Limitierungen. Des Weiteren lagen keine Informationen zu weiteren klinischen Parametern wie z.B. dem ECOG-Performance-Status, der Symptomatik des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und zu weiteren laborchemischen Parametern wie z.B. dem CRP-Wert vor. Eine weitere Einschränkung dieser, aber auch aller anderen Studien, die die prognostische Wertigkeit der Thrombozytose beim NZK untersucht haben, ist die nur einmalig präoperativ erfolgte Bestimmung des Thrombozytosewertes. Eine Erfassung des postoperativen Verlaufs der Thrombozytenwerte könnte eine Möglichkeit bieten, zu untersuchen, ob eine Normalisierung einer präoperativen Thrombozytose die Prognose dieser Patienten im Verlauf wieder günstig beeinflusst.

Des Weiteren wurde der Einfluss der Thrombozytose lediglich in Bezug auf das krebsspezifische, nicht jedoch auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben beurteilt. Eine weitere Limitierung besteht darin, dass keine Information zur Therapie der Patienten im Rezidivfall vorlag, was natürlich ebenso eine Beeinflussung des krebsspezifischen Überlebens zur Folge haben kann.

## 5 Schlussfolgerung und Ausblick

Anhand der vorliegenden Studie, die die derzeit größte evaluierte Patientenkohorte zu diesem Thema untersuchte, konnten wir zeigen, dass sowohl eine präoperativ vorhandene Thrombozytose als auch der kontinuierliche präoperative Thrombozytenwert einen signifikanten und unabhängigen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben von NZK-Patienten hatte. Dies war gültig für die Gesamtkohorte der Patienten als auch für die Subgruppe der NZK-Patienten mit einem lokalisierten Tumor, nicht jedoch, wenn die Subgruppe der Patienten mit metastasiertem NZK separat analysiert wurde, was sich evtl. durch eine höhere prognostische Wertigkeit traditioneller Prognosefaktoren in diesem Krankheitsstadium erklären lässt.

Trotz des unabhängigen prognostischen Einflusses der Thrombozytose bzw. des Thrombozytenwertes in der Gesamtpopulation sowie bei Patienten mit einem lokalisierten NZK konnte jedoch dennoch durch den Einschluss beider Parameter (Thrombozytose als auch kontinuierlicher Thrombozytenwert) in multivariable Modelle lediglich eine marginale, jedoch nicht statistisch signifikante zusätzliche Verbesserung der prognostischen Vorhersagegenauigkeit erzielt werden im Vergleich zu Modellen, die etablierte klinische und histopathologische Parameter (z.B. TNM-Klassifikation, Tumorgröße) inkludieren.

Was sollten nun die Konsequenzen aus den hier präsentierten Ergebnissen der vorliegenden Studie und anderer Studien zu diesem Thema sein? Sicher ist unzweifelhaft, dass wir Stratifizierungsmöglichkeiten für NZK-Patienten benötigen, insbesondere weil NZK-Patienten postoperativ einen höchst variablen Verlauf aufweisen können. Stratifizierungsmöglichkeiten könnten dann vor allem dazu dienen, die Nachsorge des einzelnen Patienten individuell zu gestalten und z.B. Patienten mit höherem Risiko, soweit verfügbar, adjuvante Therapieoptionen anzubieten und eine bessere Beratung des Patienten hinsichtlich seiner Prognose zu ermöglichen.

Die Frage bleibt jedoch zulässig, inwiefern zum jetzigen Zeitpunkt klinische Konsequenzen aus der vorliegenden Studie und der aktuell verfügbaren Literatur zu diesem Thema gezogen werden dürfen und sollten. Berücksichtigt werden muss natürlich in diesem Zusammenhang, dass sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Analyse nach Karakiewicz et al. die Genauigkeit der Prognoseprädiktion durch

eine Berücksichtigung dieses Parameters nicht deutlich verbessert werden konnte im Vergleich zu Modellen, die nur Standardparameter (wie z.B. TNM-Klassifikation, Alter, Geschlecht) integrierten, wie bereits oben beschrieben wurde. Letztendlich ist derzeit zumindest die Aussage zulässig, dass eine präoperative Thrombozytose mit großer Wahrscheinlichkeit einen prognostisch ungünstigen Marker darstellt, der in weiteren Studien prospektiv zur Stratifizierung herangezogen werden und anhand prospektiver Daten validiert werden sollte, um seine Reliabilität abschließend belegen und ggf. einen Einschluss in Nomogramme und Scores ermöglichen zu können. Idealerweise sollte in weiteren Studien zu diesem Thema auch der postoperative Verlauf der Thrombozytenwerte erfasst und untersucht werden, um den prognostischen Einfluss tatsächlich valide zu belegen.

## 6 Zusammenfassung

Weltweit wird aktuell jährlich bei ca. 270000 Menschen ein Nierenzellkarzinom diagnostiziert, wobei bei Erstdiagnose etwa 20-30% der Patienten Fernmetastasen aufweisen. Neben bekannten und etablierten histopathologischen und klinischen Parametern, die nach der operativen Therapie verfügbar und u.a. in der TNM-Klassifikation und der Differenzierung des Tumors abgebildet sind, wurden in einigen Studien auch einige präoperativ vorliegende klinische Parameter, wie Veränderungen der Laborparameter, klinische Tumorgröße oder Performance-Status des Patienten als möglicherweise prognostische Parameter erfasst. Die Bedeutung einer präoperativ vorliegenden Thrombozytose oder des präoperativen Thrombozytenwertes hinsichtlich der postoperativen Prognose des Patienten bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom wurden zwar in einigen Arbeiten auch untersucht, bisher liegen jedoch, insbesondere basierend auf Mängeln im Studienaufbau (nicht-konsequente Kohorten, zu kurzes Follow-Up, fehlende multivariable Analysen), unzureichende, teilweise widersprüchliche und daher nicht konklusive Daten diesbezüglich vor.

Da die bisher vorliegenden Studien, die den prognostischen Wert des präoperativen Thrombozytenwertes und einer präoperativ vorliegenden Thrombozytose bei primär operativ therapierten Nierenzellkarzinom-Patienten untersucht haben, in ihrer Aussagekraft eingeschränkt waren, soll im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit eine Evaluierung der prognostischen Wertigkeit des präoperativen Thrombozytenwertes bzw. einer präoperativ vorhandenen Thrombozytose im Hinblick auf das krebsspezifische Überleben bei Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem Nierenzellkarzinom, die primär einer Nephrektomie oder Nierenteilresektion unterzogen worden waren, erfolgen. Die vorliegende Studie basiert auf der aktuell größten verfügbaren konsekutiven Kohorte von 3139 Patienten, die diesbezüglich bisher untersucht wurde. Das Patientenkollektiv wurde basierend auf einem Grenzwert der Thrombozytenzahl von 400 Thrombozyten/nl in zwei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe befanden sich diejenigen Patienten, die keine Thrombozytose aufwiesen (Thrombozytenzahl  $\leq 400$ /nl). Gruppe 2 dagegen beinhaltet Patienten, die präoperativ eine Thrombozytose (Thrombozytenzahl  $> 400$ /nl) aufwiesen. Daneben wurden weitere patientenbezogene klinische, histopathologische und anatomische Parameter in den einzelnen Datenbanken

erfasst. Anschließend erfolgten univariate und multivariable Cox-Regressionsanalysen, um den prognostischen Einfluss des präoperativen Thrombozytenwertes bzw. der Thrombozytose auf das krebsspezifische Überleben bei Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem Nierenzellkarzinom zu ermitteln. Das mediane Follow-Up der am Studienende noch lebenden Patienten betrug 69,5 Monate (Interquartil-Range: 35-105). Das krebsspezifische Überleben der gesamten Studienpopulation nach 1, 3, 5 und 10 Jahren betrug jeweils 93,4%, 85,8%, 81,8% und 74,4%. Die Wahrscheinlichkeiten für das krebsspezifische Überleben nach 5- und 10- Jahren betrugen in Gruppe 1 ( $\leq 400/\text{nl}$  präoperative Thrombozytenzahl) 84,6% und 77,5% versus in Gruppe 2 ( $> 400/\text{nl}$  präoperative Thrombozytenzahl) 53,4% und 44,9%. ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Univariat zeigte sich mit Ausnahme des histologischen Subtyps für alle Parameter ein signifikanter Einfluss auf das krebsspezifische Überleben. Wurde die Studiengruppe unterteilt in Patienten mit einem primär lokalisierten Nierenzellkarzinom (M0) und Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (M1), so zeigte der präoperative Thrombozytenwert univariat sowohl bei M0-Patienten ( $p < 0,001$ ) als auch bei M1-Patienten ( $p = 0,011$ ) einen signifikanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben. Analysierte man das Vorhandensein einer präoperativ vorliegenden Thrombozytose multivariat, so konnte in der gesamten Studienkohorte ( $p < 0,001$ ) und bei Patienten im Stadium M0 ( $p < 0,001$ ) ein signifikant adverser Einfluss auf das krebsspezifische Überleben gezeigt werden. Bei M1-Patienten dagegen konnte kein signifikanter Einfluss auf das krebsspezifische Überleben ( $p = 0,257$ ) erfasst werden. Die prädiktive Genauigkeit des multivariablen Modells für die gesamte Studienkohorte unter Einschluss des Parameters Thrombozytose betrug 0,879 (95%CI: 0,862-0,895) versus 0,877 (95%CI: 0,860-0,893) ohne Einschluss dieses Parameters. Der zusätzliche Einschluss des Parameters Thrombozytose führte somit lediglich zu einer geringen, jedoch keiner signifikanten zusätzlichen Verbesserung der Modellprädiktion.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl eine präoperativ vorhandene Thrombozytose als auch ein kontinuierlich in die Analysen eingeschlossener präoperativer Thrombozytenwert einen signifikanten und unabhängigen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom hatte. Diese Ergebnisse waren für die gesamte Studienkohorte wie auch für die Subgruppe der Patienten mit einem lokalisierten Nierenzellkarzinom

gültig. In der Subgruppe der Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom zeigte sich dagegen kein signifikant unabhängiger Einfluss auf diesen Endpunkt, wobei hier jedoch der Bias einer selektiven, operativ therapierten Studienkohorte zu berücksichtigen ist. Generell konnte jedoch, trotz eines unabhängigen Einflusses des Thrombozytenwertes und der Thrombozytose auf das krebsspezifische Überleben, keine signifikante Steigerung der prädiktiven Modelle durch Einschluss dieser Parameter generiert werden, weswegen in der klinischen Routine nicht von einem zusätzlichen Informationsgewinn hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens durch Wertung dieser klinischen Parameter auszugehen ist.

## 7 Literaturverzeichnis

1. B. Ljungberg, N. Cowan, D.C. Hanbury, et. al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. 2010
2. C.G. Hammerschmied, B. Walter, A. Hartmann. Nierenzellkarzinom 2008. Histopathologie, Molekulargenetik und neue Therapien. Der Pathologe 2008; DOI 10.1007/s00292-008-1011-5
3. C. Fischer, R. Oberneder. F3 Nierenzellkarzinom. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: 103-113
4. B. Ljungberg, N. Cowan, D.C. Hanbury, et al. Zusammenfassende Literatur: Nierenzellkarzinom 2010.  
([http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom\\_04.html](http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom_04.html))
5. Klatte T, Pantuck AJ, Said JW, et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. Clin. Cancer Res. 2009 Feb. 15, 15 (4): 1162-9.
6. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010 May; 7 (5): 245-57.
7. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. Oct; 60 (4); 615-21. Epub 2011 Jul 5.
8. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma in Japan: a nationwide survey in Japan. J Urol 2006 Jul; 176 (1): 40-3.
9. Lipworth I, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; Dec; 176 (6 Pt1): 2353-8. 176: 2353-8.
10. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> (abgerufen März 2010)
11. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. Br J Cancer 2001; 85 (7): 984-90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>

12. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
13. 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 Feb; 167 (4): 438-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
14. May M, Ficarra V, Shariat SF, et al. Impact of clinical and histopathological parameters on disease specific survival in patients with collecting duct renal cell carcinoma: development of a disease specific risk model. *J Urol*. 2013 Aug; 190 (2): 458-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434943>
15. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007 Oct; 52 (4): 1140-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336449>
16. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
17. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93 (2): 88-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
18. Boffeta P, Fontana L, Stewart P, 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*. In press. doi:10.1136/oem.2010.056341.
19. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J Cancer* 2010; 15:2893-917.
20. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101: 949-58.
21. Chow WH, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305-11.
22. 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: 438-46.

23. 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; 114: 101-8.
24. Karami S, Boffetta P, Stewart PS, et al. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 104: 1797-803.
25. Sali D, Boffetta P. Kidney Cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 37-4
26. Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Renal tumours. In: *Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA (eds). Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2007: pp. 1565-638.
27. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006 Oct; 68 (4): 737-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070344>
28. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006 Sep; 176 (3): 896-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890647>
29. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008 Jul; 113(1): 78-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18491376>
30. 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): 135-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>
31. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug; 44 (2): 226-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
32. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov; 170 (5): 1742-6.
33. Nathanson KL, Stephenson AJ. Diagnosis and management of inherited renal cancer. In: Rini BI, Campbell SC, eds. *Renal cell cancer*. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; p. 25-40.

34. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794-9.
35. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.
36. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454-63.
37. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 May; 27 (5): 612-24.
38. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr; 23 (12): 2763-71.
39. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun; 27 (16): 2645-52.
40. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug; 180 (2): 510-3; discussion 513-4.
41. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T, Tibshirani R, Brooks JD. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006 Jan; 3 (1): e13.
42. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2009 Nov 4. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896179>
43. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009 May; 55 (5):1 171-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
44. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009 Jan; 181 (1): 35-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012929>

45. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul; 178 (1): 41-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
46. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron- sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002 Dec; 60 (6): 998-1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657>
47. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002 Jun; 59 (6): 816-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031359>
48. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb; 179 (2): 468-71; discussion 472-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
49. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009 Jan; 181 (1): 55-61; discussion 61-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
50. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2008 Feb 1; 112 (3): 511-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072263>
51. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 May; 171 (3): 1066-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767272>
52. UPDATE APRIL 2010 3344. Margulis V, Tamboli P, Jacobsohn KM, Swanson DA, Wood CG. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 100 (6): 1235-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979923>
53. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May; 73 (5): 1077-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>

54. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, 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, quiz 2435. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
55. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009 Dec; 182 (6): 2601-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836797>
56. Van Poppel H, DaPozzo 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 Apr; 59 (4): 543-52. Epub 2010 Dec 22.
57. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. 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.
58. Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: metaanalysis of effectiveness and complication rates. *J Vasc Interv Radiol* 2008 Sep; 19 (9): 1311-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725094>
59. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer* 2008 Nov; 113 :2671-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816624>
60. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2009 Jan; 23 (1): 81-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118475>
61. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007 Feb; 99 (2): 395-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288>
62. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: pahse III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 594-9.
63. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M: Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 20, 289-296

64. Börje Ljungberg, Nigel C. Cowan, Damian C. Hanbury, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. EAU 58 (2010): 398-406.
65. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005; 173: 1853–62.
66. Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000. National Radiation Protection Board 2000. [www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk)
67. Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, et al. Renal tumor size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. BJU Int. 2007; 99: 1002-6.
68. Armah HB, Parwani AV. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2010 Jan; 134 (1): 124-9.
69. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2010 Update. Eur Urol 2010; 58: 398-406.
70. Greene FL, Gospodarowicz M, Wittekend C et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual. Ed 7. Philadelphia, PA: Springer; 2009.
71. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al. The Heidelberg classification of renal cell tumors. J Pathol 1997; 183: 131-3. – Fuhrman S, Lasky LC, Limas L. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. AM J Surg Pathol 1982; 6: 655-63.
72. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariate prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med 1996; 15: 361-87.
73. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics 1988; 44: 837-45.
74. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2001; 60 (4): 615-21
75. Crispen PL, Breau RH, Allmer C et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. Eur Urol 2011; 59: 18-23.

76. Ficarra V, Brunelli M, Cheng L et al. Prognostic and therapeutic impact of the histopathologic definition of parenchymal epithelial renal tumors. *Eur Urol* 2010; 58 (5): 655-68.
77. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55: 287-95.
78. Saito K, Tatokoro M, Fujii Y, et al. Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55 (5): 1145-53
79. 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; 17: 2530-40.
80. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* 1999; 59: 1295-300.
81. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 1793-800.
82. Brookman-Amisshah S, Kendel F, Spivak I et al. Impact of clinical variables on predicting disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 103: 1375-80.
83. Karakiewicz PI, Trinh QD, Lam JS et al. Platelet count and preoperative haemoglobin do not significantly increase the performance of established predictors of renal cell carcinoma-specific mortality. *Eur Urol* 2007; 52: 1428-36.
84. Bensalah K, Leray E, Fergelot P et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 859-63.
85. Erdemir F, Kilciler M, Bedir S, Ozgok Y, Coban H, Erten K. Clinical significance of platelet count in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2007; 79: 111-6.
86. Wosnitzer M, Polland A, Hai Q, Hruby G, McKiernan J. Role of preoperative platelet level in clinical and pathological outcomes after surgery for renal cortical malignancies. *BJU Int* 2011; 108: 73-9.
87. Cho DS, Kim SJ, Lee SH, Ahn HS, Kim YS, Kim SI. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein elevation and thrombocytosis in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2011; 52: 104-9.

88. Ito K, Asano T, Yoshii H, Satoh A, Sumitomo M, Hayakawa M. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2006; 13:1365-70.
89. Patel A, Bhavan R, Somani B, Nabi G. Correlation of percentage changes in platelet counts with recurrence rate following radical nephrectomy. *Indian J Urol* 2010; 26: 183-7.
90. Göğüş C, Baltacı S, Filiz E, Elhan A, Bedük Y. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 63: 447-50.
91. Inoue K, Kohashikawa K, Suzuki S, Shimada M, Yoshida H. Prognostic significance of thrombocytosis in renal cell carcinoma patients. *Int J Urol* 2004; 11: 364-7.
92. Lee SE, Byun SS, Han JH, Han BK, Hong SK. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006; 98: 1228-32.
93. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease, *Arch Intern Med* 1964; 114: 497-500.
94. Kim YJ, Borsig L, Varki NM, Varki A. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9325-30
95. Hernandez E, Lavigne M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer* 1992; 69: 2975-7.
96. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 287-91
97. Kitagawa H, Yamamoto N, Yamamoto K, Tanoue K, Kosaki G, Yamazaki H. Involvement of platelet membrane glycoprotein Ib and glycoprotein IIb/IIIa complex in thrombin-dependent and -independent platelet aggregations induced by tumor cells. *Cancer Res.* 1989. 49: 537-541.
98. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2000; 86: 203-207.
99. Ramakrishnan S, Xu FJ, Brandt SJ, Niedel JE, Bast RC Jr, Brown EL. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines. *J Clin Invest* 1989; 83: 921-6.

100. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum CRP and Thrombocytosis in renal cell carcinoma interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1991; 79: 286-90.
101. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*. 2007; 110: 543-50.
102. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006; 107: 1793-1800.
103. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5794-9.
104. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2012; doi 10.1002/jso.23163.
105. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World J Surg*. 2012; 36 (1): 192-200.
106. Helley D, Banu E; Bouziane A et al. Platelet microparticles: a potential predictive factor of survival in hormone-refractory prostate cancer patients treated with docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol*. 2009; 56: 479-84.
107. Verheul HM, Jorna AS, Hoekman K, Broxterman HJ, Gebbink MF, Pindeo HM. Vascular endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. *Blood* 2000; 96: 4216-21.
108. Ferrara N, Keyt B: Vascular endothelial growth factor: Basic and clinical implications; in: *Regulation of Angiogenesis*; hrsg. v. Goldberg ID, Rosen EM; Birkhäuser Verlag, Basel 1997, 209-232
109. Villmow T, Kemkes-Matthes B, Matzdorff AC. Markers of platelet activation and platelet-leucocyte interaction in patients with myeloproliferative syndromes. *Thromb Res* 2002; 108: 139-45.
110. Salven P, Orpana A, Joensuu H. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 487-91.

111. Gnarr JR, Zhou S, Merrill MJ et al. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10589-94.
112. Möhle R, Green D, Moore MA, Nachman RL, Rafii S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 663-668.
113. Bromwich Ej, McArdle PA, Canna K et al. The relationship between T-lymphocyte infiltration, stage, tumor grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1906-8.
114. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M et al. Prospective study of the relationship between the systemic inflammatory response, prognostic scoring systems and relapse-free and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal cancer. *BJU Int* 2008; 101: 959-63.
115. Salgado R, Vermeulen PB, Benoy I et al. Platelet number and interleukine-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 80: 892-7.
116. [http://flexikon.doccheck.com/Thrombospondin\\_1](http://flexikon.doccheck.com/Thrombospondin_1) abgerufen am 05.01.2014
117. Suzuki K, Aiura K, Kitagou M et al. Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (157): 847-53.
118. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p.7.
119. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
120. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct; 6 (7): 655-63.
121. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May; 95 (7): 939-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908>
122. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov; 170 (5): 1742-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>

123. Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Beldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 May; 171 (5): 1810-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282>
124. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Sep; 172 (3): 858-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983>
125. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M. Elective nephron-sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006 Feb; 49 (2): 308-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359779>
126. Tan MH, Pantuck AJ, Dorey F, 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): 5314-24. doi: 10.1002/cncr.26193. Epub 2011 May 12.
127. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al.. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1649-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993>
128. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005 Jan; 173 (1): 48-51.
129. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AI, 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): 2395-400.
130. 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 Apr; 97 (7): 1663-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
131. 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; 17: 2530-40.
132. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1; 20 (1): 289-96.

133. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1; 27 (34): 5794-9. Epub 2009 Oct 13.
134. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr; 21 (85): 622-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
135. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995 Mar; 13 (3): 688-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
136. 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 Jan; 23 (1): 133-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
137. Grambsch PM, Therneau TM, Fleming TR. Diagnostic plots to reveal functional form for covariates in multiplicate intensity models. *Biometrics* 1995 Dec; 51 (4): 1469-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8589234>
138. Fosså SD, Kjølseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol*. 1982; 8 (6): 340-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6183119>
139. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori*. 2002 Nov-Dec; 88 (6): 500-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597146>
140. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22; 363 (9422): 1665-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>
141. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jun; 16 (6): 2261-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229>
142. Godley PA, Taylor M. Renal cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology* 2001, 13: 199- 203
143. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1996 Sep 19; 335 (12): 865-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8778606>

144. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000 Feb; 163 (2): 408-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
145. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol*. 1995 Feb; 22 (1): 42-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855619>
146. Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003; 170 (4 Pt 1): 1141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
147. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon- $\alpha$  and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*. 1999 Jan 2; 353 (9146):14-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
148. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon- $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22; 370 (9605): 2103-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
149. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon- $\alpha$  in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356 (2): 115-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
150. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon- $\alpha$ , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31; 356 (22): 2271-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
151. 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 Aug 15; 21 (16): 3127-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
152. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25; (1): CD001425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
153. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon- $\alpha$ -2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med*. 1998 Apr 30; 338 (18):1272-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562581>
154. Bollag G, Freeman S, Lyons JF, Post LE. Raf pathway inhibitors in oncology. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 Dec; 4 (12): 1436-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14763129>

155. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356 (2): 125-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
156. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)- $\alpha$  as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2008 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2008 May 20; 26: (suppl): Abstr 5024.[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=32895](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895)
157. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1; 27 (22): 3584-90. Epub 2009 Jun 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>
158. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
159. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon- $\alpha$ , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (22:2271-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
160. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec 15; 12 (24): 7215-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
161. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9; 372 (9637): 449-56. Epub 2008 Jul 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
162. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3; 378 (9807): 1931-9. Epub 2011 Nov 4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>
163. Cox, D. R. & D. Oakes. 1984. *Analysis of Survival Data*. London, England. Chapman and Hall.
164. Gomez-Alvarado O, Rodriguez-Covarrubias F, Sotomayor M, Castillejos-Molina R, Gabilondo F, Feria-Bernal G. Prognostic factors in renal-cell carcinoma treated surgically: analysis of a cohort of 345 cases. *Rev Invest Clin*. 2011 Jan-Feb; 63 (1): 12-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21585006>

165. Pflanz S; Brookman.Amissah S, Roigas J, Kendel F, Hoschke B, May M. Impact of macroscopic tumour necrosis to predict survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42 (6): 507-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19031267>
166. Seda O.J.C., Salas J.A., Sánchez G.C., et al. Thrombocytosis and hematocrit as prognostic factors in renal carcinoma. *Arch. Esp. Urol.* 2011; 64 (9): 883-890. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155876>
167. Lohse CM, Blute ML, Zincke H, Weaver AL, Cheville JC. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472281>
168. Brookman-May S, May M, Shariat SF, et al. Prognostic effect of sarcomatoid dedifferentiation in patients with surgically treated renal cell carcinoma: a matched-pair analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2013 Dec; 11 (4): 465-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820063>
169. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. (eds) (2004), *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* IARC Press, Lyon
170. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, et al. Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* 2012 Nov; 27 (11): 1407-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018240>
171. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol.* 2009 Dec; 182 (6): 2595-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836761>
172. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting Duct Renal Cell Carcinoma: A Matched Analysis of 41 Cases. *Eur Urol.* 2007 Oct; 52 (4): 1140-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336449>
173. ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN. *Krebs in Deutschland 2007/2008.* Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 8. Ausgabe, 2012
174. Reppmann R, Wagner S, Richter A. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma with active-specific-immunotherapy (ASI) using autologous tumor cell lysate vaccine. *Anticancer Res.* 17, 2879–2882 (1997)
175. Doehn C, Richter A, Theodor RA et al. An adjuvant vaccination with Reniale prolongs survival in patients with RCC following radical nephrectomy: secondary analysis of a multicenter Phase-III trial. *J Urol.* 177 (Suppl.), 167 (2007)

176. May M, Zigeuner R, Aziz A, et al. Postoperative prognosis of chromophobe renal cell carcinoma: Comparative analysis of the multinational CORONA database. *Urologe A* (2013) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836364>
177. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087022?term=ariser+studie&rank=1>  
abgerufen am 16.02.2014
178. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00375674?term=trac+studie&rank=1>  
abgerufen am 16.02.2014
179. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700258?term=star+tor+studie&rank=1>  
abgerufen am 16.02.2014
180. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01491672?term=record+2+studie&rank=18>  
abgerufen am 16.02.2014
181. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00619268?term=torava+studie&rank=1>  
abgerufen am 16.02.2014
182. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01613846?term=switch+II+studie&rank=1>  
abgerufen am 16.02.2014
183. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01235962?term=protect+studie&rank=10>  
abgerufen am 16.02.2014

## 8 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>AP</b>	alkalische Phosphatase
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>bFGF</b>	basic Fibroblasten growth-Faktor
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>c-Index</b>	Concordance Index
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>5-FU</b>	5-Fluorouracil
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HGF</b>	human growth factor
<b>HIF</b>	hypoxia inducible factor
<b>HK</b>	Hämatokrit
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IQR</b>	Interquartil-Range
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>LE</b>	level of evidence
<b>M-CSF</b>	Macrophage colony-stimulating factor

<b>MDR</b>	Multi-Drug-Resistance
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MSKCC-Scores</b>	Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Scores
<b>mTOR</b>	mammalian Target of Rapamycin
<b>NE</b>	Nephrektomie
<b>NZK</b>	Nierenzellkarzinom
<b>PDGF</b>	platelet-derived growth factor
<b>RAF</b>	rapidly growing fibrosarcoma
<b>RFA</b>	Radiofrequenzablation
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SSIGN</b>	Mayo-Clinic-Stage-Size-Grade-Necrosis
<b>TC</b>	Thrombozytose
<b>TFE-3</b>	Transcription factor for immunoglobulin heavy-chain enhancer 3
<b>UISS</b>	University-of-California-Los-Angeles-Integrated-Staging-System
<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor
<b>VHL</b>	von Hippel-Lindau

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die TNM-Klassifikation 2011 .....	4
Tabelle 2: Paraneoplastische Syndrome .....	9
Tabelle 3: Die Bosniak-Klassifikation .....	10
Tabelle 4: Evidenz-basierte Behandlungsalgorithmen für systemische Therapien in der Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Europe Association of Urology recommendation 2010 (grade A) .....	16
Tabelle 5: Nachsorgeempfehlungen der EAU-Guidelines .....	18
Tabelle 6: UCLA Integrated Scoring System (151) .....	20
Tabelle 7: Mayo Scoring System (155) .....	22
Tabelle 8: Risiko-Gruppen nach Motzer im Stadium der Metastasierung (Score 1999) .....	23
Tabelle 9: Klinische und pathologische Kriterien von 3139 Patienten gegliedert nach Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein einer präoperativen Thrombozytose .....	32
Tabelle 10: Univariate Analyse für den Endpunkt tumorspezifische Mortalität .....	35
Tabelle 11: Multivariable Analyse klinischer und histopathologischer Parameter für den Endpunkt tumorspezifische Mortalität bei allen Studienpatienten (alle Stadien) und bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom (M0-Stadium) .....	37
Tabelle 12: Literaturübersicht: Prognostische Auswirkung einer präoperativen Thrombozytose bei Patienten mit Nierenzellkarzinom .....	40

## 10 Danksagung

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Priv.-Doz. Dr. med. Sabine Brookman-May bedanken, für die Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation, ihre fachliche und menschliche Hilfestellung und ihre konstruktive Kritik. Sie war eine stetige und geduldige Betreuerin, wofür ich ihr sehr dankbar bin.

Herrn Prof. Dr. med. C.G. Stief danke ich für seine Unterstützung bei meiner Dissertation und die Möglichkeit, diese Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik für Urologie der Ludwig-Maximilians-Universität München zu realisieren.

Für die Hilfestellung im Laboralltag und das Erlernen der Arbeitstechniken möchte ich mich besonders bei Frau Stefanie Götz und Frau Nina Niessl bedanken. Sie standen mir immer hilfsbereit zur Seite.

Mein persönlicher Dank geht an alle, die die Dissertation auf inhaltliche, sprachliche und grammatikalische und orthographische Ungereimtheiten hin gelesen haben, denn für die eigenen Fehler ist man nicht selten blind.

# Eidesstattliche Versicherung

Stephanie Kraus

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Die prognostische Wertigkeit des präoperativen Thrombozytenwertes und der  
Thrombozytose bei Patienten mit einem operativ therapierten  
Nierenzellkarzinom**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Neutraubling, 26.02.2014

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand