

13. September 2011

Klinische Faktoren und Nomogramme zur Prognoseprädiktion bei Patienten mit Nierenzellkarzinom

Sabine Brookman-May, Klinik für Urologie im Caritas-Krankenhaus St. Josef, Universität Regensburg.

Der Begriff Nierenzellkarzinom umfasst eine Reihe verschiedener Tumoren mit unterschiedlichen histologischen, genetischen und molekularen Eigenschaften. Basierend auf zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wurden mittlerweile verschiedene Parameter identifiziert, die eine Prognosevorhersage bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ermöglichen. Ergänzend zum histologischen Subtyp und weiteren pathologischen Faktoren existieren zahlreiche klinische, d.h. präoperativ verfügbare Faktoren als Prognosefaktoren, u.a. die klinische Tumormgröße, Alter, Symptomatik und verschiedene laborchemische Parameter. Die Rolle von Übergewicht als prognostischer Faktor wird kontrovers diskutiert, der Einfluss von Gewichtsverlust als Marker für den Ernährungszustand des Patienten scheint dagegen einen prognostischen Einfluss zu zeigen. Mittlerweile existieren mehrere Nomogramme und Prognosemodelle, die eine Stratifizierung von Patienten hinsichtlich ihrer Prognose und die Anwendung individueller Therapiemodalitäten und Follow-up-Regime bereits präoperativ oder im metastasierten Stadium ermöglichen sollen.

Das Nierenzellkarzinom (RCC) steht weltweit an 14. Stelle der Krebshäufigkeiten. Die Inzidenz variiert zwischen den einzelnen geographischen Regionen mit den höchsten Raten in Europa und Nordamerika mit altersabhängig zunehmender Inzidenz. Männer sind ca. 1,5- bis 2-fach häufiger betroffen als Frauen, das krebsspezifische Überleben in beiden Gruppen ist jedoch gleich. Während in den vergangenen Jahrzehnten ein zunehmender Anstieg der Inzidenzraten in Europa zu verzeichnen war (und in den USA zeigt sich dies noch immer), stagnieren diese nun in Europa oder sind teilweise in einzelnen europäischen Ländern bereits wieder rückläufig [1-7]. Nach wie vor wird die Diagnose bei 30% der Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt. Das RCC zeigt eine ausgeprägte molekulare und genetische Variabilität mit zahlreichen histologischen Subtypen. Während viele Tumoren sich eher indolent verhalten, zeigen andere eine schnelle Progredienz auch unter Therapie. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt mit dem Ziel, jene Tumoren mit eher indolentem Verhalten von solchen mit moderatem bis aggressivem Verhalten zu differenzieren. In der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick gegeben werden über verschiedene klinische, präoperativ verfügbare Parameter, die eine Stratifizierung von Patienten mit RCC hinsichtlich ihrer Prognose im lokalisierten und metastasierten Setting ermöglichen.

Tumormgröße

Als Resultat einer großflächig eingesetzten Ultraschall-Diagnostik (überwiegend zur Diagnostik bei Symptomen, die nicht mit einer Erkrankung des Urogenitaltraktes assoziiert sind) hat die

inzidentelle Detektion von Nierentumoren zugenommen [8]. Schätzungsweise 50% der neu diagnostizierten Nierentumoren werden heute zufällig entdeckt [9], was erfreulicherweise auch zu einer zunehmenden Detektion von niedrig-gradigen Tumoren und damit zu einer insgesamt besseren Prognose der Patienten geführt hat [10-12]. In zahlreichen Arbeiten wurde die Tumorgroße beschrieben als direkt assoziiert mit dem Risiko eines malignen Befundes. Frank et al. zeigten (basierend auf einer Auswertung von mehr als 2.700 Patienten, die zwischen 1970 und 2000 wegen eines Nierentumors operiert wurden), dass 46% der Tumoren von unter 1 cm Größe benigne waren, jedoch nur 6% der Tumoren von mehr als 7 cm Größe. Mit jedem Zentimeter Größenzunahme zeigte die Odds Ratio eine Zunahme von 17% für das Vorhandensein eines malignen Befundes [13]. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center wurde gezeigt, dass pro Zentimeter Größenzunahme die Wahrscheinlichkeit eines höhergradigen Tumors um 25% stieg [14]. Aktuelle Studien haben mittlerweile die Entwicklung von Raumforderungen an der Niere im zeitlichen Verlauf analysiert. Eine Metaanalyse von 234 soliden, unbehandelten, beobachteten Raumforderungen der Niere mit einer mittleren Größe von 2,6 cm zeigte eine durchschnittliche Wachstumsrate aller Läsionen von 0,28 cm/Jahr. Bei den Läsionen, die histopathologisch als RCC gesichert wurden, zeigte sich eine Wachstumsrate von 0,4 cm/Jahr. Interessanterweise war die Läsionsgröße nicht prädiktiv hinsichtlich der Wachstumsrate, und nur 1% der Patienten dieser Serie entwickelten eine Progression bis zur Metastasierung [15].

Die Tumorgroße ist einer der wichtigsten prognostischen Marker bei Patienten mit operativ therapiertem RCC [16-18]. Russo analysierte die Überlebensraten von Patienten nach chirurgischer Therapie eines RCC zwischen 1989 und 2004 und fand progressionsfreie Überlebensraten (PFS) von 98%, 95%, 90% und 70% für Patienten mit einer Tumorgroße < 2 cm, 2-4 cm, 4-7 cm und > 7 cm [19]. Die Tumorgroße ist eine der Komponenten des TNM-Systems, anhand dessen lokalisierte Nierentumoren in T1- und T2-Tumoren mit einem Cut-Off bei 7 cm stratifiziert werden. Hinsichtlich der aktuell existierenden Substratifizierung der T2-Tumoren anhand des 10-cm-Cut-Offs existieren jedoch mittlerweile Ergebnisse weiterer Studien, die hier keinen prognostischen Einfluss der Tumorgroße feststellen konnten. Brookman-May et al. analysierten den prognostischen Einfluss dieses Cut-Offs anhand einer multizentrischen Datenbank mit ca. 6.400 Patienten und fanden hier eine Invasion des harnableitenden Systems und des Fuhrman-Gradings als prognostische Faktoren, nicht jedoch die Tumorgroße [20] (Abbildung 1).

0

Abb. 1: Tumorgroße basierend auf einem Cut-Off von 10 cm stratifiziert die Patienten nicht hinsichtlich ihrer Prognose.

Eine weitere Rolle spielt(e) die Tumorgroße auch als Faktor, anhand dessen die Resektabilität eines Tumors hinsichtlich einer nierenerhaltenden Operation beurteilt wird. Die partielle Nephrektomie (PN) stellt mittlerweile eine etablierte Behandlungsoption des RCC dar, und die Tumorgroße wurde bis vor Kurzem zur Selektion geeigneter Patienten verwendet. Hafez et al. analysierten ihre Erfahrung mit der PN und konnten zeigen, dass Patienten mit einer Tumorgroße von unter 4 cm ein besseres 5-Jahres-CSS (cancer specific survival) und eine geringere Rezidivrate als Patienten mit Tumoren über 4 cm aufwiesen [21]. In einer weiteren Serie selektierter Patienten zeigte sich ein besseres Überleben für Patienten mit einer Tumorgroße zwischen 4 und 7 cm unabhängig davon, ob diese einer radikalen oder partiellen Nephrektomie

unterzogen worden waren [22]. Kürzlich wurde anhand einer Multicenterstudie an 1.400 Patienten gezeigt, dass Patienten mit T1b-Tumoren, die einer PN oder radikalen Nephrektomie (RN) unterzogen wurden, unterschiedliche krebsspezifische Überlebensraten aufwiesen (6% vs. 9%, $p=0,6$) [23]. Berücksichtigt werden sollte jedoch auch ein möglicher Benefit einer nierenerhaltenden OP bei kleinen Nierentumoren. Huang et al. analysierten retrospektiv 662 Patienten mit normwertigen Serumkreatinin-Werten und zwei gesunden Nieren, die radikal oder partiell nephrektomiert wurden. Jene Patienten, die einer RN unterzogen wurden, hatten ein 3,8- und 11,8-fach erhöhtes Risiko, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln [24]. Diese war zudem unabhängig assoziiert mit Tod des Patienten, kardiovaskulären Erkrankungen und Hospitalisierung, was in einer weiteren Studie von Huang et al. mit einem fast um 40% erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und andere Todesursachen bestätigt wurde [25]. Andererseits zeigte eine kürzlich von van Poppel et al. publizierte Studie ein schlechteres Outcome für Patienten nach partieller Nephrektomie, allerdings basierend auf Daten aus zahlreichen Zentren mit ebenso zahlreichen Operateuren und insgesamt nur wenig Todesfällen während des Follow-Ups, so dass ein abschließendes Fazit nicht möglich ist [26]. Letztlich gilt derzeit die Devise, Nierentumoren bis zum Stadium pT1b und unabhängig von ihrer Größe, wenn immer operativ möglich, nierenerhaltend zu operieren. Aktuell existieren 3 Scores zur Beurteilung der exakten Lage der Nierentumore und damit zur Beurteilung einer evtl. möglichen nierenerhaltenden OP [27-29].

Fraglich ist weiterhin, welche der Tumorgrößen, die radiologische oder pathologische, ausschlaggebend für die Risiko-stratifizierung von Patienten ist. Es existieren mehrere Arbeiten zum Vergleich der klinischen und pathologischen Tumorgröße, die eine signifikante Überschätzung der Nierentumorgröße anhand der Bildgebung im Vergleich zur pathologischen Tumorgröße zeigten [30, 31]. Wir konnten zudem in einer eigenen Arbeit zeigen, dass die klinische Tumorgröße einen höheren prognostischen Einfluss auf das Überleben hat als die radiologische Größe [32]. Da es infolge der Ischämie und Formalinfixierung des Präparates in der Regel zu einem Schrumpfungsprozess des Tumors kommt, entspricht die radiologisch erfasste Tumorgröße evtl. eher der tatsächlichen Tumorgröße als die pathologisch gemessene Größe (Abbildung 2).

1

Abb. 2: Erfassung der radiologischen und pathologischen Tumorgröße.

Alter

Die Inzidenz des RCC steigt altersabhängig. Lediglich 5% der Tumoren treten bei jüngeren Patienten unter 40 Jahren auf. Mehrere Studien konnten zeigen, dass jüngere Patienten eine bessere Prognose aufweisen, wahrscheinlich aufgrund eines besseren Gratings und einer Diagnosestellung in einem früheren Tumorstadium. Eggener et al. zeigten in einer Studie an Patienten unter 45 Jahren, die aufgrund eines soliden oder zystischen Befundes operiert wurden, dass jüngere Patienten trotz symptomatischen Befundes eine bessere Prognose aufwiesen [33]. In einer Studie an über 1.000 Patienten mit 70 Patienten unter 45 Jahren konnten Otto et al. nachweisen, dass jüngere Patienten eine größere Chance hatten, mit Low-Grade- und Low-Stage-Karzinomen diagnostiziert zu werden und sie hatten höhere 5-Jahres-Überlebensraten als ältere Patienten [34]. Auch Jung et al. konnten diesen Zusammenhang bestätigen und außerdem zeigen, dass das Alter ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben bei Patienten mit

niedrigeren Tumorstadien war [35]. Interessanterweise zeigte sich in einer Studie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, dass jüngere Patienten auch bei ungünstigem histopathologischen Befund und einer größeren Inzidenz an Lymphknotenmetastasen ein besseres krankheitsfreies Überleben hatten [36].

Klinische Präsentation - Symptomatik - Ernährungszustand

Obwohl die Diagnose eines RCC zunehmend als Zufallsdiagnose bei asymptomatischen Patienten gestellt wird, präsentieren nicht wenige Patienten nach wie vor Symptome bei der Erstdiagnose (u.a. Flankenschmerzen, tastbare abdominelle Raumforderung, Hämaturie usw.). In einer Studie der Universität Michigan aus dem Jahr 2002 wurden 57% der Nierenzellkarzinome inzidentell diagnostiziert, während 42% der Patienten Symptome zeigten. Symptomatische Patienten zeigten häufiger eine aggressivere Histologie und ein fortgeschrittenes Tumorleiden; in der multivariaten Analyse war das Vorhandensein einer Symptomatik mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben assoziiert [37]. Schips et al. fanden bei 683 Patienten mit RCC und Vorhandensein eines symptomatischen Befundes ein 1,8-fach erhöhtes Risiko, am Tumor zu versterben [38]. Demgegenüber konnte in anderen Arbeiten keine schlechtere Prognose nachgewiesen werden, wenn Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose symptomatisch waren [11]. Brookman-May et al. konnten in ihrer Validierung des präoperativen Cindolo-Scores [39], der klinische Präsentation und klinische Tumorgröße als unabhängige Prädiktoren integriert, keinen Einfluss der Symptomatik auf das krankheitsfreie Überleben nachweisen [40]. In dieser Studiengruppe hatten ein erhöhter Thrombozytenwert und eine größere klinische Tumorgröße einen signifikanten schlechten Einfluss auf das Überleben der Patienten [40].

In einigen Arbeiten wurde der Einfluss des Ernährungszustandes auf die Prognose der Patienten untersucht. Während ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) ein Risikofaktor für die Entwicklung eines RCC zu sein scheint, wird der Einfluss eines erhöhten BMI auf die Prognose der Patienten kontrovers diskutiert. Einige Arbeitsgruppen beschrieben das Vorhandensein einer günstigeren Histologie und eines besseren Gradings bei übergewichtigen Patienten, zusätzlich konnte in wenigen Studien eine bessere Prognose für übergewichtige Patienten detektiert werden [41, 42]. Andere Arbeiten konnten dies jedoch nicht belegen [43]. Kim et al. zeigten, dass Hypoalbuminämie, Gewichtsverlust, Anorexie und Malaise unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres krankheitsfreies Überleben sind und definierten diese Faktoren als „cachexia related findings“ [44, 45]. Zwei aktuelle Arbeiten untersuchten ebenfalls den Einfluss des Ernährungszustandes auf das krebsspezifische Überleben bei RCC-Patienten. Morgan et al. fanden ein signifikant schlechteres Überleben, wenn ein präoperativer Gewichtsverlust von mind. 5% innerhalb der letzten 3 Monate und eine Hypoalbuminämie nachweisbar waren [46]. Basierend auf der derzeit größten Studiengruppe mit dem längsten Follow-up konnten Brookman-May et al. ebenfalls ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit einem Gewichtsverlust von mind. 10% innerhalb der letzten 6 Monate nachweisen, dies galt jedoch nicht für adipöse Patienten mit einem BMI von mehr als 30 kg/m²; bei diesen Patienten spielte Gewichtsverlust als prognostischer Faktor keine Rolle [43]. Der BMI alleine hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Bei jenen Arbeiten, die den BMI als Prognosefaktor für das Überleben von Patienten mit operativ therapiertem RCC beschreiben [41, 42] sollte außerdem berücksichtigt werden, dass hier in die multivariaten Analysen teilweise nur wenige Covariaten eingeschlossen wurden und daher ein ausschlaggebender Einfluss anderer, evtl. mit einem höheren oder niedrigeren BMI assoziierter Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusätzliche Versuche, neben dem BMI die sog. Body-Surface-Area als prognostischen Marker zu erfassen, werden ohne neue Erkenntnisse bleiben, da dieser Parameter direkt mit dem BMI korreliert und damit lediglich eine neue Umschreibung für einen bekannten Parameter liefert [47]. Demgegenüber wären jedoch Arbeiten sinnvoll, die das viszerale Fettgewebe oder den Körperfettanteil als prognostische Parameter erfassen würden. Erste Arbeiten zu diesem Thema bei Patienten mit metastasiertem RCC und unter medikamentöser Therapie existieren bereits [48].

Zum Einfluss der klinischen Präsentation des Patienten auf das Überleben existieren derzeit sowohl im metastasierten als auch im lokalisierten Stadium der Karnofsky-Status und ECOG-Performance-Status [49]. Zahlreiche Studien konnten den unabhängigen Einfluss des Performance-Status belegen [50, 51].

Hämatologische und Serum-Parameter

Für verschiedene hämatologische Parameter konnte ebenfalls ein prognostischer Einfluss auf das Überleben belegt werden. Mehrere Studien konnten beispielsweise einen erhöhten Thrombozytenwert als ungünstigen Prognosemarker belegen [40, 52-56]. Ebenso scheinen Anämie und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein [57-63]. Motzer et al. beschrieben ein niedriges Hämoglobin in Verbindung mit einer höheren Blutsenkung, einem niedrigen PS, erhöhten LDH-Werten und Hyperkalzämie bei einer Studie an 670 Patienten als prognostisch ungünstig [62].

Das RCC ist ein Tumor, der in einer komplexen Interaktion mit dem Immunsystem steht. Es wurde bereits gezeigt, dass eine Erhöhung verschiedener Marker, die eine systemische Entzündungsreaktion anzeigen, mit Krankheitsprogression und schlechterer Prognose assoziiert sind. Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein, das u.a. durch die Wirkung von Interleukin-6, das durch den Tumor produziert wird, ansteigt. Johnson et al. zeigten, dass präoperativ erhöhte CRP-Spiegel bei Patienten mit einem operativ therapierten T1-T3-Nierenzellkarzinom mit einem reduzierten krankheitsfreien und Gesamtüberleben assoziiert sind [64, 65]. Saito et al. beschrieben außerdem, dass ein postoperativ bleibend erhöhtes CRP mit einer schlechteren Prognose assoziiert sei [66]. Der prädiktive Wert des CRP-Wertes wurde von weiteren Arbeitsgruppen sowohl bei Patienten, die unter kurativer Intention operiert wurden [67-69] als auch bei Patienten mit einem metastasierten RCC bestätigt [70, 71].

Zusätzlich wurden kürzlich weitere prognostische Serum-Marker beschrieben, u.a. Erythrozyten-Polyamine, Spermin und Spermidin [72]. Weitere Marker, u.a. Vascular endothelial growth factor (VEGF) [73-75], Interleukin-6 [76, 77] und Carbo-Anhydrase IX [78-80] wurden untersucht, weiterführende Studien sind jedoch notwendig, um ihren prognostischen Einfluss valide zu belegen.

Präoperative prognostische Modelle

Neben zahlreichen postoperativen prognostischen Modellen und Nomogrammen wurden mittlerweile auch einige präoperative Modelle entwickelt, die mehrere der o.g. klinischen Faktoren integrieren (Tabelle 1). Diese Nomogramme stellen Tools dar, um das spezifische Outcome der Patienten basierend auf den Ergebnissen multivariater Analysen zu erfassen und damit individuell Follow-Up, Surveillance-Strategien und Therapieoptionen für den einzelnen

Patienten zu steuern und Patienten in klinische Therapiestudien einzuschließen. Tabelle 1 zeigt einige der häufigsten Nomogramme und prognostischen Modelle.

2

Tab. 1: Prognosemodelle für das Nierenzellkarzinom.

Einige Arbeitsgruppen haben prognostische Modelle entwickelt, die unter Verwendung von präoperativ verfügbaren Variablen die Vorhersage einer Krankheitsprogression ermöglichen sollen [39, 40, 81-87]. Raj et al. entwickelten basierend auf den Daten von mehr als 2.500 Patienten mit operativ therapiertem RCC ein Nomogramm basierend auf Tumorgröße, Lymphadenopathie, Nekrose (in der Bildgebung) und Symptomatik zur Vorhersage der Tumorprogression innerhalb eines 12-Jahres-Zeitraumes [80]. Weitere präoperative Modelle integrieren u.a. Tumorgröße, Symptomatik und Thrombozytenwerte als Prognosefaktoren [39, 40]. In Validierungsstudien erreichten präoperative Prognosemodelle und Nomogramme nicht die prognostische Genauigkeit der postoperativ verfügbaren Modelle [88, 89]. Dennoch sind präoperative Modelle insbesondere vor dem Hintergrund der Anwendung minimal-invasiver Therapiestrategien und Active-Surveillance-Protokolle sowie zur präoperativen Planung adjuvanter Therapieoptionen (z.B. Tumorstadium, Patientenalter, Ernährungszustand, Serumparameter und weitere) sinnvoll.

Prognostische Modelle für das metastasierte Nierenzellkarzinom

Zur Vorhersage des Überlebens von Patienten mit metastasiertem RCC existieren verschiedene Modelle. 2002 wurde von Motzer et al. der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score entwickelt, der Patienten anhand ihrer Prognose in eine Gute-, Intermediäre- und Schlechte-Prognose-Gruppe stratifiziert. Adverse Faktoren stellen ein Karnofsky-Status < 80%, LDH > 1,5-fach des Normbereiches, ein erniedrigter Hämoglobin-Wert, ein erhöhtes korrigiertes Serumkalzium und ein Intervall zwischen Diagnose und Beginn der systemischen Therapie von weniger als einem Jahr dar [90]. Mittlerweile existieren einige Modifikationen und Anpassungen dieses Scores unter Einschluss weiterer Kriterien (u.a. die sog. Heng-Kriterien mit Einschluss z.B. des Thrombozyten-Scores) [91]. Der MSKCC-Score ist derzeit der am häufigsten verwendete Score zur Therapieplanung im metastasierten Setting und zur Integration von Patienten in klinische Studien.

Fazit

In den vergangenen Jahren hat sich zunehmend gezeigt, dass das RCC kein einheitliches Krankheitsbild darstellt, sondern eine heterogene Familie unterschiedlicher Tumortypen mit unterschiedlichen histologischen, genetischen und molekularen Eigenschaften. Diese Variabilität wird zudem unterstrichen durch die Tatsache, dass verschiedene Tumortypen auch unterschiedlich auf die verschiedenen systemischen Therapien ansprechen. Neben postoperativ verfügbaren Prognoseparametern (z.B. histologischer Subtyp, Fuhrman-Grading usw.) haben außerdem präoperativ verfügbare, klinische Faktoren einen Einfluss auf das Überleben gezeigt (u.a. Tumorstadium, Patientenalter, Ernährungszustand, Serumparameter und weitere). Die Anwendung präoperativer Prognosemodelle ist insbesondere vor dem Hintergrund minimal-invasiver Therapiestrategien und Active-Surveillance-Protokolle sowie zur präoperativen Planung adjuvanter Therapieoptionen und letztlich zur Optimierung des Patienten-Outcomes sinnvoll.

3

Dr. med. Sabine Brookman-May

Klinik für Urologie im Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Str. 65
93053 Regensburg

E-Mail: sabine.brookman-may@klinik.uni-regensburg.de

Abstract

Sabine Brookman-May, Klinik für Urologie im Caritas-Krankenhaus St. Josef, Universität Regensburg.

The term renal cell carcinoma (RCC) is used to describe a heterogeneous group of histologically, genetically and molecularly varying tumors. Research has been conducted to identify characteristics that help predict outcome of patients with RCC undergoing surgery for localized RCC and of patients with metastasizing tumors. In addition to pathological parameters such as histological subtype there are several clinical parameters including radiological tumor size, patient age, mode of presentation, and various hematological indices. Furthermore, the prognostic role of body mass index (BMI) and nutritional status is currently discussed. Several groups have incorporated these clinical and pathological features into nomograms which help the clinician better define individual patient prognosis and direct the optimum therapeutic approach. In the present article we review these prognostic variables and nomograms for RCC.

Keywords: prognosis prediction, prognostic marker, renal cell carcinoma, outcome, nomogram.

Literatur:

1. Weikert S, Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World J Urol* 2010; 28:247-52.
2. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF Jr, et al. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11:171-8.
3. 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.
4. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, et al. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol* 2008; 54:133-40.
5. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008; 14:288-301.
6. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173:1853-62.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-49.
8. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51:203-5.
9. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 100:738-45.
10. Patil S, Ishill N, Deluca J, et al. Stage migration and increasing proportion of favorable-prognosis metastatic renal cell carcinoma patients: implications for clinical trial design and

interpretation. *Cancer* 2010; 116:347-54.

11. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000; 163:426-30.

12. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* 2000; 56:58-62.

13. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1):2217-20.

14. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, et al. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol* 2009; 181:2033-6.

15. Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AL, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006; 175:425-31.

16. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR, et al. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer* 2002; 94:658-64.

17. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1368-74.

18. Targonski PV, Frank W, Stuhldreher D, et al. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and stage 2 patients. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 1):1389-92.

19. Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer* 2008; 113:84-96.

20. Brookman-May S, May M, Zigeuner R, et al. Collecting System Invasion and Fuhrman Grading but not tumor size facilitate prognostic stratification of patients with pT2 renal cell carcinoma – Can the current 7th edition of TNM classification be improved? *J Urol*, submitted.

21. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999; 162:1930-3.

22. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004; 171:1066-70.

23. 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; 171(6 Pt 1):2181-5.

24. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7:735-40.

25. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009; 181:55-61.

26. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59:543-52.

27. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009; 56(5):786-93

28. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844-53.

29. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010; 183(5):1708-13.
30. Kurta JM, Thompson RH, Kundu S, et al. Contemporary imaging of patients with a renal mass: does size on computed tomography equal pathological size? *BJU Int* 2009; 103:24-27
31. Herr HW, Lee CT, Sharma S, et al. Radiographic versus pathologic size of renal tumors: implications for partial nephrectomy. *Urology* 2001; 58(2):157-60.
32. Brookman-May S, Johannsen M, May M, et al. Difference Between Clinical and Pathological Renal Tumor Size, Correlation With Survival, and Implications for Patient Counseling Regarding Nephron-Sparing Surgery. *Am J Roentgenol* 2001, accepted for publication
33. Eggener SE, Rubenstein JN, Smith ND, et al. Renal tumors in young adults. *J Urol* 2004; 171:106-10.
34. Denzinger S, Otto W, Burger M, et al. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? *World J Surg Oncol* 2007; 5:16.
35. Jung EJ, Lee HJ, Kwak C, et al. Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low-stage clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2009; 73:137-41.
36. Sanchez-Ortiz RF, Rosser CJ, Madsen LT, et al. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2160-5.
37. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7:135-40.
38. Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, et al. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology* 2003; 62:1024-8.
39. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 92:901-5.
40. 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.
41. Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21(11):1905-10.
42. Schrader AJ, Rustemeier J, Rustemeier JC, et al. Overweight is associated with improved cancer-specific survival in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(12):1693-9.
43. Brookman-May S, Kendel F, Hoschke B, et al. Impact of body mass index and weight loss on cancer-specific and overall survival in patients with surgically resected renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(1):5-14.
44. Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170:1742-6.
45. Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171:1810-13.
46. Morgan TM, Tang D, Stratton KL, et al. Preoperative nutritional status is an important predictor of survival in patients undergoing surgery for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59(6):923-8. Epub 2011 Jan 28.
47. Waalkes S, Eggers H, Rustemeier J, et al. Overweight is an advantageous prognostic marker in patients with clear cell kidney cancer. *Urologe A* 2011.

48. Naya Y, Zenbutsu S, Araki K, et al. Influence of visceral obesity on oncologic outcome in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2010; 85(1):30-6.
49. Lam S, Klatte T, Kim HL, et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65:235-62
50. 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.
51. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3316-22.
52. 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.
53. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86:203-7.
54. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 1):859-63.
55. Gogus C, Baltaci S, Filiz E, et al. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 63:447-50.
56. O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, et al. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 1):1378-80.
57. Masuda H, Kurita Y, Fukuta K, et al. Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1998; 5:418-22.
58. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, et al. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1998; 68:11-18.
59. Kawai Y, Matsuyama H, Korenaga Y, et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in Japanese patients with localized clear cell renal cell carcinoma. *Urol Int* 2009; 83:306-10.
60. Magera JS Jr, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2008; 71:278-82.
61. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34:246-51.
62. 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.
63. 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.
64. Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A, et al. Absolute preoperative C-reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183:480-5.
65. Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A, et al. Postoperative better than preoperative C-reactive protein at predicting outcome after potentially curative nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 2010; 76(3):766.
66. 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; 55:1145-53.

67. 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.
68. Lamb GW, McMillan DC, Ramsey S, et al. The relationship between the preoperative systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal clear cell cancer. *Br J Cancer* 2006; 94:781-4.
69. Ito K, Asano T, Yoshii H, et al. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2006; 13:1365-70.
70. Casamassima A, Picciariello M, Quaranta M, et al. C-reactive protein: a biomarker of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with subcutaneous interleukin-2 based immunotherapy. *J Urol* 2005; 173:52-5.
71. Fujikawa K, Matsui Y, Oka H, et al. Serum C-reactive protein level and the impact of cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162:1934-7.
72. Bigot P, Lughezzani G, Karakiewicz P, et al. The prognostic value of erythrocyte polyamine in the post-nephrectomy stratification of renal cell carcinoma specific mortality. *J Urol* 2010; 183:486-91.
73. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, et al. Prognostic importance of serum vascular endothelial growth factor in relation to platelet and leukocyte counts in human renal cell carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11:245-52.
74. Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, et al. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163:343-7.
75. Negrier S, Perol D, Menetrier-Caux C, et al. Interleukin-6, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6 – from the groupe francais d’immunotherapie. *J Clin Oncol* 2004; 22:2371-8.
76. Blay JY, Negrier S, Combaret V, et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52:3317-22.
77. Bui MH, Seligson D, Han KR, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9:802-11.
78. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008; 180:510-13.
79. Sandlund J, Oosterwijk E, Grankvist K, et al. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 100:556-60.
80. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008; 179:2146-51.
81. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173:48-51.
82. Hupertan V, Roupert M, Poisson JF, et al. Low predictive accuracy of the kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer* 2006; 107:2604-8.
83. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4559-66.
84. Frank I, Blute ML, Chevillat JC, et al. 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; 168:2395-400.

85. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol 2007; 25:1316-22.

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

87. Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, et al. Preoperative prognostic nomogram (probability table) for renal cell carcinoma based on TNM classification. J Urol 2009; 181:480-5.

88. Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008; 35:613-25.

89. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter european study. Cancer 2005; 104:1362-71.

90. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166:63-7.

91. 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(34):5794-9.

Quelle: