

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
(Prof. Dr. med. J. Lotz)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# **Radiologische Bildgebung bei Primären Sarkomen der Niere: eine multizentrische Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Sophie Bachanek**

aus

Oldenburg

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in: PD Dr. med. J. Uhlig

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. M. Leitsmann

### **Prüfungskommission**

Referent/in: PD Dr. med. J. Uhlig

Ko-Referent/in: PD Dr. med. M. Leitsmann

Promotor-Vertretung: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 23.02.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Radiologische Bildgebung bei Primären Sarkomen der Niere: eine multizentrische Studie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 06.06.2022

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Uhlig J, Uhlig A, **Bachanek S**, Onur MR, Kinner S, Geisel D, Köhler M, Preibsch H, Puesken M, Schramm D et al. (2021): Primary renal sarcomas: imaging features and discrimination from non-sarcoma renal tumors. *Eur Radiol* 32, 981-989

Uhlig J, Uhlig A, **Bachanek S**, Onur MR, Kinner S, Geisel D, Köhler M, Preibsch H, Puesken M, Schramm D et al. (2021): Primär renale Sarkome: Bildmorphologische Eigenschaften und Unterscheidungsmöglichkeiten von nicht-Sarkomen. Vortrag im Rahmen des 15. Nordkongresses Urologie, Online-Programm, 10.06.-11.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Maligne Nierentumore.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Histologische Klassifikation .....	2
1.1.3 Sarkomatoide Dedifferenzierung.....	4
1.2 Benigne Nierentumore .....	5
1.2.1 Epidemiologie.....	5
1.2.2 Histologische Klassifikation .....	5
1.3 Primäre Nierensarkome.....	8
1.3.1 Epidemiologie.....	8
1.3.2 Histologische Klassifikation .....	8
1.4 Diagnostik und Therapie von Nierentumoren.....	11
1.4.1 Klinische Erscheinung.....	11
1.4.2 Bildgebung und Therapie.....	11
1.5 Random Forest als diagnostisches Instrument.....	17
1.6 Fragestellung .....	19
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs.....	20
2.1.1 Nierensarkom-Gruppe .....	20
2.1.2 Kontrollgruppe .....	21
2.2 Pseudonymisierung der Patientendaten.....	21
2.3 Bewertungsparameter .....	22
2.3.1 RENAL Nephrometry Score.....	22
2.4 Bildanalyse .....	25
2.5 Statistische Auswertung.....	26
2.5.1 Machine Learning.....	27
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs .....	31
3.2 Histologische Subtypen.....	32
3.3 Bildgebung.....	33
3.4 Radiologische Unterschiede.....	33
3.4.1 Größe, Lokalisation und Komplexität .....	33
3.4.2 Zusammensetzung und Morphologie .....	36
3.4.3 Affektion benachbarter Strukturen.....	38

---

3.4.4	Ausgewählte Begleitphänomene .....	39
3.4.5	Vergleich der drei häufigsten Sarkom-Subtypen .....	40
3.5	Auswertung des RF-Algorithmus .....	42
3.5.1	Klassifikationsleistung des RF-Algorithmus .....	42
3.5.2	Relevanz der Variablen.....	43
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>45</b>
4.1	Patientengut, Ein- und Ausschlusskriterien .....	45
4.2	Häufigkeitsverteilung histologischer Diagnosen .....	47
4.3	Bildmorphologische Beurteilung .....	48
4.4	Diagnostische Leistung des RF-Algorithmus .....	52
4.4.1	Ausblick.....	54
4.5	Limitationen der Studie .....	54
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>58</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenstellung der Studiengruppen .....	31
Abbildung 2: Ewing-Sarkom der Niere .....	34
Abbildung 3: Leiomyosarkom der Niere mit Infiltration der Vena cava inferior .....	38
Abbildung 4: ROC-Kurve des entwickelten RF-Klassifikators .....	43
Abbildung 5: Verwendung des Gini-Index für die Identifikation entscheidungsrelevanter Variablen .....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nierenzellkarzinome nach der aktuellen WHO-Klassifikation .....	2
Tabelle 2: Benigne Nierentumore nach der aktuellen WHO-Klassifikation.....	6
Tabelle 3: Primäre Nierensarkome nach der aktuellen WHO-Klassifikation.....	9
Tabelle 4: an der Zusendung der Nierensarkom-Fälle beteiligte Kliniken.....	20
Tabelle 5: Kriterien des <i>RENAL Nephrometry Score</i> .....	23
Tabelle 6: weitere ausgewählte Bewertungsparameter.....	24
Tabelle 7: Bewertungsrahmen einzelner Gewebearten in der CT .....	26
Tabelle 8: Bewertungsrahmen einzelner Gewebearten in der MRT .....	26
Tabelle 9: Prinzip der Konfusionsmatrix.....	29
Tabelle 10: Histologische Diagnosen und ihre Häufigkeiten - Nierensarkom-Gruppe.....	32
Tabelle 11: Histologische Diagnosen und ihre Häufigkeiten - Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 12: Vergleich von Größe und Lokalisation .....	34
Tabelle 13: Vergleich des <i>RENAL Nephrometry Scores</i> .....	35
Tabelle 14: Vergleich der Tumormorphologie und -zusammensetzung .....	37
Tabelle 15: Vergleich der Affektion benachbarter Strukturen .....	39
Tabelle 16: Vergleich ausgewählter Begleitphänomene.....	40
Tabelle 17: Vergleich der drei häufigsten Sarkom-Subtypen.....	41



## Abkürzungsverzeichnis

ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>
AML	Angiomyolipom
AUC	<i>area under the curve</i>
CT	Computertomographie
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i>
EMT	epithelial-mesenchymale Transition
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
FPR	falsch positive Rate
HLRCC	hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom
HU	<i>hounsfield unit</i>
ID	<i>identification</i>
IVC	<i>inferior vena cava</i>
KI	künstliche Intelligenz
MFH	malignes fibröses Histiozytom
ML	<i>machine learning</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NCC	Nierenzellkarzinom
PNET	primitiver neuroektodermaler Tumor
RF	<i>Random Forest</i>
RN	richtig negativ
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
RP	richtig positiv
RPR	richtig positive Rate
STS	<i>soft tissue sarcoma</i>
VHL	von-Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 Maligne Nierentumore

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (Abk. NCC, Synonym: Grawitz-Tumor, Hypernephrom) gehört zu den zehn häufigsten malignen Tumoren des Erwachsenen und machte im Jahr 2020 weltweit insgesamt 2,2 % aller malignen Neuerkrankungen aus (Sung et al. 2021). Jährlich werden global etwa 295.000 Neuerkrankungen und 134.000 Todesfälle im Zusammenhang mit dem NCC erfasst, davon ein Großteil in den Industrienationen (Hsieh et al. 2017). In der aktuellen Leitlinie der EAU (European Association of Urology) wird eine Zunahme der Inzidenz dieser Erkrankung um 2 % pro Jahr weltweit beschrieben (Ljungberg et al. 2020). Diese Entwicklung ist neben dem steigenden Alter der Bevölkerung im Rahmen des demographischen Wandels und der höheren Prävalenz von wohlstandsassoziierten Risikofaktoren (Blutdruck, Adipositas) insbesondere auf die zunehmende Verfügbarkeit und Anwendung der Abdomensonographie und der modernen Schnittbilddiagnostik zurückzuführen, im Rahmen derer gelegentlich klinisch inapparente Inzidentalome der Niere detektiert werden (Jonasch et al. 2014). In einer Studie von O'Connor et al. (2011) etwa zeigten 14,4 % von 3001 klinisch unauffälligen Erwachsenen, welche eine virtuelle Koloskopie erhielten, mindestens einen zuvor unbekanntem Nierentumor oder eine renale Zyste größer als 1 cm in der maximalen Ausdehnung. Die Erkrankung weist mit einem Verhältnis von nahezu 2:1 eine höhere Prävalenz bei dem männlichen Geschlecht auf; am häufigsten wird das NCC in der sechsten bis siebten Lebensdekade diagnostiziert (Gray und Harris 2019). Bisher konnten mehrere Risikofaktoren mit dem Auftreten von NCC in Verbindung gebracht werden, darunter die arterielle Hypertonie, das Rauchen, das Alter sowie das Übergewicht, wobei letzteres insbesondere mit dem klarzelligen NCC assoziiert ist (Hötker et al. 2020). Darüber hinaus weisen Studien darauf hin, dass das terminale Nierenversagen und eine darauffolgende erworbene Zystennierenerkrankung sowie die tuberöse Sklerose die Auftretenswahrscheinlichkeit eines NCC erhöhen (Rini et al. 2009). Bei einem jüngeren Erkrankungsalter von weniger als 46 Jahren sowie bei bilateralem oder multilokulärem Auftreten des Karzinoms sollte auch die Möglichkeit eines familiär-hereditären Krebsdispositionssyndromes (z.B. Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom (Abk. HLRCC)) in Betracht gezogen werden, welches ätiologisch bei 3 – 5 % der diagnostizierten NCC

zugrunde liegt (Hsieh et al. 2017). Insgesamt sind mit etwa 90 % ein Großteil der diagnostizierten Nierenkrebsfälle den NCC zuzuordnen (Ljungberg et al. 2020).

### 1.1.2 Histologische Klassifikation

NCC weisen ein breites Spektrum an histologischen Subtypen auf, die häufigsten Diagnosen entsprechen dem klarzelligen, dem papillären sowie dem chromophoben NCC (Ljungberg et al. 2020). Die aktuelle Klassifikation der WHO (World Health Organization) der Nierentumore (Moch et al. 2016) listet darüber hinaus eine Vielzahl weiterer histologischer Subtypen von NCC auf, welche in der Tabelle 1 im Einzelnen aufgeführt sind.

Tabelle 1: Nierenzellkarzinome nach der aktuellen WHO-Klassifikation (Moch et al. 2016)

Histologischer Subtyp	Relative Häufigkeit (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	~ 70 %
Papilläres Nierenzellkarzinom (Typ 1/2)	~ 15 %
Chromophobes Nierenzellkarzinom	~ 5 %
Medulläres Nierenzellkarzinom	Jeweils < 1 %
Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom	
HRCC-assoziiertes Nierenzellkarzinom	
Succinat-Dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom	
MiT-Translokationskarzinom der Niere	
Tubulozystisches Nierenzellkarzinom	
Sammelrohrkarzinom	
Erworbenes Nierenzellkarzinom durch Zystennierenerkrankung	
Multilokuläre zystische Neoplasie (geringe Malignität)	
Muzinös tubuläres und spindelzelliges Karzinom	
Nierenzellkarzinom, nicht klassifiziert	

Das klarzellige NCC leitet sich von dem Epithel des proximalen Tubulus ab und stellt mit einem Anteil von etwa 70 % an den NCC den häufigsten malignen Nierentumor dar (Hsieh et al. 2017). Ätiopathogenetisch liegt dieser Entität in 60 – 90 % der sporadischen Fälle ein Verlust oder eine Mutation des Von-Hippel-Lindau (VHL)-Tumorsuppressorgens zugrunde (Jonasch et al. 2014). Eine Keimbahnmutation dieses Genlocus bedingt das autosomal-dominante VHL-Syndrom (Inzidenz: 1:36.000 - 45.000 Lebendgeburten), welches sich

typischerweise in der zweiten Lebensdekade manifestiert und mit dem Auftreten von Hämangiomen der Retina, Hämangioblastomen des Kleinhirns, klarzelligem NCC, Phäochromozytomen und einigen weiteren Tumoren assoziiert ist (Chittiboina und Lonser 2015). Das VHL-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 (Bande p25/26) lokalisiert und reguliert in seiner normalen Funktion sowohl den Zellzyklus als auch die Neovaskularisation; der Funktionsverlust des VHL-Proteins bedingt erhöhte Spiegel des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF), sodass konsekutiv vermehrt proangiogenetische und mitogene Wachstumsfaktoren wie VEGF, TGF- $\alpha$  und PDGF sezerniert werden (Ben-Skowronek und Kozaczuk 2015). Neben der häufigen VHL-Mutation existieren weitere Gene, deren Inaktivierung mit dem Auftreten von klarzelligem NCC verbunden ist, darunter PBRM1, SETD2 und BAP1 (Jonasch et al. 2014). Makroskopisch zeigt das klarzellige NCC als generell gut begrenzter Tumor ohne Kapsel eine goldgelbe, derbe Schnittfläche mit gelegentlich begleitenden Nekrosearealen und Einblutungen (Ljungberg et al. 2020). Das histologische Bild ist geprägt von einer azinösen Anordnung der Tumorzellen, welche kleine, runde Zellkerne und helles, glykogenreiches Zytoplasma aufweisen; die Zellnester sind häufig von dünnen, retikulären Gefäßen umgeben (Petejova und Martinek 2016).

Das papilläre NCC kann sowohl von dem proximalen als auch von dem distalen Tubulusepithel ausgehen (Delahunt und Eble 1997). Die Subklassifikation dieser Entität erfolgt in zwei Gruppen: der Typ 1 geht mit Alterationen des MET-Gens (kodiert für eine Rezeptor-Tyrosinkinase als Protoonkogen) einher, sodass bei Keimbahnmutationen dieses Gens hereditäre papilläre NCC (HPRCC) resultieren, welche nicht selten durch ein bilaterales oder multifokales Auftreten gekennzeichnet sind (Petejova und Martinek 2016). Der Typ 2 ist dagegen unter anderem mit Veränderungen in den Genen CDKN2, SETD2 und FH assoziiert (Ahrens et al. 2019). Die erbliche FH-Mutation ist insbesondere im Zusammenhang mit dem autosomal-dominanten Krankheitsbild des HLRCC zu nennen, in dessen Rahmen ein 15-prozentiges Lebenszeitrisko für Typ 2 papilläre NCC besteht (Menko et al. 2014). Beide Untergruppen zeigen sich makroskopisch vorwiegend als gut abgrenzbare, pseudokapsulierte Tumore mit einer gräulichen Schnittfläche und gemischt zystisch-solider Struktur (Hsieh et al. 2017). Histologisch unterscheiden sich die zwei Typen insbesondere bezüglich ihres Färbeverhaltens – der Typ 1 weist kuboide Tumorzellen mit basophilem Zytoplasma auf, während das mikroskopische Bild des Typs 2 von eosinophilen Tumorzellen geprägt ist. Typ 2 zeigt darüber hinaus häufig ein heterogenes, zellreiches und von hochgradigen Zellatypien geprägtes Gesamtbild (Delahunt und Eble 1997). Bei beiden Untergruppen können konzentrisch strukturierte Kalzifikationen (Psammom-Körperchen) und Makrophageninvasionen vorkommen (Chevarie-Davis et al. 2014).

Das chromophobe NCC stellt mit einem Anteil von etwa 5 % das zweithäufigste nicht-klarzellige NCC dar (Casascelli et al. 2019). Es weist molekularhistologische Ähnlichkeiten mit dem Epithel des Sammelrohrsystems auf, wobei der genaue zelluläre Ursprung dieser Entität noch nicht abschließend bestimmt werden konnte (Gerharz et al. 1995). Die meisten diagnostizierten Fälle sind sporadischer Natur, allerdings werden sowohl das Birt-Hogg-

Dubé-Syndrom, welchem eine Mutation des Follikulin-Gens zugrunde liegt, als auch das Cowden-Syndrom mit der Keimbahnmutation im PTEN-Gen im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von chromophoben NCC genannt (Moch und Ohashi 2021). Der gut begrenzte und oftmals große Tumor imponiert als solide, beige Struktur ohne bindegewebige Kapsel (ebd.). Histologisch können die Karzinome polygonale, blasse Zellen mit einem hohen Gehalt an Mukopolysacchariden und prominenten Zellmembranen oder auch große Tumorzellen mit dichten eosinophilen Granulationen aufweisen (Hsieh et al. 2017). Abhängig von der histologischen Erscheinung lässt sich das chromophobe NCC daher als klassischer Typ, eosinophiler Typ oder Mischtyp bezeichnen (Baharzadeh et al. 2019). Aufgrund der ausgeprägten morphologischen und histopathologischen Ähnlichkeit zwischen dem chromophoben NCC vom eosinophilen Typ und dem benignen Onkozytom stellt die Abgrenzung dieser Diagnosen voneinander gelegentlich eine Herausforderung dar. Immunhistochemische Tumormarker wie das Cytokeratin 7, welches vorwiegend bei dem chromophoben NCC vorkommt, können die Differenzierung in diesen Fällen unterstützen (Wobker und Williamson 2017).

### 1.1.3 Sarkomatoide Dedifferenzierung

Wenn sich im histopathologischen Bild eines NCC neben den typischen epithelialen Strukturen mesenchymale Merkmale wie spindelförmige Zellen zeigen, spricht man von einer sarkomatoiden Transformation des NCC (Blum et al. 2020). Das sarkomatoide NCC stellt dabei keinen distinkten Subtyp dar, eher weist es auf einen Progress des zugrundeliegenden Karzinoms hin (Liang et al. 2018). Die Transformation führt zu einer Dedifferenzierung des Tumors, welche durch einen progressiven Rückgang epithelialer Merkmale gekennzeichnet ist (Debien et al. 2019). Während dieses Prozesses, der auch als epithelial-mesenchymale Transition (EMT) bezeichnet wird, tritt der Verlust der zellulären Polarität und der interzellulären Verbindungen ein. Zudem erfolgt eine komplexe Reprogrammierung auf der Genexpressionsebene mit einer Downregulation des epithelialen Markers E-Cadherin und der Upregulation von Vimentin und N-Cadherin, sodass die Zellen eine zunehmend mesenchymale Erscheinung annehmen und schließlich über eine ausgeprägte Motilität und Invasivität verfügen (Lamouille et al. 2014). Sarkomatoide Merkmale finden sich insgesamt bei etwa 4 – 5 % der NCC, dabei variiert die Prävalenz je nach primärer Tumorphistologie: klarzellige NCC zeigen in 5 – 8 % der Fälle sarkomatoide Anteile, papilläre in 2 – 3 %, chromophobe in 8 – 9 % und Sammelrohrkarzinome in bis zu 29 % (Blum et al. 2020). Die sarkomatoide Dedifferenzierung eines NCC wird primär histologisch gesichert (Wei und Al-Saleem 2017). Die Detektion dieses Entartungsmerkmals anhand der klinischen Präsentation und der Bildgebung stellt gegenwärtig aufgrund der großen Ähnlichkeit zu den Differentialdiagnosen (z. B. Nierensarkom, retroperitoneales Sarkom) eine diagnostische Herausforderung dar.

## 1.2 Benigne Nierentumore

### 1.2.1 Epidemiologie

Kleine solide Nierentumore unklarer Dignität sind gelegentliche Zufallsbefunde in der abdominalen Sonographie und Schnittbilddiagnostik (Woo und Cho 2015). Aufgrund der jeweils unterschiedlichen therapeutischen und prognostischen Konsequenzen ist die sichere Differenzierung zwischen einem malignen und einem benignen Prozess von ausgesprochener klinischer Relevanz, dies gelingt gegenwärtig in den meisten Fällen erst durch die histopathologische Aufarbeitung des Tumors. Jeder fünfte bis sechste Nierentumor ist benigne, so entsprechen nach einer Arbeit von Kay und Pedrosa (2018) etwa 13 – 16 % der chirurgisch resezierten Nierentumore histologisch benignen Diagnosen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass das Verhältnis zwischen der Prävalenz benigner Diagnosen und der Tumorgröße umgekehrt proportional zueinander ist – in einer Untersuchung von Thompson et al. (2009) an 2.675 resezierten Nierentumoren waren bei einem Durchmesser von 1 – 2 cm ca. 56 % der Tumoren benigner Natur, während nur etwa 13 % der 6 – 7 cm großen Tumoren benignen Diagnosen zuzuordnen waren. Die jeweiligen Geschlechts- und Altersverteilungen unterscheiden sich abhängig von dem betrachteten Subtyp, so tritt das renale Onkozytom gehäuft in der sechsten Lebensdekade und mit einem Verhältnis von 2:1 bevorzugt bei Männern auf (Neves et al. 2018), während das Angiomyolipom (AML) der Niere eher in der vierten bis fünften Dekade prävalent ist (bei Patienten mit tuberöser Sklerose: zweite Dekade) und mit einem Verhältnis von 2:1 eine Präferenz für das weibliche Geschlecht zeigt (Flum et al. 2016). Benigne Nierentumore können mit familiären Syndromen wie der tuberösen Sklerose und dem Birt-Hogg-Dubé-Syndrom assoziiert sein, sie treten dann häufig multifokal und in einem jüngeren Lebensalter auf (Hatano und Egawa 2020).

### 1.2.2 Histologische Klassifikation

Benigne Nierentumore umfassen eine große Anzahl histologischer Subtypen, welche sich von unterschiedlichen Geweben ableiten (Prasad et al. 2008). Die 2016 aktualisierte WHO-Klassifikation renaler Tumore (Tabelle 2) teilt die benignen Diagnosen nach ihrem histologischen Ursprung ein (Moch et al. 2016). Aufgrund der oftmals geringen prognostischen Relevanz für betroffene Patienten und der Seltenheit einiger Diagnosen finden sich für viele der aufgelisteten Subtypen keine einheitlichen Häufigkeitsangaben in der Literatur. Dennoch ist festzuhalten, dass das renale Onkozytom und das AML mit einem Anteil von 3 – 7 % sowie 0,3 – 3 % an allen histologisch untersuchten Nierentumoren die häufigsten und bekanntesten benignen Subtypen darstellen (Akın et al. 2019; Çalışkan et al. 2019). Dabei ist zu beachten, dass sich für die radiologisch meist eindeutig klassifizierbaren

fettreichen AML oftmals keine Therapieimplikationen ergeben, sodass die tatsächliche Häufigkeit der AML in der Gesamtpopulation diejenige des Onkozytoms mutmaßlich übersteigt; so wurde im Rahmen einer umfangreichen Analyse der sonographischen Bilddaten von 61.389 Patienten eine Prävalenz des AML von insgesamt 0,44 % ermittelt (Fittschen et al. 2014).

Tabelle 2: Benigne Nierentumore nach der aktuellen WHO-Klassifikation (Moch et al. 2016)

Histologischer Ursprung	Subtyp
Nierenzelltumore	<b>Onkozytom</b> Papilläres Adenom
Metanephrische Tumore	Metanephrisches Adenom Metanephrisches Adenofibrom
Mesenchymale Tumore	<b>Angiomyolipom</b> Leiomyom Hämangiom Lymphangiom Juxtaglomerulärer Zelltumor (Reninom) Renomedullärer Interstitialzelltumor Schwannom
Gemischt epithelial-stromale Tumore	Zystisches Nephrom gemischt epithelial-stromaler Tumor
Neuroendokrine Tumore	Phäochromozytom

Das Onkozytom der Niere ist ein benigner Tumor, welcher von den epithelialen Typ-A-Schaltzellen des kortikalen Sammelrohrs ausgeht (Prasad et al. 2008). Innerhalb des Tumorgewebes lassen sich oftmals genetische Alterationen wie Chromosomenverluste (vorrangig von Chromosom 1 und Y) oder Umlagerungen auf der Bande 13 des langen Armes von Chromosom 11 (11q13) identifizieren; der Genlocus 11q13 ist mit dem CCND1-Gen assoziiert, welches für einen potenten Regulator des Zellzyklus, Cyclin D1, codiert (Williams und Lynch 2021). Neben der sporadischen Genese kann das Onkozytom (speziell bei multifokalem oder bilateralem Wachstum) auch im Rahmen des Birt-Hogg-Dubé-Syndroms in Erscheinung treten; 30 % der betroffenen Patienten entwickeln mindestens einen Nierentumor, davon entsprechen 5 % benignen Onkozytomen und 50 % hybrid-onkozytisch-chromophoben Tumoren, welche entgegen ihrer histomorphologischen Überschneidung mit chromophoben NCC ein weitgehend indolentes Wachstumsverhalten

aufweisen (Jensen et al. 2017). Das Vorkommen von multiplen Onkozytomen mit hybriden Eigenschaften, denen kein Birt-Hogg-Dubé-Syndrom zugrundeliegt, wird im Rahmen einer eigenen klinischen Entität als renale Onkozytose bezeichnet (Giunchi et al. 2016). Onkozytome präsentieren sich makroskopisch als Tumore variierender Größe, welche farblich dem Nierenparenchym ähneln und als prominentes Charakteristikum in 33 % der Fälle eine zentrale Narbe aufweisen, diese ist allerdings nicht pathognomonisch für das Onkozytom (Prasad et al. 2008; Wobker und Williamson 2017). Histopathologisch zeigen sich bei dieser Entität dichte Nester aus runden bis polygonalen, fein eosinophil granulierten Zellen (Benatiya et al. 2012).

Das renale AML ist ein komplex strukturierter mesenchymaler Nierentumor aus Fettgewebe, glatten Muskelzellen und abnormen Gefäßen in variablen Proportionen (Çalışkan et al. 2019). Etwa 80 % der Fälle treten spontan auf, während die verbliebenen 20 % mit der tuberösen Sklerose oder der sporadischen Lymphangioliomyomatose vergesellschaftet sind (Lienert und Nicol 2012). Die autosomal-dominant vererbte tuberöse Sklerose (Prävalenz: ca. 1:20.000 in der europäischen Bevölkerung) wird durch inaktivierende Keimbahnmutationen in den Tumorsuppressorgenen TSC1 und TSC2 verursacht und manifestiert sich klinisch primär als neurokutanes Syndrom mit multiplen Hamartomen, wobei weitere Organsysteme ausgesprochen häufig mit betroffen sind; so treten bei 80 % der Patienten renale AML auf (Portocarrero et al. 2018). Bei der sehr seltenen sporadischen Lymphangioliomyomatose (somatische Mutation in TSC2), welche fast ausschließlich prämenopausale Frauen betrifft, kommt es vordergründig zu pulmonalen Symptomen und einer respiratorischen Insuffizienz sowie in 50 % der Fälle zu AML der Niere (Johnson 2006). Die generell gut begrenzten AML können abhängig von der Verteilung der drei Komponenten variable makroskopische Merkmale zeigen, wie zum Beispiel eine rote, grauweiße oder gelbe Färbung; histologisch lässt sich die Entität in einen klassischen Typ mit reifen Fettzellen, dickwandigen Gefäßen und spindelförmigen glatten Muskelzellen sowie in einen epithelioiden Typ mit polygonalen Muskelzellen und oft gravierenden Kernatypien einteilen (Jinzaki et al. 2014). Der epithelioiden Typ zeigt potenziell maligne Eigenschaften und invadiert mitunter benachbarte Strukturen, er wird daher als Tumor mit unsicherem klinischen Verhalten weder der benignen noch eindeutig der malignen Gruppe zugeordnet (Tuma et al. 2018).



## 1.3 Primäre Nierensarkome

### 1.3.1 Epidemiologie

Primäre Nierensarkome gehören mit einem Anteil von 0,8 bis 2,7 % an den malignen renalen Neoplasien zu den sehr seltenen Tumoren (Öztürk 2015). Sie werden den Weichteilsarkomen zugeordnet, welche eine Inzidenz von jährlich 50 pro 1.000.000 Einwohnern aufweisen (Köhle et al. 2015). Etwa 5 % der Weichteilsarkome treten im Bereich des Urogenitaltraktes auf, die Niere stellt nach dem Uterus den zweithäufigsten Manifestationsort innerhalb dieser Gruppe dar (Lalwani et al. 2011). Patienten mit einem Nierensarkom sind mit einem Alter von median 49 Jahren zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 10 bis 20 Jahre jünger als Patienten mit NCC (ebd.). Das Leiomyosarkom der Niere entspricht mit 50-60 % dem häufigsten histologischen Subtyp (Venkatesh et al. 2010). Es tritt bevorzugt bei dem weiblichen Geschlecht in der fünften bis sechsten Lebensdekade auf (ebd.). Die Ätiologie von Nierensarkomen ist gegenwärtig weitgehend unbekannt, bisher konnten noch keine spezifischen Risikofaktoren für das Auftreten dieser Entität identifiziert werden. Ein nachgewiesener Zusammenhang besteht hingegen zwischen toxischen Umwelteinflüssen und extrarenalen Weichteilsarkomen wie dem hepatischen Angiosarkom, welches mit einer Exposition gegenüber Vinylchlorid, Thoriumdioxid (Thorotrast), Arsen und ionisierender Strahlung assoziiert ist (Huang et al. 2016). Ferner treten bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 gehäuft Rhabdomyosarkome in variabler Lokalisation auf (Dare et al. 2020). Die Bedeutung dieser Faktoren ist in Bezug auf Nierensarkome noch ungeklärt. Insgesamt ist festzuhalten, dass die epidemiologischen Daten zu primären Nierensarkomen gegenwärtig begrenzt sind, da es sich um seltene Tumore mit stark divergierenden histologischen Merkmalen handelt.

### 1.3.2 Histologische Klassifikation

Primäre Nierensarkome entstehen aus den Progenitorzellen verschiedener mesenchymaler Gewebearten (Lalwani et al. 2011). Sie stellen eine äußerst heterogene Gruppe maligner Tumore mit zahlreichen histologischen Subtypen dar. Weichteilsarkome etwa, zu welchen die Nierensarkome gezählt werden, umfassen über 100 distinkte histologische Diagnosen (Gamboa et al. 2020). Nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumore des Urogenitaltraktes werden Nierensarkome abhängig von dem bevorzugten Zeitpunkt ihres Auftretens in vorrangig pädiatrische sowie vorrangig adulte Tumore unterteilt; ferner werden neuroendokrine Tumore neben den mesenchymalen Tumoren als separate Gruppe definiert (Moch et al. 2016). Tabelle 3 stellt die Nierensarkom-Subtypen, welche in der WHO-Klassifikation aufgeführt sind, mit ihren jeweiligen Ursprungsgeweben dar. Es ist zu beachten, dass die Diagnose des malignen fibrösen Histiocytems (MFH), welche in der

Sarkom-Gruppe dieser Studie vorkommt, aufgrund des überholten Begriffes nicht mehr in dieser Klassifikation zu finden ist. Die komplexe Begriffsentwicklung der Entität wird in Kapitel 4.2 näher beleuchtet.

Tabelle 3: Primäre Nierensarkome nach der aktuellen WHO-Klassifikation (Moch et al. 2016)

Mesenchymale Tumore, vorwiegend bei Erwachsenen	Ursprungsgewebe
Leiomyosarkom	glatte Muskulatur
Liposarkom	Fettgewebe
Angiosarkom	vaskuläres Gewebe
Rhabdomyosarkom	muskuloskelettales System
Osteosarkom	muskuloskelettales System
Synovialsarkom	muskuloskelettales System
Ewing-Sarkom	Neuroektoderm
Mesenchymale Tumore, vorwiegend bei Kindern	Ursprungsgewebe
Klarzellsarkom	unklar
Rhabdoidtumor	unklar
Neuroendokrine Tumore (NETs)	Ursprungsgewebe
gut differenzierter neuroendokriner Tumor	Neuroektoderm
großzelliger neuroendokriner Tumor	Neuroektoderm
kleinzelliger neuroendokriner Tumor	Neuroektoderm

In dem folgenden Abschnitt werden die Entstehung sowie die histopathologischen Eigenschaften einiger in der Studienkohorte häufig vorkommender Nierensarkom-Subtypen thematisiert. Aufgrund ihrer Seltenheit und Komplexität ist hervorzuheben, dass zu vielen dieser Tumoren bisher nur wenige gesicherte Erkenntnisse existieren.

Das Leiomyosarkom leitet sich von glatten Muskelzellen ab, welche sich im Bereich der Niere vor allem in Gefäßstrukturen und in der Tunica muscularis der Nierenkapsel sowie des Nierenbeckens befinden (Darlington und Anitha 2019). Dieser Tumor zeigt hochkomplexe genetische Alterationen - insbesondere werden Defekte der Tumorsuppressorgene TP53 und RB1 beobachtet, entsprechend besteht eine Assoziation mit dem Li-Fraumeni-Syndrom (Keimbahnmutation des TP53-Gens) und mit dem hereditären Retinoblastom (Keimbahnmutation des RB1-Gens) (Marko und Wolfman 2018). Makroskopisch präsentiert sich das Leiomyosarkom gräulich mit einer weichen bis fleischigen Konsistenz, gelegentlich sind Nekroseareale und hämorrhagische Bereiche abzugrenzen (Juhász-Böss et al. 2018).

Histologisch dominieren bindegewebig durchsetzte Stränge aus spindelförmigen Zellen mit variabel ausgeprägten Kernatypien das Bild (Lalwani et al. 2011).

Das Liposarkom entstammt den Progenitorzellen der Adipozyten (Lipoblasten), welche in dem Fettgewebe der Nierenkapsel vorkommen (Sasagawa et al. 1992). Die Entität lässt sich in vier separate Subtypen unterteilen: das gut differenzierte, das dedifferenzierte, das myxoide und das pleomorphe Liposarkom. Während der gut differenzierte und der dedifferenzierte Subtyp Amplifikationen der Bande 13 – 15 des Chromosoms 12 zeigen, weist der pleomorphe Typ komplexere Aberrationen des TP53-Gens auf; bei dem myxoiden Liposarkom besteht eine Translokation zwischen den Chromosomen 12 und 16 mit der Entstehung des Fusionsproduktes FUS-DDIT3, welches ein potentes Onkogen darstellt (Lee et al. 2018). Das histologische Erscheinungsbild des Liposarkoms ist vielfältig und im Wesentlichen abhängig von dem vorliegenden Subtyp, jedoch lassen sich stets pleomorphe Adipozyten unterschiedlicher Differenzierungsstufen sowie Lipoblasten beobachten (ebd.).

Das Synovialsarkom macht etwa 5 – 10 % der Weichteilsarkome aus und entsteht vorrangig aus multipotenten Stammzellen in der Nähe der großen Gelenke, eine primär renale Manifestation ist äußerst selten zu beobachten (Huang et al. 2018). Die genetische Besonderheit dieses Tumors besteht in der pathognomonischen Fusion des SYT-Gens auf Chromosom 18 mit einem Gen der SSX-Familie auf dem X-Chromosom (Lalwani et al. 2011). Primär renale Synovialsarkome gehören mit etwa 30 % zu den Sarkomen mit der höchsten Rate an intratumoralen Kalzifikationen (Zhang et al. 2020), ferner sind bei 67 % der Synovialsarkome ausgeprägte zystische Läsionen zu beobachten (Lalwani et al. 2011). Histologisch zeigen sich überwiegend spindelförmige Zellen, welche das Nierenparenchym diffus infiltrieren, sowie Tumorzysten mit einer Begrenzung aus protrudierenden, „schuhzweckenartigen“ Epithelzellen (Stamm et al. 2019).

Das Ewing-Sarkom und der primitive neuroektodermale Tumor (PNET) sind neuroektodermale Neoplasien, welche aufgrund ihrer histopathologischen und zytogenetischen Ähnlichkeiten dem Spektrum der Ewing-Sarkom-Familie zugeordnet werden (Almeida et al. 2014). Spezifisch für diese Tumore ist die Bildung des chimären EWS-FLI-1-Gens (ein Onkogen) durch eine Translokation zwischen den Chromosomen 22 und 11 (Alasmari et al. 2017). Auch phänotypisch sind die beiden Entitäten eng miteinander verwandt. Makroskopisch können die grau-weißen, weichen Tumore ausgedehnte Nekroseareale und Hämorrhagien aufweisen, während in der Lichtmikroskopie charakteristische kleine runde uniforme Zellen sichtbar sind, welche dicht beieinander liegen und sich gelegentlich zu Rosettenformationen zusammenlagern (Grünewald et al. 2018).

## 1.4 Diagnostik und Therapie von Nierentumoren

### 1.4.1 Klinische Erscheinung

Patienten mit Nierentumoren zeigen unabhängig von der histopathologischen Diagnose oftmals erst im fortgeschrittenen Tumorwachstum klinische Zeichen (Hsieh et al. 2017). In diesen Fällen präsentiert sich der Tumor vorrangig durch mechanisch bedingte Beeinträchtigungen – sowohl für NCC als auch für primäre Nierensarkome wird in der Literatur die klassische Symptomtrias der Nierentumore beschrieben, welche sich aus variabel ausgeprägtem Flankenschmerz, einer Makrohämaturie und einer palpablen abdominellen Raumforderung zusammensetzt (Rini et al. 2009). Darüber hinaus kann insbesondere bei metastatischen Manifestationen des NCC ein breites Spektrum paraneoplastischer Syndrome (wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Anämie, Hyperkalzämie etc.) resultieren, sodass diese Entität in der Vergangenheit auch als „Tumor des Internisten“ bezeichnet wurde (Sullivan 2016). In jüngerer Zeit nimmt die Bedeutung dieses Terminus durch die verbesserten Möglichkeiten der abdominellen Bildgebung ab, da gegenwärtig etwa 70 % der Nierentumore sonographisch und schnittbildtechnisch in einem asymptomatischen Stadium detektiert werden (Zhang et al. 2007) – dieser Entwicklung entsprechend setzt sich für das NCC zunehmend die Bezeichnung als „Tumor des Radiologen“ durch (Rini et al. 2009).

### 1.4.2 Bildgebung und Therapie

Den ersten Hinweis auf einen Nierentumor liefert in vielen Fällen das breite Spektrum der bildgebenden Techniken. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die Sonographie sowie die Schnittbildverfahren, welche die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) umfassen. Bei der Beurteilung von Nierentumoren stellt die CT aufgrund der hohen Auflösung anatomischer Details (auch unabhängig von der Patientenkonstitution) im Vergleich zu der Sonographie sowie ihrer besseren Verfügbarkeit im Vergleich zu der MRT den Goldstandard dar (van Oostenbrugge et al. 2018). Dieses Kapitel behandelt die Charakteristika der verschiedenen Nierentumor-Subtypen in den unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten sowie die Grundzüge des jeweiligen therapeutischen Vorgehens.

#### 1.4.2.1 Radiologische Grundbegriffe

Die folgenden Unterkapitel basieren auf grundlegenden radiologischen Begriffen, welche an dieser Stelle erläutert werden sollen. Im Rahmen einer CT-Untersuchung werden standardmäßig die dimensionslosen *Hounsfield units* (HU) für die Gewebecharakterisierung und die Quantifizierung der Graustufen herangezogen. Sie basieren auf der CT-Zahl, welche

den Schwächungskoeffizienten der Röntgenstrahlung innerhalb eines Voxels (entsprechend dem dreidimensionalen Äquivalent eines Pixels) abbildet (He et al. 2015). Die Hounsfield-Skala nutzt die Röntgendichtewerte von Wasser und Luft als Referenzpunkte, dabei entspricht Wasser 0 HU und Luft -1000 HU (Schreiber et al. 2011). Der Einsatz von HU ermöglicht die Differenzierung von mehreren Tausend Graustufen. Um die Informationsdichte einer Schnittbilduntersuchung weiter zu erhöhen, werden häufig Kontrastmittel eingesetzt, die breiteste Anwendung erfahren iodbasierte Kontrastmittel in der Röntgentechnik (darunter auch die CT) sowie Gadolinium-Chelate in der MRT (Currie 2019). Bei der intravenösen Applikation lassen sich unterschiedliche Phasen der Kontrastmittelverteilung im Gefäßsystem unterscheiden: die arterielle Phase wird, abhängig von der Flussgeschwindigkeit und der Konzentration des Kontrastmittels, etwa 30 s nach der peripheren Injektion erreicht und eignet sich besonders für die Beurteilung des arteriellen Systems sowie für verstärkt vaskularisierte Gewebe (Pankreas, Milz, maligne Tumore etc.). Die portalvenöse Phase wird nach ungefähr 70 s sichtbar und demaskiert insbesondere Pathologien der Leber sowie des hepatischen Venensystems, in der folgenden spätvenösen Phase (ca. 100 s) verteilt sich das Kontrastmittel gleichmäßig im Parenchym von Leber und Niere (Mitsuzaki et al. 1996). Das harnableitende System lässt sich mittels der exkretorischen Phase etwa 5 Minuten post injectionem evaluieren. Die Abflutung des Kontrastmittels im Sinne des Abtransportes über das venöse System wird als *wash out effect* bezeichnet, welcher sich in der CT bei der Anwendung von röntgenpositiven Kontrastmitteln in einer Absenkung der HU äußert (Heidenreich et al. 2004). In der MRT-Technik, welche die Längsausrichtung der Kernspinnachsen von Wasserstoffprotonen in einem externen Magnetfeld sowie die Anregung derselben durch Hochfrequenzimpulse für die Bilderzeugung nutzt, existieren diverse Pulssequenzen für unterschiedliche klinische und wissenschaftliche Fragestellungen (Pooley 2005). Die grundlegendsten Sequenzen umfassen die T1- sowie die T2-Gewichtung. Das T1-gewichtete Bild wird durch die individuell unterschiedlichen longitudinalen Relaxationszeiten der Kernspins von Geweben nach der kurzzeitigen transversalen Ausrichtung durch einen Hochfrequenzimpuls generiert, dabei zeigen Gewebe und Moleküle mit einer kurzen T1-Relaxationszeit eine hohe Signalintensität (z.B. Fett, Gadolinium). T2-gewichtete Bilder basieren dagegen auf der zeitgleich stattfindenden transversalen Relaxation von Wasserstoffprotonen, welche die longitudinal ausgerichtete Präzession verlassen (ebd.). Flüssigkeiten kommen in der T2-Gewichtung mit einer hohen Signalintensität zur Darstellung. Diffusionsgewichtete Sequenzen (*diffusion weighted imaging*, DWI) visualisieren den Bewegungsspielraum von extrazellulären Wassermolekülen innerhalb von Geweben, dabei zeigen diffusionsrestriktive Bereiche eine hohe Signalintensität (Kele und van der Jagt 2010). Viele Pathologien wie Tumore, welche durch einen hyperzellulären Aufbau charakterisiert sind, lassen sich so demaskieren. Mit dem scheinbaren Diffusionskoeffizienten (*apparent diffusion coefficient*, ADC) können die entsprechenden Diffusionswerte quantitativ objektiviert werden (Zhao et al. 2021).

### 1.4.2.2 Nierenzellkarzinome

Häufig fallen NCC primär inzidentell während der Abdomensonographie auf. In diesem Rahmen zeigen etwa 77 % aller NCC mit einem Durchmesser unter 3 cm ein echoreiches Signal, welches allerdings nicht spezifisch für diese Entität ist (Forman et al. 1993).

In der triphasischen CT-Untersuchung weisen die Subtypen des NCC jeweils unterschiedliche Eigenschaften auf. Das klarzellige NCC stellt sich in der arteriellen Phase aufgrund der ausgeprägten Vaskularisation mit durchschnittlich 114 HU stark hyperdens dar, während in der portalvenösen Phase ein *wash out effect* mit Dichtewerten von durchschnittlich 66 HU resultiert (Heidenreich et al. 2004). Größere Exemplare des klarzelligen Subtyps können ferner eine heterogene Struktur mit Nekrosearealen und zystischen Einschmelzungen aufweisen (van Oostenbrugge et al. 2018). Das papilläre NCC zeigt hingegen eine tendenziell homogene Struktur sowie eine deutlich geringer ausgeprägte Dichteanhebung von 20-40 HU als Ausdruck der Hypovaskularisation, entsprechend ist der *wash out effect* nicht oder nur geringgradig ausgeprägt (Couvidat et al. 2014). Das chromophobe NCC stellt sich in der CT ähnlich dem klarzelligen Subtyp dar und kann mittels dieser Untersuchung nicht eindeutig abgegrenzt werden (Bhatnagar et al. 2016).

In der MRT präsentiert sich das klarzellige NCC in der T1-Gewichtung isointens zu dem umgebenden Nierenparenchym, während es in der T2-Gewichtung ein hyperintenses Signal zeigt (Pedrosa et al. 2008). Potenziell vorhandene zentrale Nekroseareale kommen in der T1-Gewichtung hypointens und in der T2-Gewichtung leicht hyperintens zum umliegenden Parenchym zur Darstellung, sie geben dem Karzinom eine heterogene Signalstruktur (ebd.). Auch nach der Administration von gadoliniumbasiertem Kontrastmittel zeigt sich das klarzellige NCC entsprechend seiner Hypervaskularisation heterogen und hyperintens (Lopes Vendrami et al. 2017). Im Rahmen der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz haben histologisch stark entdifferenzierte klarzellige NCC als Ausdruck ihres Zellreichtums und der daraus folgenden Diffusionsrestriktion von Protonen tendenziell niedrigere ADC-Werte als Low-grade-Karzinome (Cornelis et al. 2015). Papilläre NCC sind in der T2-Gewichtung homogen hypointens zu dem umliegenden Gewebe, größere Tumore können auch eine heterogene Struktur mit Nekrosen und Hämorrhagien aufweisen (Oliva et al. 2009). Die Literatur beschreibt einen niedrigeren ADC-Wert für papilläre NCC im Vergleich zu dem klarzelligen Subtyp, dies deutet auf eine kompakte Gewebestruktur dieses Tumors hin (Hötker et al. 2016). Die Hypovaskularisation des papillären NCC äußert sich in einer trägen und geringgradigen T1-Signalanhebung nach der Kontrastmitteladministration (Lopes Vendrami et al. 2017). Das chromophobe NCC präsentiert sich in der T2-Gewichtung ähnlich dem papillären Subtyp mit einer niedrigen Signalintensität und tendenziell niedrigen ADC-Werten (ebd.). Zentrale Nekroseareale sind bei dieser Entität untypisch (van Oostenbrugge et al. 2018).

Die Diagnose eines NCC impliziert in der überwiegenden Zahl der Fälle eine vollständige chirurgische Resektion des Tumors. Basierend auf den Ergebnissen einer umfangreichen

systematischen Übersichtsarbeit von MacLennan (2012) wird für Tumore mit einem Durchmesser  $< 7$  cm oder bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion die partielle Nephrektomie empfohlen, während bei Tumoren  $> 7$  cm oder lokal fortgeschrittenen Tumoren in der Regel die radikale Nephrektomie erfolgt (Escudier et al. 2019). Eine weitere lokale Therapieoption, welche sich insbesondere für kleinere Tumoren ( $< 3,5$  cm) sowie für multimorbide Patienten mit einem hohen perioperativen Komplikationsrisiko eignet, besteht in der thermischen Destruktion des Tumors mittels Kryo- und Radiofrequenzablation (Rini et al. 2009). Ferner existieren für das NCC adjuvante Therapieschemata mit komplexen molekularen Angriffspunkten, darunter Tyrosinkinase- sowie Checkpoint-Inhibitoren (Gul und Rini 2019). Über alle Subtypen und Krankheitsstadien gemittelt ergibt sich für das NCC eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 76 % (Padala et al. 2020).

### 1.4.2.3 Benigne Nierentumore

Das renale AML stellt sich in der sonographischen Untersuchung durch den häufig extensiven Fettgehalt stark echoreich dar, die Echogenität des Tumors ist mit jener des perirenenalen und hilären Fettgewebes vergleichbar (Siegel et al. 1996). Demgegenüber präsentiert sich das Onkozytom mit einer variablen Binnenstruktur und die als charakteristisch beschriebene zentrale Narbe ist nur gelegentlich sonographisch abzugrenzen (Goiney et al. 1984).

Wegweisende Merkmale von fettreichen AML mit einem klassischen triphasischen Aufbau sind in der CT-Untersuchung sowohl Dichtewerte unter  $-10$  HU in der nativen Phase, welche den hohen Fettgehalt des Tumors abbilden, als auch intraläsionale Aneurysmen und dysmorphe Gefäßkonvolute, die in der arteriellen Phase als stark hyperdense Areale demaskiert werden (Katabathina et al. 2010; van Oostenbrugge et al. 2018). Das renale Onkozytom weist in der CT uncharakteristische und variable Merkmale auf - es zeigt bildmorphologisch teilweise ausgeprägte Überlappungen mit malignen Nierentumoren (Nicolau et al. 2021).

In der MRT findet sich bei AML ein hohes T1-Signal und abhängig von dem Fettgehalt ein hypo- bis hyperintensives T2-Signal (Lopes Vendrami et al. 2017). Hinweisend auf fettreiche Tumore sind ausgeprägte Signalauslöschungen in fettsupprimierten Sequenzen (Allen et al. 2014). Fettarme AML zeigen sich hypointens in der T2-Gewichtung, ferner sind sie im Gesamtbild tendenziell homogener strukturiert als klassische AML und weisen einen ausgeprägten *wash out effect* in kontrastmittelverstärkten Sequenzen auf (van Oostenbrugge et al. 2018). Insgesamt ist der ADC-Wert von AML niedrig, sodass es sich um diffusionsrestringierende Tumore handelt (Tanaka et al. 2011). Onkozytome kommen in der T1-Gewichtung hypo- und in der T2-Gewichtung hyperintens zur Darstellung (Lopes Vendrami et al. 2017). In etwa 54 % der Fälle ist die zentrale speichenradartige Narbe als T1-hypointenses Areal erkennbar (ebd.).

Asymptomatische, kleine AML bedürfen in der Regel keiner Therapie. Im Rahmen von größeren Tumoren kann es jedoch zu einer spontanen, nichttraumatischen Ruptur mit retroperitonealer Hämorrhagie kommen, welche einen urologischen Notfall darstellt und als Wunderlich-Syndrom bezeichnet wird (Sotošek et al. 2015). Traditionell erfolgt die chirurgische Entfernung von AML ab einer Größe von 4 cm, wobei aktuellere Studien eine deutliche Zunahme des Blutungsrisikos erst ab einem Durchmesser von 6 cm belegen (Kuusk et al. 2015). Therapeutische Optionen umfassen die selektive arterielle Embolisation und die partielle Nephrektomie. Patienten mit tuberöser Sklerose und multiplen AML können darüber hinaus den mTOR-Inhibitor Everolimus erhalten, welcher das Tumorwachstum restringiert (Vaggers et al. 2021). Die Standardtherapie des renalen Onkozytoms ist die nierenschonende chirurgische Exstirpation, da die Entität radiologisch nicht suffizient von malignen Prozessen abgegrenzt werden kann. Zudem belegt eine Studie von Dechet (1999) die Koinzidenz von Onkozytomen mit NCC in 10 % der untersuchten Fälle und einzelne Fallstudien beschreiben lokal invasive bis metastatische Ausprägungen dieses Tumors (Perez-Ordóñez et al. 1997). Das benigne Onkozytom der Niere wirft entsprechend sowohl aus diagnostischer als auch aus prognostischer Sicht wichtige Fragen auf.

#### 1.4.2.4 Primäre Nierensarkome

Zu den bildmorphologischen Merkmalen von primären Nierensarkomen existieren derzeit nur eingeschränkte Erkenntnisse. Die Literatur beschreibt Nierensarkome im Allgemeinen als ausgedehnte, komplex strukturierte Tumore mit einem heterogenen Aspekt in der radiologischen Bildgebung (Lalwani et al. 2011).

Das renale Leiomyosarkom präsentiert sich in der CT hyperdens zu dem umliegenden Nierenparenchym und in der MRT zumeist moderat T1-hypointens und moderat T2-hyperintens (Marko und Wolfman 2018). In kontrastmittelverstärkten Sequenzen verdeutlicht sich der heterogene Charakter des Tumors, die regelmäßig vorkommenden Nekroseareale zeigen dabei keine wesentliche Dichte- bzw. Signalanhebung (ebd.). Es handelt sich um einen tendenziell großen Tumor mit einer umgebenden Kapsel sowie einem exophytischen Wachstumsmuster (Karaosmanoğlu et al. 2015). Aufgrund ihres glattmuskulären Ursprunges wachsen Leiomyosarkome bevorzugt in die renalen Gefäße ein (Lalwani et al. 2011). Selten können in der Bildgebung Kalzifikationen oder auch ausgedehnte hämorrhagische Areale als Komplikation einer Tumorrupturn identifiziert werden (Moazzam et al. 2002).

Kennzeichnend für Liposarkome sind die variabel ausgeprägten Anteile reifen Fettgewebes, welche sich bildmorphologisch in der nativen CT-Phase stark hypodens und in der MRT T1-hyperintens darstellen (Messiou et al. 2017). Die Entität ist gut von dem umliegenden Gewebe abgrenzbar und zeigt eine heterogene Strukturierung.



Das renale Synovialsarkom ist ein komplex aufgebauter Tumor, welcher in der MRT-Untersuchung als charakteristisches Merkmal das sogenannte *triple sign* aufweist – die zeitgleiche Präsenz von niedrigen, mittleren und hohen Signalintensitäten in der T2-Gewichtung weist auf das Vorhandensein von zystischer Flüssigkeit, hämorrhagischen Anteilen und Kalzifikationen hin (Zakhary et al. 2008). Bei etwa 30 % der Tumore lassen sich kalzifizierte Bereiche abgrenzen (Zhang et al. 2020). Die soliden Anteile des Synovialsarkoms sind T1-isointens zu dem paraspinalen Muskelgewebe (Karaosmanoğlu et al. 2015).

Tumore der Ewing-Sarkom-Familie zeigen in der MRT-Untersuchung ein heterogenes, moderat hyperintenses T2-Signal (Kim et al. 2006). In der Literatur wird für diese Entität das Vorkommen von Tumornekrosen und -blutungen, Kalzifikationen sowie die kontinuierliche Ausbreitung in die perirenaln Gefäßstrukturen beschrieben (ebd.).

Im Zentrum des therapeutischen Regimes für primäre Nierensarkome steht die möglichst frühzeitige radikale Tumorentfernung, welche neben der Nephrektomie auch die Exstirpation invadierter Lymphknoten, Gefäßanteile und Nachbarstrukturen umfassen sollte (Lalwani et al. 2011). Die chirurgische Therapie wird abhängig von dem zugrundeliegenden Subtyp durch zytoreduktive Chemotherapien und Bestrahlungen ergänzt (Köhle et al. 2015). Die Prognose von Nierensarkomen ist trotz aggressiver Therapieschemata im Allgemeinen schlecht: Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen für das Leiomyosarkom 29 – 36 %, für das Synovialsarkom 42 – 89 %, für das MFH 14 %, Tumore der Ewing-Sarkom-Familie weisen in 25 – 50 % der Fälle Metastasen zum Diagnosezeitpunkt auf und bei dem Rhabdomyosarkom sowie dem renalen Osteosarkom tritt der Tod in der Regel innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung ein (Lalwani et al. 2011). Insgesamt ergibt sich für Nierensarkome eine 5-Jahres-Überlebensrate von 39 % (Öztürk 2015).

#### 1.4.2.5 Diagnostische Herausforderungen

Der präoperativen radiologischen Evaluation von Nierentumoren kommt eine zentrale Bedeutung für das therapeutische Management zu. Obgleich die moderne Bildgebung wichtige (und zum Teil auch spezifische) Hinweise für das Vorliegen eines bestimmten histologischen Subtyps liefert, finden sich gelegentlich auch bildmorphologische Überschneidungen zwischen den verschiedenen Subtypen, welche die radiologische Abgrenzung erschweren können. Die unter 1.4.2.1 beschriebene geringe Dichteanhebung des hypovaskulären papillären NCC in der arteriellen Phase der CT ähnelt dem Phänomen des *Pseudoenhancements* benigner renaler Zysten, sodass der maligne Prozess fälschlicherweise als benigne klassifiziert werden kann (Tappouni et al. 2012). Das *Pseudoenhancement* entspricht einem Artefakt; insbesondere endophytisch gelegene Zysten unter einem Durchmesser von 1,5 cm können in kontrastmittelverstärkten Sequenzen geringgradige Dichteanhebungen zeigen und somit eine solide Läsion imitieren (Patel et al. 2014). Problematisch gestaltet sich auch die Diagnostik des fettarmen AML: während der klassische Typ charakteristisch negative Dichtewerte in der CT aufweist, kann der fettarme Typ radiologisch nicht sicher

von NCC unterschieden werden (van Oostenbrugge et al. 2018). In dem letztgenannten Fall deuten Kalzifikationen auf ein klarzelliges NCC hin, während sehr niedrige ADC-Werte in der MRT vorwiegend bei fettarmen AML zu eruieren sind (Lim et al. 2018). Darüber hinaus lassen sich klassische AML bildmorphologisch nicht zuverlässig von gut differenzierten Subtypen des seltenen primär renalen Liposarkoms unterscheiden (Lalwani et al. 2011). In diesem Zusammenhang ist das *angular interface sign* (dieses beschreibt eine pyramidenförmige Schnittstelle zwischen dem exophytischen Tumor und dem angrenzenden Nierenparenchym in der Bildgebung) indikativ für eine benigne Diagnose (Verma et al. 2010). Ein weiteres häufig beschriebenes diagnostisches Dilemma besteht in der Differenzierung des benignen Onkozytoms von dem malignen chromophoben NCC, da diese Tumore größtenteils identische ätiopathogenetische und morphologische Merkmale aufweisen (Moch und Ohashi 2021). Eine Studie von Akin et al. (2019) weist darauf hin, dass die Quantifizierung von MRT-Befunden die Unterscheidung dieser Entitäten unterstützen kann: Onkozytome zeigen im Vergleich zu chromophoben NCC sowohl höhere Werte in der Kontrastmittelanflutung (*wash in index*) als auch höhere mittlere Signalintensitäten in allen Phasen. Primäre Nierensarkome können bildmorphologisch sarkomatoide NCC imitieren, ein kapsulärer oder hilärer Ursprung des Tumors und das Vorkommen von intratumoralem Fettgewebe weisen in diesem Zusammenhang tendenziell auf ein Nierensarkom hin (Shirkhoda und Lewis 1987). Abschließend ist zu betonen, dass die Seltenheit primärer Nierensarkome diagnostische Unsicherheiten im Umgang mit dieser Entität mit sich bringt, sodass das Nierensarkom differentialdiagnostisch oftmals nicht in Erwägung gezogen wird. Die initiale Verkennung dieser aggressiven Tumore im Sinne der deutlich häufigeren NCC kann die Initiierung einer angemessenen Therapie verzögern und sich somit negativ auf die Prognose auswirken.

## 1.5 Random Forest als diagnostisches Instrument

In einer Zeit des umfassenden digitalen Wandels und der globalen Vernetzung ist auch die Medizin von einer rasch ansteigenden Datenflut betroffen. Dieses mit dem Überbegriff *Big Data* (dt. Massendaten) versehene Phänomen erfordert anspruchsvolle und spezialisierte informationstechnologische Verfahren, um die adäquate Verarbeitung der Datenmengen zu ermöglichen. Der in den 1950er Jahren durch den britischen Mathematiker Alan Turing erschlossene Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) ist gegenwärtig ein etablierter und rasant wachsender Zweig der Informatik, welcher sich mit der Abbildung menschlicher Intelligenz und eigenständiger Problemlösefähigkeiten innerhalb von Computersystemen beschäftigt (Ramesh et al. 2004). Das maschinelle Lernen (ML) stellt einen Teilbereich der künstlichen Intelligenz dar, welcher mehrere spezifische Ansätze einschließt und sich explizit mit dem Generieren von Zusammenhängen aus eingegebenen Daten befasst; der Lernprozess ist dynamisch, da sich der jeweilige Algorithmus anhand der bekannten Daten

selbstständig konfiguriert und optimiert (El Naqa und Murphy 2015). Ein Beispiel für einen solchen ML-Algorithmus ist der *Random-Forest*-Ansatz (RF), welcher 2001 von Leo Breiman vorgestellt wurde und seither mit großem Erfolg für Klassifikations- und Regressionsaufgaben unterschiedlicher Themenspektren eingesetzt wird (Breiman 2001). Die RF-Methodik ist einfach anzuwenden und weist auch bei kleineren Datenmengen und korrelierten Variablen eine hohe Ergebnisgenauigkeit auf, daneben können hochdimensionale Datensätze präzise verarbeitet werden (Biau und Scornet 2015). Im Zentrum der Methodik steht die Generierung multipler randomisierter Entscheidungsbäume und die Aggregation der Ergebnisse über das Mehrheitsvotum der Bäume. RF folgt dabei dem *Divide-and-conquer*-Prinzip (dt. Teile-und-herrsche-Verfahren), in dem ein komplexes Problem zunächst in kleine, lösbare Fraktionen zerlegt wird und die Teilergebnisse schließlich zu einem Endergebnis zusammengefügt werden (ebd.). Bei dem Training des RF-Algorithmus handelt es sich um einen überwachten Lernansatz – dabei sind die Ergebnisausprägungen der Trainingsdaten bekannt, sodass der Algorithmus die Möglichkeit erhält, Verknüpfungen zwischen den Prädiktoren und dem Ergebnis auszubilden und diese erlernten Muster auf ähnliche Probleme mit unbekanntem Ergebnis zu übertragen (Ponulak und Kasiński 2010). Neben der beschriebenen Funktion, Ergebnisse von Klassifikationsproblemen vorherzusagen, verfügt RF über eine weitere inhärente Grundfunktion, welche in der Beurteilung der Relevanz der involvierten Variablen für den Klassifikationsprozess mittels des Gini-Index und der Aufstellung einer entsprechenden Rangfolge besteht (Boulesteix et al. 2012). In der Literatur werden diverse erfolgreiche Applikationen des RF-Algorithmus in unterschiedlichen Bereichen beschrieben, darunter die Anwendung in der modernen Physik, der Wirtschaftswissenschaft, der Neurowissenschaft und der Bioinformatik (Rahayu und Embong 2007). Auch im medizinischen Bereich werden die Anwendungsmöglichkeiten des maschinellen Lernens zunehmend exploriert und klinisch etabliert. Speziell im Rahmen der radiologischen Bildanalyse können ML-Algorithmen mitunter kleine, für die menschliche Wahrnehmung nicht sichtbare Alterationen erfassen und den Betrachter bei der präzisen und schnellen Einordnung radiologischer Bildbefunde unterstützen (Erickson et al. 2017). In einer Studie von Chan et al. wurde bereits 1995 gezeigt, dass ML-Algorithmen für die Detektion subtiler Mikrokalzifikationen im Rahmen der Mammographie genutzt werden können (Chan et al. 1995). Darüber hinaus können ML-Algorithmen die Differenzierung von Diagnosen unterstützen, welche bildmorphologische Überlappungen aufweisen und allgemein eine große Herausforderung für den Diagnostiker darstellen. Die unter 1.4.2.4 skizzierten Probleme bei der radiologischen Evaluation von Nierentumoren werden auch in einer aktuellen Studie aufgegriffen, welche unter anderem die Eignung von ML-Verfahren hinsichtlich der Diskrimination häufiger Nierentumor-Entitäten in der CT untersucht (Uhlig et al. 2020). Gerade auch für seltene Neoplasien wie primäre Nierensarkome, mit welchen Radiologen außerhalb von spezialisierten Zentren im Allgemeinen wenig vertraut sind, können ML-basierte Programme potenziell eine wertvolle diagnostische Stütze bieten.

## 1.6 Fragestellung

Primäre Nierensarkome sind seltene urologische Neoplasien mit einem aggressiven klinischen Verlauf und einer oftmals schlechten Prognose. Sie weisen ein breites Spektrum histologischer Subtypen auf, die sich in ihrem jeweiligen Erscheinungsbild und dem klinischen Verhalten deutlich voneinander unterscheiden können. Im Vergleich zu den häufigeren Nierentumoren (darunter die NCC, das AML und das Onkozytom) existieren bisher nur wenige radiologische Bildgebungsstudien zu Nierensarkomen. Die vorliegende Arbeit folgte dem Ziel, auf der Grundlage eines standardisierten Bewertungsverfahrens spezifische radiologische Merkmale dieser seltenen Entität zu identifizieren und mit einer repräsentativen Vergleichsgruppe in Beziehung zu setzen. Ferner sollte ein ML-Ansatz für die binäre Diskrimination zwischen dem Nierensarkom und anderen histologischen Nierentumor-Subtypen implementiert und hinsichtlich seiner diagnostischen Leistungsfähigkeit analysiert werden. Mit diesem Konzept soll ein Beitrag zu der dezidierten und frühen radiologischen Detektion von primären Nierensarkomen geleistet werden, sodass therapeutische Interventionen zeitnah und zielgerichtet erfolgen können.

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie in Kooperation mit der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der medizinischen Fakultät Magdeburg und 9 weiteren europäischen Kliniken. Radiologische Bilddaten von primär renalen Sarkomen wurden mit einer repräsentativen Kontrollgruppe von Nierentumoren anhand festgelegter Bewertungsparameter verglichen. Ein positives Ethikvotum von der Ethikkommission der Universität Magdeburg liegt vor (Eingang am 25.09.2020, Nr. 148/20).

### 2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

#### 2.1.1 Nierensarkom-Gruppe

Unter Beteiligung von 11 europäischen Kliniken wurden die durch Schnittbildtechniken (CT und MRT) generierten radiologischen Daten von Patienten zusammengetragen, bei welchen im Zeitrahmen von 1995 bis 2018 ein primäres Nierensarkom diagnostiziert wurde. Zu jedem dieser Fälle liegt zusätzlich ein histopathologischer Befund vor, welcher die Diagnose dieser seltenen Entität sichert und ferner die Zuordnung zu den verschiedenen histologischen Subtypen erlaubt. Tabelle 4 zeigt die am Sarkomkollektiv beteiligten Zentren.

Tabelle 4: an der Zusendung der Nierensarkom-Fälle beteiligte Kliniken

Zentrum	Land
Universitätsmedizin Berlin (Charité)	Deutschland
Universitätsklinikum Erlangen	
Universitätsklinikum Essen	
Universitätsmedizin Göttingen	
Universitätsklinikum Halle (Saale)	
Universitätsklinikum Heidelberg	
Universitätsklinikum Köln	
Universitätsklinikum Münster	
Universitätsklinikum Tübingen	
Hacettepe University Ankara	Türkei
Ghent University Hospital	Belgien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen die histologische Diagnose eines primär renalen Sarkoms vorlag und welche zum Diagnosezeitpunkt ein Alter über 18 Jahren aufwiesen. Da im Rahmen der Studie nur CT- und MRT-Daten analysiert wurden, musste mindestens eine dieser Modalitäten als radiologischer Datensatz vorliegen.

Der Ausschluss aus der Studie erfolgte im Falle von Sarkomen mit extrarenalem Ursprung (einschließlich solcher, die metastatische Absiedlungen in die Niere zeigten) sowie bei Patienten mit Rezidiven des Nierensarkoms nach vorheriger Therapie.

### 2.1.2 Kontrollgruppe

Für den bildmorphologischen Vergleich mit der Sarkom-Gruppe wurde retrospektiv eine Kontrollgruppe von Patienten der Universitätsmedizin Göttingen mit soliden Nierentumoren akquiriert. Diese Kontrollgruppe wurde randomisiert aus dem entsprechenden Patientengut der Universitätsmedizin Göttingen gebildet, um so die Verteilung histologischer Subtypen renaler Tumore in der klinischen Realität abzubilden. Berücksichtigt wurden sowohl maligne als auch benigne (z. B. AML, Onkozytom) Nierentumore mit Ausnahme von Nierensarkomen sowie diffus infiltrierenden Tumoren (wie z. B. Lymphomen). Die Kontrollgruppe wurde in einem Verhältnis von 4:1 zu der Fallgruppe dimensioniert.

Patienten, die über 18 Jahre alt waren und bei denen eine solide, eindeutig charakterisierbare Raumforderung der Niere bestand, wurden in die Studie mit eingebunden. Vorausgesetzt wurde das Vorhandensein von CT- bzw. MRT-Bilddaten.

Der Ausschluss aus der Studie erfolgte im Falle von Tumorrezidiven nach stattgehabter onkologischer Therapie sowie von Tumoren, bei welchen keine abschließende histologische Diagnose vorlag. Nierentumore, welche nicht eindeutig der Niere zuzuordnen waren, konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

## 2.2 Pseudonymisierung der Patientendaten

Die radiologischen Bilddaten der Patienten mit Nierensarkomen wurden von den beteiligten Zentren zusammen mit anonymisierten Kopien der Krankenakte und des histologischen Befundes übermittelt. Nach eingehender Durchsicht der Unterlagen wurden die radiologischen Bilddaten, welche als DICOM-Datensätze (*digital imaging and communications in medicine*; dt. Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin) vorlagen und somit zum Teil Metainformationen über den Patienten enthielten, eingelesen und unter Verwendung der *Open Software DicomCleaner™*, Version 10.2 (dclunie.com), anonymisiert sowie importiert. In diesem Rahmen wurden alle verbliebenen personenbezogenen Daten

entfernt und den Patienten Studien-Identifikationsnummern (Study-IDs) zugeordnet. Dabei erhielt jede relevante CT- oder MRT-Untersuchung des Patienten eine eigene ID, sodass einem Patienten bei mehreren erfolgten Schnittbilduntersuchungen mehrere IDs zugeteilt sein können. Die Zuordnung der Study-IDs zu den einzelnen Patienten wurde durch ein passwortgeschütztes Excel-Dokument (Microsoft Excel, Version 2008, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) gewährleistet (Pseudonymisierung).

## 2.3 Bewertungsparameter

Im Vorfeld der Bildanalyse erfolgte die Auswahl von Parametern, anhand derer die radiologischen Bilddaten der beiden Studiengruppen miteinander verglichen werden konnten. Im Rahmen einer Recherche der verfügbaren Literatur zur Bildgebung von primären Nierensarkomen wurden morphologische und lokalisationsbezogene Faktoren identifiziert, welche relevant sind, um das potenzielle Vorliegen eines Nierensarkoms anzuzeigen. Insgesamt konnten  $n = 20$  solcher Parameter identifiziert werden.

Neben dem *RENAL Nephrometry Score* wurden sowohl die gewebliche Zusammensetzung und Morphologie als auch die Ausbreitung des Tumors in benachbarte Strukturen beurteilt. Zusätzlich wurden ausgewählte Begleitphänomene wie das Vorhandensein einer atraumatischen perinephrischen Hämorrhagie (als seltene Komplikation eines AML im Rahmen des Wunderlich-Syndroms) oder einer Hydronephrose in das Bewertungssystem aufgenommen. In Tabelle 5 und Tabelle 6 sind die in der Bildanalyse berücksichtigten Parameter aufgeführt.

### 2.3.1 RENAL Nephrometry Score

Der *RENAL Nephrometry Score* ist ein 2009 von Kutikov und Uzzo entwickeltes standardisiertes Bewertungssystem für die präoperative Evaluation der Komplexität und Lokalisation von Nierentumoren in der Schnittbildgebung (CT und MRT). Das Akronym *RENAL* wird aus den fünf Einzelkomponenten des Scores gebildet: Radius (R) als Maß für den maximalen Tumordurchmesser in Zentimetern, exophytisch/endophytisch (E) für die Beschreibung des protrudierenden Tumoranteils relativ zu der Nierensilhouette, die Nähe des Tumors zum Nierenbecken (N) in Millimetern, die anteriore (A) oder posteriore Lage des Tumors in Bezug auf die axiale Ebene sowie die Lokalisation (L) des Tumors relativ zu den Pollinien der Niere (definiert als imaginäre Linien in der Frontalebene, welche den Ober- sowie den Unterpole der Niere von den angrenzenden Hilusgefäßen trennen). Zusätzlich werden hiläre Raumforderungen, welche die Nierenvene oder -arterie unmittelbar berühren, mit dem Suffix H versehen. Mit Ausnahme der (A)-Komponente des Scores, welche die drei deskriptiven Ausprägungen „anterior“ (a), „posterior“ (p) sowie „nicht definierbar“ (x) annehmen kann, wird jede der verbliebenen vier Komponenten mit 1 – 3 Punkten bewertet.

Nierentumore mit Gesamtwerten von 4 – 6 Punkten werden einer niedrigen Komplexität zugeordnet, 7 – 9 Punkte entsprechen einer mittleren und 10 – 12 Punkte einer hohen Komplexität. Die Charakterisierung der Komplexität eines Nierentumors mit dem *RENAL Score* dient sowohl der Einschätzung der perioperativ zu erwartenden Komplikationsrate (durchschnittlich 6,4 %, 11 % und 22 % für die geringe, mittlere und hohe Komplexität) als auch der Entscheidungsfindung bezüglich einer geeigneten Therapie, dies insbesondere im Hinblick auf operative Modi wie offene vs. minimalinvasive Eingriffe oder radikale vs. partielle Nephrektomien (Kutikov und Uzzo 2009).

Tabelle 5: Kriterien des *RENAL Nephrometry Score* (adaptiert nach Kutikov und Uzzo 2009)

Faktor	Ausprägung	Punkte
Radius (cm)	≤ 4 cm	1 p.
	4 – 7 cm	2 p.
	≥ 7 cm	3 p.
exophytisch/endophytisch	≥ 50 % exophytisch	1 p.
	< 50 % exophytisch	2 p.
	komplett endophytisch	3 p.
Nähe zum Nierenbecken und Nierenhilus	≥ 7 mm	1 p.
	4 – 7 mm	2 p.
	≤ 4 mm	3 p.
anterior/posterior	anterior posterior nicht definierbar	(nichtnumerisches Suffix: A, P, X)
Lokalisation relativ zu den Pollinien	komplett darüber oder darunter	1 p.
	kreuzt eine Pollinie	2 p.
	50 % über der Pollinie	3 p.
	kreuzt axiale renale Mittellinie	3 p.
	komplett zwischen den Pollinien	3 p.
hiläre Raumforderung	ja nein	(nichtnumerisches Suffix: H)

4 – 6 p.: geringe Komplexität, Komplikationsrate 6,4 %

7 – 9 p.: mittelgradige Komplexität, Komplikationsrate 11 %

10 – 12 p.: hohe Komplexität, Komplikationsrate 22 %



Tabelle 6: weitere ausgewählte Bewertungsparameter

Faktor	Ausprägung
max. Durchmesser	(in mm)
kompletter Ersatz der Niere	nein ja
Lateralität	rechts links bilateral
Form	irregulär oval rund
Begrenzung	unscharf scharf
Tumornekrose	keine sporadisch (< 50 %) extensiv (> 50 %)
Kalzifikation	keine sporadisch (< 50 %) extensiv (> 50 %)
Fettgewebe	keines sporadisch (< 50 %) extensiv (> 50 %)
Kontakt renale Gefäße	nein ja
Invasion Vena renalis	nein ja
Invasion Vena cava inferior	nein ja
kontinuierliche Organinvasion	keine Nebenniere Leber Milz andere
Hydronephrose	nein ja
perinephrische Hämorrhagie	nein ja

## 2.4 Bildanalyse

Vorbereitend für die Bildanalyse wurde für beide Studiengruppen (Nierensarkom-Gruppe und Vergleichsgruppe) jeweils ein Excel-Dokument angelegt, in welchem strukturiert zu jedem Patientenfall das Geschlecht, das Alter zum Diagnosezeitpunkt, der histologische Befund, das behandelnde Zentrum und die zur Anwendung gekommenen bildgebenden Modalitäten (CT und/oder MRT) vermerkt wurden. Diese Zusatzinformationen waren studienrelevant und wurden im Rahmen der im Verlauf erfolgenden statistischen Auswertung berücksichtigt. Wie unter Punkt 2.2 beschrieben, konnte ein Patient mehrere Study-IDs erhalten, sofern mehrere bildgebende Untersuchungen erfolgt sind. In diesem Fall wurde die Untersuchung mit den subjektiv besten Ausgangsbedingungen (insbesondere in Bezug auf die Bildqualität und dem Vorhandensein mehrerer Kontrastmittelphasen) für die Analyse ausgewählt. Ferner wurden die unter 2.3 beschriebenen Bewertungsparameter in das Dokument übertragen. Die so komplettierte Excel-Tabelle diente als Grundlage für die folgende Bildanalyse.

Die Beurteilung der Bilder erfolgte unter Verwendung des *Open-Source*-Programms 3D Slicer (slicer.org), welches die präzise Verarbeitung und Segmentierung medizinischer Bilddaten ermöglicht. Es wurde die zum Erhebungszeitpunkt aktuelle Version (4.10.2) genutzt. Die Betrachtung jedes Nierentumors erfolgte in mindestens zwei Schnittebenen und systematisch durch eine einzelne Person, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Zusätzlich wurden zu jedem Datensatz die zur Verfügung stehenden Kontrastmitteldarstellungen und Gewichtungen (CT: nativ, arteriell, portalvenös, exkretorisch; MRT: T1/T2-Gewichtung) dokumentiert, sodass die Beurteilbarkeit der einzelnen Fälle nachvollzogen werden kann.

Nach dem Import des jeweiligen DICOM-Datensatzes in 3D Slicer erfolgte die manuelle Kontrastoptimierung der radiologischen Bilder, um die Sichtbarkeit aller Tumorkomponenten zu gewährleisten (Weichteilfenster). Im nächsten Schritt wurde der Tumor nach Maßgabe des *RENAL Nephrometry Scores* und der weiteren Bewertungsparameter (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6) analysiert. Die Beurteilung von Ausdehnung und Lage des Tumors relativ zu benachbarten Strukturen konnte primär mit Distanzmessungen realisiert werden. Die gewebliche Zusammensetzung der Läsion wurde unter dem Einbezug geeigneter Kontrastmittelphasen untersucht und in der CT mit der Messung von Hounsfield-Einheiten in der Nativphase validiert. Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die orientierenden Bewertungskriterien der einzelnen Gewebearten in der CT sowie der MRT. Die erhobenen Daten wurden in einheitlicher Form in das Excel-Dokument übertragen und konnten im nächsten Schritt der statistischen Auswertung zugeführt werden.

Tabelle 7: Bewertungsrahmen einzelner Gewebearten in der CT

Material	Bevorzugte Kontrastmittelphase	HU (Nativphase)
Nekrosen	portalvenös	20 bis 30
Kalzifikationen	nativ	> 80
Makroskopisches Fettgewebe	alle	-100 bis -20
Zystische Läsionen	nativ, arteriell	0 bis 20
Nierenparenchym	alle	30 bis 40

HU – *Hounsfield units*

Tabelle 8: Bewertungsrahmen einzelner Gewebearten in der MRT

Material	T1-Gewichtung	T2-Gewichtung
Nekrosen	hypointens	hyperintens
Kalzifikationen	hypointens	hypointens
Makroskopisches Fettgewebe	hyperintens (abhängig von Fettsättigung)	leicht hyperintens (abhängig von Fettsättigung)
Zystische Läsionen	hypointens	stark hyperintens
Nierenparenchym	Leicht hypointens zu der Leber	Leicht hyperintens zu der Leber

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden vollumfänglich mit der freien Programmiersprache R ([cran.r-project.org](http://cran.r-project.org)) in der Version 3.6.0 sowie der *Open-Source*-Benutzeroberfläche RStudio ([rstudio.com](http://rstudio.com)) in der Version 1.3.959 vorgenommen. Für die Etablierung eines *Machine-Learning*-Algorithmus kam zusätzlich das *caret*-Paket (Abk. *classification and regression training*) von R zur Anwendung (Kuhn 2008).

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die erhobenen Daten, welche diskreten Variablen entsprachen, in absoluten sowie prozentualen Häufigkeiten dargestellt. Für den Vergleich diskreter Merkmale zwischen den beiden Studiengruppen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Voraussetzung für die Anwendung dieses Testverfahrens ist die Nominal- oder Ordinalskalierung der Variablen.

Bei stetigen Variablen erfolgte zunächst die Berechnung des Medians und des Interquartilsabstandes. Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei diesen Merkmalen für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen eingesetzt. Die Studiengruppen sind unabhängig voneinander und bilden ein binäres nominalskaliertes Merkmal (Kategorien: Nierensarkome und Kontrolle), sodass die Bedingungen dieses Testverfahrens erfüllt sind.

### 2.5.1 Machine Learning

Um die Einzelanalysen der verschiedenen Merkmale in ein zusammenhängendes Bewertungssystem zu integrieren, wurde ein RF-Algorithmus implementiert, welcher die Verarbeitung hochdimensionaler Daten erlaubt. Mit Hilfe des maschinellen Lernens kann ein künstliches System dazu befähigt werden, in vorhandenen komplexen Datensätzen Muster zu erkennen und aus diesen Beispielen Vorhersagen zu extrapolieren. Auf dieser Grundlage kann neues Wissen generiert werden. ML eignet sich somit als Instrument für die diagnostische Entscheidungsfindung.

Der vorliegende RF-Algorithmus wurde mit der Intention entwickelt, auf der Grundlage von ausgewählten radiologischen Bildmerkmalen (wie in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt) und klinischen Daten (z.B. Patientenalter und Geschlecht) Vorhersagen zur Histologie von Nierentumoren zu treffen. Im Fokus stand die dichotome Unterscheidung zwischen den möglichen Ergebnissen „Nierensarkom“ und „kein Nierensarkom“.

#### 2.5.1.1 Random Forest

Bei RF handelt es sich um einen Lernalgorithmus, welcher sowohl für Klassifikations- als auch für Regressionsaufgaben eingesetzt werden kann (Biau und Scornet 2015). Er basiert seiner Namensgebung entsprechend auf einem System randomisierter Entscheidungsbäume, welche an ihren Knotenpunkten bestimmte Variablen aufweisen, deren Ausprägung über das nächste abzufragende Merkmal entscheidet. Die Variablen werden innerhalb des Baumes in absteigender Hierarchie bezogen auf ihre Vorhersagekraft über das Ergebnis angeordnet. Auf der letzten Ebene des Baumes befinden sich die sogenannten Blätter, welche das Ergebnis des Klassifizierungsproblems liefern. Da die Ergebnisausprägungen bekannt sind und das System anhand dieser lernt, handelt es sich bei RF um überwachtes Lernen.

Die vielseitigen Lernmöglichkeiten des RF-Algorithmus erwachsen einerseits aus der Vielzahl der generierten Entscheidungsbäume und andererseits aus der Randomisierung der Daten, welche zunächst durch das sogenannte *Bootstrapping*, einer Form des *resamplings*, realisiert wird. Die zu klassifizierenden Fälle des vorbestehenden Datensatzes werden in diesem Prozess nach dem Zufallsprinzip neu ausgewählt, so dass ein *Bootstrap*-Datensatz entsteht, in welchem einzelne Daten auch mehrfach vorkommen können. In der Konsequenz kann es Daten geben, die nicht in den *Bootstrap*-Datensatz eingehen (im Durchschnitt handelt es sich um etwa ein Drittel der Daten). Die Entscheidungsbäume des

vorliegenden RF-Algorithmus wurden auf der Grundlage von 500 individuellen *Bootstrap*-Datensätzen generiert. Der finale RF-Algorithmus basierte auf einem Mehrheitsvotum über die 500 *Bootstrap*-Iterationen.

Eine Besonderheit des RF-Algorithmus besteht ferner in der Randomisierung der Variablen, von denen nur eine bestimmte Anzahl in zufälliger Kombination an jedem Knotenpunkt zur Verfügung gestellt wird. Der Hyperparameter „*mtry*“, welcher diese Anzahl der Variablen für jeden Knoten festlegt, konnte durch eine Rastersuche optimal konfiguriert werden. Von dieser randomisierten Teilmenge an Variablen wird für den jeweiligen Knoten die Variable ausgewählt, welche die größte Relevanz für die Ergebnisfindung besitzt. Der Gini-Index wurde eingesetzt, um die Variablen nach ihrer Relevanz zu ordnen. Er stellt ein Maß für die Reinheit eines Ergebnisses dar, wenn eine bestimmte Variable in Bezug auf das Klassifizierungsproblem abgefragt wird. Hohe Werte des Gini-Index zeigen eine hohe Relevanz der betrachteten Variable an.

Für das Training des Algorithmus kam eine 10-fache interne Kreuzvalidierung zur Anwendung, im Rahmen derer der Datensatz in 10 gleich große Blöcke geteilt wurde. Während das System pro Durchlauf an 9 Datenblöcken mit bekanntem Ergebnis trainiert wird und Erfahrungen generiert, welche schließlich die Vorhersage eines Ergebnisses erlauben, wird der verbliebene Block im Sinne einer Testung ergebnisoffen präsentiert und die Entscheidung des Algorithmus hinsichtlich der Richtigkeit geprüft. In jedem dieser Validierungsschritte wurde der RF-Algorithmus anhand seiner falschen Vorhersagen optimiert.

Zur Präzisionsprüfung des RF-Algorithmus (Details siehe Kapitel 2.5.1.2) wurde analog eine 5-fache externe Kreuzvalidierung durchgeführt, welche zwei Mal wiederholt wurde. Sämtliche Vorhersagen des RF-Algorithmus wurden hierbei ausschließlich anhand sogenannter *out of bag samples* durchgeführt. Diese Stichproben entsprechen den Fällen, welche dem Algorithmus innerhalb des Trainings nicht zur Verfügung standen.

### 2.5.1.2 Präzisionsprüfung des RF-Algorithmus

Die Evaluation der diagnostischen Leistung des RF-Algorithmus erfolgte mittels der *out of bag samples* durch die Generierung einer ROC-Kurve (Abk. *receiver operating characteristic*, dt. Grenzwertoptimierungskurve), welche eine Zusammenfassung aller Konfusionsmatrices zu jeder möglichen Entscheidungsschwelle (mit dem Wertebereich 0 – 1 für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Nierensarkoms) darstellt. Die Konfusionsmatrix visualisiert den Vergleich zwischen den Ergebnissen eines binären, überwachten Klassifikators mit den tatsächlichen Wahrheiten einer Gegebenheit anhand absoluter Häufigkeiten; Tabelle 9 zeigt exemplarisch den Aufbau einer solchen Matrix.

Tabelle 9: Prinzip der Konfusionsmatrix

		Wahrheit	
		+	-
Vorhersage	+	RP	FP
	-	FN	RN

RP = richtig positiv; FP = falsch positiv; FN = falsch negativ; RN = richtig negativ. Hohe Werte in den Kategorien RP und RN sind indikativ für eine geringe Fehlerquote und hohe Präzision des Klassifikators.

Auf der y-Achse der zweidimensionalen ROC-Kurve ist die Rate der richtig positiven Ergebnisse (richtig positive Rate; RPR) aufgetragen, die der Sensitivität entspricht und wie folgt berechnet wird (RP = richtig positiv; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; RN = richtig negativ):

$$RPR = \frac{RP}{RP + FN}$$

Die x-Achse weist die Rate falsch positiver Werte (falsch positive Rate; FPR) auf (entsprechend 1 - Sensitivität) und kann wie nachfolgend dargestellt kalkuliert werden:

$$FPR = \frac{FP}{FP + RN}$$

RPR und FPR werden für jede Konfusionsmatrix einzeln berechnet und können jeweils Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Punkte der Kurve mit einem möglichst hohen RPR- und einem möglichst niedrigen FPR-Wert bilden den Bereich der optimalen Entscheidungsschwelle zwischen den Ausprägungen „Sarkom“ und „kein Sarkom“ ab. Mit Hilfe des Youden-Index, einem Maß für die Berechnung der optimalen Differenzierungsschwelle einer ROC-Kurve, konnte die Spezifität, die Sensitivität sowie der positive Vorhersagewert des Klassifikators ermittelt werden. Der Youden-Index kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen und lässt sich folgendermaßen berechnen:

$$J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Anschließend erfolgte die Berechnung der AUC (*area under the receiver operating characteristic curve*, dt. Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve). Mit diesem Verfahren, welches der Messung des Integrals als Flächeninhalt unter der ROC-Kurve entspricht, lässt sich die zusammengefasste Unterscheidungsgenauigkeit des Algorithmus über alle Schwellenwerte hinweg in Bezug auf die zwei möglichen Ergebnisausprägungen des Problems beurteilen. Der AUC-Wert liegt zwischen 0 und 1, dabei entspricht 0 einer Fehlerrate des Systems von 100 % und 1 einer Fehlerrate von 0 %.

Für alle statistischen Analysen wurde das Signifikanzniveau bei  $\alpha = 0.05$  festgelegt. Ferner waren alle p-Werte zweiseitig.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt  $n = 11$  europäische Zentren beteiligten sich mit  $n = 49$  Patientenfällen an der Nierensarkom-Gruppe. Von diesen Fällen erfüllten  $n = 34$  die Einschlusskriterien (wie unter 2.1.1 erläutert und in Abbildung 1 visualisiert) und wurden folglich in die Studie mit eingebunden. Die Kontrollgruppe wurde vollständig aus den Patientenressourcen der Universitätsmedizin Göttingen gebildet und schloss in toto  $n = 136$  Fälle nicht Sarkomen entsprechender Nierentumore ein.

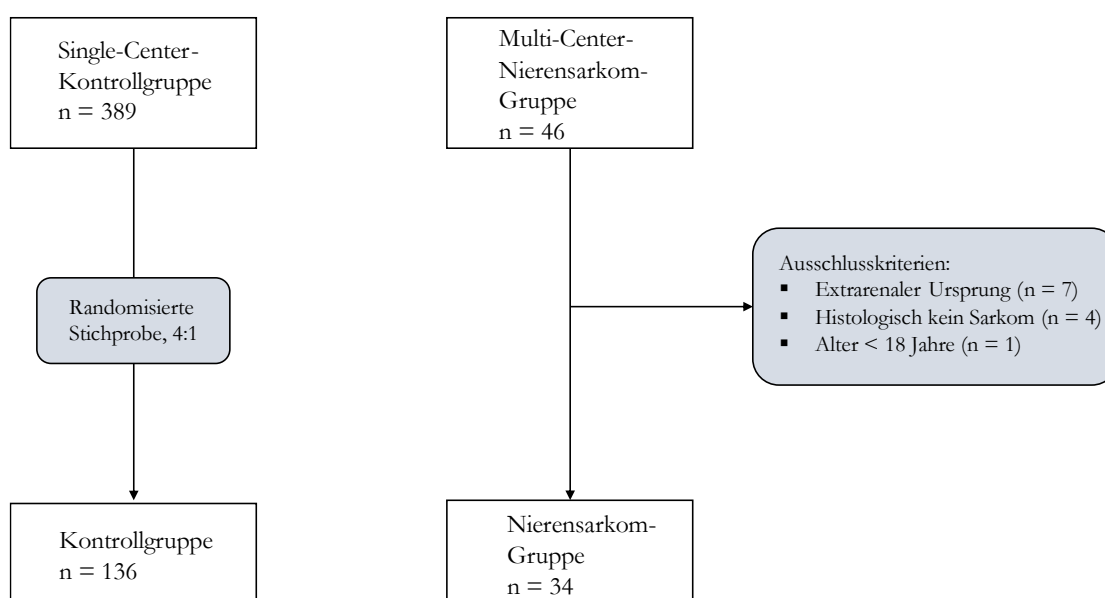


Abbildung 1: Zusammenstellung der Studiengruppen

Beide Studiengruppen wiesen einen höheren prozentualen Anteil an männlichen Patienten auf. In der Sarkom-Gruppe waren 70,6 % der Patienten männlich und 29,4 % weiblich, während die Kontrollgruppe eine Geschlechterverteilung von 66,2 % männlichen gegenüber 33,8 % weiblichen Patienten zeigte. Der Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen Nierensarkomen und anderen histologischen Subtypen zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,78$ ).

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit einem medianen Alter von 67 Jahren (IQA 56,8 – 74 Jahre) war die Sarkom-Gruppe mit median 55 Jahren (IQA 45,5 – 66,8 Jahre) zum Diagnosezeitpunkt statistisch signifikant jünger ( $p < 0,01$ ).



### 3.2 Histologische Subtypen

Die Nierensarkom-Gruppe bestand aus  $n = 13$  distinkten histologischen Subtypen von Sarkomen. Der am häufigsten innerhalb der Kohorte vorkommende Subtyp stellt das Leiomyosarkom (23,5 %) dar, gefolgt von dem Ewing-Sarkom (14,7 %) sowie dem Liposarkom (11,8 %). Tabelle 10 zeigt die histologischen Subtypen innerhalb der Nierensarkom-Gruppe. Die Kontrollgruppe umfasste  $n = 6$  histologische Subtypen von Nierentumoren, darunter überwiegend klarzellige (59,6 %) und papilläre (15,4 %) NCC. Insbesondere wurden auch sarkomatoide NCC (5,1 %) in diese Gruppe aufgenommen, welche im Sinne der EMT histologisch mesenchymale Eigenschaften aufweisen, dabei aufgrund ihres epithelialen Ursprungs jedoch weiterhin den Karzinomen zuzuordnen sind. Ferner wurden benigne Entitäten wie das AML und das Onkozytom der Niere in diese Studiengruppe eingeschlossen. Benigne Diagnosen machten einen prozentualen Anteil von 12,5 % an der Kohorte aus. In Tabelle 11 sind die histologischen Diagnosen der Kontrollgruppe zusammengefasst.

Tabelle 10: Histologische Diagnosen und ihre Häufigkeiten - Nierensarkom-Gruppe

Entität	n	Anteil (%)
Leiomyosarkom	8	23,5
Ewing-Sarkom	5	14,7
Liposarkom	4	11,8
PNET	3	8,8
Synoviales Sarkom	3	8,8
MFH	3	8,8
Dedifferenziertes Sarkom	3	8,8
Osteosarkom	1	2,9
Mesenchymales Chondrosarkom	1	2,9
Angiosarkom	1	2,9
Riesenzellsarkom	1	2,9
Spindelzellsarkom	1	2,9

PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor; MFH = malignes fibröses Histiozytom (Begriffsdiskussion siehe 4.2)

Tabelle 11: Histologische Diagnosen und ihre Häufigkeiten - Kontrollgruppe

Entität	n	Anteil (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	81	59,6
Papilläres Nierenzellkarzinom	21	15,4
Chromophobes Nierenzellkarzinom	10	7,4
Onkozytom	9	6,6
Angiomyolipom	8	5,9
Sarkomatoides Nierenzellkarzinom	7	5,1

### 3.3 Bildgebung

Für alle Patientenfälle lagen ausschließlich CT- und/oder MRT-Bilddatensätze für die Auswertung und Datenerhebung vor. Ferner erhielten alle Patienten im Vorfeld der Untersuchungen ein intravenöses Kontrastmittel. Innerhalb der Sarkom-Gruppe waren für  $n = 26$  Patienten CT-Daten und  $n = 6$  Patienten MRT-Daten verfügbar. In  $n = 2$  Fällen waren beide Modalitäten vorhanden. 24,2 % der Untersuchungen lieferten Bilddaten in drei Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell, portalvenös), während in 21,2 % der Fälle die arterielle und portalvenöse Phase verfügbar waren. Innerhalb der Kontrollgruppe standen ausschließlich CT-Daten zur Verfügung. 41,3 % der Untersuchungen in dieser Gruppe beinhalteten mindestens drei Phasen (nativ, arteriell, portalvenös und ggf. exkretorisch) und 25,3 % zwei Phasen (arteriell, portalvenös).

### 3.4 Radiologische Unterschiede

#### 3.4.1 Größe, Lokalisation und Komplexität

Die Nierensarkome der Studiengruppe stellten sich mit einem maximalen Durchmesser von median 108 mm (IQA 83,5 – 163 mm) zum Diagnosezeitpunkt statistisch signifikant größer dar als die Nierentumore der Vergleichsgruppe (median 43 mm, IQA 30 – 62,2 mm) ( $p < 0,01$ ). Der größte Befund der Sarkom-Gruppe entsprach einem Ewing-Sarkom mit 326 mm in der maximalen Ausdehnung (Abbildung 2). In wenigen Fällen ersetzte der Tumor das Nierenparenchym komplett ( $n = 2$  bzw. 5,9 % in der Sarkom-Gruppe;  $n = 1$  bzw. 0,7 % in der Kontrollgruppe;  $p = 0,19$ ).

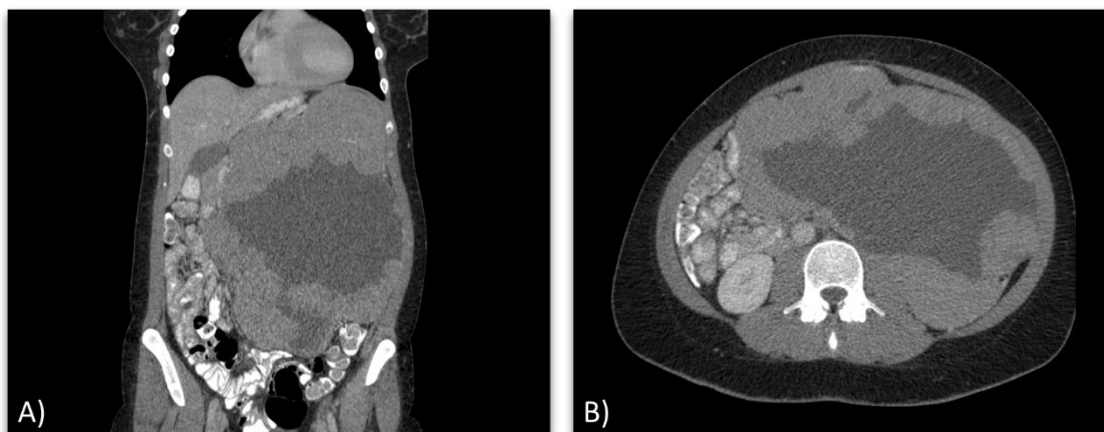


Abbildung 2: Ewing-Sarkom der Niere. CT-Untersuchung in der portalvenösen Phase; frontale (A) und axiale (B) Schnittebene. 26-jährige Patientin mit 32 cm messender, unregelmäßig begrenzter Raumforderung der linken Niere. Es zeigt sich eine ausgeprägte zentrale Hypodensität, welche vereinbar mit einer Tumornekrose ist. Die linke Nebenniere ist aufgrund des extensiven Tumorwachstums nicht mehr abzugrenzen.

Nierensarkome waren im Vergleich zu der Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger auf der rechten Seite lokalisiert (61,8 % vs. 35,5 %;  $p < 0,01$ ), ferner gab es einen Nierensarkom-Fall mit bilateraler Ausprägung (2,9 %). Tabelle 12 fasst die bildmorphologischen Unterschiede zwischen den Studiengruppen in Bezug auf die Größe und Lokalisation der Raumforderungen zusammen.

Tabelle 12: Vergleich von Größe und Lokalisation

Faktor	Ausprägung	gesamt (n = 170)	Nierensarkome (n = 34)	Kontrolle (n = 136)	p-Wert
max. Durchmesser (mm)	Median (IQA)	50 (32 -81)	108 (83,5 – 163)	43 (30 – 62,2)	<b>&lt; 0,01</b>
kompletter Ersatz der Niere	nein	167 (98,2 %)	32 (94,1 %)	135 (99,3 %)	0,19
	ja	3 (1,8 %)	2 (5,9 %)	1 (0,7 %)	
Lateralität	rechts	69 (40,6 %)	21 (61,8 %)	48 (35,3 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	links	100 (58,8 %)	12 (35,3 %)	88 (64,7 %)	
	bilateral	1 (0,6 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	

Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben eignet sich der *RENAL Nephrometry Score* für die Beurteilung der Komplexität von renalen Tumoren. Hinsichtlich der chirurgischen Resektion kann der Score eine Einschätzung zu erwartbaren perioperativen Komplikationsraten abhängig von dem erreichten Punktwert liefern. Die Komplexität wird in drei Grade unterteilt (gering: 4 – 6p.; mittelgradig: 7 – 9p.; hoch: 10 – 12p.). Im Durchschnitt zeigten die Tumore der Sarkom-Gruppe eine höhere Komplexität als diejenigen der Kontrollgruppe (median 10 vs. 9 Punkte,  $p < 0,01$ ). 79,4 % der Nierensarkome waren einer hohen Komplexität zuzuordnen (Kontrollgruppe: 25,7 %) und 14,7 % entsprachen einer mittelgradigen Komplexität (Kontrollgruppe: 58,8 %,  $p < 0,01$ ).

In Bezug auf die Einzelkomponenten des *RENAL Scores* (Tabelle 13) ist festzuhalten, dass 79,4 % der Nierensarkome einen Durchmesser über 7 cm aufwiesen, während dies bei nur 19,9 % der Kontroll-Tumoren der Fall war ( $p < 0,01$ ). Ferner zeigten 71,9 % der Nierensarkome ein ausgeprägt exophytisches Wachstum (über 50 % der Tumormasse ragen über die Nierenbegrenzung hinaus) verglichen mit 48,9 % der Kontroll-Tumoren ( $p = 0,04$ ).

Ein weiterer Bestandteil des *RENAL Scores* ist die Nähe des Tumors zum Nierensinus; 90,6 % der Nierensarkome und 84,4 % der Kontroll-Tumoren wiesen mit einer Entfernung von unter 4 mm eine enge Beziehung zu diesem auf, wobei dieser Vergleich statistisch nicht signifikant ist ( $p = 0,37$ ). Bezüglich der Lage des Tumors innerhalb der Niere in der axialen Schicht (anterior vs. posterior) waren 75 % der Nierensarkome aufgrund ihrer zentralen Lage oder ihres großen Durchmessers weder dem anterioren noch dem posterioren Kompartiment zuzuordnen, während dies bei 50,4 % der Tumoren der Kontrollgruppe zutraf ( $p = 0,04$ ). Von den Nierensarkomen kreuzten ferner 84,4% die renale axiale Mittellinie (vgl. 42,2 % der Kontroll-Tumoren,  $p < 0,01$ ).

Tabelle 13: Vergleich des *RENAL Nephrometry Scores*

Faktor	Ausprägung	gesamt (n = 170)	Nierensarkome (n = 34)	Kontrolle (n = 136)	p- Wert
RENAL Score	MW $\pm$ SD	8,62 $\pm$ 1,81	9,79 $\pm$ 1,67	8,33 $\pm$ 1,73	<b>&lt; 0,01</b>
	Median (IQA)	9 (8 – 10)	10 (10 – 11)	9 (7 – 10)	
Komplexität	gering	23 (13,5 %)	2 (5,9 %)	21 (15,4 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	mittel	85 (50,0 %)	5 (14,7 %)	80 (58,8 %)	
	hoch	62 (36,5 %)	27 (79,4 %)	35 (25,7 %)	
Radius (cm)	$\leq$ 4 cm	64 (37,6 %)	2 (5,9 %)	62 (45,6 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	4 – 7 cm	52 (30,6 %)	5 (14,7 %)	47 (34,6 %)	
	$\geq$ 7 cm	54 (31,8 %)	27 (79,4 %)	27 (19,9 %)	

Faktor	Ausprägung	gesamt (n = 170)	Nierensarkome (n = 34)	Kontrolle (n = 136)	p- Wert
exophytisch/ endophytisch	> 50 % exoph.	89 (53,3 %)	23 (71,9 %)	66 (48,9 %)	<b>0,04</b>
	< 50 % exoph.	69 (41,3 %)	9 (28,1 %)	60 (44,4 %)	
	komplett end.	9 (5,4 %)	0 (0,0 %)	9 (6,7 %)	
	fehlend	3	2	1	
Nähe zum Nierenbecken (mm)	≥ 7 mm	16 (9,6 %)	3 (9,4 %)	13 (9,6 %)	0,37
	4 – 7 mm	8 (4,8 %)	0 (0,0 %)	8 (5,9 %)	
	≤ 4 mm	143 (85,6%)	29 (90,6 %)	114 (84,4 %)	
	fehlend	3	2	1	
anterior/ posterior	anterior	44 (26,3 %)	4 (12,5 %)	40 (29,6 %)	<b>0,04</b>
	posterior	31 (18,6 %)	4 (12,5 %)	27 (20,0 %)	
	keines	92 (55,1 %)	24 (75,0 %)	68 (50,4 %)	
	fehlend	3	2	1	
Lokalisation relativ zu Pollinien	50% über PL	7 (4,2 %)	2 (6,2 %)	5 (3,7 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	Kreuzt PL	45 (26,9 %)	1 (3,1 %)	44 (32,6 %)	
	kreuzt ARM	84 (50,3 %)	27 (84,4 %)	57 (42,2 %)	
	außerhalb PL	31 (18,6 %)	2 (6,2 %)	29 (21,5 %)	
	fehlend	3	2	1	

MW – Mittelwert; SD – Standardabweichung; PL – Pollinie; ARM – axiale renale Mittellinie. Als „fehlend“ klassifizierte Tumore konnten bei bestimmten Parametern nicht berücksichtigt werden, da sie das komplette Nierenparenchym ersetzten.

### 3.4.2 Zusammensetzung und Morphologie

Die Nierensarkome der betrachteten Studiengruppe erschienen phänotypisch als überwiegend irregulär geformte Massen (61,8 %) mit einer schlechten Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe (67,6 %). Die Tumoren der Kontrollgruppe imponierten dagegen als eher runde Läsionen (42,6 %) mit guter Abgrenzbarkeit (65,4 %). Die Ergebnisse zu Form und Begrenzung der Läsionen zeigten im Gruppenvergleich statistische Signifikanz ( $p < 0,01$ ).

Die Analyse der Zusammensetzung der Nierentumore anhand der Bilddaten erlaubte Aussagen über das Vorhandensein sowie die Ausdehnung von Nekrosearealen, Kalzifikationen und makroskopischem Fettgewebe innerhalb der Läsionen. Der Großteil der Nierensarkome (38,2 %) wies eine extensive (häufig zentrale) Tumornekrose von einem Anteil über 50 % des Tumolvolumens auf, während dies bei nur 15,4 % der Kontroll-

Tumoren der Fall war. Dagegen fanden sich bei den meisten Kontroll-Tumoren keine nekrotischen Areale (55,9 % vs. 26,5 % in der Sarkom-Gruppe). Dieser Vergleich ist statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Bei 88,2 % der Sarkome und 92,6 % der Kontrollgruppe zeigten sich keine intratumoralen Kalzifikationen; sporadische Verkalkungen von weniger als 50 % des Tumolvolumens traten bei 11,8 % der Sarkome vs. 7,4 % der Kontrollen auf ( $p = 0,63$ ). Ausgedehnte Verkalkungen fanden sich in keinem Fall. Ebenfalls selten war makroskopisches Fettgewebe in den Tumoren vorhanden; 91,2 % der Sarkome und 96,3 % der Kontroll-Tumoren zeigten kein radiologisch detektierbares Fettgewebe, 5,9 % der Sarkome und 2,2 % der Kontrollen wiesen ein geringes Fettvorkommen von unter 50 % des Tumolvolumens auf. In einem Fall der Sarkom-Gruppe (2,9 %), welcher histologisch einem Liposarkom entsprach, fand sich der histopathologischen Diagnose entsprechend reichlich Fettgewebe, wohingegen dies bei 2 Fällen (1,5 %) der Kontroll-Tumoren zutraf. Diese Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz ( $p = 0,44$ ). In Tabelle 14 sind die Ergebnisse zu Morphologie und Zusammensetzung der Tumoren zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 14: Vergleich der Tumormorphologie und -zusammensetzung

Faktor	Ausprägung	gesamt (n = 170)	Nieren- sarkom (n = 34)	Kontrolle (n = 136)	p- Wert
Form	irregulär	66 (38,8 %)	21 (61,8 %)	45 (33,1 %)	< <b>0,01</b>
	oval	41 (24,1 %)	8 (23,5 %)	33 (24,3 %)	
	rund	63 (37,1 %)	5 (14,7 %)	58 (42,6 %)	
Begrenzung	unscharf	70 (41,2 %)	23 (67,6 %)	47 (34,6 %)	< <b>0,01</b>
	scharf	100 (58,8 %)	11 (32,4 %)	89 (65,4 %)	
Tumor- nekrose	keine	85 (50,0 %)	9 (26,5 %)	76 (55,9 %)	< <b>0,01</b>
	sporadisch (< 50 %)	51 (30,0 %)	12 (35,3 %)	39 (28,7 %)	
	extensiv (> 50 %)	34 (20,0 %)	13 (38,2 %)	21 (15,4 %)	
Kalzifikation	keine	156 (92 %)	30 (88,2 %)	126 (92,6 %)	0,63
	sporadisch (< 50 %)	14 (8 %)	4 (11,8 %)	10 (7,4 %)	
	extensiv (> 50 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Fettgewebe	keines	162 (95,3 %)	31 (91,2 %)	131 (96 %)	0,44
	sporadisch (< 50 %)	5 (2,9 %)	2 (5,9 %)	3 (2,2 %)	
	extensiv (> 50 %)	3 (1,8 %)	1 (2,9 %)	2 (1,5 %)	

### 3.4.3 Affektion benachbarter Strukturen

Bezüglich der Ausbreitung renaler Tumore in das umliegende Gewebe wurde der Fokus im Rahmen der Studie auf die Beteiligung vaskulärer Strukturen sowie auf die Ausbreitung des Tumors per continuitatem in benachbarte Organe gelegt. Die überwiegende Mehrheit der Nierensarkome zeigte einen direkten Gefäßkontakt zu der Nierenarterie und/oder der Nierenvene, während etwa die Hälfte der Kontroll-Tumoren die Gefäße berührten (82,4 % vs. 53,7 %,  $p < 0,01$ ). Die Analyse der Nierenvene im Hinblick auf eine manifeste Tumordinvasion in das venöse System ergab, dass 55,9 % der Nierensarkome die Nierenvene invadierten, wohingegen dies bei 16,2 % der Kontroll-Tumoren der Fall war ( $p < 0,01$ ). Ferner war die Prävalenz von Tumorzapfen in der Vena cava inferior (IVC, *inferior vena cava*) als Ausdruck einer ausgedehnten vaskulären Tumordinfiltration in der Gruppe der Nierensarkome um den Faktor 10 höher als in der Kontrollgruppe (29,4 % vs. 2,9 %,  $p < 0,01$ ). Die Abbildung 3 zeigt exemplarisch eine solche Affektion der IVC im Sinne eines Tumorzapfens. Hinsichtlich der kontinuierlichen Organinvasion durch renale Tumore konnte beobachtet werden, dass die Nierensarkome deutlich häufiger in benachbarte Organe einwuchsen als die Kontroll-Tumoren (Organinvasion bei 38,2 % der Sarkome vs. 2,9 % der Kontrollen,  $p < 0,01$ ). Mit jeweils drei Fällen pro betrachtetem Organ (Nebenniere, Leber, Milz) zeigten die Sarkome dabei keine Tendenz zur Affektion eines bestimmten Organs, während bei insgesamt vier Fällen einer Organinvasion innerhalb der Kontrollgruppe drei davon die Nebenniere betrafen. Tabelle 15 zeigt die zusammengefassten Ergebnisse dieses Abschnittes.

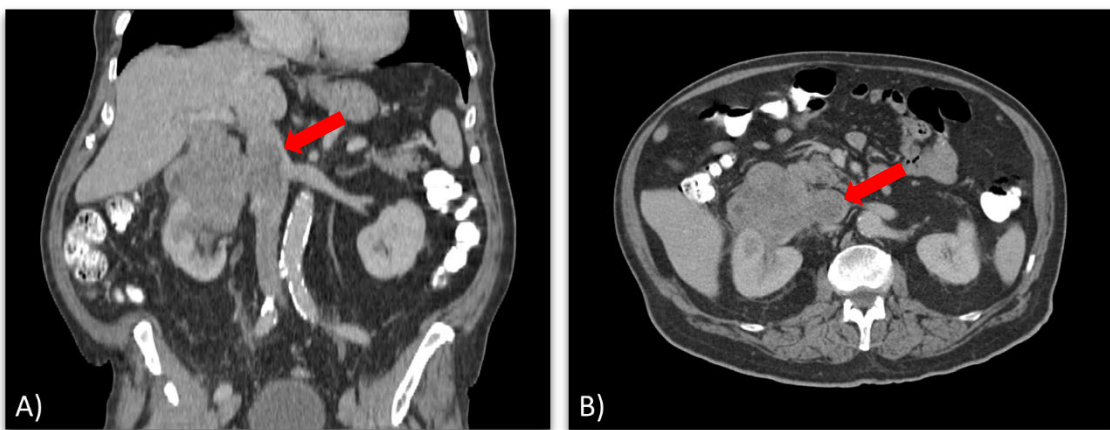


Abbildung 3: Leiomyosarkom der Niere mit Infiltration der Vena cava inferior. CT-Untersuchung in frontaler (A) und axialer (B) Schnittebene, portalvenöse Kontrastmittelpphase. 72-jähriger Patient mit einer rechtsseitigen, irregulär konfigurierten renalen Masse, vom Nierenoberpol ausgehend und maximal 10,6 cm durchmessend. Die Läsion wächst kontinuierlich in die Vena cava inferior ein, der Tumorzapfen zeigt sich als hypodense Masse in der segmental erweiterten Hohlvene (siehe Pfeil). Die rechte Nierenvene ist nicht mehr abzugrenzen. Nebenbefundlich deutliche Wandverkalkung der Aorta abdominalis sowie der Aortenbifurkation.



Tabelle 15: Vergleich der Affektion benachbarter Strukturen

Faktor	Ausprägung	gesamt (n = 170)	Nierensarkome (n = 34)	Kontrolle (n = 136)	p- Wert
Kontakt renale Gefäße	nein	69 (40,6 %)	6 (17,6 %)	63 (46,3 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	ja	101 (59,4 %)	28 (82,4 %)	73 (53,7 %)	
Invasion Vena renalis	nein	129 (75,9 %)	15 (44,1 %)	114 (83,8 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	ja	41 (24,1 %)	19 (55,9 %)	22 (16,2 %)	
Invasion Vena cava inferior	nein	156 (91,8 %)	24 (70,6 %)	132 (97,1 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	ja	14 (8,2 %)	10 (29,4 %)	4 (2,9 %)	
kontinuierliche Organinvasion	keine	153 (90,0 %)	21 (61,8 %)	132 (97,1 %)	<b>&lt; 0,01</b>
	Nebenniere	6 (3,5 %)	3 (8,8 %)	3 (2,2 %)	
	Leber	4 (2,4 %)	3 (8,8 %)	1 (0,7 %)	
	Milz	3 (1,8 %)	3 (8,8 %)	0 (0,0 %)	
	andere	4 (2,4 %)	4 (11,8 %)	0 (0,0 %)	

### 3.4.4 Ausgewählte Begleitphänomene

Die beiden in der Datenerhebung berücksichtigten Parameter „Hydronephrose“ und „perinephrische Hämorrhagie“ stellen Phänomene dar, welche sekundär durch die Ausbildung einer renalen Raumforderung bedingt sein können. Im Rahmen der Auswertung der beiden Studiengruppen wurde deutlich, dass die obstruktive Stauung des Nierenbecken-Kelch-Systems (NBKS) durch einen Tumor und insbesondere die perinephrische Blutung als Ausdruck einer Tumorroptur tendenziell seltene Phänomene sind (Tabelle 16). Insgesamt 19,4 % der Fälle beider Gruppen zusammen zeigten eine milde bis moderate Hydronephrose, bei separater Betrachtung der Studiengruppen wurden bei 23,5 % Patienten der Nierensarkom-Gruppe und 18,4 % Patienten der Kontrollgruppe eine Hydronephrose erfasst. Bei einem einzelnen Patienten der Sarkom-Gruppe (0,6 % der Gesamtheit der Fälle) konnte eine perinephrische Blutung identifiziert werden. Die Ergebnisse der beiden erörterten Parameter zeigten keine statistische Signifikanz (Hydronephrose:  $p = 0,66$ ; perinephrische Hämorrhagie:  $p = 0,45$ ).



Tabelle 16: Vergleich ausgewählter Begleitphänomene

Faktor	Ausprägung	gesamt (n = 170)	Nierensarkome (n = 34)	Kontrolle (n = 136)	p- Wert
Hydronephrose	nein	137 (80,6 %)	26 (76,5 %)	111 (81,6 %)	0,66
	ja	33 (19,4 %)	8 (23,5 %)	25 (18,4 %)	
perinephrische Hämorrhagie	nein	169 (99,4 %)	33 (97,1 %)	136 (100,0 %)	0,45
	ja	1 (0,6 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	

### 3.4.5 Vergleich der drei häufigsten Sarkom-Subtypen

Das Leiomyosarkom (n = 8), das Ewing-Sarkom (n = 5) und das Liposarkom (n = 4) stellten die drei häufigsten Sarkom-Subtypen der Studiengruppe dar (siehe 3.2, Tabelle 10). Zusammen machen sie einen Anteil von 50 % an der Sarkom-Gruppe aus. Zusätzlich zu dem Vergleich bildmorphologischer Merkmale zwischen der Sarkom- und der Kontrollgruppe erfolgte die Erfassung von Unterschieden zwischen den drei genannten Sarkom-Subtypen auf der Grundlage derselben Bewertungsparameter wie in 2.3 beschrieben. Der folgende Absatz bezieht sich auf die wichtigsten Differenzen zwischen den drei Vergleichsgruppen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,02$ ) ergab sich bei der Evaluation des makroskopischen Tumor-Fettgewebes: 75 % der Liposarkome zeigten radiologisch detektierbares Fettgewebe (sporadisch: 50 %, n = 2/4; extensiv: 25 %, n = 1/4), während in keinem Fall der Leiomyosarkome und der Ewing-Sarkome Fettgewebe festgestellt werden konnte. Ewing-Sarkome wiesen einen im Median höheren *RENAL Score* (entsprechend einer höheren Komplexität) als die beiden Vergleichsgruppen auf (Ewing-Sarkome: Median 11 (10-11), Leiomyosarkome: 10 (10-11), Liposarkome: 10 (9,5-10);  $p = 0,09$ ). Bei der Betrachtung des vaskulären Invasionsverhaltens der Tumore fiel auf, dass kein Fall der Liposarkom-Gruppe die IVC invadierte, während bis zu 50 % der beiden Vergleichsgruppen einen Einbruch in die IVC zeigten (Liposarkome: 0 %; Ewing-Sarkome: 40 %, n = 2/5; Leiomyosarkome: 50 %, n = 4/8;  $p = 0,22$ ). In Bezug auf das einen Nierentumor gelegentlich begleitende Phänomen der Hydronephrose ist festzuhalten, dass diese in 75 % der Liposarkom-Fälle apparent war, während die beiden anderen Gruppen seltener von einer Hydronephrose betroffen waren (Liposarkome: 75 %, n = 3/4; Ewing-Sarkome: 20 %, n = 1/5; Leiomyosarkome: 25 %, n = 2/8;  $p = 0,16$ ).

In der folgenden Tabelle 17 sind die Details der vergleichenden Analyse gesammelt aufgeführt.

Tabelle 17: Vergleich der drei häufigsten Sarkom-Subtypen

Faktor	Ausprägung	Leiomyo- sarkom (n = 8)	Ewing- Sarkom (n = 5)	Liposarkom (n = 4)	p- Wert
max. Durchmesser (mm)	Median (IQA)	102 (77,8 – 120)	109 (87 – 220)	115 (89,2 – 165)	0,38
kompletter Ersatz der Niere	nein ja	8 (100,0 %) 0 (0,0 %)	4 (80,0 %) 1 (20,0 %)	4 (100,0 %) 0 (0,0 %)	0,28
Lateralität	rechts links bilateral	6 (75,0 %) 2 (25,0 %) 0 (0,0 %)	3 (60,0 %) 2 (40,0 %) 0 (0,0 %)	3 (75,0 %) 1 (25,0 %) 0 (0,0 %)	0,83
RENAL Score	Median (IQA)	10 (10-11)	11 (10-11)	10 (9,5-10)	0,09
Form	irregulär oval rund	7 (87,5 %) 1 (12,5 %) 0 (0,0 %)	3 (60,0 %) 1 (20,0 %) 1 (20,0 %)	4 (100,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	0,46
Begrenzung	unscharf scharf	7 (87,5 %) 1 (12,5 %)	4 (80,0 %) 1 (20,0 %)	4 (100,0 %) 0 (0,0 %)	0,65
Tumor- nekrose	keine sporadisch (< 50 %) extensiv (> 50 %)	2 (25,0 %) 4 (50,0 %) 2 (25,0 %)	0 (0,0 %) 2 (40,0 %) 3 (60,0 %)	2 (50,0 %) 0 (0,0 %) 2 (50,0 %)	0,26
Kalzifikation	keine sporadisch (< 50 %) extensiv (> 50 %)	8 (100,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	5 (100,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	4 (100,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	0,47
Fettgewebe	keines sporadisch (< 50 %) extensiv (> 50 %)	8 (100,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	5 (100,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	1 (25,0 %) 2 (50,0 %) 1 (25,0 %)	<b>0,02</b>
Kontakt renale Gefäße	nein ja	1 (12,5 %) 7 (87,5 %)	0 (0,0 %) 5 (100,0 %)	1 (25,0 %) 3 (75,0 %)	0,51
Invasion Vena renalis	nein ja	2 (25,0 %) 6 (75,0 %)	1 (20,0 %) 4 (80,0 %)	2 (50,0 %) 2 (50,0 %)	0,58

Faktor	Ausprägung	Leiomyo- sarkom (n = 8)	Ewing- Sarkom (n = 5)	Liposarkom (n = 4)	p- Wert
Invasion Vena cava inferior	nein	4 (50,0 %)	3 (60,0 %)	4 (100,0 %)	0,22
	ja	4 (50,0 %)	2 (40,0 %)	0 (0,0 %)	
Kontinu- ierliche Organ- invasion	keine	6 (75,0 %)	3 (60,0 %)	1 (25,0 %)	0,31
	Nebenniere	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)	1 (25,0 %)	
	Leber	1 (12,5 %)	1 (20,0 %)	0 (0,0 %)	
	Milz	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	andere	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	
Hydro- nephrose	nein	6 (75,0 %)	4 (80,0 %)	1 (25,0 %)	0,16
	ja	2 (25,0 %)	1 (20,0 %)	3 (75,0 %)	
Peri- nephrische Hämorrhagie	nein	8 (100,0 %)	5 (100,0 %)	4 (100,0 %)	0,47
	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

### 3.5 Auswertung des RF-Algorithmus

#### 3.5.1 Klassifikationsleistung des RF-Algorithmus

Im Rahmen der Überprüfung der diagnostischen Leistung analysierte der RF-Algorithmus einen *Out-of-bag*-Datensatz mit unbekannter Ergebnisausprägung. Die Vorhersagen dieses Klassifikationsvorganges wurden auf ihre Richtigkeit hin überprüft und anschließend als ROC-Kurve visualisiert (siehe Abbildung 4). Die Messung des Flächeninhaltes unter der ROC-Kurve ergab einen medianen AUC-Wert von 93,8 % als Maß für die allgemeine Erfolgsquote des RF-Algorithmus bezogen auf die binäre Unterscheidungsfähigkeit zwischen den beiden histologischen Kategorien. Aus der ROC-Kurve konnten mittels der Berechnung des Youden-Index ferner eine Sensitivität von 90,4 %, eine Spezifität von 76,5 % sowie ein positiver Vorhersagewert von 93,9 % des entwickelten RF-Algorithmus abgeleitet werden.

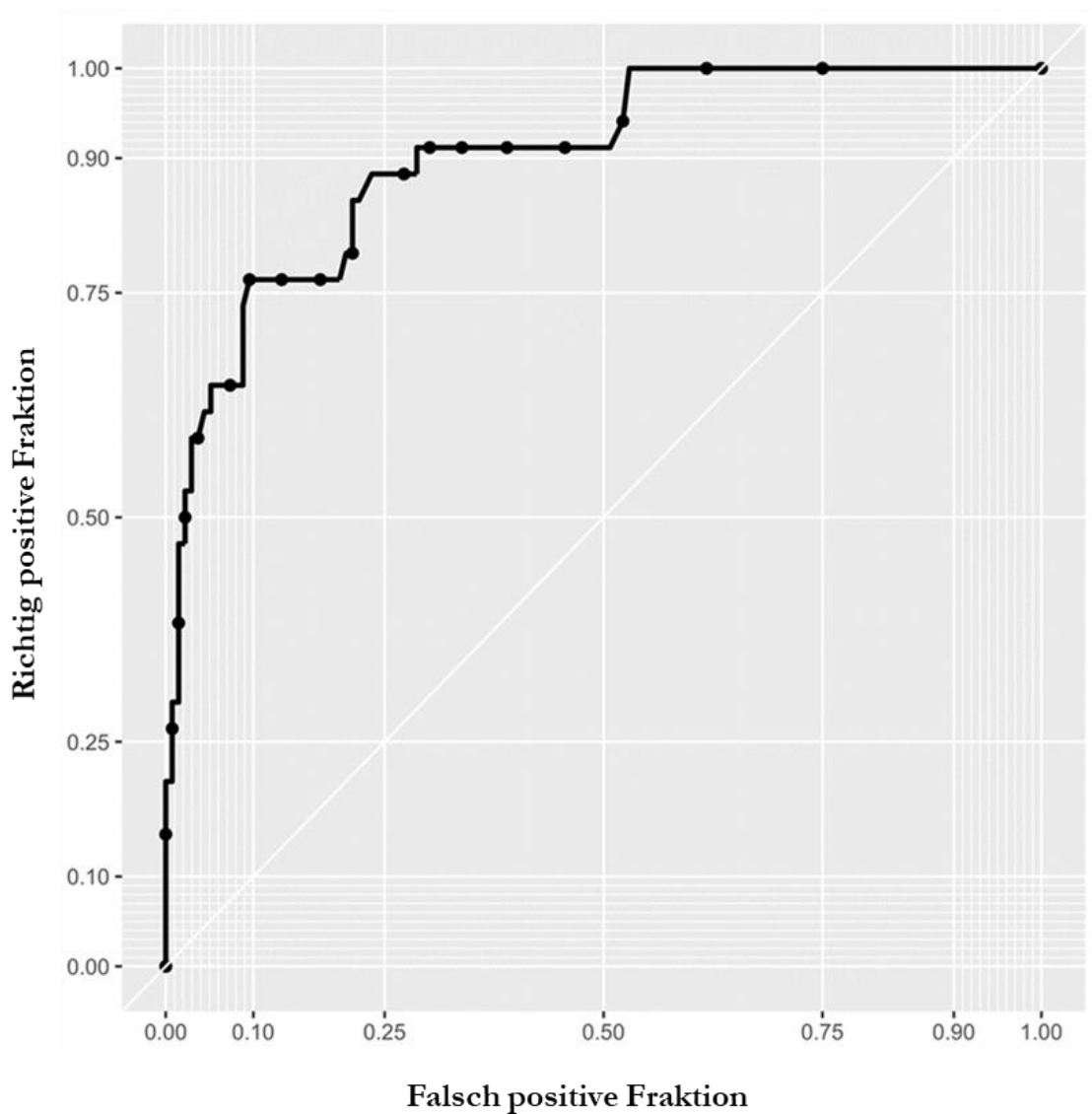


Abbildung 4: ROC-Kurve des entwickelten RF-Klassifikators

### 3.5.2 Relevanz der Variablen

Für die optimale Konfiguration der Knotenpunkte innerhalb der RF-Entscheidungsbäume wurde der Gini-Index verwendet, um die eingesetzten Variablen in eine Rangfolge bezogen auf ihre Relevanz für die Differenzierung zwischen den Ausprägungen „Sarkom“ und „kein Sarkom“ zu bringen. Im Rahmen dieser Analyse konnte die Variable „maximaler Tumordurchmesser“ als bedeutendster Faktor (1.) identifiziert werden, gefolgt von den Variablen „Patientenalter“ (2.) sowie „RENAL Score“ (3.). Die nachfolgenden drei Ränge beziehen sich auf die Tumordinvasion in vaskuläre und andere benachbarte Strukturen (Invasion IVC (4.), Invasion Vena renalis (5.), Organinvasion (6.)). Die Abbildung 5 repräsentiert zusammenfassend die Gewichtung der eingesetzten Variablen mittels des Gini-Index.

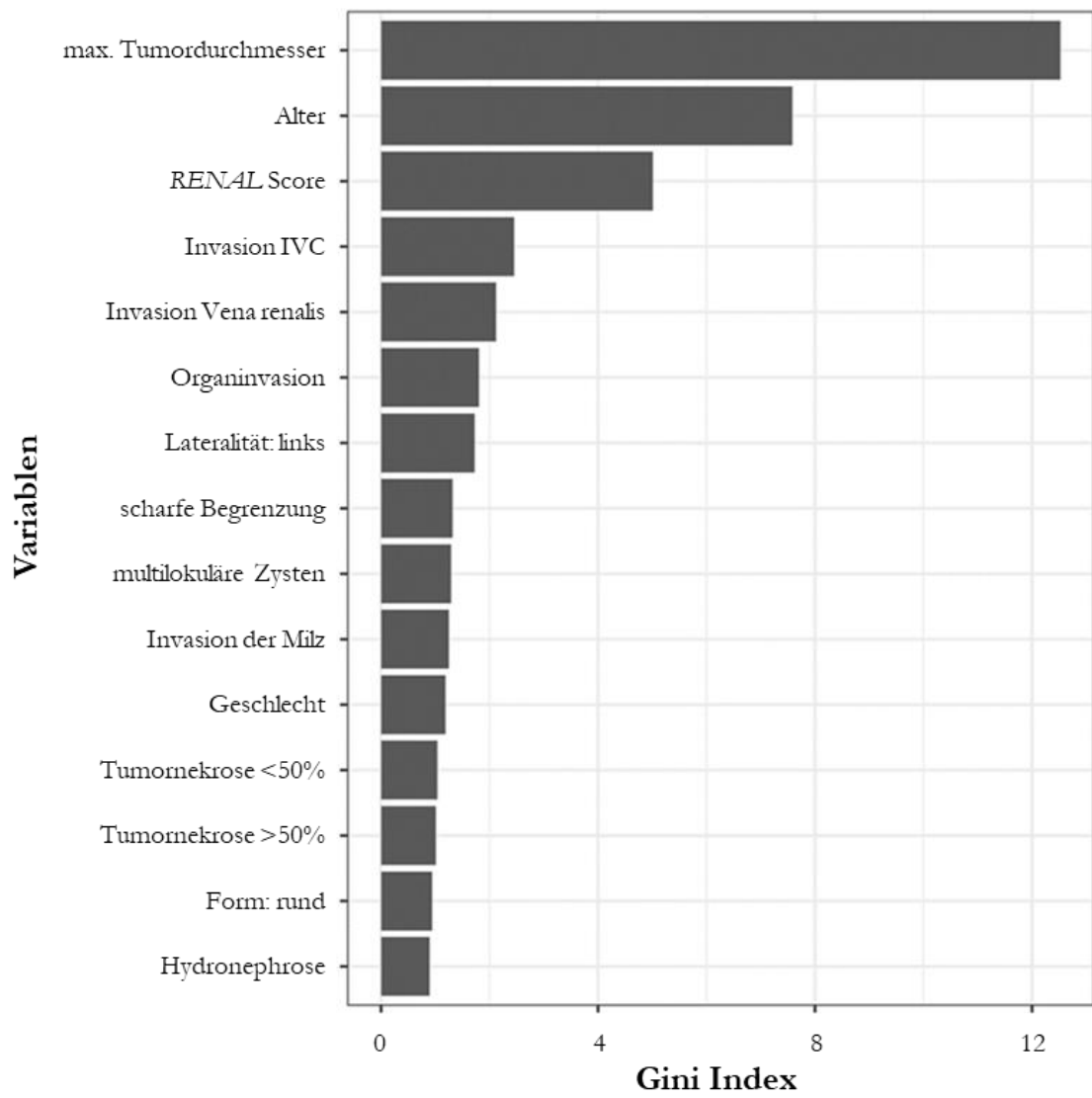


Abbildung 5: Verwendung des Gini-Index für die Identifikation entscheidungsrelevanter Variablen

## 4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die retrospektive Beurteilung von Nierensarkomen anhand radiologischer Bildmerkmale, um diese mit Nierentumoren ohne zugrundeliegender Sarkom-Histologie zu vergleichen. Auf der Grundlage der erhobenen Daten wurde ein RF-Algorithmus implementiert, welcher die Diskrimination zwischen den zwei möglichen Ergebnissen „Nierensarkom“ und „kein Nierensarkom“ ermöglicht. Das Ziel der Studie war die radiologische Charakterisierung von Nierensarkomen sowie die Entwicklung eines diagnostischen Werkzeuges auf der Basis des maschinellen Lernens, um einen Beitrag zu der frühzeitigen Detektion von Nierensarkomen im klinischen Kontext zu leisten. Die Bedeutung dieses Bestrebens ergibt sich aus der insgesamt schlechten Prognose von Nierensarkomen. Dieser liegen mehrere Ursachen zugrunde: neben der allgemeinen Tendenz mesenchymaler Malignome, ein aggressives und expansives Wachstumsverhalten zu zeigen, trägt auch die diagnostische Unsicherheit in Bezug auf Nierensarkome, basierend auf ihrer Seltenheit von weniger als 1 % aller malignen Nierentumore, zu einer verzögerten Diagnosestellung und spät erfolgenden Interventionen bei (Öztürk 2015). Gegenwärtig existieren zudem keine Studien, welche sich explizit mit dem radiologischen Vergleich von Nierensarkomen und nicht Sarkomen entsprechenden Nierentumoren beschäftigen. Insgesamt ist die Studienlage zu Nierensarkomen bisher quantitativ unzureichend und besteht zu einem großen Teil aus Einzelfallanalysen, sodass die fortgesetzte Untersuchung dieser seltenen Entität von großer Bedeutung für betroffene Patienten und ihre Behandler ist. Im Folgenden sollen die Methoden und die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch diskutiert und mit der verfügbaren Literatur zu Nierensarkomen in Beziehung gesetzt werden.

### 4.1 Patientengut, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Median wiesen die Patienten der Sarkom-Gruppe ein statistisch signifikant jüngeres Alter (55 Jahre) als die Patienten der Kontrollgruppe (67 Jahre) auf ( $p < 0,01$ ). Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben einer Studie von Lalwani et al. (2011), nach der das Alter von Patienten mit Nierensarkomen zum Diagnosezeitpunkt im Durchschnitt 49 Jahre beträgt. Die Autoren betonen zudem, dass renale Sarkome prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten können. Auch innerhalb der vorliegenden Sarkom-Gruppe zeigte sich (unter Ausschluss pädiatrischer Nierensarkom-Patienten  $< 18$  Jahren) eine breite Altersspanne betroffener Patienten von 23 bis 87 Jahren. Nach einer systematischen Übersichtsarbeit von Makhov et al. (2018) weisen NCC ihre höchste Inzidenz innerhalb der sechsten Lebensdekade auf, dies entspricht dem medianen Alter der Kontrollgruppe, welche neben den benignen histologischen Diagnosen zu einem Großteil aus NCC besteht (87,5 %).

Mit einem Anteil von 70,6 % überwog das männliche Geschlecht innerhalb der Sarkom-Gruppe deutlich. In der aktuell verfügbaren Literatur finden sich gegenwärtig keine Angaben

zu der Geschlechterverteilung bei primären Nierensarkomen, hingegen existieren Arbeiten zu Weichteilsarkomen (STS, *soft tissue sarcomas*) im Allgemeinen, zu welchen unter anderem die Nierensarkome gezählt werden. In einer prospektiven Studie von Brennan et al. (2014) wurden im Zeitraum von 1982 bis 2013 die Daten von 10 000 STS-Patienten erhoben, von diesem Kollektiv waren 49 % der Patienten männlichen und 51 % weiblichen Geschlechts. Diese Verteilung könnte unter anderem durch vergleichsweise häufig vorkommende Sarkom-Subtypen mit bevorzugtem Auftreten bei Frauen beeinflusst sein - genannt sei hier das Leiomyosarkom, welches häufig im Bereich des Uterus lokalisiert ist und damit überwiegend das weibliche Geschlecht betrifft. Das Geschlechterverhältnis in dem STS-Kollektiv der erwähnten Studie unterscheidet sich somit (bei stark eingeschränkter Vergleichbarkeit) deutlich von jenem der vorliegenden Nierensarkom-Gruppe, sodass weitere Untersuchungen zu der Epidemiologie von Nierensarkomen erforderlich sind, um die erhobenen Ergebnisse in einen größeren Kontext einbetten zu können. In der Kontrollgruppe betrug der Anteil männlicher Patienten 66,2 %. Dieser Wert ist mit den Angaben der verfügbaren Literatur kongruent: Makhov et al. etwa beschreibt eine um den Faktor 1,5 – 2 höhere Inzidenz der NCC bei Männern im Vergleich zu Frauen (Makhov et al. 2018).

Im Rahmen der Studie wurden bestimmte Ausschlusskriterien identifiziert (Details siehe Kapitel 2.1.1) und die Patientenfälle der Sarkom-Gruppe diesen Vorgaben entsprechend ausgewählt. Die Selektion verfolgte das Ziel, ausschließlich jene Tumore in das Kollektiv mit einzubinden, welche aufgrund ihrer Lokalisation und ihren histopathologischen Eigenschaften der Definition des primären Nierensarkoms entsprachen. In einem Artikel von Katabatinha et al. (2010) zu der radiologisch-pathologischen Korrelation mesenchymaler Neoplasien der Niere nennen die Autoren drei grundlegende Kriterien für die Diagnosestellung eines primären Nierensarkoms: der Ausschluss von renalen Metastasen eines primären Sarkoms an anderer Körperstelle, der Ausschluss von sarkomatoiden NCC sowie die Bestätigung des renalen Ursprungs des Sarkoms (insbesondere im Vergleich zu primär retroperitonealen Sarkomen, welche Nierensarkome imitieren können). Diese Bedingungen finden sich vollständig auch in der Liste der Ausschlusskriterien für die Sarkom-Gruppe der hier behandelten Arbeit. Zusätzlich erfolgte der Ausschluss von Sarkom-Patienten unter 18 Jahren, da pädiatrische Nierensarkome Sonderfälle darstellen, welche sich hinsichtlich ihrer Epidemiologie, ihrer histologischen Diagnose, der klinischen Präsentation sowie der Prognose teilweise deutlich von im Erwachsenenalter vorkommenden Nierensarkomen unterscheiden (Lalwani et al. 2011). Somit fokussiert sich die Studie auf die Charakterisierung von Nierensarkomen bei adulten Patienten.

## 4.2 Häufigkeitsverteilung histologischer Diagnosen

Die Kontrollgruppe dieser Studie setzt sich aus sechs unterschiedlichen Subtypen von Nierentumoren zusammen. Hervorzuheben ist der Einschluss sowohl von sarkomatoiden NCC (5,1 %) als auch von benignen Diagnosen wie dem AML (5,9 %) und dem Onkozytom (6,6 %). Diese Diagnosen wurden bewusst berücksichtigt, um ein Kollektiv zu erhalten, welches die Gesamtheit der renalen Raumforderungen (ausgenommen der Nierensarkome) repräsentiert. Damit werden Grenzbereiche und Hürden im Rahmen der diagnostischen Beurteilung renaler Tumore beleuchtet, welche sich zum Beispiel in der oftmals schwierigen Differenzierung von sarkomatoiden NCC und Nierensarkomen zeigen. Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte RF-Algorithmus wurde dementsprechend für diagnostische Herausforderungen bei der Analyse von Nierentumoren sensibilisiert. Insgesamt lassen sich die Häufigkeitsverteilungen der Diagnosen innerhalb der Kontrollgruppe sehr gut mit den Angaben in der Literatur (Gray und Harris 2019) vergleichen. Insbesondere das klarzellige NCC ist mit einem Anteil von 68 % an den malignen Diagnosen des Kollektivs erwartungsgemäß häufig vertreten.

Die Sarkom-Gruppe ist mit 13 verschiedenen histologischen Subtypen heterogen zusammengesetzt. Nach einer Arbeit von Gamboa et al. (2020) existieren mindestens 100 histologische Subtypen von STS, welche sich klinisch variabel präsentieren. Viele dieser Subtypen können sich, mit sehr unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit und abhängig von dem Ursprungsgewebe des Tumors, auch primär in der Niere manifestieren. Die Literatur beschreibt das Leiomyosarkom mit einem Anteil von 40 – 60 % als häufigstes primär renales Sarkom, gefolgt von dem Liposarkom mit 10 – 15 % (Lalwani et al. 2011). Auch in der Sarkom-Studiengruppe macht das Leiomyosarkom den größten Anteil aus (23,5 %), das Liposarkom (11,8 %) steht dagegen nach dem Ewing-Sarkom (14,7 %) an dritter Stelle. Die Seltenheit primärer Nierensarkome bedingt die eingeschränkte Größe des Patientenkollektivs, sodass im Vergleich zu der Literatur teilweise abweichende Häufigkeitsverteilungen der Diagnosen resultieren können.

Neben den beschriebenen prozentual häufig vorkommenden Nierensarkom-Subtypen finden sich auch seltene Diagnosen, wie z. B. ein Fall eines primär renalen Osteosarkoms, innerhalb der Sarkom-Gruppe. Osteosarkome stellen hochmaligne Neoplasien dar, welche sich in < 4 % der Fälle extraskelettal präsentieren. Eine primäre Manifestation in der Niere ist extrem selten und wurde seit 1936 in 27 Fällen weltweit beschrieben (Huang et al. 2019). Zukünftige Fallstudien können dazu beitragen, diese ungewöhnliche Entität hinsichtlich ihres klinischen Verhaltens, der Diagnostik und der therapeutischen Optionen weiter zu charakterisieren.



In der Sarkom-Gruppe sind 3 Fälle (8,8 %) maligner fibröser Histiozytome (MFH) vertreten. Der Begriff des MFH soll im Folgenden kritisch diskutiert werden, da er heute nicht mehr gebräuchlich ist, stattdessen wurde Anfang des 21. Jahrhunderts der Terminus „undifferenziertes pleomorphes Sarkom“ (UPS) für diesen Sarkom-Subtyp eingeführt. Diese Revision basierte auf der seit über fünf Dekaden bestehenden Diskussion um den histologisch vielgestaltigen Subtyp, dessen mikroskopische Darstellung an das Vorhandensein von lokalen Gewebemakrophagen und Fibroblasten denken lässt. Im Verlauf der Begriffsentstehung des MFH seit 1963 wurde die Diagnose aufgrund des variablen histologischen Bildes in fünf verschiedene Typen unterteilt (storiform-pleomorph, myxoid, inflammatorisch, angiomatoid, Riesenzell-MFH). Dieser komplexen Einteilung folgend wurden um 1980 ein Großteil aller Sarkome als MFH klassifiziert, sodass der Begriff zunehmend eine Ausschlussdiagnose darstellte. Die rein deskriptive Terminologie des UPS scheint zutreffender, da sie den unklaren Ursprung des Sarkoms hervorhebt, allerdings deuten Genexpressionsanalysen mittlerweile auf mesenchymale Stammzellen als Tumorvorläufer hin (Matushansky et al. 2009). In den Dokumenten zu der histopathologischen Beurteilung der Sarkom-Fälle dieser Studie ist der Begriff „MFH“ aufgrund des langen Erhebungszeitraumes seit 1995 noch vorzufinden. Der Begriff wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen und ist in seinem historischen Kontext zu verstehen.

### 4.3 Bildmorphologische Beurteilung

Die beiden Studiengruppen dieser Arbeit wurden nach einem festgelegten Schema basierend auf 22 Bewertungsparametern (siehe 2.3) systematisch radiologisch evaluiert. In diesem Prozess wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Nierensarkomen und der Kontrollgruppe identifiziert. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Analyse mit den Beobachtungen der verfügbaren Literatur zu Nierensarkomen vergleichend in Beziehung gesetzt und diskutiert werden.

Nierensarkome zeigten sich in der vorliegenden Arbeit im maximalen Durchmesser statistisch signifikant größer (median 108 mm, IQA 83,5 – 163 mm) als die Kontrolltumoren (median 43 mm, IQA 30 – 62,2 mm;  $p < 0,01$ ). Zudem war die Größenausprägung innerhalb der Sarkom-Gruppe mit einer Bandbreite von 23 bis 326 mm im Durchmesser äußerst variabel (IQA 83,5 – 163 mm). Die Beobachtung von Lalwani et al (2011), dass primäre Nierensarkome einen durchschnittlichen Durchmesser von 5,5 bis 23 cm zum Diagnosezeitpunkt aufweisen, untermauern diese Ergebnisse. In einer Studie von Öztürk et al. (2015) wird die Entstehung von Sarkomen aus mesenchymalen Strukturen und das damit einhergehende Fehlen natürlicher Ausbreitungsbarrieren als Ursache für das ausgeprägte expansive Potenzial von Nierensarkomen aufgeführt. Zudem findet sich bei Leiomyosarkomen häufig die Symptomtrias aus palpabler Masse, Flankenschmerz und

Makrohämaturie als erste klinische Manifestation, diese Symptome sind Ausdruck mechanischer Beeinträchtigungen und treten allgemein erst bei einem weit fortgeschrittenen Tumorwachstum auf (ebd.). Da die bildgebende Diagnostik in der Regel in Folge des Auftretens klinischer Auffälligkeiten veranlasst wird, bestehen zu diesem Zeitpunkt oftmals bereits ausgedehnte Befunde der Niere.

Auffällig war die hohe Rate der rechtsseitig lokalisierten Nierensarkome (61,8 %) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (35,5 %,  $p < 0,01$ ). In der Literatur finden sich keine Angaben zu möglichen Ursachen dieses Ergebnisses, dennoch unterstützt die Beschreibung von Öztürk et al. (2015), dass sich renale Leiomyosarkome üblicherweise im Bereich der rechten Niere manifestieren, diese Beobachtung. Weitere Studien sind notwendig, um die lokalisationsbezogene Präferenz von Nierensarkomen besser zu untersuchen.

Bisher existieren keine Studien, welche den *RENAL Nephrometry Score* (Kutikov und Uzzo 2009) für die Beurteilung der Komplexität von Nierensarkomen herangezogen haben. In dieser Arbeit wurde festgestellt, dass die Nierensarkome im Median einen statistisch signifikant höheren *RENAL Score* aufwiesen als die Kontroll-Tumore (10 vs. 9 Punkte,  $p < 0,01$ ). Insgesamt konnten 79,4 % der Nierensarkome, dagegen nur 25,4 % der Tumore innerhalb der Kontrollgruppe als hoch komplex ( $> 10$  Punkte) bezeichnet werden ( $p < 0,01$ ). Mehrere Studien beschreiben die häufig vorkommende Affektion des Nierenbeckens und der renalen Gefäße durch Nierensarkome unterschiedlicher histologischer Subtypen, die Herausforderungen der chirurgischen Therapie ausgedehnter Tumore sowie die insgesamt hohen Rezidivraten (Katabathina et al. 2010; Lalwani et al. 2011; Karaosmanoğlu et al. 2015). Die Literatur stützt somit die hier beschriebenen Ergebnisse, dass es sich bei Nierensarkomen häufig um komplexe, chirurgisch anspruchsvolle Tumoren handelt, welche ein planvolles therapeutisches Management erfordern.

Die Nierensarkome der Studiengruppe imponieren im Vergleich zu den Tumoren der Kontrollgruppe als vorwiegend irregulär geformte (61,8 %) und schlecht abgrenzbare (67,6 %) Raumforderungen ( $p < 0,01$ ). Einige Übersichtsarbeiten legen demgegenüber nahe, dass ein Großteil der Nierensarkome, darunter insbesondere das Leiomyosarkom und das Liposarkom, radiologisch eine runde bis ovale, gut abgrenzbare Gestalt zeigen (Katabathina et al. 2010; Lalwani et al. 2011). Bei der gemeinsamen Betrachtung mehrerer Fallstudien fällt auf, dass Nierensarkome bezüglich ihrer Form und Begrenzung eine ausgeprägte Varianz aufweisen und vielgestaltig konfiguriert sein können (Darlington und Anitha 2019; Huang et al. 2019; Kazaz et al. 2020). Es ist anzunehmen, dass sowohl die große histologische Vielfalt der Nierensarkom-Subtypen als auch die jeweils unterschiedlichen Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt die Gestalt des Tumors in der Schnittbildgebung beeinflussen können.

Bezüglich der Tumorzusammensetzung konnte festgestellt werden, dass die Mehrheit der Nierensarkome dieser Studie (73,5 %) unterschiedlich ausgeprägte Nekroseareale aufwiesen, dabei zeigten 38,2 % der Sarkome sehr ausgedehnte Nekrosen mit einem Anteil von  $> 50$  % am Tumolvolumen. Hingegen waren die Raten innerhalb der Kontrollgruppe statistisch

signifikant geringer (44,1 % Tumornekrosen allgemein; 15,4 % extensive Nekroseareale,  $p < 0,01$ ). Diese Beobachtung kongruiert mit der Literatur, nach der nekrotische Areale bis hin zu zystischen Degenerationen sehr häufige Befunde bei primären Nierensarkomen sowie bei STS im Allgemeinen darstellen (Karaosmanoğlu et al. 2015; Gamboa et al. 2020). Zudem wurde das Vorhandensein von Tumornekrosen bei Nierensarkomen als negativer prognostischer Faktor identifiziert (Öztürk 2015). Zentrale Tumornekrosen finden sich häufig im Zusammenhang mit schnell wachsenden, aggressiven Malignomen als Ausdruck eines extensiven Zellerfalls durch ein Missverhältnis zwischen der Wachstumsrate und der Vaskularisation des Tumors (Ling et al. 2020). Nierensarkome zeigen, wie weiter oben beschrieben, die Tendenz zu einem expansiven Wachstum, sodass konsekutiv ein ischämischer Gewebeschaden eintreten kann.

Bisherige Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass Nierensarkome in vielen Fällen kalzifizierte und fettgewebig differenzierte Anteile aufweisen (Katabathina et al. 2010; Lalwani et al. 2011). Charakteristisch ist das ausgeprägte intratumorale Fettvorkommen bei Liposarkomen; zudem werden diverse Subtypen benannt, welche in der CT verkalkte Anteile zeigen können, darunter das Leiomyosarkom, PNET, MFH, Osteosarkom, Synovialsarkom und Chondrosarkom (Lalwani et al. 2011). Zusätzlich beschreibt die Literatur spezifische Kalkformationen, welche bei einigen Sarkom-Subtypen im Rahmen der Bildgebung detektierbar sind - radiographisch zeigt sich bei intra- sowie extraskelletalen Osteosarkomen beispielsweise regelmäßig das *sunburst pattern*, welches als Ausdruck eines raschen und aggressiven Tumorwachstums zu verstehen ist (Weingärtner et al. 1995). Chondrosarkome weisen häufig zentrale Kalkablagerungen auf, während sich bei dem Synovialsarkom in der Magnetresonanztomographie gelegentlich das *triple sign* präsentiert – das gleichzeitige Vorhandensein von hohen, mittleren und niedrigen Signalintensitäten in der T2-Gewichtung weist auf die komplexe Zusammensetzung des Sarkoms aus hämorrhagischen Anteilen, zystischer Flüssigkeit und Kalzifikationen hin (Zakhary et al. 2008). Konträr dazu konnten innerhalb der Sarkom-Gruppe dieser Arbeit nur selten Kalzifikationen (11,8 %) und Fettgewebsareale (8,8 %) nachgewiesen werden. In allen Fällen mit Kalkablagerungen traten diese in nur sehr geringem Umfang auf, während ein Fall eines renalen Liposarkoms fast gänzlich aus gut differenziertem, lobuliertem Fettgewebe aufgebaut war. Auch die Kontrollgruppe zeigte zu einem geringen Prozentsatz Kalzifikationen (7,4 %) und Fettgewebe (3,7 %). Zudem konnten in keinem Fall der betroffenen histologischen Sarkom-Subtypen die weiter oben beschriebenen charakteristischen radiologischen Zeichen identifiziert werden. Bei zukünftigen Fallstudien zu Nierensarkomen sollte daher auch ein besonderes Augenmerk auf die gewebliche Zusammensetzung der Tumore gelegt werden, um die allgemeinen Aussagen der verfügbaren Übersichtsarbeiten mit weiteren konkreten Beispielen in Beziehung zu setzen.

Die Tendenz von primären Nierensarkomen, als hochmaligne Raumforderungen benachbarte vaskuläre Strukturen zu invadieren, ist in der Literatur gut belegt (Reed et al. 1983; Köhle et al. 2015). Der Gefäßeinbruch in die IVC im Sinne eines Tumorzapfens wird

bei Nierensarkomen im Rahmen von Fallstudien und Übersichtsarbeiten regelmäßig beschrieben, ohne dass gegenwärtig genaue Häufigkeitsangaben existieren. Entsprechende Tumorthromben können mitunter bis an das rechte Atrium reichen und in seltenen Fällen eine Lungenarterienembolie verursachen, welche sowohl klinisch manifest als auch stumm verlaufen kann (Chinna et al. 2014). Bei den gut untersuchten NCC kommen Tumorzapfen der IVC als Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorstadiums in 4 – 10 % der Fälle vor (Lawindy et al. 2012). Im Rahmen der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik von Tumorzapfen existieren drei Staging-Systeme (Neves, Novick, Hinman), welche sich an der kranialen Ausbreitung des Thrombus orientieren (ebd.). Der Vergleich der Sarkom-Gruppe mit der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie lieferte die Beobachtung, dass Nierensarkome wesentlich häufiger direkt an die renalen Gefäße heranreichten (82,4 % vs. 53,7 %,  $p < 0,01$ ) und oft die Nierenvene invadierten (55,9 % vs. 16,2 %,  $p < 0,01$ ). Darüber hinaus bildeten fast ein Drittel der Nierensarkome einen Tumorzapfen innerhalb der IVC aus (29,4 %), in der Kontrollgruppe war dies bei 2,9 % der Fall ( $p < 0,01$ ). Die Prävalenz von IVC-Tumorzapfen innerhalb der Kontrollgruppe lag somit minimal unter den prozentualen Angaben in der Literatur. Dies kann mit dem Einschluss der benignen Diagnosen in die Kohorte, für welche das Auftreten von Tumorthromben nicht regelhaft beschrieben ist, begründet werden. Hervorzuheben ist die etwa zehnfach erhöhte Häufigkeit von IVC-Tumorzapfen bei primären Nierensarkomen gegenüber der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ). Es liegt nahe, dass Nierensarkome aufgrund ihrer bereits erläuterten expansiven und hochmalignen Natur tendenziell einen schnellen Progress zeigen, welcher mit einem höheren Risiko für die Invasion der Gefäßstrukturen assoziiert ist. Zusätzlich bedingt der mesenchymale Ursprung der Sarkome, dass einige Subtypen entweder direkt aus vaskulärem Gewebe entstehen (Leiomyosarkom, Angiosarkom) oder sich bevorzugt in der Nähe des Nierenhilus ansiedeln (Liposarkom aus hilärem Fettgewebe), was die kontinuierliche Gefäßinvasion bedeutend begünstigt (Lalwani et al. 2011). Veröffentlichungen zu primären Nierensarkomen betonen darüber hinaus das hohe metastatische Potenzial dieser Tumore (Lee et al. 2011), jedoch existieren bisher keine Untersuchungen zu Häufigkeiten der kontinuierlichen Invasion benachbarter Organe durch Nierensarkome. Im Rahmen der radiologischen Analyse der hier behandelten Studiengruppen wurden die Tumore hinsichtlich ihrer Abgrenzbarkeit von umgebenden Organstrukturen beurteilt. Es ergab sich ein beachtlicher Anteil von Nierensarkomen (38,2 %), welche in benachbarte Organe einwuchsen (Kontrollgruppe: 2,9 %,  $p < 0,01$ ). In einigen Fällen der Sarkom-Gruppe war zu beobachten, dass der Tumor die ipsilaterale Nebenniere als vergleichsweise kleines Organ vollständig einnahm, sodass das Organ radiologisch nicht mehr abgrenzbar war. Einen möglichen Erklärungsansatz für diese Beobachtungen stellt die Fähigkeit von Nierensarkomen dar, durch ihren mesenchymalen Ursprung bindegewebige Organgrenzen leichter zu überwinden als epitheliale Neoplasien (Öztürk 2015).

Zusätzlich zu der allgemeinen Gegenüberstellung von der Sarkom- und Kontrollgruppe wurden in einem nächsten Schritt die drei häufigsten Subtypen der Sarkom-Gruppe

miteinander verglichen. Hervorzuheben ist das statistisch signifikant häufigere Vorkommen von Fettgewebe bei Liposarkomen (75 %) im Vergleich zu Leiomyosarkomen und Ewing-Sarkomen (0 %,  $p = 0,02$ ). Intratumorales Fett wird im Rahmen von Fallstudien zu renalen Liposarkomen als wichtiger diagnostischer Hinweis beschrieben (Parizi et al. 2019). Anzumerken ist in dieser Hinsicht, dass gut differenziertes Fettgewebe sowohl bei Low-grade-Liposarkomen als auch bei benignen fettreichen AML vorkommt, sodass sich die radiologische Abgrenzung gelegentlich schwierig gestalten kann (Fuse et al. 2020). Dennoch lassen sich bei AML in der Bildgebung regelmäßig charakteristische Zeichen identifizieren, welche diese häufige Diagnose untermauern - darunter das *angular interface sign* als Ausdruck der Tendenz von benignen exophytischen Läsionen, spitzwinklig in das Nierenparenchym hineinzureichen, Neovaskularisationen als Kennzeichen eines atypischen Gefäßwachstums sowie eine hypodense Umrandung des Tumors in nativen CT-Sequenzen (Shaaban et al. 2016). Ferner invadierten die Liposarkome der Studiengruppe in keinem Fall die IVC, während 40 % der Ewing-Sarkome und 50 % der Leiomyosarkome eine Affektion der IVC zeigten. Studien zu renalen Liposarkomen beschreiben mehrheitlich gut begrenzte und aus differenziertem Fettgewebe bestehende Läsionen, bei welchen gelegentlich ein langes rezidivfreies Überleben beobachtet wird (Sasagawa et al. 1992). Es ist anzunehmen, dass diese Tumore selten die anliegenden Gefäße betreffen, sodass auch die Liposarkome der Studiengruppe tendenziell einem geringeren Tumorgrad entsprechen könnten. Bei der Interpretation ist jedoch zu beachten, dass das Ergebnis zu der Prävalenz von IVC-Tumorthromben keine statistische Signifikanz besitzt ( $p = 0,22$ ). Dies ist vermutlich durch die jeweils geringen Fallzahlen der einzelnen Sarkom-Subtypen und der daraus resultierenden niedrigen statistischen Power bedingt, welche sich aus der generellen Seltenheit primärer Nierensarkome ergeben.

#### 4.4 Diagnostische Leistung des RF-Algorithmus

In der vorliegenden Studie wurde das RF-Modell ausgewählt, um auf dieser Basis einen Klassifikator für die zuverlässige Identifikation von Nierensarkomen anhand radiologischer Daten zu entwickeln. Das RF-Modell gehört gegenwärtig zu den erfolgreichsten Methoden der Verarbeitung hochdimensionaler Daten (Biau und Scornet 2015). Seine Klassifikationsleistung ist mit der Genauigkeit weiterer etablierter Verfahren des maschinellen Lernens vergleichbar, darunter *support vector machine*, *neural network* und *kernel nearest neighbour* (Rahayu und Embong 2007). Die Vorteile der RF-Methode bestehen darüber hinaus in der breiten Eignung für Klassifikations- und Regressionsprobleme vieler Disziplinen, der Verwendbarkeit sowohl für kleine als auch für große Stichproben und der Befähigung des RF-Algorithmus, Datensätze mit einer Mischung aus kategorialen und stetigen Variablen zu verarbeiten (ebd.). Ferner wurde dieses Verfahren ausgewählt, da es neben der Fähigkeit, Vorhersagen über ein unbekanntes Ergebnis zu generieren, die

eingesetzten Variablen nach ihrer Relevanz für den Vorhersageprozess einstufen kann und daneben ein stabiles System auch in Bezug auf korrelierte Variablen darstellt (Boulesteix et al. 2012). Einen möglichen Nachteil im Rahmen der Arbeit mit RF-Algorithmen stellt die geringe Kontrolle über das System dar, welches sich im Sinne des überwachten Lernansatzes vorwiegend autonom trainiert und optimiert. Aufgrund der Randomisierungsschritte bezogen auf das *Bootstrapping* und auf die Auswahl der relevantesten Variablen an jedem Knotenpunkt mit dem Gini-Index ergibt sich eine hohe Komplexität und Dynamik im Entstehungsprozess des Algorithmus, sodass dieser schwierig theoretisch erfasst werden kann (Biau und Scornet 2015). Die relative Undurchsichtigkeit eines Systems wird im Allgemeinen mit der *Black-box*-Analogie (dt. schwarzer Kasten) beschrieben, da nur die eingegebenen Daten und das Ergebnis offenliegen, während der interpolierte Prozess eher im Verborgenen abläuft (Guidotti et al. 2019).

Bei der Konstruktion des RF-Algorithmus dieser Studie wurde der Fokus maßgeblich auf die diagnostische Leistung sowie auf die Anwendbarkeit des Systems im klinisch-radiologischen Kontext gerichtet. Sämtliche Bewertungsparameter, welche der Algorithmus für die Differenzierung von Nierentumoren benötigt, sind sowohl in CT- als auch in MRT-Datensätzen und unabhängig von den verwendeten Untersuchungsprotokollen gut zu erheben. An patientenbezogenen Daten sind lediglich das Alter und das Geschlecht für die Analyse erforderlich. Die Bewertungsparameter mit der höchsten Relevanz für die Identifikation von Nierensarkomen sind der maximale Tumordurchmesser, das Patientenalter und der *RENAL Score*; diese Parameter lassen sich auch bei geringer radiologischer Erfahrung präzise und objektiv erfassen. Die Fokussierung auf die Evaluation einiger bestimmter Merkmale von Nierentumoren ist zudem weniger zeitintensiv als andere Ansätze (wie z. B. die manuelle Segmentierung von Tumoren für deren Charakterisierung im Rahmen von *Radiomics*-Analysen). Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Nierensarkom-Gruppe und der Heterogenität der Bilddaten wurde zudem auf die Anwendung eines *Deep-learning*-Ansatzes verzichtet. Zusammengefasst ist der hier vorgestellte RF-Algorithmus unkompliziert anwendbar und wenig anfällig für mögliche Verzerrungen durch heterogene Datensätze und differierende Untersuchervoraussetzungen.

Der AUC-Wert einer ROC-Kurve beschreibt die kombinierte Wahrscheinlichkeit, dass der Klassifikator eine positive Stichprobe (zum Beispiel ein histologisch validiertes Nierensarkom) höher wertet als eine negative (Wu und Flach 2005). Mit einem medianen AUC-Wert von 93,8 % zeigt der im Rahmen dieser Studie entwickelte RF-Algorithmus eine hervorragende Leistungsfähigkeit, Nierensarkome von anderen Nierentumor-Diagnosen zu unterscheiden. Zusammen mit der praktikablen Anwendung hat der Algorithmus das Potenzial, Radiologen bei der Beurteilung suspekter oder ungewöhnlich konfigurierter Nierentumore zu unterstützen und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Nierensarkoms zu evaluieren.

#### 4.4.1 Ausblick

Im Rahmen der modernen Medizin mit ihren komplexen diagnostischen Prozessen und den daraus resultierenden hohen Datenmengen ergeben sich breite Anwendungsmöglichkeiten für KI-Algorithmen. Insbesondere der Früherkennung von Krankheiten kommt eine große Bedeutung bezüglich der individuellen Therapiegestaltung, der Prognose und der Kostenreduktion im Gesundheitswesen zu. Eine Metaanalyse von mehreren Studien, welche *Low-dose-CT-Bilder* des Thorax mittels KI-basierter Ansätze (*convolutional neural network, deep belief network, deep learning*) auf das Vorhandensein pulmonaler Rundherde untersuchten, kam zu dem Schluss, dass die diagnostische Leistung der KI-Algorithmen mit derjenigen erfahrener Radiologen vergleichbar ist oder diese sogar übertrifft (Espinoza und Dong 2020). Ähnlich wie Lungenkarzinome sind primäre Nierensarkome aggressive und sich rasch ausbreitende Tumore, welche eine frühzeitige Diagnosestellung erfordern. Die sehr gute Diskriminationsfähigkeit des RF-Algorithmus dieser Arbeit weist darauf hin, dass entsprechende Anwendungen assistierend zu der konventionellen Bildanalyse eingesetzt werden können, um die radiologische Detektion von Nierensarkomen zu verbessern. RF eignet sich dabei insbesondere für den klinischen Kontext, da das Modell in der Anwendung intuitiv verständlich sowie einfach und zeitsparend einzusetzen ist. Da sich Nierensarkome durch ihre Heterogenität und Seltenheit radiologisch mitunter ungewöhnlich präsentieren und entsprechend diagnostische Unsicherheiten bedingen, können spezialisierte RF-Algorithmen dazu beitragen, dass zusätzliche mit Risiken verbundene diagnostische Verfahren wie die Biopsie in geringerem Umfang zum Einsatz kommen. Ferner kann ein geeignetes Therapieregime mit dem Bestreben der vollständigen Tumorentfernung schneller und zielgerichteter umgesetzt werden.

#### 4.5 Limitationen der Studie

In dem folgenden Abschnitt sollen mögliche Grenzen des Studienentwurfes aufgezeigt und kritisch reflektiert werden. Zunächst ist darzustellen, dass die Sarkom-Studiengruppe bei einem Umfang von  $n = 34$  Patienten aus  $n = 13$  unterschiedlichen histologischen Subtypen zusammengesetzt ist, sodass die Subtypen einzeln betrachtet nur wenige Fälle umfassen. So können statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen aufgrund der geringen statistischen Power möglicherweise nicht suffizient erfasst werden. Es ist hervorzuheben, dass die Nierensarkom-Fälle dieser Studie unabhängig von ihrer Histologie zu einer Studiengruppe zusammengefasst wurden – in diesem Kontext sollte die ausgeprägte Heterogenität von Sarkomen in Bezug auf ihr Ursprungsgewebe, ihre Erscheinung und ihr klinisches Verhalten erwähnt werden, sodass es eine Herausforderung darstellen kann, diese vielgestaltigen Tumoren im Rahmen einer Arbeit als Ganzes zu charakterisieren. Die generelle Seltenheit primärer Nierensarkome bedingt geringe Fallzahlen in Studien und eine allgemein eingeschränkte Verfügbarkeit von dedizierter Literatur zu diesem Thema, sodass

der wissenschaftliche Informationsfluss und die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten limitiert ist. Die Seltenheit von Nierensarkomen bedingt ferner den langen Erhebungszeitraum (1995 – 2018) und das multizentrische Design dieser Studie im Sinne der Rekrutierung einer angemessenen Fallzahl. Daraus ergeben sich qualitativ und methodisch teilweise heterogene Bilddatensätze innerhalb der Sarkom-Gruppe, dies zeigt sich unter anderem in dem geringen Anteil von Patienten, welche eine CT-Untersuchung mit drei Kontrastmittelphasen erhielten (24,2 %) und bei den sechs Patienten, für die ausschließlich MRT-Bilder verfügbar waren. Die meisten der Bewertungsparameter (darunter auch jene, welche durch den RF-Algorithmus als hoch relevant für die Detektion von Nierensarkomen identifiziert wurden) können auch auf der Grundlage einer heterogenen Datenbasis zuverlässig erhoben werden, dennoch existieren einige Parameter, für deren Beurteilung ein triphasisches CT-Untersuchungsprotokoll vorteilig ist und deren Vergleichbarkeit aus diesem Grund eingeschränkt sein könnte (darunter die Faktoren „perinephrische Hämorrhagie“ und „Nekrose“).

Es soll beachtet werden, dass der RF-Algorithmus aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit entsprechender Fälle nicht mittels einer unabhängigen Sarkom-Kohorte überprüft werden konnte, sodass die Möglichkeit einer statistischen Überanpassung an die Sarkom-Gruppe dieser Studie besteht. Aus diesem Grund erfolgte die Testung des Algorithmus anhand der *out of bag samples* im Rahmen einer zwei Mal durchgeführten 5-fachen externen Kreuzvalidierung, um die Wahrscheinlichkeit einer statistischen Überanpassung zu verringern.

Da sich die zentralen Limitationen dieser Studie aus der Rarität von Nierensarkomen ergeben, sind zukünftige Fallstudien und darauf basierende Metaanalysen zu dieser Entität essenziell für den fortgesetzten Erkenntnisgewinn in Bezug auf die klinisch-radiologische Präsentation von primären Nierensarkomen.



## 5 Zusammenfassung

Primäre Nierensarkome sind seltene, vielfältige Tumore mesenchymalen Ursprungs mit einem aggressiven Wachstumsverhalten und einer insgesamt schlechten Prognose. Eine zentrale Stellung in dem diagnostischen Prozess von renalen Raumforderungen nehmen die modernen Bildgebungsverfahren ein, welche konkrete Hinweise auf die histologische Natur des Tumors liefern können. Aufgrund der Seltenheit primärer Nierensarkome existieren gegenwärtig (insbesondere im Vergleich zu häufigeren Nierentumor-Subtypen) nur wenige Erkenntnisse zu der radiologischen Präsentation dieser Tumore. In der vorliegenden Arbeit erfolgte daher die systematische Charakterisierung von radiologischen Bilddaten primärer Nierensarkome im Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurde ein *Machine-Learning*-Algorithmus für die Identifikation primärer Nierensarkome anhand der Bildgebung entwickelt.

Diese multizentrische Studie umfasste den retrospektiven Vergleich der Bilddaten von 34 Nierensarkom-Patienten mit 136 Nierentumor-Patienten, bei welchen keine Sarkom-Histologie vorlag. Die Analysen der CT- sowie MRT-Bilddaten erfolgten mit dem Open-Source-Programm *3D-Slicer* ([slicer.org](http://slicer.org)) anhand von 20 Bewertungsparametern (darunter der *RENAL Nephrometry Score*). Unter Anwendung des *caret*-Pakets von R wurde auf der Basis derselben Bewertungsparameter ein *Random-Forest*-Klassifikator generiert, welcher das Vorliegen eines primären Nierensarkoms anzeigen sollte. Die Erfolgsrate des Klassifikators wurde mit *out of bag samples* und der Erstellung einer Grenzwertoptimierungskurve ermittelt.

Die Nierensarkom-Gruppe wies im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein statistisch signifikant jüngeres Alter zum Diagnosezeitpunkt auf (median 55 Jahre (IQA 45,5 – 66,8 Jahre) vs. median 67 Jahre (IQA 56,8 – 74 Jahre),  $p < 0,01$ ). Ferner zeigten die Nierensarkome dieser Studie einen größeren maximalen Durchmesser als die Kontrollgruppe (median 108 mm (IQA 83,5 – 163 mm) vs. median 43 mm (IQA 30 – 62,2 mm),  $p < 0,01$ ) und waren häufiger auf der rechten Seite lokalisiert (61,8 % vs. 35,5 %,  $p < 0,01$ ); darüber hinaus wiesen sie öfter ausgedehnte Nekroseareale auf (38,2 % vs. 15,4 %,  $p < 0,01$ ). Verglichen mit der Kontrollgruppe erreichten die Nierensarkome einen statistisch signifikant höheren *RENAL Nephrometry Score* (10 Punkte vs. 9 Punkte,  $p < 0,01$ ) und eine dementsprechend häufiger als „hoch“ eingestufte Komplexität (79,4 % vs. 25,7 %,  $p < 0,01$ ). Die Nierensarkome der Studiengruppe invadierten zudem häufiger als die Kontrollgruppe vaskuläre Strukturen wie die Nierenvene (55,9 % vs. 16,2 %,  $p < 0,01$ ) und die untere Hohlvene (29,4 % vs. 2,9 %,  $p < 0,01$ ) sowie benachbarte Organe (38,2 % vs. 2,9 %,  $p < 0,01$ ). Der finale *Random-Forest*-Klassifikator erreichte eine Sensitivität von 90,4 %, eine Spezifität von 76,5 % sowie einen positiv prädiktiven Wert von 93,9 %. Der mediane *Area-under-the-curve*-Wert betrug 93,8 %.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bekräftigen die Aussagen der vorhandenen Literatur, nach der es sich bei primären Nierensarkomen insgesamt um ausgedehnte, lokal invasive Tumore handelt, welche sich bevorzugt in einem jüngeren Alter manifestieren. Da bisher nur

wenige Bildgebungsstudien zu Nierensarkomen existieren, soll diese Arbeit einen Beitrag zu der radiologischen Charakterisierung der Entität leisten. Der darüber hinaus entwickelte *Random-Forest*-Klassifikator zeigte eine sehr gute diagnostische Leistung bezüglich der Identifikation von Nierensarkomen anhand der Bildgebung und unterstreicht die zunehmende Relevanz KI-basierter Ansätze in der klinischen Umgebung. Da sich die Limitationen dieser Arbeit vorrangig aus der Seltenheit und Diversität primärer Nierensarkome ergeben, sind in Zukunft weitere Studien notwendig, um diese komplexe Entität im klinisch-radiologischen Kontext wissenschaftlich weitergehend zu erfassen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Ahrens M, Scheich S, Hartmann A, Bergmann L, Society I-NIWGKC of the GC (2019): Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Pathology and Treatment Options. *Oncol Res Treat* 42, 128–135
- Akın IB, Altay C, Güler E, Çamlıdağ İ, Harman M, Danacı M, Tuna B, Yörükoğlu K, Seçil M (2019): Discrimination of oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma using MRI. *Diagn Interv Radiol* 25, 5–13
- Alasmari F, Albadawe H, Alkhateeb S, Alsufiani F, Ghandurah S (2017): Primary Ewing's sarcoma of the kidney: A case report. *Int J Surg Case Rep* 41, 65–67
- Allen BC, Tirman P, Jennings Clingan M, Manny J, Del Gaizo AJ, Leyendecker JR (2014): Characterizing solid renal neoplasms with MRI in adults. *Abdom Imaging* 39, 358–387
- Almeida MFA, Patnana M, Korivi BR, Kalhor N, Marcal L (2014): Ewing Sarcoma of the Kidney: A Rare Entity. *Case Rep Radiol* 2014
- Baharzadeh F, Sadeghi M, Ramezani M (2019): Chromophobe renal cell carcinoma or oncocytoma: a manner of challenge in frozen section diagnosis. *Biomedicine (Taipei)* 9, 6
- Benatiya MA, Rais G, Tahri M, Barki A, El Sayegh H, Iken A, Nouini Y, Lachkar A, Benslimane L, Errihani H et al. (2012): Renal oncocytoma: experience of Clinical Urology A, Urology Department, CHU Ibn Sina, Rabat, Morocco and literature review. *Pan Afr Med J* 12, 84
- Ben-Skowronek I, Kozaczuk S (2015): Von Hippel-Lindau Syndrome. *Horm Res Paediatr* 84, 145–152
- Bhatnagar A, Rowe SP, Gorin MA, Pomper MG, Fishman EK, Allaf ME (2016): Computed Tomography Appearance of Renal Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors. *J Comput Assist Tomogr* 40, 513–516
- Biau G, Scornet E (2015): A Random Forest Guided Tour. *Test* 25, 197–227
- Blum KA, Gupta S, Tickoo SK, Chan TA, Russo P, Motzer RJ, Karam JA, Hakimi AA (2020): Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management. *Nat Rev Urol* 17, 659–678
- Boulesteix AL, Janitza S, Kruppa J, König IR (2012): Overview of random forest methodology and practical guidance with emphasis on computational biology and bioinformatics: Random forests in bioinformatics. *WIREs Data Mining Knowl Discov* 2, 493–507
- Breiman L (2001): Random Forests. *Machine Learning* 45, 5–32
- Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S (2014): Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 260, 416–422
- Çalışkan S, Gümrükçü G, Özsoy E, Topaktas R, Öztürk Mİ, Çalışkan S, Gümrükçü G, Özsoy E, Topaktas R, Öztürk Mİ (2019): Renal angiomyolipoma. *Rev Assoc Med Bras* 65, 977–981

- Casuscelli J, Becerra MF, Seier K, Manley BJ, Benfante N, Redzematovic A, Stief CG, Hsieh JJ, Tickoo SK, Reuter VE, et al. (2019): Chromophobe renal cell carcinoma: results from a large single-institutional series. *Clin Genitourin Cancer* 17, 373-379
- Chan HP, Lo SCB, Sahiner B, Lam KL, Helvie MA (1995): Computer-aided detection of mammographic microcalcifications: Pattern recognition with an artificial neural network. *Med Phys* 22, 1555-1567
- Chevarie-Davis M, Riazalhosseini Y, Arseneault M, Arikian A, Kassouf W, Tanguay S, Latour M, Brimo F (2014): The morphologic and immunohistochemical spectrum of papillary renal cell carcinoma: study including 132 cases with pure type 1 and type 2 morphology as well as tumors with overlapping features. *Am J Surg Pathol* 38, 887-894
- Chinna S, Das CJ, Sharma S, Singh P, Seth A, Purkait S, Mathur SR (2014): Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the kidney presenting with pulmonary tumor embolism: A case report. *World J Radiol* 6, 846-849
- Chittiboina P, Lonser RR (2015): Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol* 132, 139-156
- Cornelis F, Tricaud E, Lasserre AS, Petitpierre F, Bernhard JC, Le Bras Y, Yacoub M, Bouzgarrou M, Ravaud A, Grenier N (2015): Multiparametric magnetic resonance imaging for the differentiation of low and high grade clear cell renal carcinoma. *Eur Radiol* 25, 24-31
- Couvidat C, Eiss D, Verkarre V, Merran S, Corréas JM, Méjean A, Hélénon O (2014): Renal papillary carcinoma: CT and MRI features. *Diagn Interv Radiol* 25, 1055-1063
- Currie GM (2019): Pharmacology, Part 5: CT and MRI Contrast Media. *J Nucl Med Technol* 47, 189-202
- Dare AJ, Gupta AA, Thippavong S, Miettinen M, Gladdy RA (2020): Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv* 2, i124-i133
- Darlington D, Anitha FS (2019): Atypical Presentation of Renal Leiomyosarcoma: A Case Report. *Cureus* 11, e5433
- Debien V, Thouvenin J, Lindner V, Barthélémy P, Lang H, Flippot R, Malouf GG (2019): Sarcomatoid Dedifferentiation in Renal Cell Carcinoma: From Novel Molecular Insights to New Clinical Opportunities. *Cancers (Basel)* 12, 99
- Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, Bryant SC, Zincke H (1999): Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol* 162, 40-42
- Delahunt B, Eble JN (1997): Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 10, 537-544
- El Naqa I, Murphy MJ: What Is Machine Learning? In: El Naqa I, Li R, Murphy MJ (Hrsg.): *Machine Learning in Radiation Oncology: Theory and Applications*. Springer International Publishing, Cham 2015, 3-11
- Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL (2017): Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics* 37, 505-515

- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, Horwich A (2019): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30, 706–720
- Espinoza JL, Dong LT (2020): Artificial Intelligence Tools for Refining Lung Cancer Screening. *J Clin Med* 9, 3860
- Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, Kratzer W, Akinli AS, Haenle MM, Graeter T (2014): Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging* 39, 1009–1013
- Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, Perry KT, Nadler RB (2016): Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol* 195, 834–846
- Forman HP, Middleton WD, Melson GL, McClennan BL (1993): Hyperechoic renal cell carcinomas: increase in detection at US. *Radiology* 188, 431–434
- Fuse H, Ito M, Takemura K, Ikuta S, Motoi T, Okuma T, Kataoka M, Koga F (2020): Renal Angiomyolipoma Mimicking a Well-Differentiated Retroperitoneal Liposarcoma. *Case Rep Urol*
- Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K (2020): Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* 70, 200–229
- Gerharz CD, Moll R, Störkel S, Ramp U, Hildebrandt B, Molsberger G, Koldovsky P, Gabbert HE (1995): Establishment and characterization of two divergent cell lines derived from a human chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 146, 953–962
- Giunchi F, Fiorentino M, Vagnoni V, Capizzi E, Bertolo R, Porpiglia F, Vatrano S, Tamperi S, Schiavina R, Papotti M et al. (2016): Renal oncocytosis: a clinicopathological and cytogenetic study of 42 tumours occurring in 11 patients. *Pathology* 48, 41–46
- Goiney RC, Goldenberg L, Cooperberg PL, Charboneau JW, Rosenfield AT, Russin LD, McCarthy S, Zeman RK, Gordon PB, Rowley BA (1984): Renal oncocytoma: sonographic analysis of 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 143, 1001–1004
- Gray RE, Harris GT (2019): Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 99, 179–184
- Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, Sorensen PH, Delattre O, Dirksen U (2018): Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 4, 1–22
- Guidotti R, Monreale A, Ruggieri S, Turini F, Giannotti F, Pedreschi D (2019): A Survey of Methods for Explaining Black Box Models. *ACM Comput Surv* 51, 1–42
- Gul A, Rini BI (2019): Adjuvant therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 125, 2935–2944
- Hatano T, Egawa S (2020): Renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex: How it differs from sporadic angiomyolipoma in both management and care. *Asian J Surg* 43, 967–972

- He T, Qian X, Zhai R, Yang Z (2015): Computed Tomography Number Measurement Consistency Under Different Beam Hardening Conditions: Comparison Between Dual-Energy Spectral Computed Tomography and Conventional Computed Tomography Imaging in Phantom Experiment. *J Comput Assist Tomogr* 39, 981–985
- Heidenreich A, Ravery V (2004): Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 22, 307–315
- Hötker AM, Mazaheri Y, Wibmer A, Zheng J, Moskowicz CS, Tickoo SK, Russo P, Hricak H, Akin O (2016): Use of DWI in the Differentiation of Renal Cortical Tumors. *AJR Am J Roentgenol* 206, 100–105
- Hötker AM, Karlo CA, Di Paolo PL, Zheng J, Moskowicz CS, Russo P, Hricak H, Akin O (2020): Renal cell carcinoma: Associations between tumor imaging features and epidemiological risk factors. *Eur J Radiol* 129, 109096
- Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, Heng DY, Larkin J, Ficarra V (2017): Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17009
- Huang C, Zhu X, Xiong W, Zhao X, Xu R (2019): A case report of primary osteosarcoma originating from kidney. *Medicine (Baltimore)* 98, 14234
- Huang IH, Wu YY, Huang TC, Chang WK, Chen JH (2016): Statistics and outlook of primary hepatic angiosarcoma based on clinical stage. *Oncol Lett* 11, 3218–3222
- Huang Y, Liu D, Luo J, Chen W (2018): Primary renal synovial sarcoma: A case report and literature review. *J Cancer Res Ther* 14, 267–269
- Jensen DK, Villumsen A, Skytte AB, Madsen MG, Sommerlund M, Bendstrup E (2017): Birt–Hogg–Dubé syndrome: a case report and a review of the literature. *Eur Clin Respir J* 4, 1292378
- Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M (2014): Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 39, 588–604
- Johnson SR (2006): Lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J* 27, 1056–1065
- Jonasch E, Gao J, Rathmell WK (2014): Renal cell carcinoma. *Br Med J* 349, 4797
- Juhász-Bösz I, Gabriel L, Bohle RM, Horn LC, Solomayer EF, Breitbach GP (2018): Uterine Leiomyosarcoma. *ORT* 41, 680–686
- Karaosmanoğlu AD, Onur MR, Shirkhoda A, Ozmen M, Hahn PF (2015): Unusual Malignant Solid Neoplasms of the Kidney: Cross-Sectional Imaging Findings. *Korean J Radiol* 16, 853–859
- Katabathina VS, Vikram R, Nagar AM, Tamboli P, Menias CO, Prasad SR (2010): Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 30, 1525–1540
- Kay FU, Pedrosa I (2018): Imaging of Solid Renal Masses. *Urol Clin North Am* 45, 311–330

- Kazaz IO, Ersoz S, Colak F, Teoman AS, Kazaz SN, Karaguzel E, Kutlu O (2020): Primary renal angiosarcoma: A case report and a short review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 63, 44
- Kele PG, van der Jagt EJ (2010): Diffusion weighted imaging in the liver. *World J Gastroenterol* 16, 1567–1576
- Kim MS, Kim B, Park CS, Song SY, Lee EJ, Park NH, Kim HS, Kim SH, Cho KS (2006): Radiologic findings of peripheral primitive neuroectodermal tumor arising in the retroperitoneum. *AJR Am J Roentgenol* 186, 1125–1132
- Köhle O, Abt D, Rothermundt C, Öhlschlegel C, Brugnolaro C, Schmid HP (2015): Soft tissue sarcomas of the kidney. *Rare Tumors* 7, 5635
- Kuhn M (2008): Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Softw* 28, 1–26
- Kutikov A, Uzzo RG (2009): The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 182, 844–853
- Kuusk T, Biancari F, Lane B, Tobert C, Campbell S, Rimon U, D’Andrea V, Mehik A, Vaarala MH (2015): Treatment of renal angiomyolipoma: pooled analysis of individual patient data. *BMC Urol* 15, 123
- Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Katabathina V, Shanbhogue A, Restrepo C (2011): Pediatric and adult primary sarcomas of the kidney: a cross-sectional imaging review. *Acta Radiol* 52, 448–457
- Lamouille S, Xu J, Derynck R (2014): Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 178–196
- Lawindy SM, Kurian T, Kim T, Mangar D, Armstrong PA, Alsina AE, Sheffield C, Sexton WJ, Spiess PE (2012): Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumour thrombus. *BJU Int* 110, 926–939
- Lee ATJ, Thway K, Huang PH, Jones RL (2018): Clinical and Molecular Spectrum of Liposarcoma. *J Clin Oncol* 36, 151–159
- Lee G, Lee SY, Seo S, Jeon S, Lee H, Choi H, Jeong BC (2011): Prognostic Factors and Clinical Outcomes of Urological Soft Tissue Sarcomas. *Korean J Urol* 52, 669–673
- Liang X, Liu Y, Ran P, Tang M, Xu C, Zhu Y (2018): Sarcomatoid renal cell carcinoma: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 19, 84
- Lienert AR, Nicol D (2012): Renal angiomyolipoma. *BJU Int* 110, 25–27
- Lim RS, Flood TA, McInnes MDF, Lavalley LT, Schieda N (2018): Renal angiomyolipoma without visible fat: Can we make the diagnosis using CT and MRI? *Eur Radiol* 28, 542–553
- Ling Y, Chen J, Wen S, Huang C, Li P, Lu L, Mei J, Li S, Wei W, Cai M, Guo R (2020): Tumor necrosis as a poor prognostic predictor on postoperative survival of patients with solitary small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 20, 607

- Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles R, Hora M, Kuczyk M, Lam T, Marconi L, Merseburger A, et al. (2020): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2020.
- Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, DeJulio TJ, Chatterjee A, Casalino DD, Horowitz JM, Oberlin DT, Yang GY, Nikolaidis P, Miller FH (2017): Differentiation of Solid Renal Tumors with Multiparametric MR Imaging. *Radiographics* 37, 2026–2042
- MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, et al. (2012): Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol* 61, 972–993
- Makhov P, Joshi S, Ghatalia P, Kutikov A, Uzzo RG, Kolenko VM (2018): Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther* 17, 1355–1364
- Marko J, Wolfman DJ (2018): Retroperitoneal Leiomyosarcoma From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics* 38, 1403–1420
- Matushansky I, Charytonowicz E, Mills J, Siddiqi S, Hricik T, Cordon-Cardo C (2009): MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century. *Expert Rev Anticancer Ther* 9, 1135–1144
- Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, Middleton LA, Aittomäki K, Tomlinson I, Richard S, Linehan WM (2014): Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 13, 637–644
- Messiou C, Moskovic E, Vanel D, Morosi C, Benchimol R, Strauss D, Miah A, Douis H, van Houdt W, Bonvalot S (2017): Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol* 43, 1191–1198
- Mitsuzaki K, Yamashita Y, Ogata I, Nishiharu T, Urata J, Takahashi M (1996): Multiple-phase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrhosis: contrast-injection protocol and optimal timing. *AJR Am J Roentgenol* 167, 753–757
- Moazzam M, Ather MH, Hussainy AS (2002): Leiomyosarcoma presenting as a spontaneously ruptured renal tumor-case report. *BMC Urol* 2, 13
- Moch H, Ohashi R (2021): Chromophobe renal cell carcinoma: current and controversial issues. *Pathology* 53, 101–108
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (2016): The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs - Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70, 93–105
- Neves JB, Withington J, Fowler S, Patki P, Barod R, Mumtaz F, O'Brien T, Aitchison M, Bex A, Tran MGB (2018): Contemporary surgical management of renal oncocytoma: a nation's outcome. *BJU Int* 121, 893–899
- Nicolau C, Antunes N, Paño B, Sebastia C (2021): Imaging Characterization of Renal Masses. *Medicina (Kaunas)* 57, 51



- O'Connor SD, Pickhardt PJ, Kim DH, Oliva MR, Silverman SG (2011): Incidental Finding of Renal Masses at Unenhanced CT: Prevalence and Analysis of Features for Guiding Management. *AJR Am J Roentgenol* 197, 139–145
- Oliva MR, Glickman JN, Zou KH, Teo SY, Mortelé KJ, Rocha MS, Silverman SG (2009): Renal cell carcinoma: t1 and t2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 192, 1524–1530
- Öztürk H (2015): Prognostic features of renal sarcomas (Review). *Oncol Lett* 9, 1034–1038
- Padala SA, Barsouk Adam, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A (2020): Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol* 11, 79–87
- Parizi MK, Ohadian Moghadam S, Momeni SA (2019): Primary upper pole liposarcoma of the kidney with invasion to inferior vena cava: A case report. *Urol Case Rep* 27, 101002
- Patel J, Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Ellis JH, Platt JF (2014): In Vivo Predictors of Renal Cyst Pseudoenhancement at 120 kVp. *AJR Am J Roentgenol* 202, 336–342
- Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, Rofsky NM (2008): MR Imaging of Renal Masses: Correlation with Findings at Surgery and Pathologic Analysis. *Radiographics* 28, 985–1003
- Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, Reuter VE (1997): Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 21, 871–883
- Petejova N, Martinek A (2016): Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 160, 183–194
- Ponulak F, Kasiński A (2010): Supervised Learning in Spiking Neural Networks with ReSuMe: Sequence Learning, Classification, and Spike Shifting. *Neural Comput* 22, 467–510
- Pooley RA (2005): Fundamental Physics of MR Imaging. *Radiographics* 25, 1087–1099
- Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, de Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC (2018): Tuberos scleros complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol* 93, 323–331
- Prasad SR, Surabhi VR, Menias CO, Raut AA, Chintapalli KN (2008): Benign Renal Neoplasms in Adults: Cross-Sectional Imaging Findings. *AJR Am J Roentgenol* 190, 158–164
- Rahayu SP, Embong A (2007): Overview of Random Forest : Effective Ensemble Method in Modern Data Mining. *Comput Sci*
- Ramesh A, Kambhampati C, Monson J, Drew P (2004): Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl* 86, 334–338
- Reed HM, Poppiti R, Sivina M (1983): Malignant mesenchymoma of kidney and inferior vena cava. *Urology* 22, 297–299
- Rini BI, Campbell SC, Escudier B (2009): Renal cell carcinoma. *Lancet* 373, 1119–1132

- Sasagawa I, Suzuki K, Ishizaki M, Takahashi H, Taguma Y, Nakamura K, Suzuki K (1992): Liposarcoma of the Renal Capsule. *UIN* 48, 223–225
- Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG (2011): Hounsfield Units for Assessing Bone Mineral Density and Strength: A Tool for Osteoporosis Management. *J Bone Jt Surg* 93, 1057–1063
- Shaaban AM, Rezvani M, Tubay M, Elsayes KM, Woodward PJ, Menias CO (2016): Fat-containing Retroperitoneal Lesions: Imaging Characteristics, Localization, and Differential Diagnosis. *Radiographics* 36, 710–734
- Shirkhoda A, Lewis E (1987): Renal sarcoma and sarcomatoid renal cell carcinoma: CT and angiographic features. *Radiology* 162, 353–357
- Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, McClennan BL (1996): Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology* 198, 789–793
- Sotošek S, Markić D, Španjol J, Krpina K, Knežević S, Maričić A (2015): Bilateral Wunderlich Syndrome Caused by Spontaneous Rupture of Renal Angiomyolipomas. *Case Rep Urol* 2015, 316956
- Stamm A, Conti N, Olgac S, Flores JP, Wagner MJ, Kozlowski P (2019): Intraperitoneal Rupture of a Synovial Sarcoma of the Kidney. *Rev Urol* 21, 136–140
- Sullivan S (2016): Paraneoplastic Cough and Renal Cell Carcinoma. *Can Respir J* 2016, 5938536
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021): Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209–249
- Tanaka H, Yoshida S, Fujii Y, Ishii C, Tanaka H, Koga F, Saito K, Masuda H, Kawakami S, Kihara K (2011): Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of angiomyolipoma with minimal fat from clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol* 18, 727–730
- Tappouni R, Kissane J, Sarwani N, Lehman EB (2012): Pseudoenhancement of Renal Cysts: Influence of Lesion Size, Lesion Location, Slice Thickness, and Number of MDCT Detectors. *AJR Am J Roentgenol* 198, 133–137
- Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, Tickoo SK, Kundu S, Katz D, Nogueira L, Reuter VE, Russo P (2009): Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol* 181, 2033–2036
- Tuma J, Moch H, Stuckmann G, Gysel W, Serra AL (2018): Two in One: Epithelioid angiomyolipoma within a classic kidney angiomyolipoma - a case report. *BMC Nephrol* 19, 123
- Uhlig J, Leha A, Delonge LM, Haack AM, Shuch B, Kim HS, Bremmer F, Trojan L, Lotz J, Uhlig A (2020): Radiomic Features and Machine Learning for the Discrimination of Renal Tumor Histological Subtypes: A Pragmatic Study Using Clinical-Routine Computed Tomography. *Cancers (Basel)* 12, 3010

- Vaggers S, Rice P, Somani BK, Veeratterapillay R, Rai BP (2021): Evidence-based protocol-led management of renal angiomyolipoma: A review of literature. *Turk J Urol* 47, 9–18
- van Oostenbrugge TJ, Fütterer JJ, Mulders PFA (2018): Diagnostic Imaging for Solid Renal Tumors: A Pictorial Review. *Kidney Cancer* 2, 79–93
- Venkatesh K, Lamba Saini M, Niveditha SR, Krishnagiri C, Babu S (2010): Primary Leiomyosarcoma of the Kidney. *Patholog Res Int* 2010, 652398
- Verma SK, Mitchell DG, Yang R, Roth CG, O’Kane P, Verma M, Parker L (2010): Exophytic Renal Masses: Angular Interface with Renal Parenchyma for Distinguishing Benign from Malignant Lesions at MR Imaging. *Radiology* 255, 501–507
- Wei S, Al-Saleem T (2017): The Pathology and Molecular Genetics of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Mini-Review. *J Kidney Cancer VHL* 4, 19–23
- Weingärtner K, Gerharz EW, Neumann K, Pflüger KH, Grüber M, Riedmiller H (1995): Primary osteosarcoma of the kidney. Case report and review of literature. *Eur Urol* 28, 81–84
- Williams GM, Lynch DT: Renal Oncocytoma. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021
- Wobker SE, Williamson SR (2017): Modern Pathologic Diagnosis of Renal Oncocytoma. *J Kidney Cancer VHL* 4, 1–12
- Woo S, Cho JY (2015): Imaging Findings of Common Benign Renal Tumors in the Era of Small Renal Masses: Differential Diagnosis from Small Renal Cell Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *Korean J Radiol* 16, 99–113
- Wu S, Flach P (2005): A scored AUC Metric for Classifier Evaluation and Selection im Rahmen des zweiten Workshops der ROC Analyse in ML, Bonn, 07.08.-11.08.2005
- Zakhary MM, Elsayes KM, Platt JF, Francis IR (2008): Magnetic resonance imaging features of renal synovial sarcoma: a case report. *Cancer Imaging* 8, 45–47
- Zhang B, An C, Zhang Y, Tian J, Wang Z, Wang J (2020): Primary renal synovial sarcoma. *Medicine (Baltimore)* 99, e22706
- Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, Eisenberg H, Hricak H (2007): Solid Renal Cortical Tumors: Differentiation with CT. *Radiology* 244, 494–504
- Zhao M, Zhao L, Yang H, Duan Y, Li G (2021): Apparent diffusion coefficient for the prediction of tumor response to neoadjuvant chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 16, 17