

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

*Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
in der Diagnostik solider Raumforderungen der Niere*

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

vorgelegt von

Theresa Graf

aus

Salzburg

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Rübenthaler

Mitberichterstatter: PD Dr. Matthias Trottmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Katharina Müller-Peltzer

Dekan: Prof Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Zusammenfassung	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	10
1.1 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (von englisch: „contrast enhanced ultrasound (CEUS)“)	10
1.1.1 Grundlagen der Sonographie	10
1.1.2 Kontrastmittel der Ultraschallbildgebung	14
1.1.3 Bildgebungstechniken des CEUS.....	16
1.1.4 Kontrastmittelverlauf.....	17
1.1.5 Klinische Einsatzgebiete des CEUS	18
1.1.5.1 CEUS- Bosniak-Klassifikation.....	19
1.2 Nierenzellkarzinom (RCC).....	21
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	22
1.2.2 Klassifikation.....	24
1.2.2.1 Histologische Klassifikation.....	24
1.2.2.2 TNM-Klassifikation.....	25
1.2.3 UICC-Stadien	26
1.2.4 Klinik	26
1.2.5 Diagnostik.....	27
1.2.5.1 Labor.....	27
1.2.5.2 Bildgebende Verfahren.....	28
1.2.5.3 Biopsie und Histopathologie	29
1.2.6 Therapie	32
1.2.7 Prognose	35
2. Fragestellung und Zielsetzung.....	36
3. Patientenkollektiv und Methoden.....	37
3.1 Studiendesign.....	37
3.2 Patientenkollektiv	37
3.3 Material und Methoden	38

3.3.1 Vorbereitungen	38
3.3.2 Kontrastmittel	39
3.3.3 Ultraschallsystem.....	41
3.3.4 Durchführung der KM-Sonographie	41
3.3.5 Kontrastmittelverlauf in der Niere.....	42
4. Ergebnisse.....	44
4.1 Lokalisation der renalen Läsionen.....	44
4.2 Kontrastmittelverhalten	44
4.3 Ermittelte Sensitivität des CEUS.....	48
5. Diskussion	49
6. Schlussfolgerung	54
Literaturverzeichnis	55
Danksagung	59
Affidavit.....	60
Publikationsliste:	61

Zusammenfassung

Weltweit stellt das Nierenzellkarzinom (RCC) das zehnthäufigste Karzinom bei Frauen und das sechsthäufigste Karzinom bei Männern dar. Es umfasst somit 3% bzw. 5% aller gestellten Tumordiagnosen. (1)

Grundsätzlich können Nierentumore in benigne sowie primär oder sekundär maligne Tumore eingeteilt werden. Der weitaus häufigste primär maligne Tumor der Niere ist mit ca. 90% das RCC, histopathologisch werden hierbei vor allem das klarzellige (ccRCC, 80%), das papilläre (pRCC oder ehemalige chromophile RCC (10%) sowie das chromophobe RCC (chRCC, 5%) unterschieden. (2) (3)

Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) ist eine der vielversprechendsten klinischen Anwendungen im Bereich der Ultraschallbildgebung. Aufgrund fehlender Strahlenbelastung, fehlender nephrotoxischer Wirkungen des verwendeten Kontrastmittels sowie geringerer Kosten im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren ist der CEUS eine wichtige Säule der Nierenbildgebung geworden.

(4)

Mithilfe des CEUS lässt sich das charakteristische Perfusionsverhalten der einzelnen Subtypen des RCC darstellen. Da ein Teil der RCCs ein davon abweichendes, variierendes Muster zeigt, wird die sichere Differenzierung und Charakterisierung renaler Läsionen mittels CEUS limitiert. (5)

Das Ziel der Arbeit war es, das charakteristische Kontrastmittelverhalten des pRCC zu untersuchen und die Sensitivität des CEUS in der Diagnostik suspekter renaler Läsionen im Vergleich zur Histologie als Referenzstandard zu ermitteln.

Die Studie ist eine retrospektive, Single-Center Studie. Das Patientenkollektiv bestand aus 60 Patienten mit histologisch gesichertem pRCC. Alle Patienten unterzogen sich der CEUS Untersuchung zwischen 2005 und 2015 als Teil der weiterführenden Diagnostik. Alle Untersuchungen wurden vom selben, in der Durchführung von CEUS erfahrenen Radiologen durchgeführt. (5)

Bei 45 der insgesamt 60 untersuchten Patienten zeigte die renale Läsion ein homogenes Hypoenhancement und Wash-Out. Bei insgesamt 15 Patienten zeigte sich ein vom oben beschriebenen Muster abweichendes atypisches Kontrastmittelverhalten. Eine zystisch imponierende Läsion wurde fälschlicherweise als CEUS-Bosniak IIF Zyste klassifiziert.

Von insgesamt 60 histopathologisch gesicherten Malignomen wurden 59 durch die CEUS-Untersuchung als maligne eingestuft. Hieraus ergab sich eine Sensitivität des Kontrastverstärkten Ultraschalls von 98,4 % im Vergleich zur Histologie als Referenzstandard.

(5)

CEUS ist eine valide Methode, um das Kontrastmittelverhalten des pRCC darzustellen und zu untersuchen. Bis zu 25% der pRCC zeigen jedoch ein atypisches Kontrastmittelverhalten, was es schwierig macht, sie sicher von anderen renalen Läsionen zu unterscheiden. Die histopathologische Klassifizierung und Erfassung von genetischen und molekularen Tumormerkmalen bleibt weiterhin unersetzbar in der klinischen Diagnostik und Therapieentscheidung. (5)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klarzelliges Nierenzellkarzinom, HE.....	31
Abbildung 2: Papilläres Nierenzellkarzinom Typ1, HE.....	31
Abbildung 3: Chromophobes Nierenzellkarzinom, HE	31
Abbildung 4: Papilläres Nierenzellkarzinom Typ2, HE.....	31
Abbildung 5: Geschlechterverteilung n= 60 davon m= 50, w=10	38
Abbildung 6: Lokalisation der renalen Läsionen	44
Abbildung 7: Kontrastmittelverhalten	45
Abbildung 8: Verteilung nach Charakteristika.....	46
Abbildung 9: Atypisches Kontrastmittelverhalten	46
Abbildung 10: Hypoenhancement in der arteriellen Phase	47
Abbildung 11: Wash-out in der späten Phase.....	47
Abbildung 12: Echoreiche renale Läsion im B-Bild	47
Abbildung 13: Kein Zeichen einer Hypervaskularisation im Farb-Doppler	47
Abbildung 14: Sensitivität und Falsch-negativ-Rate.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CEUS-Bosniak-Klassifikation renaler Zysten (21).....	20
Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Nierenzellkarzinome (3)	24
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (28)	25
Tabelle 4: Stadieneinteilung der UICC (Union for International Cancer Control)(28)	26
Tabelle 5: WHO-ISUP Graduierungssystem für klarzellige und für papilläre Nierenzellkarzinome (27)	32

Abkürzungsverzeichnis

ABC-Transporter.....	ATP-bindende Kasette
AFP.....	Alpha-Fetoprotein
ATP.....	Adenosintriphosphat
Beta-HCG.....	Humanes Chroiongonadotropin Beta
BMI.....	Body-Mass-Index
CA.....	Kryoablation
ccRCC.....	Klarzelliges Nierenzellkarzinom
CEUS.....	Contrast-enhanced ultrasound
chRCC.....	Chromophobes Nierenzellkarzinom
CT.....	Computertomographie
CW-Doppler.....	Continous-Wave-Doppler
EPO.....	Erythropoetin
GFR.....	Glomeruläre Filtrationsrate
HI-Verfahren.....	Harmonic-Imaging-Verfahren
HPCCR.....	Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom
I MAX	maximum intensity
IL-6.....	Interleukin-6
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
ISUP.....	Society of Urologic Pathologists
MDR1.....	Multidrug-Resistance-Protein 1
MI.....	Mechanischer Index
MRT.....	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Anthirheumatika
NYHA.....	New York Heart Association
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
pRCC.....	Papilläres Nierenzellkarzinom
PTHrP.....	Parathormon-ähnliche Peptide
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RCC.....	Nierenzellkarzinom
RFA.....	Radiofrequenzablation

SAE..... Akkustische Emissionen
TCGA.....TheCancer Genome Atlas
TNF-alpha..... Tumornekrosefaktor Alpha
UICC.....Union for International Cancer Control
VEGFVascular Endothelial Growth Factor
WHO.....World Health Organisation
ZVK..... ZentralerVenenkatheter

1. Einleitung

1.1 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (von englisch: „contrast enhanced ultrasound (CEUS)“)

1.1.1 Grundlagen der Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung bietet die Möglichkeit einer hochauflösenden, dynamischen Darstellung von Parenchym und Weichteilen verschiedener Organe, sowie einer qualitativen und quantitativen Abbildung des arteriellen und venösen Blutflusses. So stellt die Sonographie auch in der Nephrologie als schnell verfügbares, nicht invasives Verfahren bei vielen klinisch relevanten Fragestellungen die ideale Einstiegsuntersuchung dar. (6) (7)

Die Sonographische Bildgebung funktioniert durch die pulsatile Abgabe generierter Ultraschallwellen, gefolgt von der Umwandlung der empfangenen Echosignale in Bildpunkte. Die wesentliche Voraussetzung dafür ist die Reflexion von Ultraschallwellen im Gewebe. Die abgegebenen Impulse gelangen an zahlreiche Gewebeabschnitte mit unterschiedlichen Dichtewerten. Diese Grenzflächen stellen starke Reflektoren für Ultraschallwellen dar, sodass ein Teil der Impulse abgelenkt oder komplett reflektiert wird. Je höher der Dichteunterschied innerhalb eines Mediums ist, desto höher ist auch der Anteil der reflektierten Schallwellen, da sich aus diesem der Widerstand der reflektierenden Grenzfläche ergibt. Die reflektierten Schallwellen gelangen aus der Gewebetiefe als Druckimpulse zurück zur Schallsonde, wo sie als sogenannte Echosignale im Ultraschallsystem weiterverarbeitet werden. Die Ultraschallsonden fungieren dabei gleichzeitig als Sender sowie als Empfänger. Die empfangenen Signale liefern Informationen über die zurückgelegte Wegstrecke (Laufzeit) und über die Echogenität der reflektierenden Gewebestrukturen. Unter der Laufzeit versteht man dabei die Zeit, die nach Aussendung der Ultraschallwellen vergeht, bis deren zugeordnete Echosignale die Schallsonde wieder erreichen. Aus der Laufzeit ergibt sich aufgrund des Weg-Zeit-Gesetzes die genaue Tiefenlokalisierung der reflektierenden Strukturen, welche dem Monitorbild zugeordnet wird. (8)

Anhand ihrer Intensität werden die Signale optischen Bildpunkten auf einer Grauwertskala zwischen schwarz und weiß zugeordnet. Der korrespondierende Grauwert korreliert dabei mit

der Intensität des Signals. Echoreiche Signale erzeugen so einen eher hellen und echoarme Signale einen dunklen Bildpunkt. Die Kombination dieser Bildpunkte mit den dazugehörigen Laufzeitdaten wird einer Bildzeile auf dem Monitor zugeordnet. (8)

Im B-Bild werden die Bildzeilen durch kontinuierlich in das Gewebe gesendete Impulse erzeugt, wodurch sich ein sonographisches Schnittbild aus der Breite und der Eindringtiefe ergibt. Dieses 2D- Bild wird mit einer Frequenz von mindestens 25-50 Bildern pro Sekunde laufend aktualisiert und wird somit als Echtzeitverfahren bezeichnet. Dem Untersucher wird so auch die Beobachtung von Bewegungsabläufen wie beispielsweise dem Herzzyklus ermöglicht. (8)

Durch den Einsatz der B-Bild Sonographie in der Nephrologie lassen sich die Größe und Form der Nieren, die Dicke und Echogenität des Kortex, die Echogenität des Parenchyms sowie das Kaliber der Kelche und des Ureters gut bestimmen. Dies ermöglicht beispielsweise die Diagnose eines Harnstaus oder die Differenzierung zwischen akutem oder chronischem Nierenversagen. Auch Nierensteine oder zystische bzw. solide Raumforderungen können so dargestellt werden. (7) (9)

Die Wirkweise der Dopplersonographie leitet sich aus dem Prinzip des Dopplereffekts ab. Die Schallsonde sendet als stationäres Element die Schallwellen zu den sich im Fluss befindlichen korpuskulären Blutbestandteilen und empfängt kurz darauf die in ihrer Frequenz nun modulierten Echosignale. Als Doppler-Shift wird die Differenz zwischen den gesendeten und den in der Folge empfangenen modulierten Frequenzen bezeichnet. Diese Frequenzverschiebung ist direkt proportional zur Blutströmungsgeschwindigkeit. Ist die Blutströmung zum Schallkopf gerichtet, so ist die Empfangsfrequenz höher, entfernt sie sich vom Schallkopf ist die empfangene Frequenz niedriger als die gesendete. (8)

Das Dopplersignal einer Blutströmung setzt sich aus mehreren Einzelsignalen zusammen. Zur Darstellung des Dopplersignals erfolgt eine Analyse des reflektierten Frequenzspektrums. Positive Doppler-Shift-Frequenzen, welche durch Blutströmung zum Schallkopf hin entstehen, werden dabei oberhalb einer Nulllinie abgebildet. Zusätzlich erfolgt eine Analyse der Schallintensität, wobei ein heller Bildpunkt auf dem Monitor eine hohe Echointensität und ein dunkler Bildpunkt eine niedrige Echointensität der Doppler-Shift-Frequenzen darstellt. Diese

Echointensität des Signals ist proportional zur Zahl der bewegten Blutkörperchen und repräsentiert dadurch das bewegte Volumen. (8)

Die Dopplerverfahren können nach technischen Aspekten in die Spektraldopplersonographie, die Farbdopplersonographie sowie die Gewebedopplersonographie eingeteilt werden.

Mithilfe der Spektraldopplersonographie können Blutströmungen quantitativ dargestellt werden. Es ist außerdem möglich, Geschwindigkeiten und Druckgradienten durch die Abschätzung von Maximalgeschwindigkeiten zu ermitteln. Dabei werden zwei Ultraschalltechniken unterschieden. Beim Continuous-Wave-Doppler-Verfahren (CW-Doppler) sind zwei Schallkopfelemente gleichzeitig aktiv. Dadurch wird ein kontinuierliches Senden und Empfangen von Signalen erreicht. Hierbei werden alle Geschwindigkeiten aus jeder Tiefe entlang des Schallstrahls erfasst. Dadurch können mithilfe des CW-Dopplers besonders hohe Geschwindigkeiten erfasst werden, jedoch ohne die Möglichkeit einer räumlichen Zuordnung. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim Pulsed-Wave-Doppler-Verfahren (PW-Doppler) um eine diskontinuierliche Betriebsart. Ein Schallkopfelement fungiert dabei abwechselnd als Sender und als Empfänger. Das Strömungsprofil kann so ortsspezifisch über ein an der gewünschten Position am Monitor platziertes Messfenster ermittelt werden. Dabei werden die Ultraschallwellen nach einer definierten Laufzeit erfasst, welche durch die Position des Messfensters festgelegt wird. Dadurch wird die Messung an einer gewünschten anatomischen Lokalisation ermöglicht, die maximal messbare Geschwindigkeit ist jedoch limitiert.

Aus beiden Verfahren ergeben sich Dopplersonographiekurven, aus welchen sich Information über das Flussprofil ableiten lassen. (8)

Neben der Spektraldopplersonographie spielt im klinischen Alltag insbesondere die Farbdopplersonographie eine wichtige Rolle. Bei diesem Verfahren werden zahlreiche einzelne Messfenster des PW-Doppler-Verfahrens in einen im B-Bild positionierten Bereich gelegt. Der anschließend für jedes Messfenster isoliert gemessene Doppler-Shift wird daraufhin farbcodiert als Pixel im definierten Messfeld dargestellt. Ein zum Schallkopf gerichteter Blutstrom wird dabei rot gekennzeichnet, entfernt sich die Strömung vom Schallkopf, so wird sie blau gekennzeichnet. Zwischen zwei Messungen verändern sich die empfangenen Echosignale durch die Geschwindigkeit und die Flussrichtung der Blutbestandteile. Diese Phasendifferenz korreliert mit der mittleren Geschwindigkeit der Erythrozyten und wird mit einer erweiterten Farbskala dargestellt. Die Strömungsgeschwindigkeit korreliert dabei mit der Helligkeit des Farbtons der erweiterten Farbskala (rot → orange → gelb, bzw. blau → hellblau → türkis).

Neben der Strömungsrichtung und der Flussgeschwindigkeit lässt sich auch das Flussverhalten farblich darstellen. So werden laminare Strömungen durch ein eintöniges Farbmuster und turbulente Strömungen durch ein Mosaik dargestellt.

Die Farbdopplersonographie ist als PW-Doppler-Verfahren ebenfalls in der maximal messbaren Geschwindigkeit limitiert. Wird diese im Messvorgang überschritten äußert sich dies durch einen Farbumschlag im Strömungsprofil.

Die Farbdopplersonographie ist insbesondere zur Diagnostik kardialer Vitien, Gefäßstenosen, Shunts, Venenthrombosen und Aneurysmen ein essentielles Verfahren. (8)

In der Nephrologie lässt sich durch die Farbdopplersonographie der Blutfluss in den großen Gefäßen der Niere farbig und richtungsabhängig darstellen und bietet so die Möglichkeit einer arteriovenösen Differenzierung. Ebenso kann die maximale Strömungsgeschwindigkeit eines Gefäßes gemessen werden. Ab einer Geschwindigkeit von über 200 cm/s kann so die Diagnose einer Nierenarterienstenose gestellt werden.

Über die Mikroperfusion lässt sich durch dieses Verfahren keine Aussage treffen, hierfür wäre die Applikation von Kontrastmittel nötig. Die Darstellung des Blutflusses in der Dopplersonographie ist aufgrund der Dopplerformel außerdem winkelabhängig. (7)

$$v = \frac{fd \times c}{2 \times f_0 \times \cos\varnothing}$$

Hieraus ergibt sich bei einem Einschallwinkel von 90° ($\varnothing = 90^\circ$) ein Kosinus von null und damit kein Doppler-Shift. Es lässt sich somit auch kein Blutstrom im Gefäß darstellen. Die exakte Blutströmungsgeschwindigkeit lässt sich bei einem Winkel von 0°, also bei einer parallel zum Blutstrom verlaufenden Schallrichtung, ermitteln, da sich hier ein Kosinus von 1 ergibt.

Aus der Winkelabweichung zwischen Blutstrom und Schallrichtung resultieren gewisse Messfehler. Dabei wird die Blutströmungsgeschwindigkeit mit der Größe des Winkelfehlers immer mehr unterschätzt. Eine Abweichung des Winkels lässt sich bis zu 30° tolerieren, was einem prozentualen Fehler von ca.14% entspricht. (8) (7)

Durch den Einsatz von CEUS ist es erstmals möglich, den Blutfluss in Gefäßen winkelunabhängig darzustellen. Es lässt sich außerdem die Mikroperfusion im Nierenparenchym darstellen, wofür bisher immer eine aufwändige Untersuchung mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder einer Angiographie

nötig war. Dabei lässt sich die Perfusion beim CEUS als „real-time“-Verfahren außerdem in Echtzeit darstellen, wodurch wichtige Aussagen über An-, bzw. Abflutungskinetiken des Kontrastmittels getroffen werden können. (7)

Durch die Echtzeit-Bildgebung wird die Messung des Blutflusses auf Perfusions- oder Mikrozirkulationsebene sowie die Bestimmung anderer hämodynamischer Parameter erreicht. (10)

1.1.2 Kontrastmittel der Ultraschallbildgebung

Der CEUS ist eine der vielversprechendsten klinischen Anwendungen im Bereich der Ultraschallbildgebung. Aufgrund fehlender Strahlenbelastung, fehlender nephrotoxischer Wirkungen des verwendeten Kontrastmittels sowie geringerer Kosten im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren ist der CEUS eine wichtige Säule der Nierenbildgebung geworden. Eine genaue Kenntnis der physikalischen Eigenschaften der Ultraschallkontrastmittel sowie ihrer Wechselwirkungen mit dem Ultraschallstrahl ist für eine sensitive Perfusionsdarstellung von großer Bedeutung. (4)

In Deutschland ist SonoVue® aktuell das einzige Medikament der zweiten Generation, welches flächendeckend eingesetzt wird. Das Kontrastmittel besteht aus einer Mikrobläschensuspension aus Schwefelhexafluorid-Bläschen, die von einer Phospholipidmembran umgeben sind. Die Bläschen weisen einen Durchmesser von ca. 2-8 µm auf und ähneln damit in ihrer Größe den Erythrozyten. Ursprünglich wurde das Kontrastmittel für Leber- bzw. Gefäßbildgebungen zugelassen, weshalb es sich bei seinem Einsatz für CEUS in der Nierenbildgebung um einen „off-label“-Gebrauch handelt. (7)

Schwerpunkte des Einsatzes von CEUS lagen lange in der Darstellung der myokardialen Perfusion in der Echokardiographie und in der Charakterisierung hepatischer Neoplasien (10) Neben dem klinischen Einsatz in der kardiologischen Diagnostik wird das Kontrastmittel zunehmend auch für die Bildgebung der Carotiden, des Abdomens und der Mamma eingesetzt. (11)

Nach der intravenösen Applikation passieren die Mikrobläschen die Lungenkapillaren und erreichen schließlich mit dem arteriellen Blutstrom das Zielorgan. Aufgrund ihrer Größe können die Bläschen dabei das Gefäßendothel nicht passieren und verbleiben dadurch intravasal, ohne wie Röntgenkontrastmittel ins Gewebe zu diffundieren. Dies ist entscheidend,

da eine sensitive Darstellung des Blutflusses, zum Beispiel zum Nachweis von Gefäßneubildungen als Folge chronischer Hypoxie, inflammatorischer Prozesse oder maligner Neoplasien ein rein intravasales Kontrastmittel erfordert. (10) (12)

Eliminiert werden die Mikrobläschen durch die Lunge und die Leber. Dadurch erklärt sich die fehlende Nephrotoxizität des Kontrastmittels, welches daher auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden kann. Dies stellt einen großen Vorteil im Vergleich zum Kontrastmittel anderer bildgebender Verfahren wie der CT oder MRT dar.

Das Ultraschallkontrastmittel ist zudem jodfrei, wodurch kein Risiko einer kontrastmittelinduzierten thyreotoxischen Krise bei Vorliegen einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage besteht.

(7) (13)

Mikrobläschen weisen ein gutes Sicherheitsprofil auf. Es treten weniger Nebenwirkungen als bei der Verwendung von Kontrastmitteln auf Jod- und Gadoliniumbasis auf.

Als Nebenwirkung des Kontrastmittels kann in seltenen Fällen eine Hypersensitivitätsreaktion auftreten, die mit akuter Atemnot und Kreislaufversagen zur Notwendigkeit von Reanimationsmaßnahmen führen kann. Die Methode sollte daher, wie die Verabreichung eines jeden anderen Kontrastmittels, nur unter Bereithaltung spezieller Notfallmedikamente wie Sauerstoff, Antihistaminika, Prednisolon und Adrenalin angewendet werden. (7)

Eine sorgfältige Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles ist bei Patienten mit kardiopulmonalem Risikoprofil einschließlich Patienten mit frischem akutem Koronarsyndrom, instabiler Angina Pectoris, Herzinsuffizienz NYHA III und IV und schweren Arrhythmien indiziert, da bei diesen Patienten allergieähnliche und/oder vasodilatorische Reaktionen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. So wird empfohlen, das Kontrastmittel in diesen Fällen nur unter sorgfältiger Überwachung der Vitalparameter während und nach der Untersuchung zu verabreichen. (4) (13) (7)

1.1.3 Bildgebungstechniken des CEUS

Technische Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz des CEUS und für das Erreichen klinisch aussagekräftiger Ergebnisse ist ein sogenanntes high-end Ultraschallgerät mit einem niedrigen mechanischen Index (low-MI-Modus). (7)

Der mechanische Index ist ein Maß für die Sendeleistung und gibt Auskunft über die Druckamplitude der ausgesendeten Ultraschallwellen. (14) Heute verwendete kontrastspezifischen Techniken arbeiten meist bei einem niedrigen mechanischen Index und nutzen das Signal, das durch die nichtlineare Schwingung der Mikrobläschen erzeugt wird. So ermöglicht die Persistenz des Signals eine Bildgebung in Echtzeit und verbessert so die diagnostische Sensitivität bei der Erkennung von fokalen Läsionen und Perfusionsdefekten. Destruktive kontrastspezifische Techniken mit einem sehr hohen mechanischen Index (high-MI-Modus) nutzen das verstärkte Echosignal, das durch die Ruptur der Mikrobläschen unter Verwendung von Ultraschallstrahlen hoher Intensität erzeugt wird. (4)

Somit hängt das akustische Verhalten der Mikrobläschen und des Gewebes von der ausgesendeten Druckamplitude, also vom gewählten mechanischen Index ab.

Werden Mikrobläschen in einer Flüssigkeit wie dem Blut durch eine ausgesendete Schallwelle angeregt und in Schwingung versetzt, fungieren sie als Oszillatoren. Dabei kontrahieren die Bläschen in der Überdruckphase der Ultraschallwelle und expandieren wieder in der Unterdruckphase. Dies führt zu einer deutlichen Erhöhung der Echoamplitude und damit zur Signalverstärkung.

Nimmt die Druckamplitude der ausgesendeten Ultraschallwelle zu, führt dies zu einem asymmetrischen Pulsieren, da Gas nicht beliebig komprimierbar ist und das Bläschen daher nicht gleichmäßig kontrahieren kann. Dies geht mit der Erzeugung von Vielfachen der Resonanzfrequenz einher, welche als Oberwellen bezeichnet werden. Mit dem Anstieg der Druckamplitude verändert sich das Schwingungsverhalten so von linear zu nicht linear. Bleibt der Schalldruck niedriger, resultiert durch die Oszillation der Mikrobläschen eine nicht lineare akustische Antwort, ohne dass die Bläschen dabei zerstört werden.

Wird der Schalldruck erhöht, wird das Bläschen in der Unterdruckphase auf ein Vielfaches seines ursprünglichen Volumens ausgedehnt, was zur Ruptur der Hülle mit einer energiegeladenen, nicht linearen akustischen Antwort führt. (15) (16) (14) (4)

Die verwendeten Modi ermöglichen eine Differenzierung zwischen diesen nicht-linearen Signalen der Mikrobläschen und den linearen Signalen des umliegenden Gewebes. (15)

Das Harmonic-Imaging-Verfahren (HI-Verfahren), einer Bildgebung mittels Oberwellen, nutzt das nicht lineare Schwingungsverhalten der Mikrobläschen als charakteristische Echosignatur. Mittels breitbandiger Schallköpfe und spezieller Signaltechniken können die Signale detektiert und für die Bildgebung augenutzt werden. (14)

Beim Intermittent-Imaging-Verfahren (Stimulierte Akustische Emissionen, SAE) wird eine hohe Pulsamplitude ausgesendet, was zu einer provozierten Zerstörung der Bläschen führt. Dies führt zu einer intensiven Signalverstärkung mit folgender Signalauslöschung („big bang“), da das zerplatzende Bläschen in diesem Zeitraum ein kurz andauerndes intensiviertes akkustisches Signal sendet. (14)

Neuere Verfahren wie das Targeted bzw. Molecular-Imaging befinden sich teilweise noch im Forschungsstadium. Diese Verfahren machen sich die Anlagerung der Mikrobläschen an definierte molekulare Marker zu Nutze, was es möglich macht, gezielt pathologisch veränderte Gewebe kontrastverstärkt darzustellen. Diese selektive Anreicherung kann aktiv oder passiv erreicht werden. Die passive Anreicherung lässt sich auf chemische oder elektrostatische Eigenschaften der Bläschenhülle zurückführen, während bei aktiv bindenden Kontrastmitteln spezifische Antikörper oder Liganden in die Hülle eingebracht werden. Diese heften dann im Verlauf an die passenden Rezeptoren im Zielgewebe. Dabei kommen jedoch nur intravasal liegende molekulare Marker infrage, da die Mikrobläschen aufgrund ihrer Größe das Gefäßsystem nicht verlassen. (14)

1.1.4 Kontrastmittelverlauf

Nach intravenöser Injektion der Mikrobläschensuspension über einen 20 G Zugang einer Armvene hängt die Dauer bis zum Eintreffen der Mikrobläschen im Zielorgan von der variablen Kreislaufzeit ab.(7)

Diese ist definiert als *„die Zeit, welche eine Testsubstanz benötigt, um den gesamten Weg bzw. eine Teilstrecke des Blutkreislaufs zurückzulegen“* und ist von diversen Faktoren abhängig, welche bei ihrer Bestimmung beachtet werden müssen. (17)

So zeigt sich die Kreislaufzeit beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz, einer Hypothyreose oder einer erhöhten Blutviskosität in Folge einer Polyglobulie verlängert. Verkürzte Kreislaufzeiten

werden bei ausgeprägter Anämie, einer hyperthyreoten Stoffwechsellage, kardialen Vitien mit Rechts-Links-Shunt, Fieber oder körperlicher Anstrengung gemessen. (17)

Auch bei Applikation des Kontrastmittels über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) ist die Zeit bis zum Eintreffen der Mikrobläschen im Zielorgan deutlich kürzer. (7)

In der Niere durchläuft die Kontrastmittelverteilung drei Phasen: Beim Eintreffen der ersten Mikrobläschen beginnt die arterielle Phase. Sobald das Kontrastmittel ausgehend von der Nierenarterie über die Segmentarterien, Interlobararterien, Bogenarterien und Interlobulararterien die Markpyramiden erreicht hat, spricht man von der medullären Phase. Die Spätphase ist schließlich durch eine Abnahme des Kontrastmittel-Signals gekennzeichnet. (18) (7)

1.1.5 Klinische Einsatzgebiete des CEUS

In der klinischen Diagnostik stellt der CEUS eines der sensitivsten Verfahren zur Darstellung der Mikroperfusion des Nierenparenchyms dar. Grundvoraussetzung für seinen effektiven Einsatz ist die richtige Indikationsstellung, welcher eine primäre Diagnostik mittels B-Bild Sonographie sowie Farbdoppler-Sonographie vorangehen sollte. Lässt sich dadurch keine eindeutige Diagnose stellen, ergibt sich die Indikation für weiterführende Untersuchungen. Oft wird der CEUS eingesetzt, wenn die Perfusion der Nieren schnell und besonders nierenschonend dargestellt werden soll. Der konventionellen Dopplersonographie ist der CEUS aufgrund der fehlenden Anfälligkeit gegenüber Atemartefakten und insbesondere Winkelfehlern deutlich überlegen. (7)

Wichtige Einsatzgebiete des CEUS sind die Sicherung von dopplersonographisch nicht sicher auszuschließenden Niereninfarkten, die Differenzierung von (Pseudo-) Tumoren des Nierenparenchyms, deren Abgrenzung zu Nierenraumforderungen bei der Anwendung konventioneller Verfahren erschwert sein kann, sowie die Darstellung von Nierenverletzungen und Kontrolluntersuchungen nach Interventionen an der Niere. (19)

Aufgrund des immer breiteren Einsatzes der Sonographie sowohl in der Klinik als auch im niedergelassenen Bereich werden zufällig entdeckte renale Läsionen immer häufiger. Die Prävalenz solcher Zysten nimmt sowohl mit dem Alter, als auch mit dem Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren wie männlichem Geschlecht, Adipositas, Bluthochdruck sowie erhöhter Nierenretentionsparameter zu. Die weitere Klassifizierung dieser Zufallsbefunde in unkomplizierte oder komplizierte, potentiell maligne Nierenzysten sowie die Unterscheidung

von zystischen oder soliden Tumoren ist oft schwierig und stellt eine Herausforderung für bildgebende Verfahren dar. Eine sichere Differenzierung ist jedoch essentiell, da sich ca. 6% aller asymptomatischen renalen Läsionen zystischen Nierenzellkarzinomen zuordnen lassen. (20)

In der Radiologie ist die weitere Differenzierung dieser komplexen zystischen Läsionen eine der wichtigsten Indikationen des CEUS. Er kommt als weiterführende Diagnostik bei suspekten Befunden in der vorangestellten B-Bild- sowie Farbdoppler-Sonographie oder bei unklaren Befunden nach CT oder MRT basierter Bildgebung zum Einsatz. (7) (20)

Zur Diagnostik und Charakterisierung dieser Läsionen mittels CT hat sich die Bosniak-Klassifikation etabliert, eine auf bildmorphologischen Kriterien basierende Einteilung der Zysten in 5 Kategorien. Das Malignitätsrisiko der einzelnen Kategorien wurde in mehreren Studien untersucht. Im klinischen Alltag hilft diese Klassifikation bei der Entscheidung über weitere Diagnostik und Therapie. Sie lässt sich in modifizierter Form auch auf den kontrastverstärkten Ultraschall anwenden und wird dann als CEUS-Bosniak-Klassifikation bezeichnet. (21) (20)

Der CEUS stellt somit eine komplementäre Alternative dar, mit welcher teilweise differenziertere Aussagen getroffen werden können, als es mit CT oder MRT der Fall ist. (20) (21)

1.1.5.1 CEUS- Bosniak-Klassifikation

Der CEUS ermöglicht die Abschätzung des Malignitätsrisikos dieser zystischen Läsionen durch die Darstellung ihrer spezifischen Vaskularisationsmuster. Es ist hierbei wichtig, dass sich die auf der Basis von CT oder MRT ermittelte Kategorisierung der Zysten mithilfe der Bosniak-Klassifikation nicht einfach auf den CEUS übertragen lässt. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des verwendeten Mikrobläschen-Kontrastmittels weist der CEUS eine im Vergleich zum CT höhere Sensitivität auf. So kommt es, dass die mittels CEUS untersuchte renale Zyste häufig einem höheren Stadium zugeordnet werden muss als mit der korrespondierenden CT-Diagnostik. Aufgrund dieser Divergenz wurde dazu übergegangen, von einer eigenen „CEUS-Bosniak- Klassifikation“ zu sprechen. (20) (7)

Bosniak Kategorie	Kriterien in der nativen B-Bild Sonographie	Kriterien der Kontrastverstärkten Sonographie	Malignitätsrisiko
Kategorie I	Hauchdünne Wand Scharf abgrenzbar zur Umgebung Keine Verkalkung Keine Septen Keine soliden Komponenten	Keine Kontrastmittelaufnahme	0%
Kategorie II	Feine Septen (< 1mm) Geringgradige Kalzifizierung der Septenwand	Keine noduläre Kontrastmittelaufnahme Marginale Kontrastmittelaufnahme der Septen möglich	0%
Kategorie II F	Multiple Septierungen Kurzstreckige nicht kontrastierte Wandverdickung Dünnere und dickere Kalzifikationen	Diskrete Kontrastmittelaufnahme der Zysten- oder Septenwand	5%
Kategorie III	Homogene oder irreguläre Wandverdickung Homogene oder irreguläre Septenverdickung Irreguläre Verkalkung	Multiple Kontrastmittelaufnehmende Septierungen	50%
Kategorie IV	Homogene oder irreguläre Wandverdickung Homogene oder irreguläre Septenverdickung Irreguläre Verkalkung Solide Anteile	Multiple kontrastmittelaufnehmende Septierungen Kontrastmittelaufnehmende irreguläre und/oder noduläre Weichteilkomponenten	100%

Tabelle 1: CEUS-Bosniak-Klassifikation renaler Zysten (21)

Das Präfix „CEUS“ ist hierbei entscheidend und sollte bei Verwendung der Klassifikation immer mit angegeben werden. (19)

Es konnte gezeigt werden, dass untersuchte Läsionen, die sowohl im CEUS als auch in der CT als Bosniak III klassifiziert wurden, mit einer Wahrscheinlichkeit von 97 % tatsächlich maligne waren. Im Gegensatz dazu waren Nierenläsionen der Bosniak Kategorie III, welche jedoch in der CEUS-Bosniak Klassifikation einer niedrigeren Kategorie zugeordnet wurden, mit einer Wahrscheinlichkeit von nahezu 100% benigne.

Möglicherweise könnte eine Kombination aus dem Vorhandensein bekannter Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms (RCC), der Malignitätskriterien in CT und MRT sowie der Befunde des CEUS zur Etablierung einer noch präziseren Klassifikation beitragen, um sicher zwischen benigne Zysten und zystisch imponierenden Karzinomen differenzieren zu können.

(20)

1.2 Nierenzellkarzinom (RCC)

Nierentumore zählen zu den zehn am häufigsten auftretenden Tumorentitäten der westlichen Welt. (22)

Weltweit stellt das RCC das zehnthäufigste Karzinom bei Frauen und das sechsthäufigste Karzinom bei Männern dar. Es umfasst somit 3% bzw. 5% aller gestellten Tumordiagnosen. Das Lebenszeitrisiko ein RCC zu entwickeln beträgt in Europa und Nordamerika zwischen 1,5% und 1,8% und mit rund 140.000 Todesfällen pro Jahr steht das Karzinom laut aktueller Daten der World Health Organisation (WHO) an 13. Stelle der häufigsten karzinomassoziierten Tode. (1)

Grundsätzlich können Nierentumore in benigne sowie primär oder sekundär maligne Tumore eingeteilt werden. Benigne Tumore entwickeln sich entweder aus kortikalem Gewebe oder aus mesenchymalen Gewebeanteilen des Parenchyms oder der Nierenkapsel. Zu den häufigsten benignen Tumoren zählen das Adenom, das Angiomyolipom oder das Onkozytom. (2)

Der weitaus häufigste primär maligne Tumor der Niere ist mit ca. 90% das RCC, ein Adenokarzinom, welches sich aus dem Epithel des proximalen Tubulus entwickelt. Histopathologisch werden hierbei vor allem das klarzellige RCC (ccRCC, 80%), das papilläre ehemalige chromophile RCC (pRCC, 10%) sowie das chromophobe RCC (chRCC, 5%) unterschieden. Weitaus seltener kommt das vom Übergangsepithel abstammende Urothelkarzinom, sowie maligne mesenchymale Tumore vor, zu denen das Liposarkom und das Leiomyosarkom gehören. (2) (3)

Renale Metastasen oder maligne Lymphome werden den sekundär malignen Nierentumoren zugeordnet. (2)

Den Hauptanteil aller Tumoren der Niere im Kindesalter stellt das Nephroblastom (Wilms-Tumor) dar, welcher ca. 1,1 % aller Nierentumore umfasst. (23) (24)

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz des RCC unterscheidet sich in unterschiedlichen geographischen Regionen. Während sich die höchsten Inzidenzraten vor allem in Tschechien und im übrigen Europa, Nordamerika und Australien finden, ist die Rate vor allem in Afrika sowie in Süd-Ostasien vergleichsweise gering. (25)

Die variierenden Inzidenzraten sind möglicherweise auf Unterschiede im Zugang zur Gesundheitsvorsorge, genetische Faktoren und der Prävalenz von Lebensstil- oder Umweltrisikofaktoren zurückzuführen. (22)

In Gebieten mit niederschwelligem Zugang zur Gesundheitsversorgung hängt die hohe Inzidenzrate vermutlich auch mit dem vermehrten Einsatz von Sonographie und Schnittbildgebung zur Routinediagnostik bei unspezifischen Beschwerden und den daraus resultierenden hohen Raten an Zufallsbefunden renaler Läsionen zusammen. Die meisten erkannten Läsionen sind kleine Tumoren. Trotzdem werden Karzinome bei einem nennenswerten Anteil der Patienten erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wobei bis zu 17% der Patienten bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen aufweisen. (1)

Bei Patienten mit metastasiertem RCC beobachtet man ein mittleres Überleben von etwa 13 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz der Fortschritte in der multimodalen Behandlung aufgrund der hohen Resistenz des RCC gegen Chemotherapie und Strahlentherapie sowie der geringen Effizienz der Immuntherapie immer noch bei unter 10%. (24)

Alter und Geschlecht hängen stark mit dem Risiko zusammen ein RCC zu entwickeln, die Inzidenz steigt in der älteren Bevölkerung und erreicht ihr Maximum in der Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren bei Männern und 71 Jahren bei Frauen. Die Relation von Männern zu Frauen beträgt derzeit ca.1,5:1. Die Inzidenzraten sind bei Männern in allen Altersgruppen signifikant höher als bei Frauen, wobei die Unterschiede in höheren Altersgruppen deutlicher sind. (26) (1)

Potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines RCC umfassen unter anderem Lebensstil- sowie Umweltfaktoren, Komorbiditäten wie eine Niereninsuffizienz oder zystisch degenerative Veränderungen sowie die Einnahme bestimmter Medikamente. Die Bewertung dieser Risikofaktoren wird jedoch möglicherweise durch die Tatsache verzerrt, dass die vermehrte

Durchführung bildgebender Verfahren aufgrund anderer medizinischer Indikationen die Assoziation zwischen dem Auftreten des RCC und spezifischen Cofaktoren erhöht. (1)

Neben dem Alter und dem männlichen Geschlecht zählt vor allem der Nikotinkonsum zu den wesentlichen Risikofaktoren. Studien bestätigen, dass insbesondere Patienten mit einer hohen Anzahl an „Pack-Years“ ein signifikant höheres Risiko haben ein RCC zu entwickeln, wobei das Rauchen besonders mit dem Risiko für ein hochmalignes RCC verbunden zu sein scheint. Darüber hinaus ist das relative Risiko proportional zur Dauer des Nikotinkonsums und nimmt mit der Zeit nach der Raucherentwöhnung ab.

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von 18 prospektiven Studien ergab außerdem Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Hypertonie und dem Risiko ein RCC zu entwickeln. Ein erhöhter Blutdruck scheint das Risiko für ein RCC um das zwei bis dreifache zu erhöhen. Einige Autoren erklären diesen Zusammenhang durch eine chronische renale Hypoxie, einer damit verbundenen Bildung von Sauerstoffradikalen und der Förderung von Tumorzellproliferation und Angiogenese. Die genauen Mechanismen sind jedoch noch Teil der Forschung. (1) (3)

Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) wird häufig mit der Entstehung diverser Tumoren einschließlich des RCC in Verbindung gebracht. Die auslösenden biologischen Mechanismen sind noch nicht gänzlich geklärt, neuere Erkenntnisse jedoch deuten darauf hin, dass zirkulierende Hormone wie Insulin-like Growth Factor und Östrogene sowie die chronische Entzündung bei Adipositas durch Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) und entzündungsfördernde Adipokine eine Rolle spielen könnte. (1) (23)

Weiterhin unklar bleibt auch der vermutete Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und dem RCC. Jedoch scheint körperliche Aktivität durch Gewichtsabnahme und die damit verbundene Reduktion von Insulinresistenz sowie Senkung des Blutdrucks ein protektiver Faktor zu sein. So wurde in mehreren Studien beobachtet, dass das Risiko ein RCC zu entwickeln durch körperliche Aktivität gesenkt werden konnte. Ebenso zeigte moderater Alkoholkonsum einen protektiven Effekt. (1)

Mit der Karzinomentstehung in Zusammenhang gebracht wurden außerdem gewisse nierenschädigende Substanzen, insbesondere Trichlorethylen, Cadmium oder Halogenkohlenwasserstoffe sowie die Einnahme von nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs). (1) (3)

Eine Nierenerkrankung im Endstadium führt typischerweise zu zystisch degenerativen Veränderungen und gilt ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung eines RCC. So wird bei

etwa 4% dieser Patienten im weiteren Verlauf ein RCC diagnostiziert, ihr Risiko ein solches zu entwickeln ist mindestens zehnmal höher als das der Allgemeinbevölkerung. (1)

Bis heute wurden mehrere genetische Syndrome beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für Entwicklung eines RCC einhergehen. Die häufigsten sind das Von-Hippel-Lindau Syndrom, das Hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HPRCC), die Hereditäre Leiomyomatose, das Birt-Hogg-Dubè-Syndrom sowie die Tuberöse Sklerose. (3)

1.2.2 Klassifikation

1.2.2.1 Histologische Klassifikation

Die Histopathologische Einteilung erfolgt nach der aktuellen Klassifizierung der World-Health-Organisation (WHO), wobei die häufigsten Subtypen in Tabelle 1 dargestellt sind. Die neue WHO-Klassifikation von 2016 unterscheidet ihre Subtypen, aufgrund vorherrschender zytoplasmatischer oder gewebearchitektonischer Merkmale, molekularer Veränderungen, anatomischer Lage oder Korrelation zu terminalen Nierenerkrankungen oder genetischen Syndromen. (27)

Typ	Inzidenz	Chromosomen
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80%	3p,17
Multilokuläres klarzelliges Nierenzellkarzinom		VHL-Genmutation
Papilläres Nierenzellkarzinom	10-15%	3q,7,12,16,17,20,Y
Chromophobes Nierenzellkarzinom	4-5%	1,2,6,10,13,17,21
Sammelrohrnierenzellkarzinom	<1%	1q,6p,8p,13q,21q
Medulläres Nierenzellkarzinom	<1%	
Entartetes Onkozytom	3-7%	1, Y

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Nierenzellkarzinome (3)

1.2.2.2 TNM-Klassifikation

Das RCC wird nach den Kriterien des TNM-Systems der Union for International Cancer Control (UICC) klassifiziert, welches die Faktoren Tumorausdehnung (T1-4), Lymphknotenbeteiligung (N0-1) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M0-1) berücksichtigt. Tabelle 2 zeigt die aktuelle TNM- Klassifikation des RCC. Hieraus ergibt sich die Stadieneinteilung des RCC von Seiten der UICC, welche in Tabelle 3 dargestellt ist. (26)

Klassifikation		Tumor
T (Tumorausdehnung)	T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
	T1a	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor > 4 cm bis 7 cm
	T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
	T2a	Tumor > 7 cm bis 10 cm
	T2b	Tumor > 10 cm
	T3	Tumor breitet sich in die größeren Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Fettgewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenales und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena Cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena Cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der V. cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)	
N (regionale Lymphknoten)	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in regionärem Lymphknoten
M (Fernmetastasen)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (28)

1.2.3 UICC-Stadien

UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IV	T4	N0, N1	M0
	alle T	alle N	M1

Tabelle 4: Stadieneinteilung der UICC (Union for International Cancer Control)(28)

1.2.4 Klinik

Viele Patienten haben bis in späte Stadien keine Symptome, sodass heute mehr als 50% aller RCCs als Zufallsbefund im Rahmen einer abdominalen bzw. retroperitonealen Bildgebung entdeckt werden, die aufgrund anderer medizinischer Fragestellungen durchgeführt wird. (29) Die klassische Triade aus Flankenschmerz, Makrohämaturie und tastbarem Abdominaltumor wird nur bei 6-10% aller Patienten mit einem RCC vorgefunden und korreliert mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung.(30) (26) .

Häufig werden nur unspezifische Allgemeinsymptome beobachtet, rund 30% der Patienten berichten von Abgeschlagenheit, rekurrendem Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust. (31)

Bei rund 20% der Patienten kommen außerdem paraneoplastische Syndrome vor. Paraneoplastische Syndrome sind Symptomkomplexe, welche begleitend zu einer Tumorerkrankung auftreten können, jedoch nicht direkt durch das lokale Wachstum des Primärtumors oder durch dessen Metastasenbildung erklärbar sind. Typischerweise kann es dabei bei Vorliegen eines RCC zu Hypertonie als Folge eines erhöhten Renin-Spiegels, Hyperkalzämie durch die Bildung Parathormon-ähnlicher Peptide (PTHrP), Polyglobulie durch eine vermehrte Produktion von Erythropoetin (EPO) oder die exzessive Bildung von Ferritin oder Laktoferrin als Ursache einer Anämie kommen. (32)

Das sogenannte Stauffer-Syndrom wird ebenfalls zu den Paraneoplastischen Syndromen gezählt. Es ist charakterisiert als Leberfunktionsstörung mit nicht metastatischer intrahepatischer Cholestase. Hierbei kommt es unter anderem zur Erhöhung von

Transaminasen und alkalischer Phosphatase, Hepatosplenomegalie und Gerinnungsstörungen.
(32)

Seltener kann es in Verbindung mit einem RCC zu insulinvermittelter Hypoglykämie, Formen des Cushing-Syndroms, Hyperprolaktinämie oder einem Karzinoid-Syndrom kommen. (32)
(26)

In der körperlichen Untersuchung können gewisse Befundkonstellationen auf ein lokal fortgeschrittenes oder ein metastasiertes RCC aufmerksam machen. So weist eine tastbare Raumforderung in der Flanke oder im Mittelbauch auf große, die Gerota-Faszie überschreitende Tumore hin. Ein bilaterales Ödem der unteren Extremitäten kann durch einen Tumorverschluss im Cava-Stromgebiet entstehen. In ähnlicher Weise ist eine persistierende Varikozele, als Folge einer Abflussstörung des Plexus Pampiniformis, ein Zeichen für einen Verschluss der Nierenvene, über welche der venöse Plexus in die Vena Cava drainiert. (33)
(26)

Fieber, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen bzw. pathologische Frakturen, pulmonale Symptome, Leberfunktionseinschränkung oder neurologische Symptome können auf Fernmetastasen des RCC hinweisen, das vor allem hämatogen in Lunge, Knochen, Leber und Gehirn metastasiert.(3) (26) (33)

1.2.5 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese sowie eine umfassende körperliche Untersuchung sind die ersten Schritte und die Grundlage rationeller Diagnostik. (28) Um eine mögliche genetische Disposition als Ursache für die Entstehung des RCC abzuklären, muss die Familienanamnese Bestandteil der Erstuntersuchung sein. (3)

Die weiterführende Diagnostik stützt sich auf laborchemische Untersuchungen, sonographische Bildgebung, schnittbildgebende Verfahren sowie Gewebeprobenentnahme zur histopathologischen Diagnostik.

1.2.5.1 Labor

Laborchemisch ist bei ca. 60% der Patienten zumindest intermittierend eine Makrohämaturie bzw. eine Erythrozyturie nachweisbar. Eine Anämie mit erniedrigter Eisenbindungskapazität besteht bei 20-40% der Patienten, im metastasierten Stadium weisen bis zu 2/3 der Patienten

eine Anämie auf. Eine Polyglobulie kommt bei 1–5% der Patienten vor, ebenso können eine Thrombozytopenie oder Neutropenie beobachtet werden. (31)

Insbesondere bei Patienten mit bilateralem Tumorgeschehen oder einer Einzelniere ist die Untersuchung der Nierenfunktion durch die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sinnvoll. (3)

Spezifische Serummarker für das RCC existieren nicht, einige laborchemische Parameter können jedoch auf das Vorliegen eines Paraneoplastischen Syndroms hinweisen. In diesem Zusammenhang werden am häufigsten erhöhte(s) Serumkalziumwerte, alkalische Phosphatase, Parathormon, Renin, Insulin, Alpha-Fetoprotein (AFP), humanes Choriongonadotropin-Beta (beta-HCG), Prolaktin, Enteroglukagon und IL-6 gemessen. Da nach kompletter Tumorentfernung eine Rückbildung dieser Parameter zu beobachten ist, kann ihre Bestimmung sinnvollerweise in der Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden. (31) Ein Wiederauftreten oder Fortbestehen pathologisch veränderter Laborparameter gilt als schlechter Prognosefaktor und kann als Anzeichen auf ein Rezidiv gedeutet werden. (32)

1.2.5.2 Bildgebende Verfahren

Sonographie, CT und MRT sind die führenden bildgebenden Verfahren zur Erkennung und Charakterisierung renaler Raumforderungen, während die Positronenemissionstomographie (PET) derzeit noch keine Standarduntersuchung darstellt.(30)

Ein großer Teil der asymptomatischen Tumore wird zufällig bei einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens entdeckt, weshalb die Sonographie insbesondere bei der Früherkennung renaler Raumforderungen eine große Rolle spielt.(3)

Schnittbildverfahren wie MRT oder CT werden zur weiteren Abklärung solider Läsionen eingesetzt, um eine untersucherunabhängige Darstellung des Tumors und potenzieller Fernmetastasen zu erreichen. Auch in der Nachsorge kommen üblicherweise Schnittbildverfahren zum Einsatz. In der frühen arteriellen Phase wird die Nierenrinde bereits durchblutet dargestellt, während das Mark noch hypoperfundiert ist. In dieser Phase lassen sich sowohl die Mark-Rinden Differenzierung als auch hyperperfundierte Tumore gut darstellen. Stark perfundierte Subtypen wie das ccRCC können so gut vom hypoperfundierten pRCC und Urothelkarzinom unterschieden werden. In der nephrogenen Phase stellt sich Rinde und Mark homogen dar. Tumore lassen sich in dieser Phase gut detektieren, da sie sich heterogen im Vergleich zum umliegenden Gewebe abbilden. (34)

Eine Differenzierung der unterschiedlichen Subtypen des RCC ist mit der mehrphasigen CT mittlerweile oft möglich. Kann keine sichere Charakterisierung erreicht werden, hat sich insbesondere der CEUS in den letzten Jahren als vielversprechendes weiterführendes diagnostisches Verfahren etabliert, wobei seine Stärke besonders in der Differenzierung zystisch imponierender renaler Läsionen liegt. (34)

Mit der Verbesserung von Operationstechniken wird die organerhaltende Operation in der Therapie des RCC immer häufiger, wobei die CT mit Kontrastmittel zunehmend zu deren Planung eingesetzt wird. In der Ausscheidungsphase, welche ca. 5 Minuten nach Verabreichung des Kontrastmittels einsetzt, kann die Ausbreitung des Tumors in das Nierenbecken beurteilt werden, was für die Indikationsstellung einer organerhaltenden Operation unabdingbar ist. Auch Urothelkarzinome können in dieser Phase gut dargestellt werden. (34)

Die MRT spielt heute eine zunehmende Rolle sowohl in der Primärdiagnostik als auch in der Nachsorge des RCC, vor allem nach Tumorresektion. In der Kontrolle der systemischen Therapie des metastasierten RCC erlaubt die MRT eine Aussage über eine Größenänderung von Metastasen im Therapieverlauf. Mittels Perfusionsdarstellung kann ein Ansprechen der Therapie außerdem schon in einem Stadium beurteilt werden, in dem der Tumor zwar noch nicht geschrumpft ist, seine Perfusion jedoch schon reduziert ist. Dies erlaubt eine frühere Aussage über Therapieansprechen und Prognose. (34)

Bei Vorsorgeuntersuchungen von Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom und tuberöser Sklerose kann durch den Einsatz der MRT langfristig im Vergleich zur CT deutlich an Strahlungsexposition eingespart werden.

Wegen des besseren Weichteilkontrasts ist die MRT auch die präferierte Bildgebungsmodalität bei ausgedehnten Tumoren, da Cava- bzw. Nierenvenenzapfen in der MRT auch ohne Kontrastmittel dargestellt werden können. (34)

1.2.5.3 Biopsie und Histopathologie

Die Nierentumorbiopsie zählt als Goldstandard in der Diagnostik renaler Raumforderungen und dient zur histologischen Sicherung und Klassifikation von Tumoren unklarer Dignität. Wie jede andere invasive Diagnostik auch, sollte sie jedoch nur dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis die Wahl der Therapie beeinflussen könnte.

In Stadien des RCC, in denen eine systemische Therapie mittels sogenannter Targeted Therapie notwendig ist, dient die histologische Klassifikation als Grundlage für die Wahl einer auf den spezifischen Subtyp optimierten Behandlung. Außerdem kann die Biopsie zur Selektion von Patienten mit geringer TumorgroÙe herangezogen werden, bei denen durch eine präoperative Gewebeentnahme eine eventuell unnötige Therapie verhindert werden könnte. Sie dient auch zum Ausschluss anderer renaler Raumforderungen wie Abszessen, Lymphomen oder Metastasen. Die Biopsie sollte als CT bzw. ultraschallgesteuerte Stanzzyylinderbiopsie erfolgen, wobei mindestens zwei Biopsien entnommen werden sollten. Der histologische Subtyp des RCC wird nach der aktuellen WHO-Klassifikation bestimmt. (35)

Kontraindiziert ist die Biopsie dagegen bei zystischen renalen Raumforderungen. Einerseits da nicht gewährleistet werden kann, dass bei der Punktion solide Anteile der zystischen Läsion erwischt werden, durch deren Untersuchung Malignität sicher ausgeschlossen werden kann, andererseits weil die Gefahr besteht, durch die bei der Punktion austretende Zystenflüssigkeit Tumorzellen zu verschleppen.(35)

Das RCC umfasst ein breites Spektrum diverser histopathologischer Subtypen, die in der Klassifikation der WHO beschrieben sind. Es werden drei Hauptsubtypen unterschieden: das ccRCC (80–90%), das pRCC (Typ I und II; 10–15%, von denen 60–70% Typ I sind) und das chRCC (4–5%). (30)

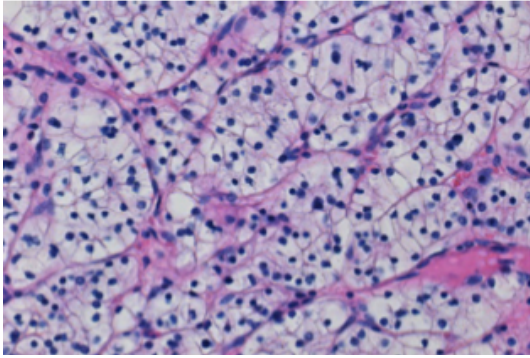


Abbildung 1: Klarzelliges Nierenzellkarzinom, HE

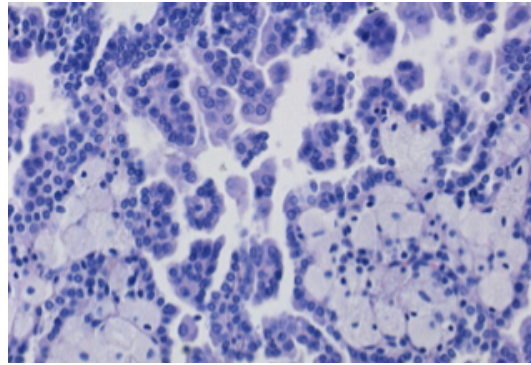


Abbildung 2: Papilläres Nierenzellkarzinom Typ1, HE

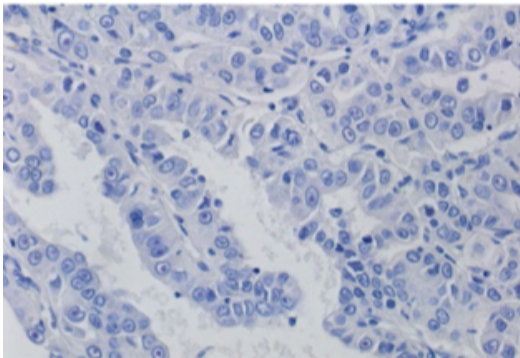


Abbildung 4: Papilläres Nierenzellkarzinom Typ2, HE

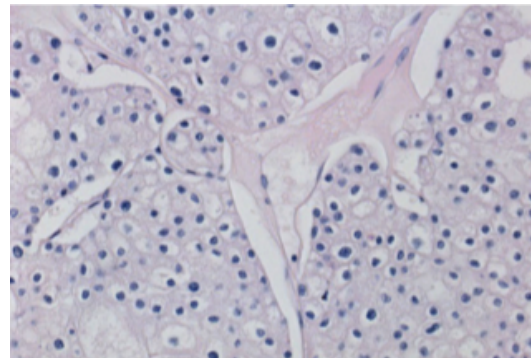


Abbildung 3: Chromophobes Nierenzellkarzinom, HE

(36)

Diese Unterteilung hat prognostische Bedeutung, denn die Subtypen unterscheiden sich im Tumorstadium und in der krankheitsspezifischen Mortalität.

Der histopathologische Befund umfasst neben der Subtypisierung auch den histologischen Differenzierungsgrad und die Beurteilung von Tumornekrosen, Ausbreitung des Tumors in das Nierenbecken und das perirenale Fettgewebe, Gefäßinvasion sowie den Lymphknotenstatus.

(30)

Der histologische Differenzierungsgrad zählt zu den Prognosefaktoren des RCC. Aus der Beurteilung der Nukleolen leitet sich das WHO-International-Society-of-Urologic-Pathologists-Graduierungssystem (WHO-ISUP-Graduierungssystem) ab, das 2015 bei der WHO-Konsensuskonferenz in Zürich von der WHO als Standardgraduierungssystem für ccRCC und pRCC empfohlen wurde. Für andere Subtypen ist es nicht validiert (37).

Es ersetzt somit weitgehend das Graduierungssystem nach Fuhrmann. Die Grade 1-3 leiten sich aus der Beurteilung der Nukleolen her, Grad 4 wird durch ausgeprägte Kernpleomorphien oder

rhabdoide beziehungsweise sarkomatoide Dedifferenzierung definiert. Das WHO-ISUP Graduierungssystem ist in Tabelle 5 dargestellt. (27)

Grad	Beschreibung
1	Fehlende oder unauffällige basophile Nukleolen bei 400-facher Vergrößerung
2	Erkennbare und eosinophile Nukleolen bei 400-facher Vergrößerung; sichtbar, aber nicht prominent bei 100-facher Vergrößerung
3	Erkennbare und eosinophile Nukleolen bei 100-facher Vergrößerung
4	Extreme nukleäre Pleomorphien und/oder mehrkernige Riesenzellen und/oder rhabdoide und/oder sarkomatoide Differenzierung

Tabelle 5: WHO-ISUP Graduierungssystem für klarzellige und für papilläre Nierenzellkarzinome (27)

1.2.6 Therapie

Die einzige kurative Behandlung für ein lokalisiertes RCC ist die vollständige operative Tumoresektion. Bei Tumoren im Frühstadium (T1a-b) erbrachte die partielle Nephrektomie im Vergleich zur radikalen Nephrektomie die besten funktionellen Ergebnisse ohne nachteiliges onkologisches Outcome. So ergaben mehrere retrospektive sowie eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie ein vergleichbares krankheitsspezifisches Überleben. Die partielle Nephrektomie ist hierbei bei besser erhaltener allgemeiner Nierenfunktion mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Stoffwechsel- oder Herz-Kreislaufstörungen verbunden, während die radikale Nephrektomie zu einer erhöhten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse mit höherer Mortalität führte. (30)

Im Vergleich von laparoskopischer und offener partieller Nephrektomie ergaben sich in Zentren mit hoher laparoskopischer Expertise keine Unterschiede in der krankheitsspezifischen Mortalität, im progressionsfreien Überleben oder im Gesamtüberleben.(30)

Die S3-Leitlinie für Nierenzellkarzinome empfiehlt eine nierenerhaltende Operation für Tumore bis zum Stadium T2. Ist eine partielle Nephrektomie in fortgeschrittenen Stadien nicht mehr möglich, sollte eine minimalinvasive radikale Nephrektomie durchgeführt werden.(35)

Eine Lymphknotendissektion bei Patienten ohne Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung ist nicht mit einem verringerten Risiko für Fernmetastasen oder einer verminderten krankheitsspezifischen bzw. Gesamtmortalität verbunden und wird somit nur bei

Lymphknotenbefall empfohlen. Sie kann allerdings bei Patienten mit klinisch auffälligen Lymphknoten zum lokalen Staging und zur lokalen Kontrolle durchgeführt werden. (30) (35)

Zur fokalen Therapie kleiner Tumore können verschiedene physikalische Verfahren zur Tumorreduktion unter bildgebender Kontrolle angewandt werden. Die aktuelle Datenlage lässt noch keine Rückschlüsse auf die Qualität der Verfahren in Bezug auf onkologische Ergebnisse oder Morbidität zu. (30, 35) (28)

Zu diesen ablativen Therapien zählen die perkutane Radiofrequenzablation (RFA) und die laparoskopisch assistierte oder perkutane Kryoablation (CA). (30)

Bei der RFA wird perkutan ein Applikator in das Gewebe eingebracht und unter Verwendung von Hochfrequenzstrom eine Thermonekrose erzeugt. Bei der CA wird der Tumor mittels Kältesonden auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wodurch über die Bildung einer Koagulationsnekrose eine komplette Tumorzerstörung erreicht werden soll. (35)

Thermische Ablationsverfahren stellen insbesondere bei multimorbiden Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung eine Behandlungsalternative dar. Bei einer genetischen Prädisposition zur Entwicklung multipler Tumoren, bei bilateralem Tumorbefall oder Einzelniere und drohendem vollständigen Verlust der Nierenfunktion nach organerhaltender Operation sind die Verfahren ebenfalls indiziert. Bei größeren Tumoren oder Lokalisation am Hilum wird die Ablation jedoch bis jetzt nicht empfohlen. (30)

Die Komplikationsrate ablativer Verfahren ist in der Literatur mit rund 19% angegeben, weshalb die Indikation streng auf maligne Tumoren beschränkt ist. Eine histologische Sicherung des Befundes mittels perkutaner Biopsie ist vor deren Durchführung daher essenziell. (35)

Im Stadium IV ohne Fernmetastasen bzw. mit einer Oligometastasierung und kompletter Resektabilität wird die radikale Nephrektomie in Verbindung mit Metastasenchirurgie empfohlen. (28)

Laut einiger retrospektiver Vergleichsstudien scheint eine vollständige Metastasektomie bei Patienten mit metastasiertem RCC einen Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des krebspezifischen Überlebens und der Verzögerung der systemischen Therapie zu haben. Eine stereotaktische Strahlentherapie kann vor allem bei Knochen- und Hirnmetastasen eine deutliche Linderung metastasenassoziierter Beschwerden bewirken. (30)

Bei multipler, nicht R0 resezierbarer Metastasierung kann in Einzelfällen eine neoadjuvante Systemtherapie mit eventuell anschließender radikaler Nephrektomie und Metastasen Chirurgie versucht werden, in den meisten Fällen ist in diesem Stadium jedoch ein palliatives Therapiekonzept indiziert. Hierbei stehen insbesondere die Symptomkontrolle von Fernmetastasen im Vordergrund. (28)

In der Behandlung des metastasierten RCC hat die klassische Chemotherapie aktuell keine Bedeutung, da das RCC gegen gebräuchliche Chemotherapeutika nahezu komplett resistent ist. (35)

Dies wird insbesondere auf die Expression des multidrug-resistance-protein-1 (MDR-1-Protein) zurückgeführt. MDR-1 ist ein Transmembranprotein aus der Familie der ABC-Transporter (ATP binding cassette) welches der Zelle als Effluxpumpe dazu dient, Chemotherapeutika mit Hilfe der ATPase Aktivität aus der Krebszelle zu schleusen. (38)

Zur Systemtherapie kommen beim metastasierten bzw. fortgeschrittenen RCC Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Avelumab oder Pembrolizumab, Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib oder Pazobinib, Antikörper gegen vascular endothelial growth factor (VEGF-Antikörper) wie Axitinib oder mTOR-Inhibitoren wie Temsirolimus zum Einsatz.

Zur Wahl der passenden Erstlinientherapie soll erst der IMDC-Score (International Metastatic RCC Database Consortium-Score) des Patienten bestimmt werden. Die IMDC-Kriterien sind ein Score, der sich aus 6 unabhängigen prognostischen Faktoren zusammensetzt. Er beinhaltet Parameter wie die absolute Neutrophilenzahl und Thrombozytenzahl, den Hämoglobinwert, den korrigierten Serum-Calciumwert, den Karnofsky-Index sowie die Zeit, welche zwischen Erstdiagnose und Beginn der Systemtherapie vergangen ist. Für jeden vorhandenen Risikofaktor wird ein Punkt vergeben, wonach sich die Patienten einem Risikoprofil im Sinne von niedrig, intermediär oder hoch zuordnen lassen. (35) (39)

Zur Erstlinientherapie bei metastasertem RCC ist bei allen Risikogruppen eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie aus Avelumab und Axitinib empfohlen. Kann diese so nicht durchgeführt werden, verweisen die Leitlinien auf spezifische, dem Risikoprofil angemessene Kombinationstherapien. (35)

1.2.7 Prognose

Die wichtigsten Prognosefaktoren stellen die Tumorgröße, das Vorhandensein einer Infiltration des perirenenalen Fettgewebes, die Veneninvasion, der Lymphknotenstatus, das WHO-Grading sowie der histologische Subtyp dar. (3) Da die Zahl der inzidentell entdeckten, noch asymptomatischen, kleinen RCC durch die breite Anwendung der Ultraschalldiagnostik und anderer bildgebender Verfahren in den letzten Jahren erheblich gestiegen ist, hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in den letzten 40 Jahren nahezu verdoppelt.

Durch verbesserte Operationstechniken und die zunehmende Anzahl organerhaltender Operationen konnte außerdem die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden.

Das inoperable, fortgeschrittene RCC stellt jedoch durch seine Resistenz gegen Chemotherapeutika immer noch eine therapeutische Herausforderung dar und ist meist mit einer schlechten Prognose verbunden. (3)

2. Fragestellung und Zielsetzung

Das RCC stellt im Erwachsenenalter den häufigsten malignen Tumor des Nierenparenchyms dar und umfasst eine heterogene Gruppe diverser Subtypen. (40) Mit rund 80% kommt das ccRCC am häufigsten vor, weniger häufig sind mit 15-20% das pRCC sowie das chRCC mit 5%. (41)

Die Inzidenz zufällig entdeckter, zystisch imponierender renaler Raumforderungen ist in den letzten Jahren stark gestiegen. Ursächlich hierfür scheint der im heutigen klinischen Alltag großzügige Einsatz technisch hoch entwickelter Bildgebungstechniken zur Klärung verschiedenster medizinischer Fragestellungen zu sein. (1) Im Falle eines solchen Zufallsbefundes ist es essenziell, sicher zwischen gutartigen Zysten bzw. benignen renalen Tumoren, wie dem Angiomyolipom oder dem Onkozytom, und malignen zystischen Läsionen, wie dem RCC unterscheiden zu können.

In solchen Fällen hat sich der CEUS als nützliche Bildgebungstechnik zur weiteren Einordnung renaler Läsionen etabliert. Für die Durchführung der Untersuchung ist keine Strahlungsexposition nötig und das verwendete Ultraschall-Kontrastmittel weist ein gutes Sicherheitsprofil auf. Es ist jodfrei und wird nicht über die Nieren eliminiert, was einen großen Vorteil bei Schilddrüsenerkrankungen oder eingeschränkter Nierenfunktion darstellt. (7) Es kann außerdem mehrfach verabreicht werden, wodurch die Untersuchung einfach wiederholbar ist. Die Untersuchung ist zudem auch direkt am Krankenbett möglich. (42)

Bisherige Studien zeigten, dass der CEUS durch die Etablierung der CEUS-Bosniak-Klassifikation eine hilfreiche Ergänzung zur Klassifizierung zystischer Läsionen geworden ist. (21) Auch in der Diagnostik solider Tumore konnte der CEUS gewinnbringend eingesetzt werden. Im Vergleich zur CT scheint er laut einigen Studien durch seine sensible Perfusionsdarstellung insbesondere bei der Detektion und Klassifizierung hypoperfundierter Karzinome eine höhere Sensitivität aufzuweisen. (43)

Das Ziel der Arbeit war es, das charakteristische Kontrastmittelverhalten des pRCC zu untersuchen und die Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Forschung zu vergleichen. Außerdem sollte die Sensitivität des CEUS in der Diagnostik suspekter renaler Läsionen im Vergleich zur Histologie als Referenzstandard ermittelt werden.

3. Patientenkollektiv und Methoden

3.1 Studiendesign

Zur Untersuchung der oben beschriebenen Fragestellung wurden am Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Großhadern 60 Patienten mit histologisch gesichertem pRCC in eine retrospektive Studie eingeschlossen. Bei allen 60 Patienten war die CEUS-Bildgebung Teil der weiteren Diagnostik bei Verdacht auf ein renales Malignom. Im zeitlichen Ablauf der Diagnosestellung wurden diese Untersuchungen vor einer Biopsie oder Tumoresektion durchgeführt.

Der Zeitraum der Datenerhebung umfasste insgesamt 10 Jahre, alle CEUS-Bildgebungen stammen aus der Zeit zwischen Juli 2005 und November 2015.

Zwischen der histologischen Diagnosesicherung und der Ultraschalluntersuchung lagen im Mittel 81,6 Tage. Die CEUS-Untersuchung war bei allen 60 Patienten erfolgreich, in jedem Fall konnte eine aussagekräftige Bildqualität erreicht werden.

Alle Untersuchungen wurden dabei vom selben Radiologen mit über 15 Jahren Erfahrung in der Durchführung des kontrastverstärkten Ultraschalls und der Interpretation des erhaltenen Bildmaterials durchgeführt.

Die Daten wurden gesammelt, in einer Excel Tabelle erfasst und anschließend deskriptiv ausgewertet. Das Kontrastmittelverhalten der untersuchten pRCC wurde retrospektiv analysiert und klassifiziert und mit aktuellen Forschungsergebnissen verglichen. In Bezug auf die diagnostische Genauigkeit des CEUS im Vergleich zur Histologie als Goldstandard wurde die Sensitivität des Verfahrens bestimmt. Aufgrund der histologischen Diagnosesicherung eines pRCC als Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie und der dadurch erfolgten Patientenselektion, lassen die erhobenen Daten keine Aussagen bezüglich falsch positiven bzw. richtig negativen Befunden zu. (5)

3.2 Patientenkollektiv

Wie oben beschrieben wurden in die Analyse nur Patienten mit histologisch gesichertem pRCC eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich dabei dem CEUS als Teil der weiteren klinischen Diagnostik, bevor eine Biopsie beziehungsweise eine Tumoresektion vorgenommen wurde.

Von 60 untersuchten Patienten waren 50 männlich und 10 weiblich, was einem Prozentwert von 83,3% bzw. 16,7% entspricht.

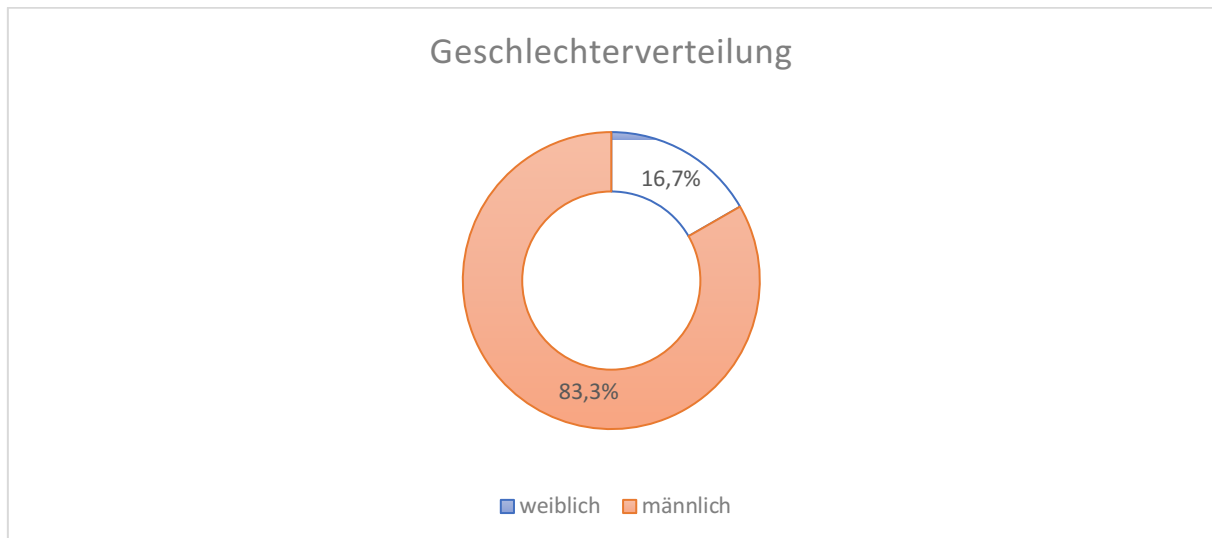


Abbildung 5: Geschlechterverteilung $n=60$ davon $m=50$, $w=10$

Das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 63,6 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 11,1$ Jahren bei einem Minimalwert von 37,1 Jahren und einem Maximalwert von 83,0 Jahren. (5)

3.3 Material und Methoden

3.3.1 Vorbereitungen

Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Die Studiendaten wurden gemäß den Grundsätzen der Helsinki-Edinburgh-Deklaration von 2002 gesammelt. Dabei wurden die „Ethical guidelines for Publication in Clinical Hemorheology and Microcirculation“ eingehalten. (44)

Vor Durchführung der Bildgebung erfolgte eine Aufklärung der Patienten über die geplante Untersuchung, welche ihre Notwendigkeit, mögliche Risiken und Komplikationen sowie diagnostische Alternativen umfasste. Im Anschluss wurden Fragen beantwortet und die mündliche und schriftliche Einverständniserklärung der Patienten eingeholt. (5)

3.3.2 Kontrastmittel

Für jede CEUS- Untersuchung der Studie wurde Sono Vue ®, ein Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation der Firma Bracco (Mailand, Italien) verwendet.

Es besteht aus einer Mikrobläschensuspension aus Schwefelhexafluorid-Bläschen, welche von einer stabilisierenden Phospholipidhüllmembran umgeben sind. (7)

Ein Milliliter SonoVue enthält 8µl der Mikrobläschensuspension. Die pro Untersuchungseinheit verabreichte Gesamtmenge an Schwefelhexafluorid ist damit äußerst gering. Schwefelhexafluorid löst sich im Blut und wird anschließend abgeatmet. Eliminiert wird das Gas auf diesem Weg über die Lunge, während die stabilisierenden Hüllbestandteile vollständig durch die Leber metabolisiert werden. Dadurch erklärt sich die fehlende nephrotoxische Wirkung. (13) (18)

Da das Kontrastmittel bisher noch nicht offiziell für die Bildgebung der Niere zugelassen ist und es sich daher um einen off-label Gebrauch handelt, wurde jeder Patient vor der Untersuchung über dessen Einsatz als solchen aufgeklärt. (19) (5)

Vor seiner Verwendung muss SonoVue ® zubereitet werden. Ein Set zur Herstellung von 5 ml SonoVue ® enthält jeweils eine farblose Durchstechflasche aus Glas (Typ I), welche mit einem grauen Gummistopfen und einer Flipp-off Aluminiumkappe verschlossen ist und 25 mg trockenes, lyophilisiertes Pulver unter einer Atmosphäre von Schwefelhexafluorid enthält. Außerdem ist ein separates Transfersystem (MiniSpike) und eine Fertigspritze aus Klarglas (Typ I) mit 5 ml 0,9% Kochsalzlösung zur Injektion beigelegt.

Zur Zubereitung müssen 5 ml der 0,9% Kochsalzlösung durch den Gummistopfen in den Inhalt der Durchstechflaschen injiziert werden. Die Durchstechflasche ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt. Daraufhin wird die Flasche für 20 Sekunden kräftig geschüttelt. Im Anschluss kann das gewünschte Volumen der Dispersion in eine Spritze aufgezogen werden. Das Kontrastmittel sollte dann in eine periphere Vene injiziert werden. Wird SonoVue® nicht sofort verwendet, muss die Mikrobläschensuspension vor dem Aufziehen in die Spritze erneut geschüttelt werden. Die physikalische und chemische Stabilität der Mikrobläschensuspension wurde für einen Zeitraum von 6 Stunden belegt, wurde das Kontrastmittel bis dahin nicht verabreicht, sollte es entsorgt werden. Im ungeöffneten Zustand beläuft sich die Haltbarkeitsdauer des Medikaments auf 2 Jahre. (45)

In der vorgegebenen Dosierung führt die Verwendung des Kontrastmittels bei einer Dopplersonographie des Gefäßsystems über eine Dauer von drei bis acht Minuten zu einer deutlich gesteigerten Signalintensität. (13)

Mikrobläschen-Kontrastmittel sind ausgezeichnete Ultraschallverstärker. (4) Bereits im Kapitel 1.1.3 dieser Arbeit wurden die physikalischen Grundlagen der Wirkweise von Ultraschallkontrastmittel beschrieben. Demnach beginnen die Bläschen im Blut unter dem Einfluss einer Ultraschallwelle zu oszillieren und Resonanzeffekte zu zeigen. Die mechanischen Antworten sind von der chemischen Struktur der Mikrobläschen, der ausgesendeten Frequenz sowie der externen Druckamplitude abhängig. Die ausgesendete Ultraschallwelle bringt eine Überdruck- sowie eine Unterdruckphase mit sich, in deren Rhythmus sich die Bläschen kontrahieren und expandieren. Ihr Verhalten ist dabei abhängig von der Steifigkeit des eingeschlossenen Gases, sowie von der Trägheit der umgebenden Flüssigkeit. Bei niedrigen Druckamplituden (low MI) zeigen die Bläschen ein stabiles lineares Schwingungsverhalten. Dies führt zu einer maßgeblichen Erhöhung der Echoamplitude und damit zu einer intensiven Verstärkung des Kontrastes. (14)

Bei höheren Druckamplituden ist ihr Schwingungsverhalten nicht mehr linear. So können die Bläschen zwar im Rhythmus der Unterdruckphasen expandieren, jedoch nicht mehr im gleichen Maße kontrahieren. Daraus resultiert ein asymmetrisches Pulsieren des Bläschens, was mit einer Vervielfachung der Resonanzfrequenzen und der Erzeugung von Oberwellen einhergeht. (14) (4)

Wird die Druckamplitude noch weiter erhöht (high MI) so werden die Oszillationen zusehends turbulenter, bis die Bläschen schließlich zerplatzen, da die stabilisierende Hülle den von außen wirkenden Kräften nicht mehr standhalten kann. Dies äußert sich im Ultraschallbild in einer initialen Echoverstärkung gefolgt von einer kompletten Signalauslöschung. (14)

Die beschriebenen Resonanzeffekte der Mikrobläschen sind die Ursache für den erhöhten Kontrastunterschied der Gefäße zum umliegenden Gewebe im Ultraschallbild. Auf diese Weise lassen sich bisher nicht visualisierbare, kleinste Kapillargefäße $< 40 \mu\text{m}$ darstellen. (14)

3.3.3 Ultraschallsystem

Alle Untersuchungen der Studie wurden mit sogenannten „high-end“ Ultraschallgeräten unter Einstellung aktueller kontrastspezifischer Modi durchgeführt. Aufgrund des langen Untersuchungszeitraums kamen dabei mehrere Geräte zum Einsatz: GE Healthcare: LOGIQ E9, Philips Ultrasound: HDI 500, iU22, EPIQ 7 und Affiniti, Samsung: RS80A 50 Prestige und RS80A Prestige sowie Siemens Ultrasound: Sequoia, S2000 und S3000.

Nach einer initial durchgeführten B-Bild Sonographie und Farbdoppler Darstellung wurde das Ultraschallgerät für die darauffolgende Kontrastmittel-Sonographie eingestellt. (5)

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass für CEUS-Untersuchungen Ultraschallgeräte mit kontrastspezifischen Modi benötigt werden, welche zwischen Echosignalen der nicht-linearen Oszillation der Mikrobläschen und den linearen Signalen des umliegenden Gewebes differenzieren können. Um die von den Geweben selbst erzeugten nicht-linearen Ultraschallsignale zu verringern, wird ein niedriger Schalldruck verwendet, welcher auf einem niedrigen MI basiert. Als solcher werden dabei typischerweise Werte unter 0,3 betrachtet. Dies ist wichtig, um eine Zerstörung der Mikrobläschen bei der Verwendung zu hoher Schallenergien zu minimieren. (15)

Durch die Stabilisierung der Bläschen mithilfe der Phospholipid-Hüllmembran und die Untersuchung im Low-MI-Modus ist eine kontinuierliche Untersuchung über mehrere Minuten möglich, bevor die Bläschen zerplatzen. Das Schwefelhexafluorid-Gas wird abgeatmet und die Phospholipide daraufhin vollständig metabolisiert. (12)

Die in der Studie verwendeten Schallköpfe umfassten den konvexen CA1-7A Multifrequenzschallkopf, den konvexen C6-1 HD Multifrequenz-Schallkopf, den Philips C5-1 Breitband-Konvex- Schallkopf, sowie den konvexen C4-1 Multifrequenzschallkopf.

Der eingestellte MI lag immer unter 0,4. (5)

3.3.4 Durchführung der KM-Sonographie

Jedem Patienten wurde das Sono Vue ® Ultraschallkontrastmittel über eine periphere, meist kubital liegende 18-22 G Kanüle verabreicht. Dabei war in den meisten Fällen eine Verabreichung von 1,6 ml bis 2,4 ml Kontrastmittel ausreichend. Die minimal verabreichte

Menge lag dabei bei 1 ml, maximal wurden 5ml benötigt. Das Kontrastmittel wurde immer als Bolus verabreicht, anschließend wurde mit 5 bis 10 ml 0,9 % Kochsalzlösung gespült. Meist reichte eine einmalige Kontrastmittelgabe aus, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erreichen, in seltenen Fällen wurde die Gabe bis zu zweimal wiederholt. (5)

Um die Qualität der Aufnahmen zu optimieren, wurden die Patienten während der Untersuchung gebeten, die Luft bis zu 30 Sekunden anzuhalten. War dies bei kardial oder pulmonal vorerkrankten Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion nicht oder nur schwer möglich, so versuchten diese zumindest langsamer und flacher zu atmen, um eine mögliche Minderung der Bildqualität durch Atemartefakte zu minimieren.

Während der Untersuchung wurde eine Sequenz von digitalen Bildern erfasst und im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS) der Klinik und Poliklinik für Radiologie gespeichert, welche dann für die retrospektive Analyse aus dem Archivierungssystem der Klinik abgerufen wurden.

Die mittlere Gesamtuntersuchungsdauer variierte zwischen drei und fünf Minuten.

Bei keiner der durchgeführten Untersuchungen traten nach der Applikation des Sono Vue® Kontrastmittels ernste Komplikationen auf. (5)

3.3.5 Kontrastmittelverlauf in der Niere

Die Aufnahmen aus allen Untersuchungen wurden jeweils in der arteriellen Phase, welche ca. 10 bis 30 Sekunden nach Applikation des Kontrastmittels beginnt, sowie nach 30-90 Sekunden in der Spätphase gemacht.

Wie eingangs bereits besprochen beginnt die arterielle Phase beim Eintreffen der ersten Mikrobläschen in der Niere über die Nierenarterie etwa 10-20 Sekunden nach der Kontrastmittelapplikation. In der Niere wird diese Phase als kortikale Phase bezeichnet. Entsprechend des anatomischen Aufbaus der Niere durchströmt das Kontrastmittel ausgehend von der Nierenarterie zunächst die Segmentarterien, die Interlobararterien, die Bogenarterien und schließlich die Interlobulararterien, was einer Kontrastmittelaufnahme von peripher nach zentral entspricht. (7)

Mit der Aufnahme des Kontrastmittels in die Markpyramiden beginnt die medulläre Phase. Hierbei wird das Kontrastmittel erst von der äußeren Medulla aufgenommen, gefolgt von einem allmählichen Anfluten im Bereich der Markpyramiden.

Der Beginn der sogenannten Spätphase wird mit ca. 120 Sekunden post injectionem angegeben. Diese Phase ist durch eine deutliche Abnahme des Kontrastmittel-Signals gekennzeichnet, bis sich schließlich keine Mikrobläschen mehr nachweisen lassen.

Im Gegensatz zu Kontrastmitteln auf Jod- bzw Gadoliniumbasis, welche für die CT bzw MRT appliziert werden und bei denen drei Phasen der Kontrastmittelaufnahme beobachtet werden, treten beim CEUS nur eine kortikale Phase mit kortikaler Kontrastmittelaufnahme und eine medulläre Phase auf. Grund hierfür ist die fehlende renale Elimination des Ultraschallkontrastmittels, welche die Grundlage der Ausscheidungsphase darstellt.

(18) (7)

4. Ergebnisse

Nach der Durchführung des CEUS bei allen 60 Patienten erfolgte eine Analyse der Ergebnisse bezüglich genauer Lokalisation und Charakteristika im Kontrastmittelverhalten der untersuchten renalen Läsionen. Die Ergebnisse wurden mit der aktuellen Literatur verglichen. Auf Grundlage der Malignitätseinstufung der Läsionen durch den CEUS wurden die diagnostischen Testgüteparameter des CEUS im Vergleich zur Histologie errechnet. (5)

4.1 Lokalisation der renalen Läsionen

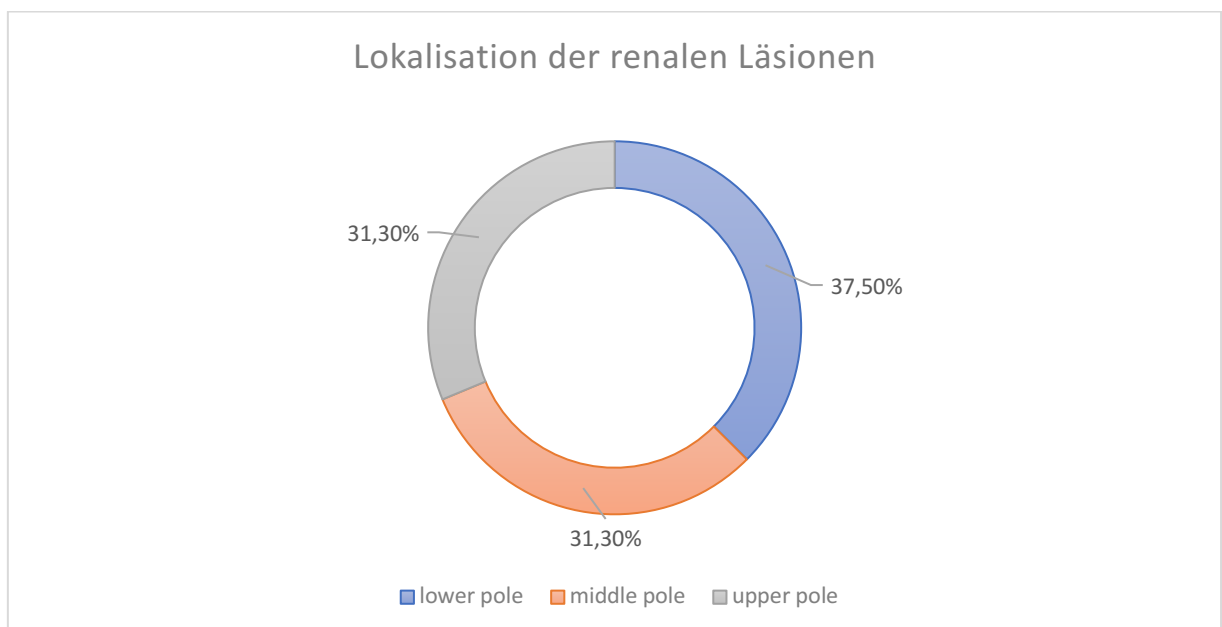


Abbildung 6: Lokalisation der renalen Läsionen

Mit 56,7% war die suspekte Nierenläsion bei der Mehrheit der untersuchten Patienten auf der rechten Seite lokalisiert. Dabei verteilten sich die Läsionen mit 37,5% hauptsächlich im Unterpol sowie zu 31,3 % im mittleren sowie im oberen Nierenpol. (5)

4.2 Kontrastmittelverhalten

Die unterschiedlichen Subtypen des RCC zeigen in der CEUS- Darstellung ein charakteristisches Kontrastmittelverhalten. So konnten Studien demonstrieren, dass das ccRCC eine kurze Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelaufnahme (peak enhancement) bei insgesamt

verstärkter Anreicherung (Hyperenhancement) und ein frühes Abfluten der Mikrobläschen (Wash out) zeigt. Im Gegensatz dazu zeigen das pRCC sowie das chRCC eine homogen verminderte Kontrastmittelaufnahme (Hypoenhancement) mit frühem Wash-out.

So ist eine sichere Differenzierung zwischen dem pRCC und dem chRCC mittels CEUS schwierig. (46) (47)

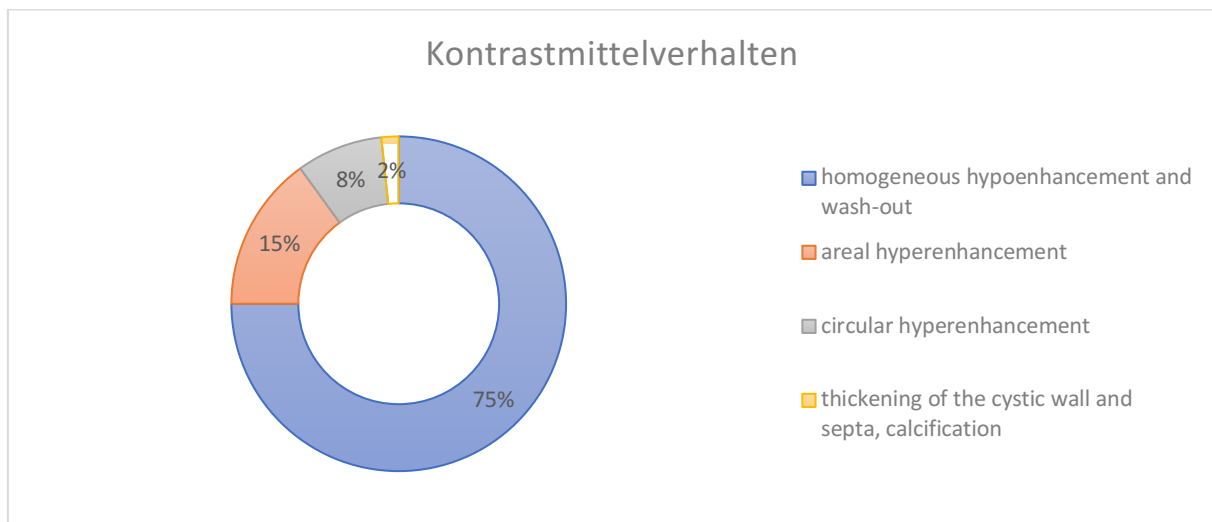


Abbildung 7: Kontrastmittelverhalten

Bei 45 der insgesamt 60 untersuchten Patienten zeigte die renale Läsion ein homogenes Hypoenhancement in der arteriellen Phase des CEUS (siehe Abbildung 10).

In der späten Phase zeigte sich ein Wash-Out im Vergleich zum umliegenden Nierenparenchym (siehe Abbildung 11). Es wurden somit 75% der untersuchten Läsionen als hochverdächtig für ein pRCC eingestuft. In der zuvor durchgeführten B-Bild Sonographie stellte sich die abgebildete Läsion als kleine echoreiche Masse ohne Hinweis auf eine Hypervaskularisation dar (siehe Abbildung 12 und 13).

Bei insgesamt 15 Patienten, also 25% der untersuchten Läsionen, zeigte sich ein vom oben beschriebenen Muster abweichendes Kontrastmittelverhalten. So ergab die Untersuchung bei 9 Patienten ein flächiges (areal) und bei weiteren 5 Patienten ein zirkuläres (circular) Hyperenhancement mit frühem Wash-Out. Eine zystisch imponierende Läsion zeigte eine verdickte Wand mit Septierung und Kalzifikation bei sehr geringer Kontrastmittelaufnahme mit lediglich ein paar Mikrobläschen. Diese Läsion wurde gemäß der CEUS-Bosniak-Klassifikation als CEUS-Bosniak IIF klassifiziert und stellt somit im Vergleich zur Histologie als Referenzstandard den einzigen falsch negativen Befund des Kontrastverstärkten Ultraschalls in dieser Untersuchungsreihe dar. (5)

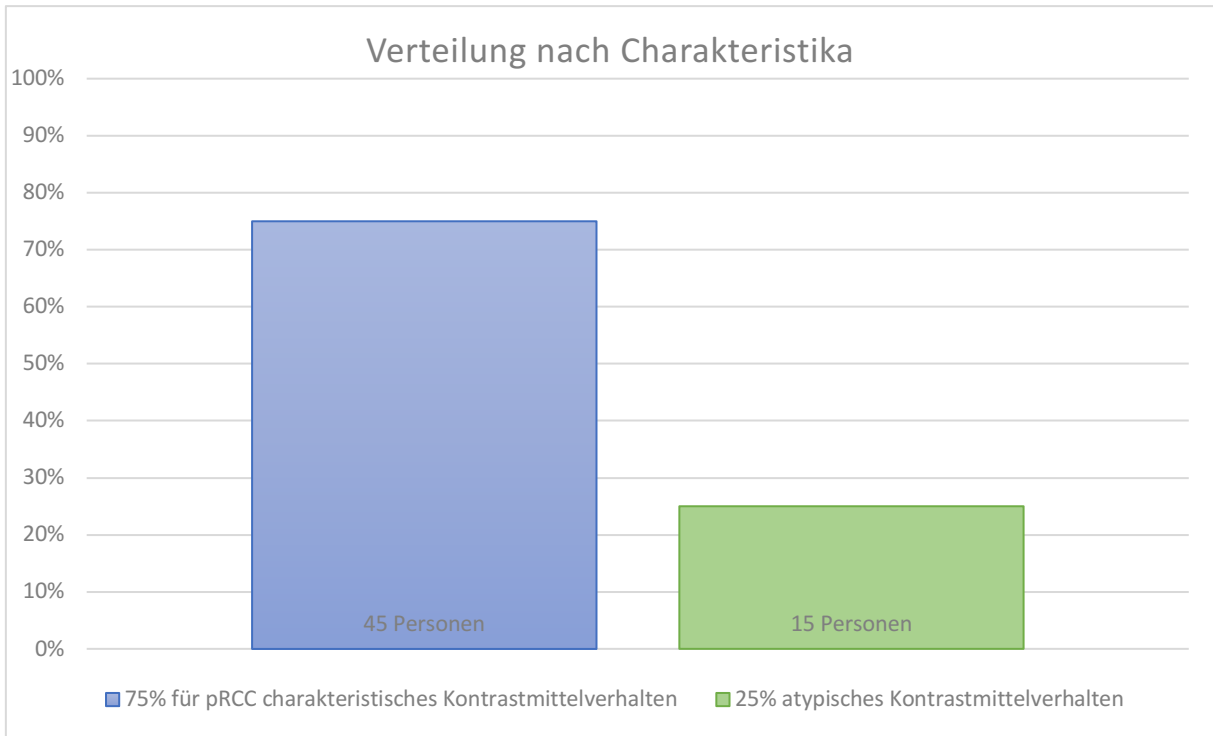


Abbildung 8: Verteilung nach Charakteristika

Somit zeigten 75% der untersuchten Läsionen ein für das pRCC typisches Kontrastmittelverhalten. Bei 25% der Patienten ergab die CEUS Untersuchung ein davon abweichendes atypisches Kontrastmittelverhalten. (5)

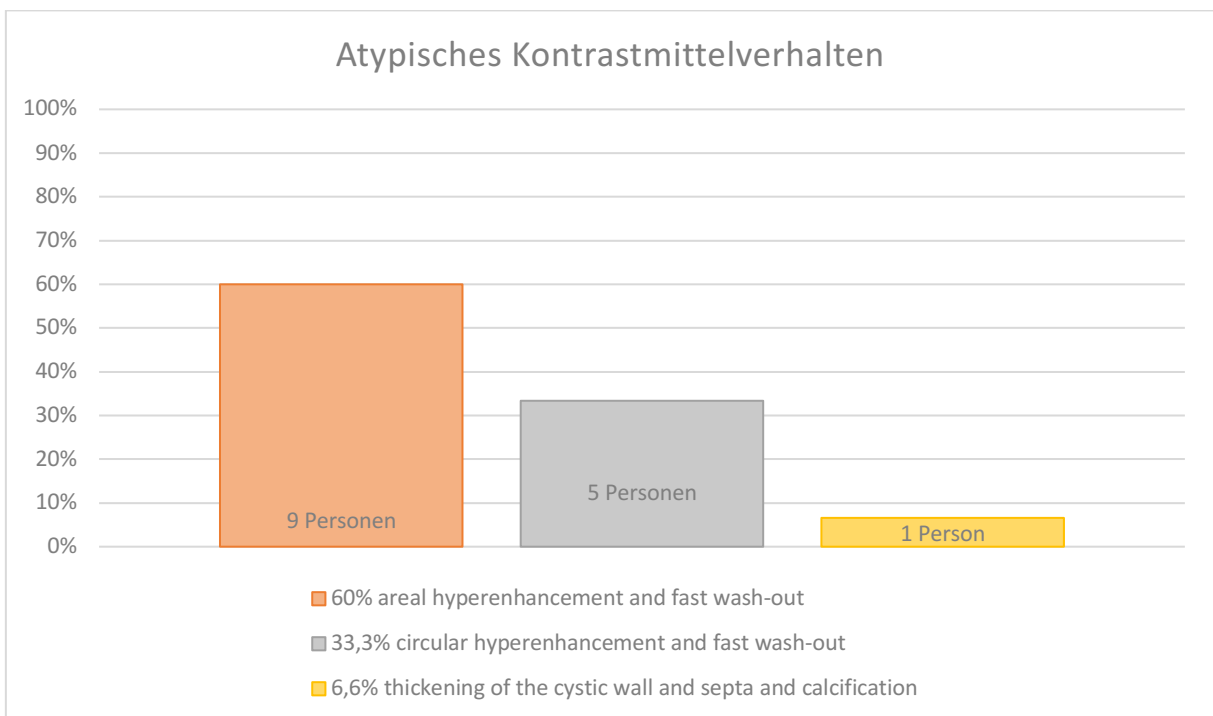


Abbildung 9: Atypisches Kontrastmittelverhalten

Genauer betrachtet zeigte sich dabei bei 9 Personen ein flächiges Hyperenhancement und bei weiteren 5 Patienten ein zirkuläres Hyperenhancement mit schnellem Wash-out und somit ein Kontrastmittelverhalten, das in seinem Muster eher den Charakteristika des ccRCC zuzuordnen ist.

Eine zystisch imponierende Läsion zeigte bei sehr geringer Kontrastmittelaufnahme eine Verdickung der Zystenwand und der Septen und wurde fälschlicherweise als CEUS-Bosniak IIF Zyste klassifiziert. (5)

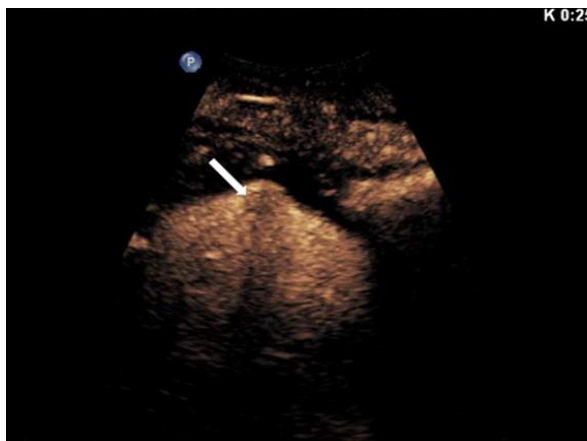


Abbildung 10: Hypoenhancement in der arteriellen Phase

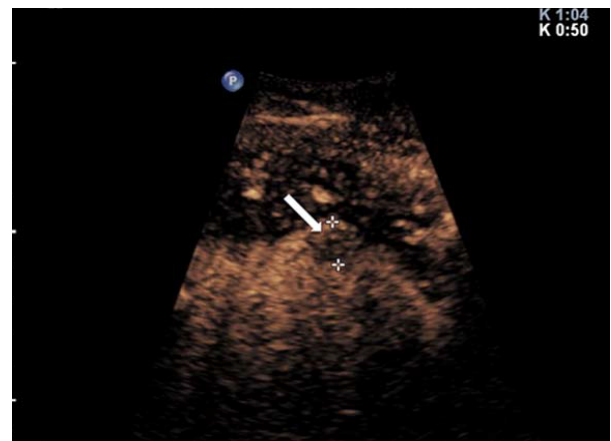


Abbildung 11: Wash-out in der späten Phase



Abbildung 12: Echoreiche renale Läsion im B-Bild

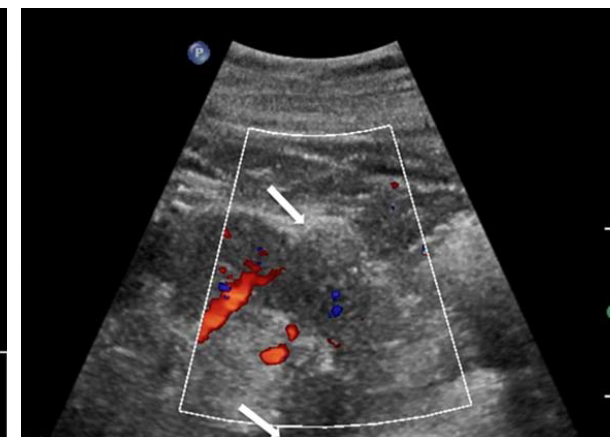


Abbildung 13: Kein Zeichen einer Hypervaskularisation im Farb-Doppler

(5)

4.3 Ermittelte Sensitivität des CEUS

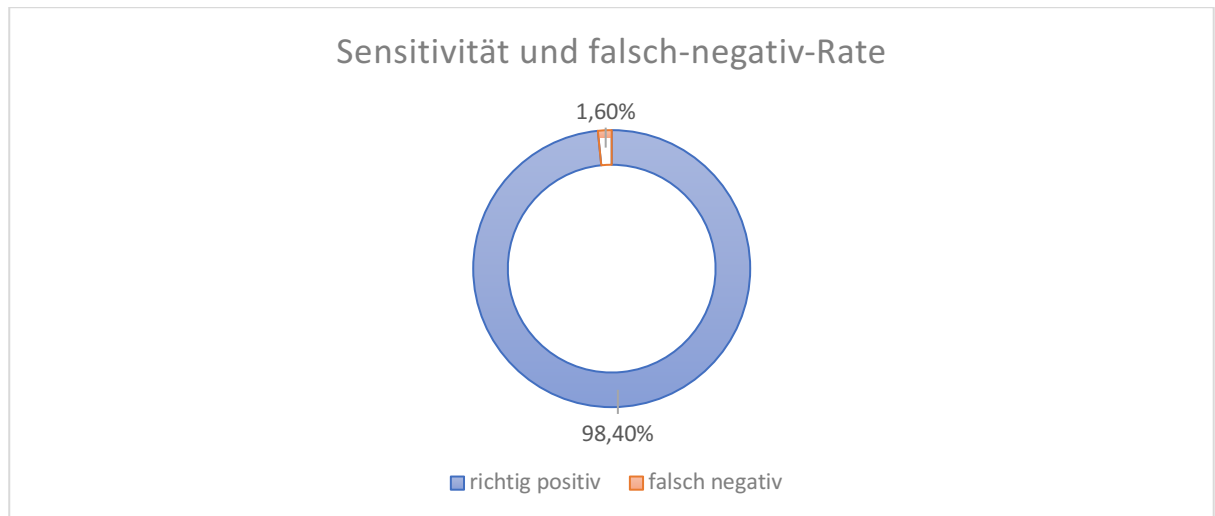


Abbildung 14: Sensitivität und Falsch-negativ-Rate

Von insgesamt 60 histopathologisch gesicherten Malignomen wurden 59 durch die CEUS-Untersuchung als maligne eingestuft. Hieraus ergibt sich eine Sensitivität des CEUS von 98,4% im Vergleich zur Histologie als Referenzstandard. Die als CEUS-Bosniak IIF klassifizierte zystisch imponierende Läsion stellt den einzig falsch negativen Befund der Untersuchungsreihe dar. (5)

5. Diskussion

Gutartige zystische Läsionen machen bis zu 30% aller identifizierten renalen Läsionen aus und treten verhältnismäßig häufig auf. Die sichere Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen ist jedoch von entscheidender Bedeutung für das weitere diagnostische Vorgehen und die Wahl der geeigneten Behandlung. In der weiterführenden Diagnostik solcher zufällig entdeckter Befunde kommen diverse bildgebende Verfahren zum Einsatz. Zu diesen zählt neben schnittbildgebenden Verfahren wie kontrastverstärkter CT oder MRT auch die Ultraschalluntersuchung, den Goldstandard stellen die Biopsie und die histopathologische Gewebeklassifizierung dar.(48)

Mit dem CEUS steht seit über 10 Jahren ein ergänzendes bildgebendes Verfahren zur Verfügung, welches nicht durch die spezifischen Kontraindikationen für CT oder MRT limitiert ist. (49)

Zur weiteren Einordnung zystischer Nierenläsionen wurde das traditionelle Bosniak-Klassifizierungssystem entwickelt. Nierenzysten können damit anhand spezifischer bildmorphologischer Korrelate und Eigenschaften in der kontrastmittelverstärkten CT kategorisiert werden und ihr Malignitätsrisiko kann anhand dieser Einteilung eingestuft werden.

Das hierfür erforderliche iodierte Kontrastmittel stellt jedoch ein Risiko für eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion bei fortgeschrittenen Stadien chronischer Nierenerkrankungen dar.

Die Verwendung von Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis, wie sie für eine MR- Untersuchung nötig ist, birgt bei diesem Patientenkollektiv ein seltenes, aber ernstes Risiko für eine nephrogene sklerosierende Fibrose.

Im Gegensatz dazu weisen Kontrastmittel für CEUS eine sehr niedrige Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse auf. (48) Als mögliche, jedoch selten auftretende Nebenwirkungen der Kontrastmittel sind insbesondere Hypersensitivitätsreaktionen zu nennen, welche bei intravenöser Verabreichung mit einer Häufigkeit von rund 1:10 000 auftreten. (49)

Voraussetzungen für die Durchführung des CEUS ist eine gute Patientencompliance und die Verfügbarkeit eines „high-end“ Ultraschallgeräts mit spezieller Software. (7)

CEUS zeichnet sich durch geringe Kosten, eine schnelle und breite Verfügbarkeit mit Möglichkeit zur Untersuchung direkt am Krankenbett sowie einer einfachen Wiederholbarkeit aus. Die verwendeten Ultraschall-Kontrastmittel weisen nur geringe Nebenwirkungen und ein hohes Sicherheitsprofil auf. (10) (4)

Neben der fehlenden Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion sowie fehlender Nephro-, bzw. Hepatotoxizität, ist auch die fehlende Strahlenbelastung als weiterer großer Vorteil dieser Untersuchungsmethode hervorzuheben. (50)

Laut Knüsli und Walter führen die einzelnen bildgebenden Verfahren zu unterschiedlich hohen Strahlenbelastungen des Organismus. Die CT-Untersuchung ist für über 50% der in der medizinischen Diagnostik eingesetzten Strahlendosis verantwortlich, die immer breiter werdende Indikationsstellung sei daher kritisch zu sehen. So beläuft sich die Strahlendosis einer CT des Abdomens bei Erwachsenen auf ca. 10 Millisievert im Vergleich zur fehlenden Strahlenbelastung bei einer Ultraschalluntersuchung.

Seit dem Einsatz von Röntgenstrahlen in der medizinischen Diagnostik ist deren Karzinogenität eine bekannte Tatsache. Röntgenstrahlen zählen ebenso wie Alpha-, Beta- und Gammastahlen, sowie Neutronen und Protonen zu ionisierenden Strahlen. Die Ionisation von Molekülen führt zu Mutationen an der DNA im Zellkern und im mitochondrialen Genom. Folgen davon können die Entstehung von Malignomen, teratogenetischen Missbildungen oder Veränderungen des Genoms mit einem erhöhten Risiko für chromosomale Aberrationen sein. (51)

Neben den oben beschriebenen Vorteilen des CEUS muss darauf hingewiesen werden, dass die Qualität der Ergebnisse von der Erfahrung und den Fertigkeiten des Untersuchers und von patientenbezogenen Faktoren wie anatomischen Gegebenheiten, Adipositas oder Meteorismus abhängig sind. (50) (5)

In den letzten Jahren wurde der Stellenwert des kontrastverstärkten Ultraschalls in der Charakterisierung von renalen Läsionen vielfach untersucht. Die Studien lieferten dabei unterschiedliche Ergebnisse. Während einige den hohen Stellenwert des CEUS bei der Differenzierung renaler Läsionen in benigne und maligne Neoplasien unterstrichen, wiesen Tamai, Takiguchi et al auf die Schwierigkeiten hin, sicher zwischen einem RCC und benignen Läsionen wie einem Onkozytom oder einem Angiomyolipom mit geringem Fettanteil zu unterscheiden. (43) (5)

Tamai et al zeigten, dass der Einsatz von CEUS insbesondere bei der Klassifizierung hypovaskularisierter renaler Tumore vorteilhaft sei. CEUS ist weniger invasiv als eine CT und zeigte eine höhere Sensitivität in der Darstellung geringer Flussraten. So konnte mithilfe des CEUS in einzelnen Fällen, in denen mittels CT kein Blutfluss dargestellt werden konnte, eine Darstellung des Tumorblutflusses erreicht werden.

Da einige in der CT als hypovaskularisiert beschriebenen Tumore im CEUS jedoch hypervaskularisiert erschienen, war die Differenzierung vom ccRCC erschwert. So könnte CEUS einen höheren Stellenwert in der Diagnostik von hypovaskularisierten Läsionen haben. So empfehlen Tamai et al den Einsatz des CEUS insbesondere bei Patienten, bei denen der Einsatz von CT-Kontrastmittel kontraindiziert ist oder bei denen mithilfe der CT keine Darstellung des Tumorblutflusses erreicht werden konnte. (43) (5)

In den letzten Jahren wurde in vielen Studien die Verwendung des kontrastverstärkten Ultraschalls zur Differenzierung zwischen den einzelnen Subtypen des RCC analysiert.

Haendl et al kamen dabei zu dem Schluss, dass RCC kein charakteristisches Perfusionsverhalten zu zeigen scheinen. Von 30 an der Studie teilnehmenden Patienten mit dem Verdacht auf ein renales Malignom in der Untersuchung mittels CT wurde bei 25 Patienten tatsächlich ein RCC diagnostiziert. Alle diese Patienten zeigten eine irreguläre Kontrastmittelaufnahme in der CEUS Untersuchung, wodurch sich in der Studie kein für RCC typisches Kontrastmittelverhalten ableiten ließ. (52) (5)

Im Gegensatz dazu ergaben andere Studien signifikante Unterschiede im Kontrastmittelverhalten der einzelnen Subtypen. (53)

So ist laut Li, Lu et al der CEUS sowohl in der Unterscheidung des RCC vom Angiomyolipom sowie in der Differenzierung der einzelnen Subtypen des RCC anhand charakteristischem Kontrastmittelverhalten eine zielführende Untersuchungsmethode. Diese qualitative Analyse der Kontrastmittelaufnahme sei jedoch subjektiv und wenig reproduzierbar. Im Gegensatz dazu sei die quantitative Analyse spezifischer technischer Messwerte des CEUS (maximum intensity, rise time, time to peak, mean transit time u.a.) objektiv und vergleichbar.

So ist der häufigste Subtyp des RCC, das ccRCC, nach der Studie von Li et al durch eine hohe Perfusion gekennzeichnet und weist einen höheren IMAX Wert (maximale Intensität) auf als hypovaskularisierte Tumoren wie das pRCC und das chRCC, welche niedrige Perfusionsparameter aufweisen. In diesem Sinne sehen Li et al neben der qualitativen

insbesondere die quantitative Analyse des CEUS als hilfreiche Methode bei der Differenzierung renaler Raumforderungen. (53) (5)

Auch Xue et al analysierten das Kontrastmittelverhalten der einzelnen Subtypen im Detail. Im Vergleich zum pRCC und chRCC zeigte das ccRCC dabei häufiger ein simultanes Wash-In mit Hyperenhancement und ein heterogenes Muster mit nekrotischen Arealen. Die meisten pRCCs und chRCCs zeichneten sich durch ein homogenes Hypoenhancement mit schnellem Wash-Out und dem Vorhandensein einer Pseudokapsel aus.

Ein Teil der untersuchten pRCCs zeigte auch ein vom beschriebenen Muster abweichendes Perfusionsverhalten.

Der einzige Unterschied zwischen dem pRCC und dem chRCC war ein langsames Wash-In des pRCC und ein simultanes Wash-In des chRCC.

CEUS war demnach zwar eine nützliche Methode, um das ccRCC von den übrigen Subtypen zu unterscheiden, es konnten jedoch keine Unterscheidungsmerkmale identifiziert werden, die eine sichere Unterscheidung von pRCC und chRCC ermöglichen würden. (46) (5)

Unsere Ergebnisse bezüglich des atypischen Kontrastmittelverhaltens bei 25% der untersuchten pRCC entsprechen in diesem Punkt dem Ergebnis der Studie von Xue et al.

CEUS zeigt großes Potential bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen, das variierende Kontrastmittelverhalten des pRCC limitiert jedoch die sichere Unterscheidung der einzelnen Subtypen. Das Auftreten atypischen Kontrastmittelverhaltens erlaubt in manchen Fällen keine sichere Klassifizierung mittels CEUS.

Bei dem Verdacht auf ein renales Malignom scheint somit eine weiterführende Diagnostik mittels Schnittbildgebung und Biopsie unerlässlich zu sein. (5)

Das RCC subsummiert eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Subtypen. In den letzten Jahren wurden diverse Unterschiede zwischen den einzelnen Typen beschrieben.

Durch den Cancer Genome Atlas (TCGA) wurde eine umfassende genomische Charakterisierung der RCC Subtypen durchgeführt. Es ergaben sich unter anderem unterschiedliche Mechanismen der metabolischen Dysregulation sowie diverse Mutationen in Chromatin-Modifikator Genen. Insbesondere die Klassifizierung des pRCC ergab eine Gruppe an heterogenen Subtypen, welche unterschiedliche genetische und molekulare Eigenschaften aufwiesen. (54) (5)

Diese wirken sich auf die weitere Behandlung sowie das Ansprechen auf Therapien und Outcome der Patienten aus, was erneut den Stellenwert und die Wichtigkeit der histopathologischen Diagnostik und Klassifizierung unterstreicht. (5)

Unserer Studie unterliegen einige limitierende Faktoren, auf die an dieser Stelle deutlich hingewiesen werden muss.

Aufgrund der Patientenselektion mit dem Einschlusskriterium eines histopathologisch bestätigten pRCC war die Zahl der Patienten auf 60 limitiert und es existierte keine Kontrollgruppe mit benignen Läsionen. Somit erfolgte keine Analyse möglicher falsch positiver Fälle.

Die Studie ist eine retrospektive Single-Center Analyse der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikum Großhadern. Alle 60 Untersuchungen wurden vom selben erfahrenen Radiologen durchgeführt, der mit der Technik des CEUS vertraut ist. Über den Zeitraum von zehn Jahren wurden mehrere unterschiedliche Ultraschallgeräten für die Untersuchungen benutzt, welche alle den technischen Ansprüchen des CEUS entsprachen. (5)

6. Schlussfolgerung

CEUS zeigt großes Potential bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen und ist eine valide Methode, um das Kontrastmittelverhalten des pRCC darzustellen. Bis zu 25% der pRCC zeigen ein atypisches Kontrastmittelverhalten, was es schwierig macht, sie sicher von anderen renalen Läsionen zu unterscheiden.

Die Biopsie mit histopathologischer Klassifizierung der Tumore sowie die Bestimmung von genetischen Eigenschaften und molekularen Merkmalen des Tumors haben große Auswirkung auf die nachfolgende Behandlung und die Prognose der Patienten und bleibt weiterhin ein wichtiger, unersetzbarer Schritt in der weiterführenden Diagnostik. (5)

Literaturverzeichnis

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.
2. Thüroff JW. *Urologische Differenzialdiagnose.* Stuttgart; New York: Thieme; 2007. 154-6 p.
3. Hautmann R. *Urologie : mit 138 Tabellen* Berlin: Springer Verlag; 2014.
4. Siracusano S, Bertolotto M, Ciciliato S, Valentino M, Liguori G, Visalli F. The current role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) imaging in the evaluation of renal pathology. *World J Urol.* 2011;29(5):633-8.
5. Mueller-Peltzer K, Negrao de Figueiredo G, Graf T, Rubenthaler J, Clevert DA. Papillary renal cell carcinoma in contrast-enhanced ultrasound (CEUS) - A diagnostic performance study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(2):159-64.
6. Gebel M. [Ultrasonography 2001]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(16):461-6.
7. Stock K, Kubler H, Maurer T, Weiss D, Weskott HP, Heemann U. [Innovative Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound of the Kidneys]. *Aktuelle Urol.* 2017;48(2):120-6.
8. Einhaus FG, C.A. Allgemeine Grundlagen der Sonographie, Teil 1. *Anaesthesist* (10). 2015:795–809.
9. O'Neill WC. B-mode sonography in acute renal failure. *Nephron Clin Pract.* 2006;103(2):c19-23.
10. Cantisani V, Wilson SR. CEUS: Where are we in 2015? *Eur J Radiol.* 2015;84(9):1621-2.
11. Helfield B. A Review of Phospholipid Encapsulated Ultrasound Contrast Agent Microbubble Physics. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(2):282-300.
12. Jaspers N, Pfister R, Kinkel H, Michels G. [Contrast-enhanced ultrasound]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(45):2336-9.
13. European Medicines Agency. SonoVue(R) 25.05.2018 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sonovue#product-information-section>].
14. Kollmann CP, M. *Ultraschallkontrastmittel – physikalische Grundlagen.* *Der Radiologe* 2005;6:503–12.
15. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced

Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2018;39(2):e2-e44.

16. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al.

Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med.* 2008;29(1):28-44.

17. Pschyrembel. *Kreislaufzeit: Pschyrembel online*; 2020 [updated 03.2020. Available from: <https://www.pschyrembel.de/kreislaufzeit/K0C9L/doc/>].

18. Bertolotto M, Bucci S, Valentino M, Curro F, Sachs C, Cova MA. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses. *Eur J Radiol.* 2018;105:41-8.

19. Stock K, Kubler H, Maurer T, Weiss D, Weskott HP, Heemann U. [Correction: Innovative Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound of the Kidneys]. *Aktuelle Urol.* 2017;48(2):e2.

20. Rubenthaler J, Mueller-Peltzer K, Negrao de Figueiredo G, Gresser E, Clevert DA. [CEUS-diagnostic workup of cystic renal lesions]. *Radiologe.* 2018;58(6):545-52.

21. Rubenthaler J, Bogner F, Reiser M, Clevert DA. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification. *Ultraschall Med.* 2016;37(3):234-51.

22. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-21.

23. Chow W DL, Devesa SS Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 7 (5). 2010:245-57.

24. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(2):183-94.

25. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* 2015;67(3):519-30.

26. Rübber H. *Uroonkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2014.

27. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.

28. onkopedia. Nierenzellkarzinom (hypernephrom) 2019,März [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html#litID0EVXAG>].

29. U.Kramer GG, C.D.Claussen. Bildgebende Diagnostik des Nierenzellkarzinoms. *Der Onkologe* (2). 2010:121-30.
30. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernandez-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*. 2019;75(5):799-810.
31. Rübber H. *Uroonkologie*: Springer; 2014.
32. Hegemann M, Kroeger N, Stenzl A, Bedke J. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018;36(6):849-54.
33. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):179-84.
34. Hallscheidt. Bildgebung bei Nierenzellkarzinomen. *Der Onkologe* (6). 2019:489-96.
35. Leitlinienprogramm O. Leitlinie Nierenzellkarzinom: Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). ; 2020, 07.04 [Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>].
36. Erlmeier FA, A. Hartmann, A. Stöhr, C.G. Pathologie und Molekularpathologie des Nierenzellkarzinoms. *Onkologe* (6). 2019:497–511.
37. Moch H. [The WHO/ISUP grading system for renal carcinoma]. *Pathologe*. 2016;37(4):355-60.
38. Li S, Yang J, Wang J, Gao W, Ding Y, Ding Y, et al. Down-regulation of miR-210-3p encourages chemotherapy resistance of renal cell carcinoma via modulating ABCC1. *Cell Biosci*. 2018;8:9.
39. Maute L, Bergmann L. [Systemic therapy of metastatic renal cell carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(7):466-9.
40. Ziegelmuller BK, Spek A, Szabados B, Casuscelli J, Clevert DA, Staehler M. [Epidemiology and diagnostic assessment of small renal masses]. *Urologe A*. 2018;57(3):274-9.
41. Low G, Huang G, Fu W, Moloo Z, Girgis S. Review of renal cell carcinoma and its common subtypes in radiology. *World J Radiol*. 2016;8(5):484-500.
42. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with

- representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(2):187-210.
43. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, Shingaki N, Enomoto S, Shiraki T, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med.* 2005;24(12):1635-40.
44. Anonymous. Ethical guidelines for publication in *Clinical Hemorheology and Microcirculation*: Update 2016. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;63(1):1-2.
45. Bracco. SonoVue Fachinformation 2018, 18.04 [Available from: https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2018-07-10-spc-sonovue.pdf.pdf].
46. Xue LY, Lu Q, Huang BJ, Li CX, Yan LX, Wang WP. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma with contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;63(4):361-71.
47. Rubenthaler J, Reimann R, Hristova P, Staehler M, Reiser M, Clevert DA. Parametric imaging of clear cell and papillary renal cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;63(2):89-97.
48. Chang EH, Chong WK, Kasoji SK, Fielding JR, Altun E, Mullin LB, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for characterization of kidney lesions in patients with and without chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):266.
49. Stock KF, Kubler H, Holzapfel K. [Cystic renal masses as an incidental finding - ultrasound-based diagnostic algorithm and therapeutic consequences]. *MMW Fortschritte der Medizin.* 2017;159(6):60-5.
50. Muller-Peltzer K, Rubenthaler J, Negrao de Figueiredo G, Clevert DA. [CEUS-diagnosis of benign liver lesions]. *Radiologe.* 2018;58(6):521-7.
51. Knusli C, Walter M. [Update - health risks induced by ionizing radiation from diagnostic imaging]. *Ther Umsch.* 2013;70(12):746-51.
52. Haendl T, Strobel D, Legal W, Frieser M, Hahn EG, Bernatik T. [Renal cell cancer does not show a typical perfusion pattern in contrast-enhanced ultrasound]. *Ultraschall Med.* 2009;30(1):58-63.
53. Li CX, Lu Q, Huang BJ, Xue LY, Yan LX, Zheng FY, et al. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma. *Eur J Radiol.* 2016;85(4):795-802.
54. Haake SM, Weyandt JD, Rathmell WK. Insights into the Genetic Basis of the Renal Cell Carcinomas from The Cancer Genome Atlas. *Mol Cancer Res.* 2016;14(7):589-98.

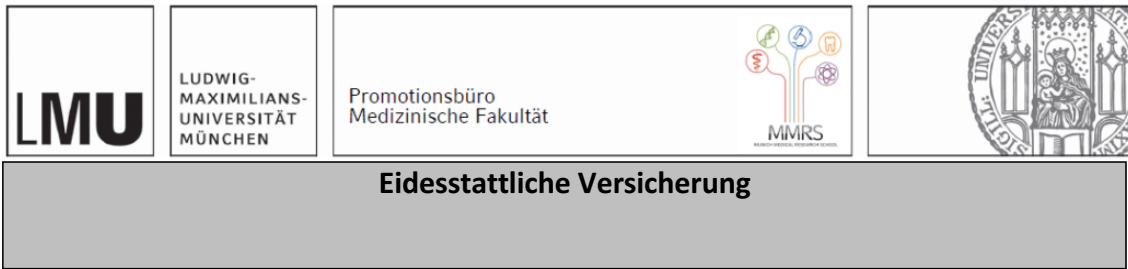
Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während des Schreibens der vorliegenden Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr.med. Johannes Rüenthaler. Vielen Dank für die Betreuung dieser Arbeit sowie die freundliche Hilfe und Unterstützung bei deren Fertigstellung. Der konstruktive Austausch war stets eine große Bereicherung und Hilfe.

Besonders danken möchte ich außerdem meiner Familie für die aufmerksame, liebevolle und fortwährende Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit und während meines Studiums, für die mir dadurch eröffneten Möglichkeiten und ihr uneingeschränktes Vertrauen in meinen Erfolg.

Affidavit



Ich, Theresa Graf, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel: „Kontrastmittelverstärkter Ultraschall in der Diagnostik solider Raumforderungen der Niere“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

Salzburg, 16.02.2023

Ort, Datum

Theresa Graf

Unterschrift Doktorandin

Publikationsliste:

Die Verfasserin dieser Dissertation ist in Co-Autorenschaft beteiligt an folgenden Publikationen:

„Papillary renal cell carcinoma in contrast-enhanced ultrasound (CEUS) – a diagnostic performance study“

Mueller-Peltzer, K., G. Negro de Figueiredo, T. Graf, J. Rubenthaler and D. A. Clevert

Department of Radiology, Ludwig-Maximilians-University Munich, Grosshadern Campus, Marchioninistr, Munich, Germany

Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2019;**71**(2): 159-164.

Die Daten der hier vorliegenden Dissertation wurden bereits in oben genannter Publikation veröffentlicht.