

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER  
UROLOGIE

Klinische Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben von Patienten mit  
einem pT1-Nierenzellkarzinom

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Ludwig Ochs

2017



AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PROF. DR. MAXIMILIAN BURGER  
UROLOGIE

Klinische Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben von Patienten mit  
einem pT1-Nierenzellkarzinom

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Ludwig Ochs

2017

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Hans-Martin Fritsche

2. Berichterstatter:

PD Dr. Tobias Bergler

Tag der mündlichen Prüfung.

20.03.2018

## Inhalt

---

1. Einleitung.....	5
1.1. Epidemiologie.....	5
1.2. Risikofaktoren.....	6
1.2.1. Modifizierbare Risikofaktoren.....	6
1.2.2. Nicht-modifizierbare Risikofaktoren .....	7
1.3. Pathohistologie.....	7
1.4. TNM-Klassifikation .....	10
1.5. Prognose und Prognosescores .....	12
1.6. Klinik.....	14
1.7. Diagnostik .....	15
1.8. Therapie .....	17
1.8.1. Lokale Therapie .....	17
1.8.2. Radiotherapie.....	19
1.8.3. Systemische Therapie .....	20
1.8.4. Active Surveillance.....	23
2. Fragestellung der Arbeit .....	24
3. Material und Methoden .....	25
3.1. Ausgangsdatenlage.....	25
3.2. Datenerhebung.....	26
3.2.1. Erhobene Parameter.....	26
3.2.2. Durchführung .....	27
3.3. Statistische Methoden .....	27
4. Ergebnisse.....	27
4.1. Follow-up.....	27
4.2. Patientenkollektiv .....	28
4.3. Rezidivfreies Überleben .....	29

4.3.1. Univariate Analysen .....	29
4.3.2. Cox-Regressionsanalyse .....	35
4.4. Karzinomspezifisches Überleben .....	35
4.4.1. Univariate Analysen .....	36
4.4.2. Cox-Regressionsanalyse .....	41
4.5. Gesamtüberleben.....	42
4.5.1. Univariate Analysen .....	42
4.5.2. Cox-Regressionsanalyse .....	50
5. Diskussion .....	51
5.1. Operationsart .....	51
5.2. Operationszugang .....	53
5.3. Operationsmethode .....	55
5.4. Adrenalektomie .....	56
5.5. Symptomatik .....	57
5.6. Fokalität.....	58
5.7. Seite .....	60
5.8. Diabetes .....	61
5.9. Adipositas.....	62
5.10. Tabakkonsum.....	63
6. Zusammenfassung .....	65
7. Abkürzungsverzeichnis.....	67
8. Danksagung .....	69
9. Literaturverzeichnis.....	70

# **1. Einleitung**

---

Im Laufe seines Lebens wird fast jeder zweite Mensch an einem Karzinom erkranken. Seit mehreren Jahren weisen Krebserkrankungen eine steigende Inzidenz auf, was unter anderem durch eine immer älter werdende Bevölkerung bedingt ist. So stellten bösartige Tumorerkrankungen in Deutschland 2014, nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, die zweithäufigste Todesursache dar [1, 2]. In der Erforschung von Ursachen und Behandlungsmethoden von Krebserkrankungen liegt somit eine der größten Herausforderungen der Medizin der Gegenwart. Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Nierenzellkarzinom, der häufigsten malignen Tumorentität der Niere bei Erwachsenen.

## **1.1. Epidemiologie**

---

Das Nierenzellkarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem Erkrankungsgipfel vom 70. bis 85. Lebensjahr, wobei das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2012 für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 68 Jahren lag [3].

Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland 9500 Männer und 5530 Frauen an einer bösartigen Neubildung der Niere. Hiervon stellte mit über 90% das Nierenzellkarzinom den Großteil der Tumore bei Erwachsenen dar. Damit zählten die Tumore der Niere im Jahr 2012 sowohl bei Männern mit 3,8%, als auch bei Frauen mit 2,4% zu den zehn häufigsten Tumorlokalisationen. Seit 20 Jahren steigt die Inzidenz der Nierentumore bei Männern langsam an, während bei Frauen seit 2009 ein leichter Rückgang zu verzeichnen ist. Vom Robert-Koch-Institut wurde für das Jahr 2016 eine Inzidenzrate von 16500 Erkrankungen (10400 Männer und 5100 Frauen) vorhergesagt [3].

Weltweit zeigt sich ein großes Gefälle der Inzidenz von Tumoren der Niere zwischen armen und reichen Ländern. So waren 2012 die höchsten Inzidenzraten in Nordamerika und Westeuropa zu finden, die niedrigsten in den armen Ländern Afrikas und Asiens. Diese Unterschiede sind auf mehrere Faktoren zurückzuführen. So gilt zum Einen die westliche Lebensweise als Risikofaktor für die Nierentumorentstehung (siehe Kapitel Risikofaktoren), zum Anderen werden durch besseren Zugang zu bildgebenden Verfahren in wohlhabenden Ländern Tumore öfter entdeckt und diagnostiziert [4]. Aber auch innerhalb Europas gibt es große Unterschiede: So lag die Inzidenzrate in Serbien in den Jahren 2003 bis 2007 bei nur 6,1/100.000 Einwohner, während sie in der tschechischen Republik mit 22,1/100.000

Einwohnern über dreimal so hoch lag [5–7]. Die Gründe hierfür sind noch nicht bekannt.

Insgesamt verstarben im Jahr 2012 in Deutschland 3125 Männer und 2131 Frauen aufgrund einer bösartigen Neubildung der Niere. Das machte bei Männern 2,6% und bei Frauen 2,1% aller Krebssterbefälle aus. Obwohl die absolute Erkrankungszahl insgesamt anstieg, blieb die Zahl der absoluten Sterbefälle über die Jahre weitestgehend konstant. Aufgrund dessen ist die altersstandardisierte Sterberate seit 1998 bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig. Diese Entwicklung könnte auf eine Erkennung der Krankheit in früheren Stadien und eine verbesserte Therapie zurückzuführen sein [3].

## **1.2. Risikofaktoren**

---

### **1.2.1. Modifizierbare Risikofaktoren**

---

Als die wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren sind Rauchen, Adipositas und Hypertonie bekannt. So haben Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein 1,3-fach erhöhtes Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, wobei eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung vorliegt und mit Anzahl der pack-years (Def.: 1 pack-year = 1 Schachtel/Tag für 1 Jahr) das Risiko steigt. Zusätzlich treten bei Rauchern öfter aggressivere Formen des Nierenzellkarzinoms auf und die karzinomspezifische Überlebensrate ist schlechter [2, 4, 8]. Bei adipösen Patienten steigt pro erhöhte Einheit des BMI (body-mass-index: Körpergewicht/(Körpergröße in Meter)<sup>2</sup>= kg/m<sup>2</sup>) das relative Risiko um 1,07 unabhängig vom Geschlecht. Wobei der BMI-Wert alleine ein ungenauer Wert ist, da er nicht zwischen Körperfett und Muskelmasse differenziert. Speziell bei Männern wird über den Einfluss der Körperfettverteilung, vor allem der des abdominalen Fettes, auf das Karzinomrisiko diskutiert [9, 10].

Eine bestehende Hypertonie kann, unabhängig von anderen Faktoren, das relative Risiko für eine Erkrankung verdoppeln, wobei sich unter konsequenter Blutdruckeinstellung das Risiko vermindern lässt [4, 11–13].

Oftmals werden eine obst- und gemüsereiche Ernährung, sowie ein moderater Alkoholkonsum als protektive Faktoren diskutiert, die Studienlage hierzu ist allerdings nicht eindeutig. Ebenso ist der Stellenwert einer Diabeteserkrankung als Risikofaktor noch nicht abschließend geklärt [4, 14–18].

### **1.2.2. Nicht-modifizierbare Risikofaktoren**

---

Die erworbene zystische Nierendegeneration (ACKD), die bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und langjähriger Dialysebehandlung auftritt, steigert das Risiko eines Nierenzellkarzinoms um ein Vielfaches. Bei 50% der Patienten mit über 3-jähriger Dialysedauer liegen zystische Veränderungen vor [19]. Patienten mit einer stark ausgeprägten ACKD weisen, im Vergleich zur Normalpopulation, ein 50-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein Nierenzellkarzinom auf [4, 20].

In einem geringen Prozentsatz der Fälle tritt das Nierenzellkarzinom familiär gehäuft auf. Erst- und zweitgradig Verwandte eines Patienten haben ein mindestens 2-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken. Bei 1-4% der Patienten ist das Nierenzellkarzinom mit einer genetischen Erkrankung assoziiert. Bisher sind fünf molekulargenetisch definierte Syndrome bekannt, welche zu einer Risikoerhöhung führen: Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD), die hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkrebs, die tuberöse Sklerose und das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HLRCC). Von diesen ist das Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei Weitem das Häufigste. Es hat eine Prävalenz von ca. 1:35.000 und entsteht durch die Mutation eines Tumorsuppressorgens auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (3p25-26), das sogenannte VHL-Gen. Genträger werden mit einer Wahrscheinlichkeit von über 70% an einem Nierenzellkarzinom erkranken. Der Tumor kann schon im 20.-50. Lebensjahr auftreten, wobei es immer zu Karzinomen vom klarzelligen Typ kommt und diese häufig bilateral oder multizentrisch lokalisiert sind. Oft treten nach primärer Therapie Rezidive auf, sodass Zeitlebens ein erhöhtes Karzinomrisiko bestehen bleibt. Klinisch zeigen Patienten mit VHL-Syndrom außerdem Hämangioblastome des Zentralnervensystems, Angiome der Retina, Phäochromozytome und endokrine Tumore des Pankreas, wobei meist nicht alle Merkmale ausgeprägt sind. Das Nierenzellkarzinom ist bei VHL-Patienten eine der häufigsten Todesursachen [21–25].

### **1.3. Pathohistologie**

---

Unter den bösartigen Neubildungen der Niere nehmen im Erwachsenenalter, mit über 90%, den Großteil die Nierenzellkarzinome ein. Im Kindesalter hingegen dominieren das Nephroblastom (Wilms-Tumor), Lymphome oder Sarkome der Niere [3].

Nierenzellkarzinome sind maligne, epitheliale Tumore, welche sich aus dem Nierentubulussystem oder den Sammelrohren ableiten.

**Tabelle 1** Häufigste histologische Typen des Nierenzellkarzinoms und das Onkozytom [25–27]

<b>Karzinom</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Merkmal</b>
Klarzelliges Karzinom	70-80%	- Ursprung: proximale Tubuluszellen - hoher Glykogen- und Lipidgehalt - oft Nekrosen, sarkomatoide oder rhabdomatoide Anteile - insgesamt schlechte Prognose
Papilläres Karzinom	10-15%	- Ursprung: proximale Tubuluszellen - Unterteilung in zwei Subtypen (Typ I: basophil und Typ II: eosinophil) - Typ I mit besserer Prognose als Typ II - gute Prognose (5-JÜR: 80-90%)
Chromophobes Karzinom	4-5%	- Ursprung: distales Tubulussystem - werden nichtegradet - sehr gute Prognose (krankheitsfreies Überleben: 90-100%)
Sammelrohrkarzinom	<1%	- Ursprung: Sammelrohr - aggressives Wachstum - sehr schlechte Prognose (5-JÜR: 0%)
Onkozytom	3-7%	- Ursprung: Sammelrohr - metastasieren nie; werden als benigne eingestuft

Diese vier Formen des Nierenzellkarzinoms wurden bereits 1997 in zwei großen Konsensuskonferenzen des UICC (Union international contre le cancer) und des AJCC (American Joint Committee on Cancer) in Heidelberg und Rochester definiert und in der sogenannten Heidelberger Klassifikation festgehalten [28]. Diese wurde 2004 von der WHO überarbeitet, wobei erstmals neben histopathologischen auch molekulargenetische Veränderungen beachtet wurden.

2013 fand in Vancouver eine Konferenz der ISUP (International Society for Urological Pathology) statt, welche in der sogenannten Vancouver-Klassifikation die Einführung weiterer Tumorentitäten vorschlug. Diese wurden in einer neuen WHO-Klassifikation berücksichtigt, welche 2016 erschien [29–32].

Die aktuelle Leitlinie von September 2015 führt folgende Formen des Nierenzellkarzinoms [33]:

**Tabelle 2** Formen des Nierenzellkarzinoms

- Klarzelliges RCC - Multilokulärer zystischer Nierenzelltumor mit niedrig malignem Potential	-MiT-assoziiertes Translokations RCC - Xp11-Translokations-RCC - t(16;11)-RCC
- Papilläres RCC	- Muzinöses tubuläres und spindelzelliges RCC
- Chromophobes RCC	- Tubulozystisches RCC
- Sammelgang-Karzinom	- RCC assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung
- Onkozytom	- RCC assoziiert mit hereditärer Leiomyomatose
- Klarzelliges papilläres RCC	- SDH-B-Defizienz-assoziiertes RCC
- Papilläres Adenom	- unklassifiziertes RCC, NOS
- Renales medulläres RCC	

Unabhängig vom histologischen Typus können alle Nierenzellkarzinome teilweise sarkomatoide Wachstumsformen aufweisen. Am häufigsten sind diese beim Sammelrohrkarzinom (bis zu 29% der Fälle) und beim klarzelligem Nierenzellkarzinom (bis zu 9% der Fälle) nachzuweisen. Sarkomatoide Veränderungen sind besonders in höheren Tumorstadien zu finden und weisen eine wesentlich schlechtere Prognose auf. Ebenfalls negativ auf das Outcome wirkt sich das Vorhandensein von rhabdoiden Anteilen im Tumor aus, welche vor allem in hochaggressiven Formen zu finden sind. Beim klarzelligem Nierenzellkarzinom ist zudem das Vorhandensein von Nekrosen ein wichtiger negativer prognostischer Marker [34–37].

Das papilläre Nierenzellkarzinom wird in zwei Subtypen eingeteilt: Typ I mit überwiegend basophilem Zytoplasma und Typ II mit überwiegend eosinophilem Zytoplasma. Diese Subtypen entscheiden sich hinsichtlich der Prognose, wobei Typ I eine sehr gute Prognose aufweist.

Seit 2012 gilt das WHO-ISUP-Grading System, welches die Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit dem Ursprungsgewebe vergleicht und so die Tumore in vier Grade einteilt.

**Tabelle 3** WHO-ISUP-Grading-System

G1	gut differenziert; bei 400-facher Vergrößerung Nukleoli klein oder nicht sichtbar
G2	mäßig differenziert; bei 400-facher Vergrößerung Nukleoli klar sichtbar, bei 100-facher Vergrößerung jedoch nur klein oder nicht sichtbar
G3	schlecht differenziert; Nukleoli bei 100-facher Vergrößerung klar sichtbar
G4	undifferenziert; starke nukleäre Pleomorphie, sarkomatoide oder rhabdoide Differenzierung, Tumor-Riesenzellen

Das Grading-System gilt für klarzellige und papilläre Karzinome. Chromophobe Karzinome sollen aufgrund der tumortypischen Kernatypien nicht mehr gradet werden. Es gibt Bestrebungen, für das klarzellige Nierenzellkarzinom das Vorhandensein von Nekrosen in das Grading aufzunehmen, da hierdurch die Prognose signifikant verändert wird [31, 34, 38].

Bis zur Einführung des ISUP-Grading-Systems wurde zumeist die von Fuhrman im Jahre 1982 vorgestellte Klassifikation zum Grading des Nierenzellkarzinoms genutzt [39]. Mit zunehmenden Wissen, Entdeckung neuer Subtypen, sowie nur begrenzter Aussagekraft der einzelnen Fuhrmangrade auf die Prognose, wurde allerdings eine Überarbeitung dieser Klassifikation notwendig [34].

**Tabelle 4** Grading nach Fuhrman [40]

<b>Grad</b>	<b>Kerncharakteristika bei 10-facher Vergrößerung</b>
1	Kleine hyperchromatische Kerne (ähnlich reifen Lymphozyten) ohne klar erkennbare Nukleolen und ohne klar detailliertes Chromatin
2	Kerne mit fein-granulärem Chromatin mit unverdächtigen Nukleolen
3	Kerne mit deutlich erkennbaren Nukleolen
4	Kerne mit pleomorpher Gestalt, Hyperchromasie und einzelnen bis zahlreichen Makronukleolen.

## **1.4. TNM-Klassifikation**

Die anatomische Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms wird gemäß des TNM-Systems der UICC klassifiziert. Hierbei werden die Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium), das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium) berücksichtigt. Die veraltete

Klassifikation nach Robson sollte nicht mehr verwendet werden, da sie Tumore mit unterschiedlicher Prognose in teilweise gleiche Stadien einordnete.

**Tabelle 5** TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms [41]

<b>Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht klassifiziert werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor auf die Niere begrenzt; < 7 cm T1a: Tumor auf die Niere begrenzt; < 4 cm in der größten Ausdehnung T1b: Tumor auf die Niere begrenzt; 4–7 cm in der größten Ausdehnung
T2	Tumor >7 cm in größter Ausdehnung, auf die Niere begrenzt T2a: 7–10 cm Durchmesser T2b: >10 cm Durchmesser
T3	Tumor breitet sich bis in die Hauptvene aus oder infiltriert das perirenale Fettgewebe oder die Nebenniere T3a: Tumor infiltriert Nebenniere und/oder perirenales Fettgewebe T3b: Tumor in der Nierenvene oder V. cava unterhalb des Zwerchfells nachweisbar T3c: Tumor infiltriert die Wand der V. cava oder Ausdehnung des Thrombus oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumorausdehnung über die Gerota-Faszie hinaus
<b>Lymphknotenbefall</b>	
NX	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt
N0	Kein Anhalt für regionale Lymphknoten
N1	Metastase in einem Lymphknoten
N2	Metastase in mehr als einem Lymphknoten
<b>Fernmetastasen</b>	
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Die Einteilung des Tumors nach dem TNM-System ist entscheidend für die Therapie und die Prognose. Das AJCC hat gemäß dem TNM-System die Erkrankung vereinfacht in vier Stadien eingeteilt [41].

**Tabelle 6** AJCC-Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
IV	T4	N0-N1	M0
	jedes T	jedes N	M1

## 1.5. Prognose und Prognosescores

---

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist insgesamt eher als positiv zu bewerten. So beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate über alle Fälle 76 % bei Männern und 78 % bei Frauen. Das Überleben ist jedoch stark abhängig vom Stadium des Tumors bei der Erstdiagnose. Eine Auswertung des Tumorzentrums München ergab ein relatives 5-Jahres-Überleben bei Tumoren im AJCC Stadium I von 97,4% (10-JÜR: 94,2%), im Stadium II von 88,1% (10-JÜR: 73,4%), im Stadium III von 71,9% (10-JÜR: 59,7%), und im Stadium IV nur noch von 16,0 % (10-JÜR: 7,7%). Die gute Gesamtprognose resultiert daraus, dass über 70% der Tumore im Stadium T1 oder T2 ohne Metastasen diagnostiziert werden [3, 42].

Um aber die Prognose jedes Patienten individuell vorherzusagen, ist die TNM-Klassifikation allein nicht ausreichend. Es wurden im Laufe der Zeit mehrere Prognosescores entwickelt, um zu verschiedenen Zeitpunkten der Krankheit eine möglichst exakte Prognose abgeben zu können. Hier werden beispielhaft das postoperative Karakiewicz-Nomogramm, sowie der MSKCC- (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) und der Heng-Score für metastasierte Tumore vor systemischer Therapie wiedergegeben.

Das postoperative Karakiewicz-Nomogramm wurde entwickelt, um das karzinomspezifische Überleben für 1, 2, 5 und 10 Jahre nach totaler oder partieller Nephrektomie vorherzusagen. In das Nomogramm gehen die TNM-Klassifikation, die Tumorgöße, Fuhrman-Grad, histologischer Subtyp, Patientenalter und Symptome ein [43]. Der Concordanz-Index (C-Index), als Maß für die Güte der Vorhersagekraft,

lag bei einer externen Validierung bei 84%, was einen sehr hohen Voraussage-Wert darstellt. In der gleichen Studie zeigte sich das Karakiewicz-Nomogramm überlegen in der Vorhersagekraft im Vergleich zu anderen Scores (Kattan-Nomogramm, dem Sorbellini-Nomogramm und dem Leibovich-Score) [44].

Der MSKCC-Score wurde bereits 1999 von Motzer publiziert und 2002 überarbeitet. Er gilt für metastasierte Nierenzellkarzinome vor systemischer Therapie und ist der älteste und der am meisten verbreitete Risikoscore, der in zahlreichen Studien angewandt wird. Anhand von fünf Kriterien teilt er die Patienten in drei Prognosegruppen ein [45, 46]. Speziell für die zielgerichteten Therapien entstand durch Validierung von Daten von Patienten, welche mit solchen behandelt wurden, der Heng-Score. Dieser setzt sich aus Teilen des MSKCC-Scores, sowie der Anzahl der Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten zusammen und untergliedert die Prognose ebenfalls in drei Stufen [47].

**Tabelle 7** MSKCC- und Heng-Score für metastasierte Karzinome

<b>MSKCC- Kriterien</b>	<b>Heng-Kriterien</b>
Karnofsky Performance Status (< 80 % )	Karnofsky Performance Status (< 80 % )
Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl)	Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl)
Hämoglobin unter dem geschlechtsspezifischen Normwert	Hämoglobin unter dem geschlechtsspezifischen Normwert
Zeitraum von Erstdiagnose bis Beginn systemische Therapie < 1 Jahr	Zeitraum von Erstdiagnose bis Beginn systemische Therapie < 1 Jahr
LDH (> 1,5 über dem Normwert)	Neutrophile Granulozyten > Normwert
	Thrombozyten > Normwert
Prognose: 0 Kriterien erfüllt: gut	
1-2 Kriterien erfüllt: intermediär	
>2 Kriterien erfüllt: schlecht	

## 1.6. Klinik

---

Früher galt bei der Diagnosestellung die Symptomtrias von Makrohämaturie, Flankenschmerzen und palpablem Tumor als charakteristisch für das Nierenzellkarzinom. Heutzutage wird, u.a. dank flächendeckendem Einsatz von Ultraschalluntersuchungen, der Tumor meist in einem früheren Stadium entdeckt, in welchem noch keine Symptome auftreten. Bei Erstdiagnose ist der oben genannte Symptomenkomplex nur noch bei ca. 10% der Patienten zu finden [48].

In einer Statistik des Tumorzentrums München waren bei Erstdiagnose 61% der Karzinome T1-Tumore, 11% T2-Tumore, 26% T3-Tumore und nur 1% wurden als T4-Tumore eingeordnet. Metastasen lagen in 12% der Fälle vor [42].

In den frühen Stadien ist der Tumor weitgehend asymptomatisch und wird meist zufällig im Rahmen einer Routine- oder Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Symptomatische Patienten leiden oft unter einer Hämaturie oder Flankenschmerzen. Männliche Patienten werden in 2% der Fälle wegen einer, meist linksseitigen, Varikozele vorstellig. Bei der klinischen Untersuchung können ein tastbarer Tumor in der Flanke, prominente Bauchwandvenen (Caput medusae) oder bilaterale Beinödeme auf einen lokal fortgeschrittenen Tumor mit möglichem V.-cava-Thrombus hinweisen.

Etwa 30% der Patienten werden aufgrund unspezifischer systemischer Symptome wie Gewichtsverlust, Leistungsknick, rekurrendes Fieber oder Nachtschweiß vorstellig. Bei der laborchemischen Untersuchung ist in 20-40% der Fälle eine Tumoranämie nachweisbar [25, 26].

Das Nierenzellkarzinom ist mit einer Vielzahl an paraneoplastischen Symptomen vergesellschaftet. So kann es zu einer autonomen Erythropoetinproduktion kommen, wodurch 1-5% der Patienten eine Erythrozytose zeigen [49]. Selten tritt eine nicht-metastatische Leberdysfunktion auf, das sogenannte Stauffer-Syndrom, mit daraus resultierenden Laborveränderungen (Erhöhung der alkalischen Phosphatase, des indirekten Bilirubins, der  $\gamma$ -GT und des  $\alpha$ -2-Globulin, sowie Erniedrigung von Albumin und Prothrombin). Nach Entfernung des Primärtumors ist diese vollständig reversibel. Öfter können erhöhte Reninspiegel im Blut gefunden werden, welche einen Hypertonus verursachen. Nach der Tumorresektion normalisieren sich die Blutdruckwerte wieder. In fortgeschrittenen Stadien kann eine Hyperkalzämie durch Produktion eines Faktors mit parathormonähnlicher Wirkung auftreten [50, 48].

Metastasen liegen bei Erstdiagnose bei ca. 10-20% der Patienten vor, weitere 20-30% entwickeln diese im Verlauf. Die häufigste Lokalisation ist mit 60-70 % die Lunge, gefolgt von regionalen Lymphknoten in 60-65%, Knochen in ca. 40% und zentralem Nervensystem in 5-7%. Selten finden sich Metastasen in Leber und Haut, sowie im Pankreas, Drüsengewebe und retroperitoneal. Je nach Lokalisation können spezifische Symptome auftreten, so kann es beispielsweise zu pathologischen Frakturen bei Knochenmetastasen oder zu epileptischen Anfällen bei Gehirnmastasen kommen [48, 51].

## **1.7. Diagnostik**

---

Die präoperative Bildgebung hat zum Ziel, Tumorgöße und -ausbreitung zu bestimmen, eventuell vorhandene Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufzudecken und maligne von benignen Herden zu differenzieren. Durch den flächendeckenden Einsatz von Ultraschalluntersuchungen werden Tumore der Niere in immer früheren Stadien entdeckt. In der frühen Tumorphase sind charakteristische Zeichen eines Nierenzellkarzinoms in der Sonographie oder der CT, wie Cavazapfen, Metastasen und Nekrosen, oft noch nicht ausgeprägt und der Tumor somit schwer einzuordnen. Eine akkurate Bildgebung zur exakten präoperativen Diagnose wird daher immer wichtiger. Als Goldstandard für das lokale Staging hat sich das CT bewährt, mit einer Spezifität und Sensitivität von deutlich über 90% [52]. Neben einer nativen Phase sollte eine kontrastmittelunterstützte früharterielle und venöse Phase, jeweils von Leberkuppe bis Symphyse, gefahren werden: So können sowohl die Ausdehnung des Primärtumors als auch eventuell vorhandene vergrößerte Lymphknoten detektiert werden. Mittels Kontrastmittel-CT gelingt in über 90% der Fälle eine korrekte TNM-Klassifikation des Tumors. Durch die Etablierung von Dünnschicht-CT und 3D-Rekonstruktion reicht in der Mehrheit der Fälle eine CT-Untersuchung als alleinige präoperative Bildgebung [26, 53–55]. Bei fraglicher Infiltration der Nierenvene oder der Vena cava sollte eine MRT-Untersuchung von der Vorhofebene bis zum Nierenunterrand durchgeführt werden. In der MRT kann der Tumorthrombus auch ohne Kontrastmittelzustrom abgegrenzt werden, wodurch sie in dieser spezifischen Fragestellung der CT-Untersuchung überlegen ist [33, 56]. Ebenso ist für Patienten mit Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergie die MRT-Untersuchung eine gute Alternative zur CT [26].

Schwierig ist noch immer die präoperative Diagnose von Onkozytomen, da sich diese im CT nicht sicher von Nierenzellkarzinomen differenzieren lassen. Durch eine exakte Diagnostik würden sich hier eventuell überflüssige Eingriffe vermeiden lassen, da symptomlose Onkozytome nicht operiert werden müssen [57].

Die Ultraschalluntersuchung ist als alleinige Bildgebung präoperativ nicht ausreichend und erfordert immer eine zusätzliche bildgebende Diagnostik. Das Ausscheidungsurogramm und die Angiographie spielen beim Staging des Nierenzellkarzinoms keine Rolle mehr [26].

Das PET/CT ist zurzeit in der Primärdiagnostik des Nierenzellkarzinoms nicht von Bedeutung. In seltenen Fällen kann es jedoch hilfreich sein bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen oder beim Restaging, mit der Frage nach einem Tumorrezidiv, auch wenn es kein Bestandteil der Standarddiagnostik ist [58].

Zur Ausbreitungsdiagnostik sollte ab einer Tumorgöße von über 3 cm ein Thorax-CT durchgeführt werden, da ab dieser Größe gehäuft Fernmetastasen vorliegen. Ab einem T2-Tumor, bei erhöhter alkalischer Phosphatase oder bei verdächtiger Symptomatik sollte zur Detektion von Skelettmetastasen ein Ganzkörper-CT (low-dose) oder –MRT durchgeführt werden, um eventuell vorhandene Fernmetastasen darzustellen. Als Alternative kann die Skelettszintigraphie gewählt werden. Bei Verdacht auf Hirnmetastasen ist ein Schädel-MRT das Diagnostikum der Wahl [33].

Bei kleinen Tumoren <4 cm ergab eine Studie von Remzi et al., dass fast 20 % der Raumforderungen benigne waren, die CT-Untersuchung jedoch nur in 17% eine gutartige Läsion auch als solche erkannte. Eine transkutane Biopsie konnte in 90% der Fälle eine benigne Läsion korrekt vorhersagen [59]. Die Biopsie kann also bei unklaren Raumforderungen ein nützliches Werkzeug sein, um überflüssige operative Eingriffe zu vermeiden. Durch die Verbesserung der Biopsietechnik und der Analysemethoden kann der histologische Typ mit über 95% Genauigkeit bestimmt werden. Dies kann auch vor systemischer Therapie genutzt werden, um eine auf den histologischen Subtyp zugeschnittene Systemtherapie durchzuführen. Die Biopsie sollte als Stanzbiopsie, CT- oder Ultraschall gesteuert, durchgeführt werden, um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen [60, 61].

## 1.8. Therapie

---

### 1.8.1. Lokale Therapie

---

#### 1.8.1.1. Radikale Nephrektomie

---

Lange Zeit war die von Robson et al. 1969 vorgestellte radikale Tumornephrektomie mit Lymphadenektomie und ipsilateraler Adrenalektomie die Therapie der Wahl beim lokalisierten Nierenzellkarzinom [62]. Noch heute ist die chirurgische Therapie der wichtigste Bestandteil im kurativen Behandlungsplan des Nierenzellkarzinoms, jedoch unterliegt diese durch neue Operationsmöglichkeiten und Erkenntnisse einem fortwährenden Wandel.

So wird heute die Tumornephrektomie nur noch bei Tumoren >7 cm, bei schwieriger intrarenaler Lage oder bei gleichzeitigem Thrombus der Vena cava empfohlen [26]. Eine zusätzliche ipsilaterale Adrenalektomie sollte nur bei Tumorinfiltration der Nebenniere durchgeführt werden. Ebenso ist der Nutzen einer zusätzlichen Lymphadenektomie umstritten und sollte bei klinisch unauffälligen Lymphknoten unterlassen werden, da bisher kein Vorteil in Bezug auf das Überleben gezeigt wurde [63, 64].

Wenn möglich sollte die Nephrektomie laparoskopisch durchgeführt werden. Dies kann über einen trans- oder retroperitonealen Zugangsweg geschehen. Beim offenen chirurgischen Vorgehen kann ein transperitonealer oder lumbaler Zugang gewählt werden. Die Art des Zugangs sollte der Lage und Größe des Tumors angepasst sein, wobei kein Unterschied hinsichtlich der intraoperativen Komplikationen oder der postoperativen Morbidität besteht [65]. Im Gegensatz zum offenen chirurgischen Vorgehen ist die laparoskopische Variante mit weniger intraoperativem Blutverlust und einer kürzeren Rekonvaleszenzphase verbunden. Es besteht kein Unterschied im Outcome zwischen beiden Methoden [66–68]. Allerdings ist bei den Voraussetzungen für ein laparoskopisches Vorgehen (keine Lymphknoten-, Nebennierenmetastasen, kein Venenthrombus) oft auch die Indikation für eine organerhaltende Teilresektion gegeben [69].

Die Nephrektomie wird auch beim metastasierten Nierenzellkarzinom als sogenannte zytoreduktive Nephrektomie angewandt. Hier zeigte sich, dass eine Entfernung des Primärtumors mit anschließender Interferontherapie im Vergleich zur alleinigen Interferontherapie einen Vorteil im medianen Überleben bringt: 13,6 Monate vs. 7,8 Monate [70]. Inwieweit dieser Vorteil einer Primärtumorentfernung auch bei den

neuen Tyrosinkinase- oder mTOR- (engl.: mechanistic target of rapamycin) Inhibitoren besteht, ist aktueller Gegenstand der Forschung.

### *1.8.1.2. Teilresektion*

---

Die organerhaltende Tumorsektion gilt als Methode der Wahl für lokale Tumoren < 7 cm, was dem Tumorstadium T1 entspricht. Zurzeit wird diskutiert, ob auch T2/3 Tumoren organerhaltend operiert werden sollten, wenn dies bei entsprechender Lokalisation in der Niere möglich ist. Der große Vorteil der Teilresektion besteht darin, dass weniger vitales Nierengewebe verloren geht und so dem Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz vorgebeugt wird. Zugleich ist das karzinomspezifische Überleben nicht schlechter als bei der radikalen Nephrektomie, das Gesamtüberleben und die postoperative Lebensqualität sind sogar besser [68, 71].

Für die Nierenteilresektion wird, im Gegensatz zur Nephrektomie, ein offenchirurgisches Vorgehen empfohlen. Bei der laparoskopischen Teilresektion kommt es häufiger zu postoperativen Komplikationen, sowie einer verlängerten Ischämiezeit der Niere. Als Vorteile dieser Methode sind ein geringerer intraoperativer Blutverlust und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt zu nennen [72, 73].

Oft ist es während der Operation nötig, die Gefäße der Niere für einen besseren Blick auf das Operationsgebiet abzuklemmen. Hierbei sollte die Ischämiezeit der Niere so kurz wie möglich gehalten werden, da jede Minute mit abgeklemmten Gefäßen mit einer postoperativ verschlechterten Nierenfunktion einhergeht. Eine warme Ischämiezeit von 25 Minuten wird als maximal angesehen [74, 75]. Eine Kühlung der Niere auf 15-20 Grad Celsius, sei es durch Oberflächenkühlung oder kalte Infusionslösung, kann die Ischämietoleranzzeit verlängern. Dieses Vorgehen wird als kalte Ischämie bezeichnet [76].

### *1.8.1.3. Fokale Therapie*

---

Lokal ablative Therapieverfahren, wie die Kryoablation oder die Radiofrequenzablation, kommen bisher allenfalls für kleine Tumoren < 4 cm infrage. Diese Verfahren sollten nur Patienten mit erhöhtem OP-Risiko oder Patienten mit einer hohen Rezidivwahrscheinlichkeit, wie beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom, angeboten werden, um Nierengewebe zu schonen. Eine in der Literatur angegebene Komplikationsrate von bis zu 19% darf nicht unterschätzt werden, weshalb solche Verfahren nur bei bioptisch gesicherten malignen Tumoren angewandt werden

sollten. Der endgültige Nutzen und das wahrscheinlich erhöhte Rezidivrisiko nach lokaler Ablation sind noch in Langzeitstudien zu klären [77–79].

#### ***1.8.1.4. Metastasen Chirurgie***

---

Bei Erstdiagnose weist beinahe jeder fünfte Patient Metastasen auf und nach radikaler Tumornephrektomie entwickeln ca. 30% der Patienten Metastasen [80]. In einer retrospektiven Studie mit 62 Patienten wurde eine Gruppe, bei welcher die Metastasen chirurgisch reseziert wurden, mit einer Gruppe ohne Resektion verglichen. Hierbei zeigte sich für die Gruppe mit Metastasenresektion ein verlängertes medianes Überleben von 36,5 Monaten gegenüber 8,4 Monate [81]. Als sehr effektiv zeigte sich in einer weiteren Untersuchung die Entfernung von pulmonalen Metastasen, welche daher im Gegensatz zu anderen Lokalisationen als günstiger bewertet werden. Einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte auch der erkrankungsfreie Zeitraum der Patienten nach der Nephrektomie. So überlebten Patienten mit einem metastasenfremden Intervall von über zwei Jahren signifikant länger, als solche mit früherer Metastasierung [82]. Aktuell empfehlen die Leitlinien eine konsequente chirurgische Metastasenresektion, wenn nur ein Organsystem durch Metastasen betroffen ist. Diese Empfehlung gilt auch für metachron auftretende Metastasen eines Organs, bei welchen es zur wiederholten operativen Entfernung kommen muss [33]. Häufig treten multiple Metastasen in zwei oder mehr Organsystemen auf. Hier zeigen Studien ebenfalls einen Überlebensvorteil, wenn die komplette Resektion aller Metastasen gelingt [83]. Jedoch ist die Frage über die Effektivität einer Resektion bei multipler Metastasierung noch nicht abschließend geklärt.

Kommt eine Metastase aufgrund ihrer Lage oder durch ein hohes Operationsrisiko von Seiten des Patienten nicht für eine chirurgische Entfernung in Frage, so kann ein strahlentherapeutisches Vorgehen versucht werden. Dieses findet bisher aber nur im Rahmen von Studien statt. Mehrere Arbeiten weisen auf ein verlangsamtes Tumorwachstum, sowie eine symptomatische Besserung durch stereotaktische Bestrahlung hin [84–86].

#### **1.8.2. Radiotherapie**

---

Neben der stereotaktischen Metastasenbestrahlung mit kurativer Intention, spielt die Radiotherapie vor allem in der palliativen Therapie eine wichtige Rolle. Bei Metastasenschmerzen konnte in 65% der Fälle durch Bestrahlung eine

Schmerzlinderung erreicht werden, unabhängig davon, ob die Metastase im Knochen, Weichgewebe oder viszeral lag [87]. Zum Teil konnte bei Knochenmetastasen mit der Kombination aus Bestrahlung und Immuntherapie eine komplette Remission erreicht werden. Dies ist auf mögliche synergistische antitumoröse Effekte zurückzuführen [88].

Für Patienten mit multipler Hirnmetastasierung wird eine Ganzhirnbestrahlung empfohlen. Hierdurch können neurologische Symptome verbessert und das mediane Überleben von 1 Monat auf über 3 Monate verlängert werden [89]. Bei singulären, irresektablen Gehirnmetastasen kann mit zusätzlicher stereotaktischer Bestrahlung die Prognose verbessert werden [90].

### **1.8.3. Systemische Therapie**

---

#### ***1.8.3.1. Unspezifische Immuntherapie***

---

Die systemische Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom ist schwierig und weist im Vergleich mit anderen Tumorentitäten einige Besonderheiten auf. Versuche mit konventioneller Chemotherapie zeigten frustrierende Ergebnisse (siehe Kapitel Chemotherapie), sodass diese Therapieform nur eine untergeordnete Rolle spielt. Ebenso kann eine Hormontherapie, welche als vielversprechender Ansatz galt und intensiv erforscht wurde, den Krankheitsverlauf nur unwesentlich beeinflussen und findet heutzutage keine Anwendung mehr [91].

Lange Zeit war eine unspezifische, zytokinbasierte Immuntherapie die einzige Behandlungsmöglichkeit. Ziel dieser Therapieform ist eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems, welche zur Erkennung und Eliminierung von tumorösen Zellen führen soll. Zytokine sind lösliche Proteine, welche vor allem von Zellen des Immunsystems sezerniert werden. Sie sind beispielsweise in der Immunabwehr und bei Entzündungsprozessen von besonderer Bedeutung und können sowohl antiproliferativ als auch wachstumsfördernd wirken. Sie lassen sich in die fünf Hauptgruppen Interferone, Interleukine, Chemokine, Tumornekrosefaktoren und Kolonie-stimulierende Faktoren einteilen [92]. Bei der Therapie des Nierenzellkarzinoms sind nur Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) und Interleukin-2 (IL-2) von Bedeutung. IFN- $\alpha$  wird von Leukozyten und dendritischen Zellen bei viralen Infektionen oder Eindringen von Fremdartigen produziert und wirkt antiviral und antiproliferativ. IL-2, welches von T-Zellen sezerniert wird, bewirkt eine Stimulation von spezialisierten Abwehrzellen, welche dadurch antitumoröse Eigenschaften

aufweisen können. Seitdem es Anfang der achtziger Jahre möglich ist, Zytokine in beliebiger Menge rekombinant herzustellen, stehen sie in unbegrenzter Menge für die Therapie zur Verfügung. Mehrere Studien zeigten Ansprechraten von 10-20%, wobei das progressionsfreie Überleben um mehrere Monate verlängert werden konnte [93–95]. Versucht wurde auch, die Immuntherapie mit einer konventionellen Chemotherapie zu verknüpfen, wodurch anfangs Erfolge nachgewiesen werden konnten [96]. Nach weiteren frustrierenden Ergebnissen hat die Chemoimmuntherapie aber heutzutage kaum noch klinische Bedeutung [97]. Trotz der nur teilweisen Behandlungserfolge war die unspezifische Immuntherapie bis vor wenigen Jahren die wirksamste Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Heute wird diese aufgrund der Entwicklung der zielgerichteten Tumorthherapie, der sogenannten *targeted therapy*, nicht mehr als Monotherapie angewandt.

### *1.8.3.2. Targeted therapy*

---

Krebszellen unterscheiden sich in verschiedenen biologischen oder zytologischen Merkmalen von der gesunden Zelle: So werden einzelne Rezeptoren, Oberflächenmerkmale oder Stoffwechselforgänge ausschließlich oder verstärkt in Tumorzellen gebildet. Diese Unterschiede nutzt die zielgerichtete Therapie, um darüber spezifisch den Tumor anzugreifen, ohne dass gesunde Zellen übermäßig beeinträchtigt werden. Dadurch sollen schwerwiegende dosisabhängige Nebenwirkungen, welche bei der konventionellen Chemo- oder Immuntherapie auftreten, vermieden und eine höhere Wirkkonzentration ermöglicht werden. Für die zielgerichtete Therapie des Nierenzellkarzinoms sind bisher acht Substanzen zugelassen: die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib, die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus, der monoklonale VEGF (vascular endothelial growth factor) -Antikörper Bevacizumab in Verbindung mit IFN- $\alpha$ , sowie der programmed-death-Rezeptor-Antikörper Nivolumab. Die Anwendung richtet sich nach dem jeweiligen individuellen Risikoprofil und unterscheidet zwischen Erst- und Zweitlinientherapie [98].

Beim Nierenzellkarzinom zeigt sich eine Überexpression des VEGF (vascular endothelial growth factor) und des VEGF-Rezeptors. VEGF führt zu einer verstärkten Tumorangiogenese und zum Tumorwachstum. Eine erhöhte Expression von VEGF ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [99, 100]. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet frei zirkulierendes VEGF, wodurch eine Aktivierung des Rezeptors verhindert wird. So soll die Gefäßbildung im Tumor und damit dessen

Nährstoffversorgung und Wachstum verlangsamt werden [101]. Die Tyrosinkinase sind Enzyme und liegen entweder als Rezeptortyrosinkinase oder frei im Zytoplasma vor. Sie sind entscheidend an den Signalprozessen für Wachstum und Differenzierung in der Zelle beteiligt [102]. Sogenannte Multityrosinkinaseinhibitoren (mTKI) blockieren mehrere Kinasen einer Zelle und versuchen so deren Wachstum einzudämmen. Aus dieser Gruppe stehen für die Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms die Substanzen Sunitinib und Pazopanib zur Verfügung.

Die Kinase mTOR ist ein Enzym, das in allen Säugetieren vorkommt und wesentlich an Wachstum und Proliferation der Zellen beteiligt ist [103]. Everolimus und Temsirolimus sind sogenannte mTOR-Inhibitoren und binden mTOR, welches dadurch inaktiviert wird. So sollen die Gefäßneubildung und das Wachstum des Tumors verhindert werden [104].

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an PD-1-Rezeptoren auf T-Zellen bindet. Die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen wird gehemmt und das Immunsystem stimuliert. Anfang 2016 wurde er für die Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen [105].

Zurzeit (Stand Herbst 2016) werden weitere neue Substanzen, wie etwa die mTKIs Cabozantinib oder Lenvatinib, und neue Wirkstoffkombinationen, wie Everolimus plus Lenvatinib, getestet [98, 105]. Als Fazit stellt die zielgerichtete Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom die wirksamste Behandlungsform dar. Jedoch ist nach wie vor für dieses Krankheitsstadium keine für alle Patienten wirksame kurative Therapie vorhanden und die Prognose kann oft nur um wenige Monate beeinflusst werden. Weitere Forschungen sind daher abzuwarten.

**Tabelle 8** Systemische Therapie beim metastasierten RCC; adaptiert nach den EAU Guidelines 2015 [106]

Histologie	Prognose nach MSKCC/Heng	Erstlinien-Therapie	Zweitlinien-Therapie	Option
klarzellig	gut/intermediär	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab +IFN	nach VEGFR: Axitinib Sorafenib Everolimus Nivolumab nach Zytokinen: Axitinib Sorafenib Pazopanib	Zytokine Sunitinib

klarzellig	schlecht	Temsirolimus	Sorafenib Pazopanib Everolimus Axitinib	Sunitinib
andere	jede	Sunitinib Everolimus Temsirolimus		

### ***1.8.3.3. Chemotherapie***

Die systemische Chemotherapie hat aufgrund sehr geringer Ansprechraten beim metastasierten Nierenzellkarzinom, im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen, einen geringen Stellenwert [107]. Mehrere Resistenzmechanismen wurden beim Nierenzellkarzinom erforscht. So zeigt ein Großteil der Tumore eine hohe Expression von Multi-Drug-Resistance-Genprodukten und erweist sich so gegenüber antineoplastischen Substanzen als resistent [108]. Jedoch könnte für Patienten, welche auf eine zielgerichtete Erstlinientherapie nicht ansprechen, die Chemotherapie eine mögliche Alternative darstellen. So konnte durch eine Kombination von Gemcitabin und Doxorubicin bei Tumoren mit sarkomatoider Differenzierung oder schneller Progression, welche auf die Primärtherapie nicht ansprechen, ein teilweise über Monate stabiler Krankheitsverlauf erreicht werden [109, 110]. Ebenso konnten Patienten mit einem Sammelrohrkarzinom, das mit einem aggressiven Wachstum und einer schlechten Prognose einhergeht, von einem Chemotherapieschema mit Cisplatin und Gemcitabin profitieren [111]. Das liegt daran, dass das Sammelrohrkarzinom eigentlich als Urothelkarzinom anzusehen ist und Urothelkarzinome chemosensibel sind.

Die Entscheidung für einen chemotherapeutischen Behandlungsversuch muss also für jeden Patienten individuell und auf die Art des Tumors zugeschnitten getroffen werden [112].

### ***1.8.4. Active Surveillance***

In einer Metaanalyse von 18 Studien an insgesamt 880 Patienten mit einem Tumor von < 4 cm, sogenannte small renal mass (SRM), bei welchen der Tumor ausschließlich beobachtet wurde, kam es nur bei 2% der Patienten zu einer Metastasierung innerhalb des durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 33,5 Monaten. Tumore, die nicht metastasierten, zeigten ein deutlich langsames

Wachstum als die, welche später metastasierten. 23% der Tumore zeigten kein Wachstum [113]. Hieraus lässt sich schließen, dass für multimorbide Patienten oder Patienten mit reduzierter Lebenserwartung und einem kleinen Primärtumor die regelmäßige Überwachung, sogenannte active surveillance, ein alternatives Therapiekonzept darstellt, wobei man, sobald der Tumor stärkere Wachstumsraten zeigt, auf ein kuratives Konzept umschwenken kann [114].

## **2. Fragestellung der Arbeit**

---

Das Nierenzellkarzinom ist eine der zehn häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland mit steigender Inzidenz. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Erkrankung zählen Tabakkonsum, Adipositas und Hypertonie.

Immer öfter werden diese Tumore in einem frühen Erkrankungsstadium entdeckt. So liegen bei Erstdiagnose in 60 % der Fälle kleine T1-Tumore mit einem Durchmesser unter 7 cm vor. Während metastasierte Karzinome schwierig zu behandeln sind und mit einer äußerst schlechten Prognose einhergehen, weist das frühe lokalisierte Stadium eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von über 95% auf. In frühen Tumorstadien ist daher eine bestmögliche Behandlung nötig, um eine späte Fernmetastasierung oder Lokalrezidivbildung mit drastischer Prognoseverschlechterung zu verhindern. Zugleich soll der operative Eingriff so schonend wie möglich durchgeführt werden, um Spätfolgen, wie eine chronische Niereninsuffizienz, zu vermeiden.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist die Identifikation einfach zu erhebender klinischer Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und das rezidivfreie Überleben beim T1-Nierenzellkarzinom.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Ausgangsdatenlage

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildete ein Kollektiv aus 659 Patienten, welche im Zeitraum von 01.01.1993 bis 31.12.2007 im Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg aufgrund eines Nierenzellkarzinoms im Tumorstadium T1 (gemäß UICC-Klassifikation Tumor < 7 cm) operiert wurden. Die Patienten waren bereits in eine Datenbank eingeordnet und folgende Daten bekannt (Tabelle 9):

**Tabelle 9** Bekannte Patientendaten

Tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lage (Seite, Ober-, Unterpol oder Mittelgeschoss)</li> <li>- TNM-Klassifikation</li> <li>- Grading</li> <li>- Histologie (klarzellig, chromophob, granular-, spindelzellig, papillär)</li> <li>- Fokalität (unifokal, multifokal)</li> <li>- Ausbreitung (Lymphknoten-, Nebennierenbefall, Fernmetastasierung)</li> </ul>
Chirurgisches Vorgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operationsdatum</li> <li>- Operationsdauer</li> <li>- Operationsart (Teilresektion oder Nephrektomie)</li> <li>- Operationszugang (lumbal, transperitoneal)</li> <li>- Operationstechnik (laparoskopisch, offen)</li> <li>- Adrenalektomie (ja/nein)</li> <li>- Resektionszustand (R0, R1)</li> </ul>
Klinischer Befund	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatik bei Diagnose (symptomlos, Schmerzen, Mikro-, Makrohämaturie, Harnstau, B-Symptomatik)</li> <li>- Diagnostik (Ultraschall, IUG, Röntgen-Thorax, CT, MRT)</li> <li>- Labor (HB, Hämatokrit, Erythro- und Thrombozytenzahl, Kreatininwert)</li> </ul>
Begleiterkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes (ja /nein)</li> <li>- Adipositas (ja/ nein/ unbekannt)</li> <li>- Tabakkonsum (ja/ nein/ unbekannt)</li> </ul>

## 3.2. Datenerhebung

---

### 3.2.1. Erhobene Parameter

---

Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum von Januar 2014 bis März 2015. Ziel war dabei, ein möglichst vollständiges und aktuelles Follow-Up aller Patienten seit der Operation zu erstellen. Dabei war für die Fragestellung wichtig, ob ein Rezidiv des Nierenzellkarzinoms auftrat und wenn ja, wann und wo dieses auftrat. Als Rezidiv wurde hierbei das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen nach einem unauffälligen Nachsorge-Intervall gewertet. Des Weiteren war es bei verstorbenen Patienten wichtig, das Todesdatum und die genaue Todesursache zu klären, bzw. herauszufinden, ob der Tod infolge der Nierenzellkarzinomerkrankung eintrat oder nicht.

Anschließend wurde untersucht, inwieweit sich verschiedene klinische Parameter auf das rezidivfreie (RFS), das karzinomspezifische (CSS) und das Gesamtüberleben (OS) auswirkten. Hierbei wurden vier Parameter in Bezug auf das chirurgische Vorgehen untersucht: Die Operationsart (Nierenteilresektion versus komplette Nephrektomie), die Operationstechnik (laparoskopisch versus offene Operation), der Operationszugang (lumbale versus transperitoneale Durchführung), und die Auswirkungen einer eventuell begleitend durchgeführten Adrenalektomie.

Des Weiteren wurden zwei Parameter in Bezug auf den Tumor untersucht: Die Fokalität des Tumors (multifokal oder unifokal) und die Seitenlage des Tumors (rechts, links oder beidseits). Zudem wurde das Bestehen einer Symptomatik bei Erstdiagnose (Mikro-, Makrohämaturie, B-Symptomatik, Flankenschmerz, abdominelle Beschwerden, Hypertonie) einem symptomlosen Zufallsbefund gegenübergestellt. Außerdem wurden die Folgen von eventuell bestehenden Begleiterkrankungen untersucht, darunter Adipositas (gemäß der WHO-Definition ab einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), Diabetes und Tabakkonsum. Es wurde jeweils nur in die Kategorien Ja oder Nein unterschieden. Eine Subklassifikation, wie z.B. Anzahl an Pack-years bei Rauchern oder Güte der Diabeteseinstellung anhand des HbA1c-Wertes, fand nicht statt.

Alle Patienten, bei welchen zum Diagnosezeitpunkt bereits Fernmetastasen vorlagen, oder welche vor der Diagnose des T1-Nierenzellkarzinoms bereits einmal an einem Tumor der Niere erkrankten, wurden aus der Datenerhebung ausgeschlossen.

### **3.2.2. Durchführung**

---

Das Follow-Up wurde durch eine Abfrage des Tumorzentrums Regensburg, bei niedergelassenen Hausärzten und Urologen sowie bei den Patienten oder Angehörigen erhoben. Patienten, bei welchen hierdurch keine Nachsorgedaten zu erheben waren, wurden als lost-to-follow-up gewertet und aus der Analyse ausgeschlossen.

### **3.3. Statistische Methoden**

---

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Statistics Version 23 (IBM). Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung verwendet.

Der Einfluss der klinischen Parameter auf das karzinomspezifische, das rezidivfreie und das Gesamtüberleben wurde zuerst durch univariate Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier untersucht. Zur Überprüfung der Signifikanz wurden die Gruppen hierbei mittels Log-Rank-, Breslow- und Tarone-Ware-Test verglichen.

Des Weiteren wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse mit ausgewählten Parametern durchgeführt, um die Auswirkungen der Variablen auf die verschiedenen Arten von Überleben zu überprüfen.

In die multivariate Analyse gingen die Variablen „Operationsart“, „Operationstechnik“, „Operationszugang“, „Adrenalektomie“, „Fokalität“ und „Symptomatik“ ein. Bei allen statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit mit Werten  $p \leq 0,05$  als signifikant angesehen.

## **4. Ergebnisse**

---

### **4.1. Follow-up**

---

Der Erhebungszeitraum umfasste Januar 2014 bis März 2015. Das Anfangskollektiv bestand aus 659 Patienten, welche von 01.01.1993 bis 31.12.2007 im Caritaskrankenhaus St. Josef in Regensburg operiert wurden. Von diesen wurden 21 Patienten (3,2%) aus der vorliegenden Analyse ausgeschlossen, da bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen vorlagen. Des weiteren wurden 9 Patienten (1,4%) ausgeschlossen, da sie zu einem früheren Zeitpunkt an einem Nierentumor erkrankt waren. Von den restlichen 629 Patienten gelang es bei 572 Patienten (86,8 %) einen

onkologischen Nachsorgestatus zu erheben. 57 Patienten (8,6%) blieben lost-to-follow-up und gingen nicht in die statistische Analyse ein.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 111 Monate (Mittelwert 112 Monate; SD: +/- 54,6 Monate, Range: 2-265 Monate).

Insgesamt verstarben 206 Patienten (36,0%) während der Nachbeobachtung, 366 Patienten (64,0%) waren noch am Leben, als das letzte Mal Daten von ihnen erhoben wurden. In 41 Fällen (7,2%) kam es zu einem Rezidiv des Nierenzellkarzinoms und 29 Patienten (5,1%) verstarben aufgrund des Tumors.

## 4.2. Patientenkollektiv

In Tabelle 10 ist die Zusammensetzung des Patientenkollektivs dargestellt.

**Tabelle 10** Das Patientenkollektiv

	<b>Merkmal</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Geschlecht</b>	weiblich	229	40,0%
	männlich	343	60,0%
<b>Operationsart</b>	Nephrektomie	451	78,8%
	Nierenteilresektion	121	21,2%
<b>Operationszugang</b>	lumbal	595	86,5%
	transperitoneal	77	13,5%
<b>Operationstechnik</b>	laparoskopisch	10	1,7%
	offen	562	98,3%
<b>Adrenalektomie</b>	ja	139	24,3%
	nein	433	75,7%
<b>Symptomatik</b>	ja	117	20,5%
	nein	455	79,5%

<b>Fokalität</b>	unifokal	550	96,2%
	multifokal	22	3,8%
<b>Seite</b>	rechts	315	55,1%
	links	242	42,3%
	beidseits	15	2,6%
<b>Diabetes</b>	ja	80	14,0%
	nein	492	86,0%
<b>Adipositas</b>	ja	153	26,7%
	nein	338	59,1%
	keine Angabe	81	14,2%
<b>Tabakkonsum</b>	ja	103	18,0%
	nein	498	69,9%
	keine Angabe	71	12,4%

### **4.3. Rezidivfreies Überleben**

---

Als rezidivfreies Überleben wird der Zeitraum ab Operation des Nierenzellkarzinoms bis zum Datum des Auftretens eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase bezeichnet. Bei den 572 beobachteten Patienten kam es in 41 Fällen (7,2%) zu einem Rezidiv, darunter waren 22 Männer und 19 Frauen. Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs lag bei 61 Monaten (Mittelwert 75 +/- 54,9 Monate; Range 1-206 Monate).

#### **4.3.1. Univariate Analysen**

---

##### *4.3.1.1. Operationsart*

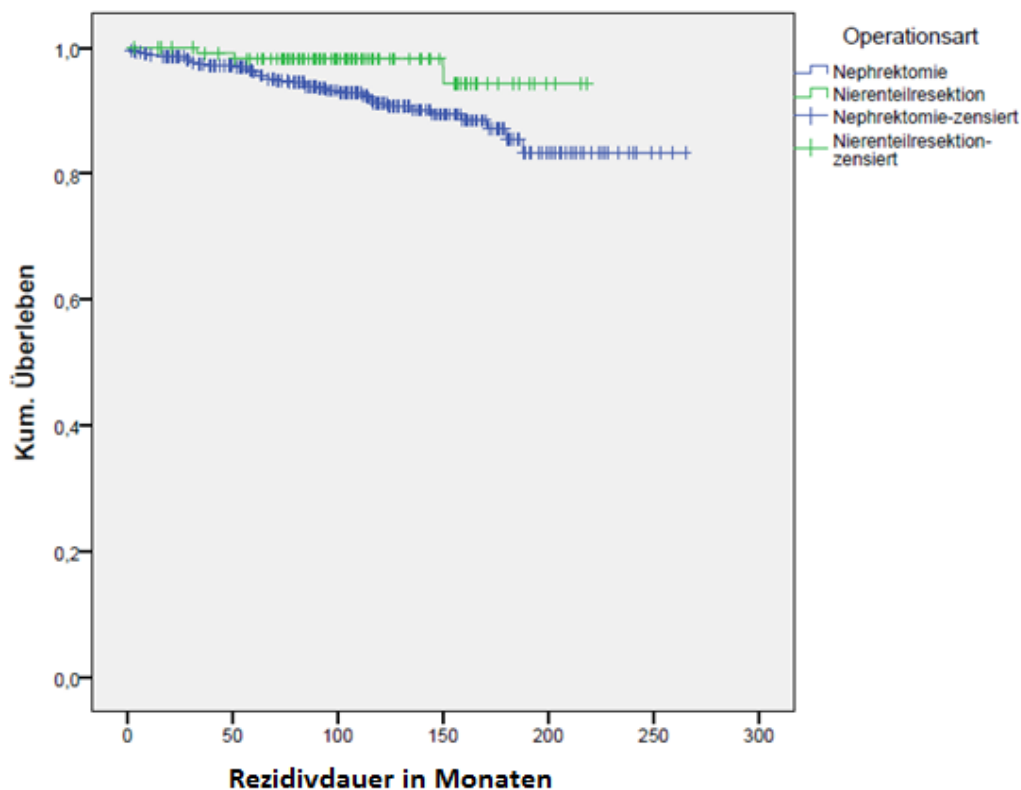
---

Von den 451 Patienten mit Nephrektomie erlitten 38 (8,4%) ein Rezidiv, von den 121 Patienten mit Nierenteilresektion trat bei 3 (2,5 %) ein Rezidiv auf.

**Tabelle 11** Rezidivfreies Überleben Abhängigkeit von der Operationsart

Operationsart	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nephrektomie	451	38	413	91,6%
Nierenteilresektion	121	3	118	97,5%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,039$  ( $\text{Chi}^2=4,255$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,042$  ( $\text{Chi}^2=4,125$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,042$  ( $\text{Chi}^2=4,303$ ), zeigten einen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

**Abbildung 1** Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Operationsart.  
**Log-Rank  $p=0,039$** 

#### 4.3.1.2. Operationszugang

Bei den 495 Patienten, die in lumbaler Technik operiert wurden, trat in 32 Fällen (6,5%) ein Rezidiv auf. Unter den 77 Patienten, welche in transperitonealer Technik operiert wurden, trat in neun Fällen (11,7%) ein Rezidiv auf.

**Tabelle 12** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Operationszugang

Operationszugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
lumbal	495	32	463	93,5%
transperitoneal	77	9	68	88,3%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,423$  ( $\text{Chi}^2=0,643$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,097$  ( $\text{Chi}^2=2,757$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,176$  ( $\text{Chi}^2=1,829$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.3. Operationstechnik

Bei 563 Patienten wurde der Eingriff offen chirurgisch durchgeführt, von diesen erlitten 41 (7,3%) ein Rezidiv. Bei 10 Personen erfolgte ein laparoskopischer Eingriff, von diesen erlitt keiner (0%) ein Rezidiv.

**Tabelle 13** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Operationstechnik

Operationstechnik	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
offen	562	41	521	92,7%
laparoskopisch	10	0	10	100,0%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,457$  ( $\text{Chi}^2=0,552$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,463$  ( $\text{Chi}^2=0,537$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,459$  ( $\text{Chi}^2=0,548$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.4. Adrenalektomie

Von den 433 Patienten ohne Adrenalektomie erlitten 29 (6,7%) ein Rezidiv. Bei den 139 Patienten mit Adrenalektomie trat in 12 Fällen (8,6%) ein Rezidiv auf.

**Tabelle 14** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Adrenalectomie

Adrenalectomie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	433	29	404	93,3%
ja	139	12	127	91,4%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,560$  ( $\text{Chi}^2=0,340$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,363$  ( $\text{Chi}^2=0,829$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,408$  ( $\text{Chi}^2=0,686$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.5. Symptomatik

Bei 455 Patienten war das Nierenzellkarzinom ein Zufallsbefund, bei ihnen traten 32 Rezidive (7,0%) auf. In 117 Fällen war das Nierenzellkarzinom bei Erstdiagnose bereits symptomatisch, hier kam es zu 9 Rezidiven (7,3%).

**Tabelle 15** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Symptomatik

Symptomatik	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Zufallsbefund	455	32	423	93,0%
symptomatisch	117	9	108	92,3%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,700$  ( $\text{Chi}^2=0,149$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,445$  ( $\text{Chi}^2=0,584$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,528$  ( $\text{Chi}^2=0,397$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.6. Fokalität

Bei 550 Patienten handelte es sich um einen unifokalen Tumor, wobei in 40 Fällen (7,3%) ein Rezidiv auftrat. Bei den 22 Fällen mit multifokalem Tumor trat in einem Fall (4,5%) ein Rezidiv auf.

**Tabelle 16** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Fokalität

Fokalität	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
unifokal	550	40	510	92,7%
multifokal	22	1	21	95,5%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,764$  ( $\text{Chi}^2=0,090$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,322$  ( $\text{Chi}^2=0,979$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,404$  ( $\text{Chi}^2=0,696$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.7. Seite

In 315 Fällen handelte es sich um einen Tumor der rechten Niere, hierbei kam es in 20 Fällen (6,3%) zu einem Rezidiv. 242 Mal war die linke Niere betroffen, wobei es insgesamt zu 19 Rezidiven (7,9%) kam. In 15 Fällen handelte es sich um einen beidseitigen Tumor, in dieser Gruppe traten 2 Rezidive (13,3%) auf.

**Tabelle 17** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

Seite	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
rechts	315	20	295	93,7%
links	242	19	223	92,1%
beidseits	15	2	13	86,7%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,363$  ( $\text{Chi}^2=2,027$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,710$  ( $\text{Chi}^2=0,684$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,557$  ( $\text{Chi}^2=1,169$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.8. Diabetes

Bei den 492 Patienten, die an keiner Diabeteserkrankung litten, kam es in 36 Fällen (7,3%) zu einem Rezidiv. Unter den 80 Diabetikern traten fünf Rezidive (6,2%) auf.

**Tabelle 18** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Diabetes

Diabetes	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	492	36	456	92,7%
ja	80	5	75	93,8%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,802$  ( $\text{Chi}^2=0,063$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,487$  ( $\text{Chi}^2=0,483$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,605$  ( $\text{Chi}^2=0,267$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.9. Adipositas

Unter den 338 nicht-adipösen Patienten traten 21 Rezidive (6,2%) auf. In der Gruppe mit 153 adipösen Patienten kam es zu 13 Rezidiven (8,5%). Bei den 81 Patienten, von denen keine Angaben zu ihrem Gewicht bekannt waren, kam es in 7 Fällen (8,6%) zu einem Rezidiv.

**Tabelle 19** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Adipositas

Adipositas	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	338	21	317	93,8%
ja	153	13	140	91,5%
keine Angabe	81	7	74	91,4%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,220$  ( $\text{Chi}^2=3,025$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,075$  ( $\text{Chi}^2=5,184$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,113$  ( $\text{Chi}^2=4,352$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.1.10. Tabakkonsum

Unter den 398 Nichtrauchern traten 26 Rezidive auf (6,5%). Bei den 103 Rauchern kam es in 9 Fällen (8,7%) zu einem Rezidiv. 71 Personen machten keine Angaben zu ihrem Tabakkonsum, unter ihnen kam es in 6 Fällen (8,5%) zu einem Rezidiv.

**Tabelle 20** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tabakkonsum

Tabakabusus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	398	26	372	93,5%
ja	103	9	94	91,3%
keine Angabe	71	6	65	91,5%
Gesamt	572	41	531	92,8%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,301$  ( $\text{Chi}^2=2,402$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,316$  ( $\text{Chi}^2=2,306$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,311$  ( $\text{Chi}^2=2,334$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens.

#### 4.3.2. Cox-Regressionsanalyse

In die multivariate Regressionsanalyse gingen wieder die sechs Variablen Operationsart (Nephrektomie/Nierenteilresektion), Fokalität (uni-/multifokal), Operationszugang (lumbal, transperitoneal), Operationstechnik (laparoskopisch/offen), Adrenalektomie (ja/nein), und Symptomatik (Symptomatik bei Erstdiagnose ja/nein) ein. Es wurde überprüft, inwiefern sich eine Veränderung der Variablen auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens auswirkt.

**Tabelle 21** Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse für das rezidivfreie Überleben

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Operationsart	-1,147	,613	3,505	1	,061	,317	,096	1,055
Fokalität	-,336	1,016	,110	1	,741	,714	,097	5,235
Operationszugang	,118	,404	,086	1	,770	1,126	,510	2,487
Operationstechnik	-11,140	339,246	,001	1	,974	,000	,000	8,489E+283
Adrenalektomie	,021	,357	,003	1	,953	1,021	,507	2,056
Symptomatik	,021	,381	,003	1	,956	1,021	,484	2,155

Keine der Variablen zeigt eine Signifikanz von  $p<0,05$ . Somit wirkt sich kein Parameter signifikant auf die Dauer des rezidivfreien Überlebens aus. Einzig der Parameter „Operationsart“ kommt mit einem p-Wert von 0,061 nahe an den signifikanten Bereich.

#### 4.4. Karzinomspezifisches Überleben

Das karzinomspezifische Überleben bezeichnet das Überleben ab Operationsdatum bis der Patient an den Folgen des Nierenzellkarzinoms verstirbt. Von den 572 untersuchten Patienten verstarben 29 Patienten (5,1%) an den Folgen der

Nierentumorerkrankung, darunter 17 Männer und 12 Frauen. Das mediane karzinomspezifische Überleben lag bei 74 Monaten (Mittelwert 88 +/- 53,5 Monate, Range 4-203 Monate).

#### 4.4.1. Univariate Analysen

##### 4.4.1.1. Operationsart

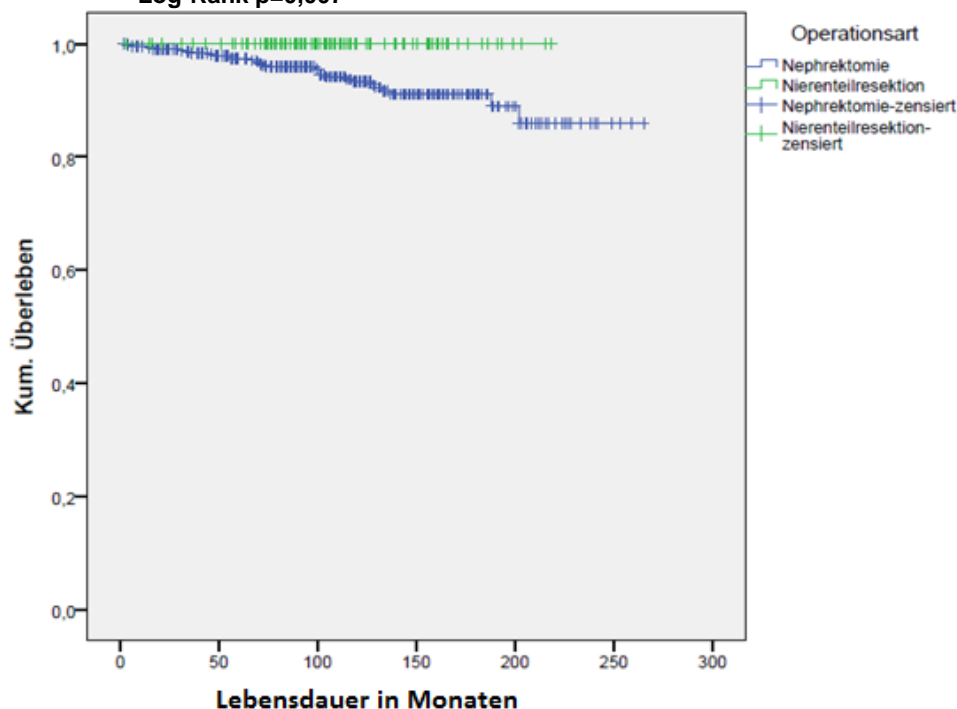
Von 451 Patienten, die eine Nephrektomie erhalten hatten, verstarben 29 (6,4%) tumorbedingt. Unter den 121 Patienten, die eine Nierenteilresektion bekamen, befand sich kein Patient, welcher aufgrund des Tumors verstarb.

**Tabelle 22** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Operationsart

Operationsart	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nephrektomie	451	29	422	93,6%
Nierenteilresektion	121	0	121	100,0%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,007$  ( $\text{Chi}^2=7,155$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,011$  ( $\text{Chi}^2=6,526$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,008$  ( $\text{Chi}^2=6,942$ ), zeigten einen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

**Abbildung 2** Karzinomspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Operationsart  
Log-Rank  $p=0,007$



#### 4.4.1.2. Operationszugang

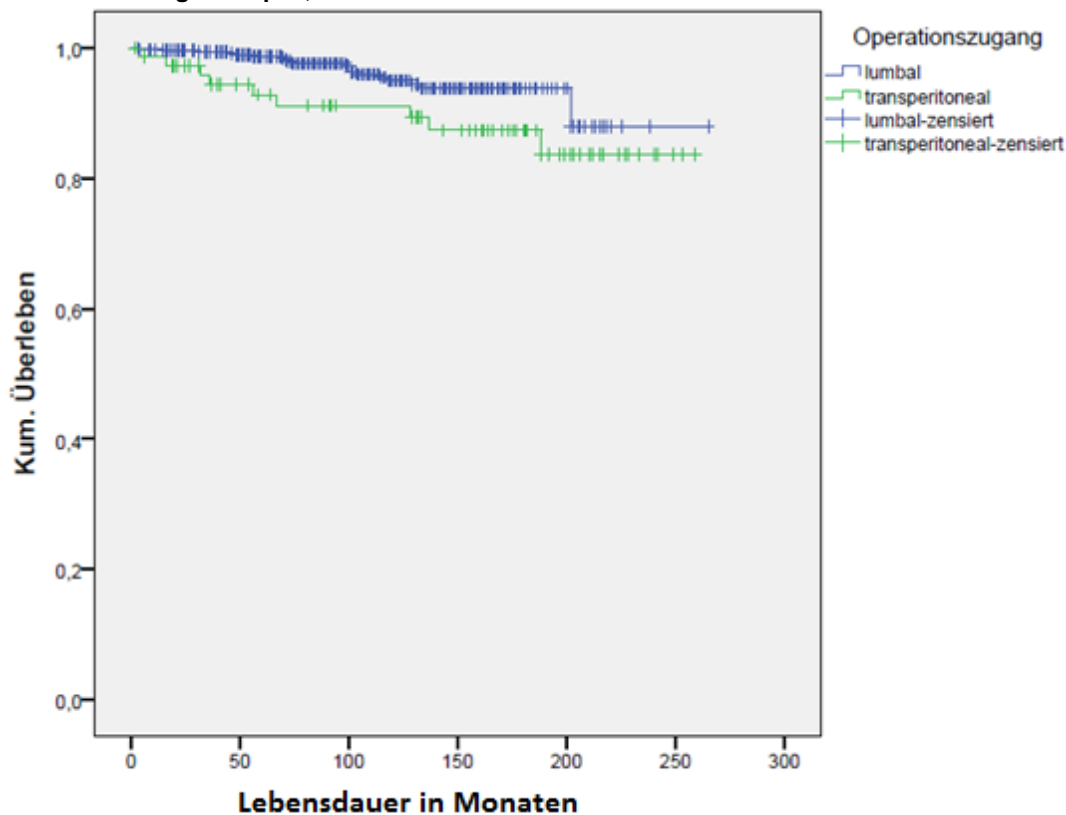
Unter den 495 Patienten, bei denen der Eingriff durch einen lumbalen Zugang durchgeführt wurde, starben 20 Patienten (4%) aufgrund des Nierentumors. Bei den 77 Patienten, die mit transperitonealem Zugang operiert wurden, verstarben 9 Patienten (11,7%) tumorbedingt.

**Tabelle 23** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Operationszugang

Operationszugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
lumbal	495	20	475	96,0%
transperitoneal	77	9	68	88,3%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Bei den Signifikanztests ergaben der Breslow-Test mit  $p=0,010$  ( $\text{Chi}^2=6,570$ ) und der Tarone-Ware-Test mit  $p=0,019$  ( $\text{Chi}^2=5,499$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Der Log-Rank-Test zeigte mit  $p=0,051$  ( $\text{Chi}^2=3,821$ ) eine Tendenz zugunsten des lumbalen Operationszugangs.

**Abbildung 3** Karzinomspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Operationszugang  
Log-Rank  $p=0,051$



#### 4.4.1.3. Operationstechnik

Bei den 562 Patienten, welche einen offen-chirurgischen Eingriff erhielten, verstarben 29 Patienten (5,2%) aufgrund des Tumors. Unter den 10 Patienten, bei welchen der Eingriff laparoskopisch durchgeführt wurde, verstarb keiner tumorbedingt.

**Tabelle 24** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom laparoskopischen Vorgehen

Operationstechnik	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
offen	562	29	533	94,8%
laparoskopisch	10	0	10	100,0%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,547$  ( $\text{Chi}^2=0,362$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,547$  ( $\text{Chi}^2=0,348$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,550$  ( $\text{Chi}^2=0,358$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.1.4. Adrenalektomie

Unter den 433 Patienten, welche keine Adrenalektomie erhielten, verstarben 18 Patienten (4,2%) tumorbedingt. Von den 139 Patienten mit zusätzlicher Adrenalektomie verstarben 11 Patienten aufgrund des Nierenzellkarzinoms (7,9%).

**Tabelle 25** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Adrenalektomie

Adrenalektomie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	433	18	415	95,8%
ja	139	11	128	92,1%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,108$  ( $\text{Chi}^2=2,584$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,088$  ( $\text{Chi}^2=2,904$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,92$  ( $\text{Chi}^2=2,831$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.1.5. Symptomatik

Bei den 455 Patienten mit einem Zufallsbefund, verstarben 24 Patienten (5,3%) tumorbedingt. Unter den 117 Patienten, bei welchen der Tumor symptomatisch wurde, gab es 5 Fälle (4,3%) von tumorbedingtem Versterben.

**Tabelle 26** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Symptomatik

Symptomatik	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Zufallsbefund	455	24	431	94,7%
symptomatisch	117	5	112	95,7%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,737$  ( $\text{Chi}^2=0,113$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,938$  ( $\text{Chi}^2=0,006$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,802$  ( $\text{Chi}^2=0,063$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.1.6. Fokalität

Bei 550 Patienten mit unifokalem Tumor verstarben 28 Patienten (5,1%) tumorbedingt. Bei den 22 Patienten mit multifokalem Tumor verstarb 1 Patient (4,5%) durch das Nierenzellkarzinom.

**Tabelle 27** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Fokalität

Fokalität	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
unifokal	550	28	522	94,9%
multifokal	22	1	21	95,5%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Der Log-Rank-Test, mit  $p=0,974$  ( $\text{Chi}^2=0,001$ ), der Breslow-Test, mit  $p=0,413$  ( $\text{Chi}^2=0,670$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,520$  ( $\text{Chi}^2=0,414$ ), ergaben alle keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.1.7. Seite

Bei den 315 Patienten mit rechtsseitigem Tumor verstarben 12 Patienten (3,8%) tumorbedingt, bei den 242 mit linksseitigem Tumor 16 Patienten (6,6%). In den 15 Fällen mit einem beidseitigen Tumorgeschehen ereignete sich 1 Tod (6,7%) durch den Nierentumor.

**Tabelle 28** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

Seite	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
rechts	315	12	303	96,2%
links	242	16	226	93,4%
beidseits	15	1	14	93,3%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,247$  ( $\text{Chi}^2=2,797$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,504$  ( $\text{Chi}^2=1,371$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,412$  ( $\text{Chi}^2=1,775$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.1.8. Diabetes

Bei der Gruppe der 492 Nicht-Diabetiker traten 26 tumorbedingte Todesfälle (5,3%) auf. Bei den 80 Diabetikern kam es zu 3 tumorbedingten Todesfällen (3,7%).

**Tabelle 29** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Diabetes

Diabetes	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	492	26	466	94,7%
ja	80	3	77	96,3%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,948$  ( $\text{Chi}^2=0,004$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,768$  ( $\text{Chi}^2=0,087$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,886$  ( $\text{Chi}^2=0,021$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.1.9. Adipositas

Von den 338 nicht-adipösen Patienten verstarben 15 (4,4%) aufgrund des Nierentumors. Bei den 153 adipösen Patienten kam es zu 12 tumorbedingten Todesfällen (7,8%). Unter den 81 Patienten, von denen keine Angaben zum Gewicht vorlagen, verstarben 2 Patienten (2,5%) durch den Tumor.

**Tabelle 30** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Adipositas

Adipositas	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	338	15	323	95,6%
ja	153	12	141	92,2%
keine Angabe	81	2	79	97,5%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,232$  ( $\text{Chi}^2=2,922$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,150$  ( $\text{Chi}^2=3,792$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,160$  ( $\text{Chi}^2=3,670$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.1.10. Tabakkonsum

Unter den 398 Nichtraucher kam es zu 19 Todesfällen (4,8%) aufgrund des Nierenzellkarzinoms. Bei den 103 Rauchern kam es zu 8 tumorbedingten Todesfällen (7,8%). Von den 71 Patienten, die keine Angaben zu ihrem Tabakkonsum machten, verstarben 2 Personen (2,8%) tumorbedingt.

**Tabelle 31** Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tabakkonsum

Tabakabusus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	398	19	379	95,2%
ja	103	8	95	92,2%
keine Angabe	71	2	69	97,2%
Gesamt	572	29	543	94,9%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,425$  ( $\text{Chi}^2=1,709$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,282$  ( $\text{Chi}^2=2,533$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,326$  ( $\text{Chi}^2=2,239$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens.

#### 4.4.2. Cox-Regressionsanalyse

In die multivariate Regressionsanalyse gingen wieder die sechs Variablen Operationsart (Nephrektomie/Nierenteilresektion), Fokalität (uni-/multifokal), Operationszugang (lumbal, transperitoneal), Operationstechnik (laparoskopisch/offen), Adrenalektomie (ja/nein), und Symptomatik (Symptomatik bei Erstdiagnose

ja/nein) ein. Es wurde überprüft, inwiefern sich eine Veränderung der Variablen auf die Dauer des karzinomspezifischen Überlebens auswirkt.

**Tabelle 32** Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse für das karzinomspezifische Überleben

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Operationsart	-12,300	186,902	,004	1	,948	,000	,000	5,615E+153
Fokalität	-,055	1,024	,003	1	,957	,946	,127	7,039
Operationszugang	,471	,428	1,209	1	,272	1,601	,692	3,705
Operationstechnik	-12,248	725,146	,000	1	,987	,000	,000	.
Adrenalektomie	,261	,395	,437	1	,509	1,298	,599	2,815
Symptomatik	-,353	,494	,510	1	,475	,703	,267	1,851

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass keine der Variablen einen p-Wert von  $<0,05$  erreicht. Somit wirkt sich in der Cox-Regressionsanalyse keiner der ausgewählten Parameter signifikant auf das karzinomspezifische Überleben aus.

## 4.5. Gesamtüberleben

Von 572 Patienten verstarben 206 Patienten (36,0%) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes, wobei an dieser Stelle nicht berücksichtigt wird, ob der Tod in Folge der Tumorerkrankung auftrat oder eine andere Ursache zugrunde lag. Die Daten von 366 Patienten wurden zensiert, da das Ereignis (Tod) nicht eintrat oder das Follow-up nicht bis zum Ende der Nachbeobachtungzeit reichte.

### 4.5.1. Univariate Analysen

#### 4.5.1.1. Operationsart

Von den 572 untersuchten Patienten erhielten 451 Patienten eine Nephrektomie, wovon 179 (39,7%) während des Untersuchungszeitraumes verstarben. 121 Patienten erhielten eine Nierenteilresektion, wovon 27 (22,3%) verstarben.

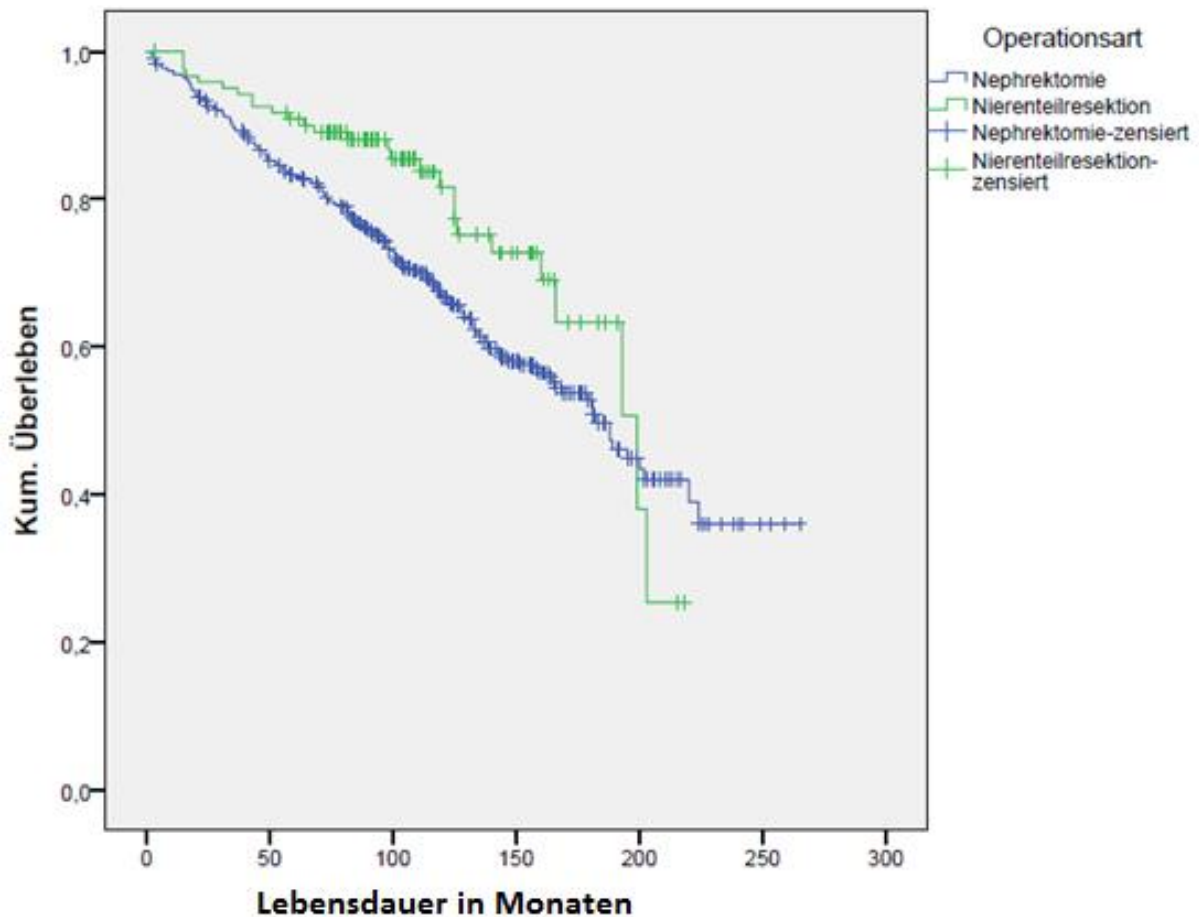
**Tabelle 33** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationsart

Operationsart	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nephrektomie	451	179	272	60,3%
Nierenteilresektion	121	27	94	77,7%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Die Prüfung auf Homogenität der Überlebensverteilung für die verschiedenen Operationsarten zeigten im Log-Rank-Test  $p=0,021$  ( $\text{Chi}^2=5,332$ ), im Breslow-Test

$p=0,006$  ( $\text{Chi}^2=7,692$ ) und im Tarone-Ware-Test  $p=0,007$  ( $\text{Chi}^2=7,2471$ ). Alle drei Tests bestätigten somit einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten zwischen Patienten mit Nephrektomie und Patienten mit Nierenteilresektion zugunsten der Nierenteilresektion.

**Abbildung 4** Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Operationsart **Log-Rank:  $p=0,021$**



#### 4.5.1.2. Operationszugang

Von den 495 Patienten, welche mittels lumbalen Zugangs operiert wurden, verstarben im Nachbeobachtungszeitraum 172 (34,7%). Bei den 77 Patienten mit transperitonealem Zugang verstarben 34 Personen (44,2%).

**Tabelle 34** Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Operationszugang

Operationszugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
lumbal	495	172	323	65,3%
transperitoneal	77	34	43	55,8%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,412$  ( $\text{Chi}^2=0,672$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,494$  ( $\text{Chi}^2=0,468$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,894$  ( $\text{Chi}^2=0,018$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen.

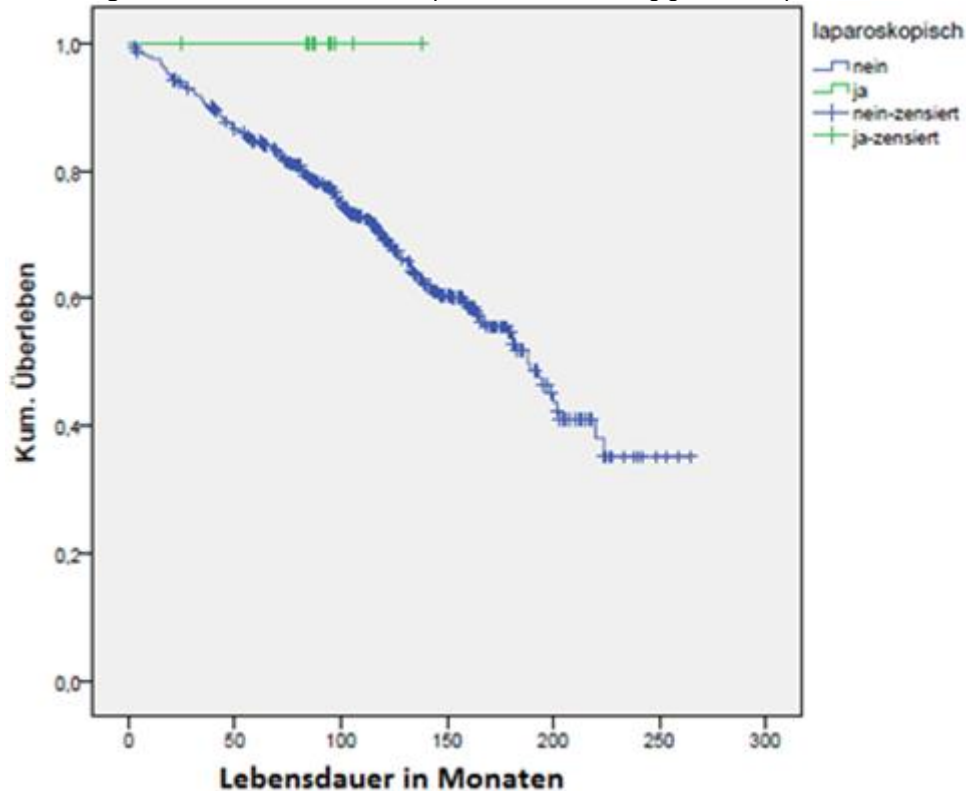
#### 4.5.1.3. Operationstechnik

Von den 562 Patienten, die offen operiert wurden, verstarben 206 (36,7%). Bei den 10 Patienten, die laparoskopisch operiert wurden, sind alle Daten als zensiert anzusehen. In dieser kleinen Gruppe schieden alle Patienten im Laufe des Follow-ups aus, wobei kein Teilnehmer bis zum Ende nachbeobachtet wurde. Daher war eine sinnvolle Auswertung, hinsichtlich der Unterschiedlichkeit der beiden Gruppen, nicht möglich.

**Tabelle 35** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationsart

Operationstechnik	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
offen	562	206	356	63,3%
laparoskopisch	10	0	10	100,0%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Es wurde die Gruppe „laparoskopisch“ mit der Gruppe „Gesamt“ verglichen, jedoch zeigte kein Test einen signifikanten Unterschied. Der Log-Rank-Test ergab ein  $p=0,108$  ( $\text{Chi}^2=2,584$ ), der Breslow-Test ein  $p=0,114$  ( $\text{Chi}^2=2,503$ ) und der Tarone-Ware-Test ein  $p=0,110$  ( $\text{Chi}^2=2,559$ ). Es wurde zwar kein signifikanter Unterschied erreicht, jedoch zeichnet sich ein Trend zugunsten der laparoskopischen Operationstechnik ab.

**Abbildung 5** Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Operationstechnik **Log-Rank: p=0,108**

#### 4.5.1.4. Adrenalektomie

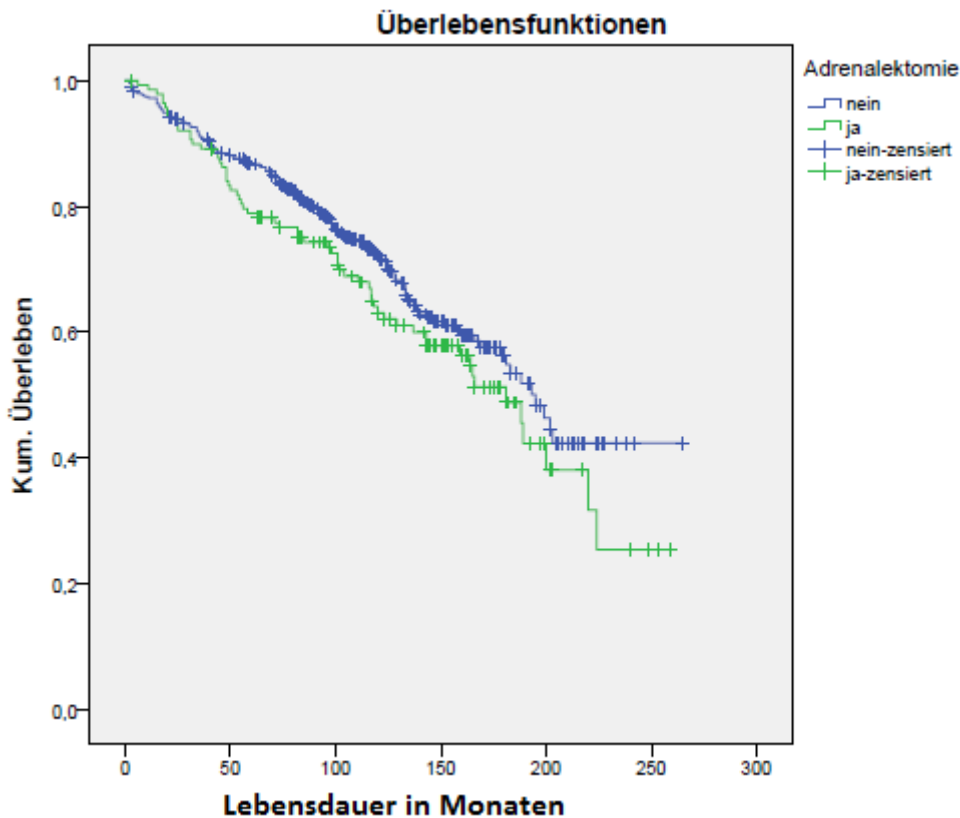
In 433 Fällen wurde keine Adrenalektomie durchgeführt, von diesen Patienten verstarben 144 (33,3%). In 139 Fällen wurde eine Adrenalektomie durchgeführt, hier verstarben 62 Patienten (44,6%).

**Tabelle 36** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Adrenalektomie

Adrenalektomie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	433	144	289	66,7%
ja	139	62	77	55,4%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,145$  ( $\text{Chi}^2=2,125$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,147$  ( $\text{Chi}^2=2,105$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,150$  ( $\text{Chi}^2=2,068$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen. Auch hier lässt sich, bei P-Werten nahe am signifikanten Bereich, ein Trend zugunsten einer Operation ohne Adrenalektomie abzeichnen.

Abbildung 6 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Adrenalektomie Log-Rank:  $p=0,145$



#### 4.5.1.5. Symptomatik

Bei 455 Patienten war das Nierenzellkarzinom ein Zufallsbefund, von diesen verstarben 157 (34,5%). Bei 117 Patienten wurde der Tumor symptomatisch und dadurch entdeckt, wobei in dieser Gruppe 49 Patienten (41,9%) verstarben.

Tabelle 37 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Symptomatik

Symptomatik	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Zufallsbefund	455	157	298	65,5%
symptomatisch	117	49	68	58,1%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,883$  ( $\text{Chi}^2=0,249$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,753$  ( $\text{Chi}^2=0,568$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,829$  ( $\text{Chi}^2=0,375$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben.

#### 4.5.1.6. Fokalität

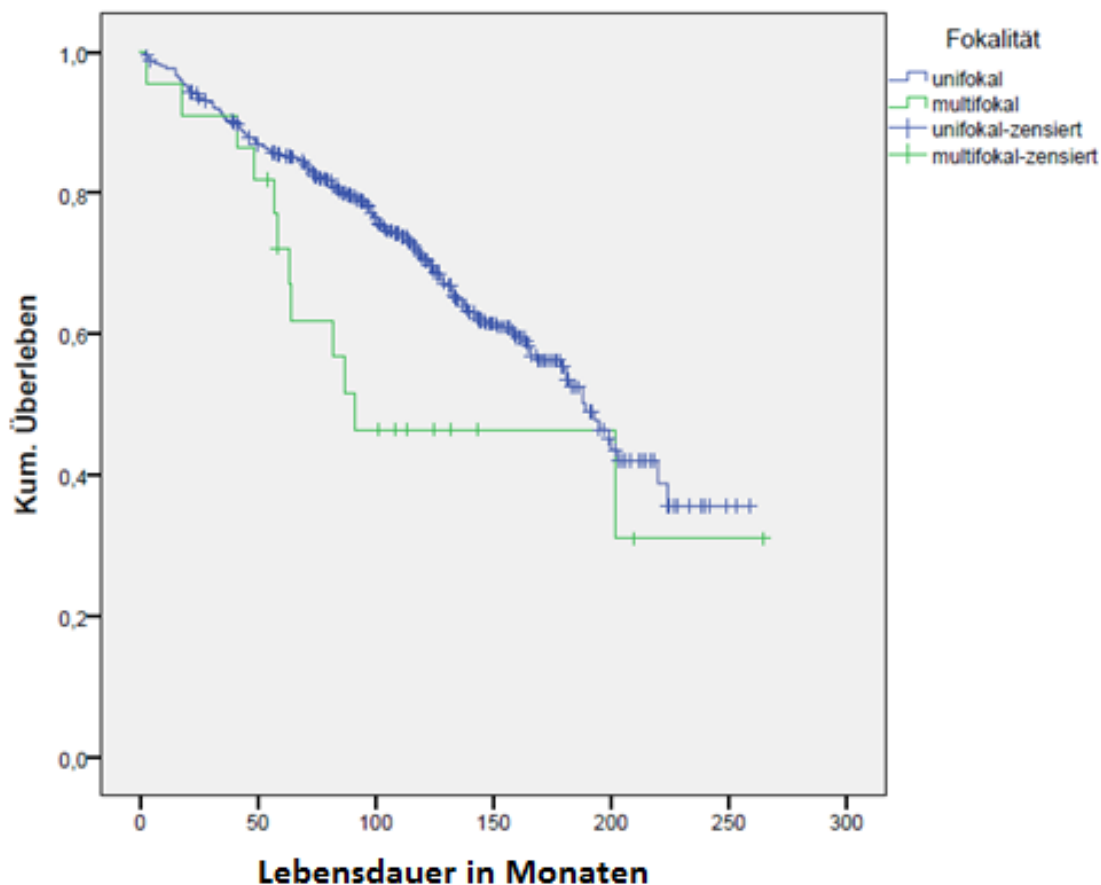
Von den 550 Patienten mit unifokalem Tumor verstarben 194 (35,2%) im Zeitraum des Follow-ups. Von den 22 Patienten mit multifokalem Tumor verstarben 12 (54,5%).

**Tabelle 38** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Fokalität

Fokalität	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
unifokal	550	194	356	64,7%
multifokal	22	12	10	45,5%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,049$  ( $\text{Chi}^2=3,971$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,013$  ( $\text{Chi}^2=6,142$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,018$  ( $\text{Chi}^2=5,580$ ), zeigten einen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben.

**Abbildung 7** Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Fokalität. **Log-Rank:  $p=0,049$**



#### 4.5.1.7. Seite

Bei den 315 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom der rechten Niere verstarben 111 Patienten (35,2%). Bei den 242 Patienten mit linksseitigem Tumor verstarben 88 (36,4%) und unter den 15 Patienten, die einen beidseitigen Tumorbefall hatten, gab es 7 Todesfälle (46,7%).

**Tabelle 39** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

Seite	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
rechts	315	111	204	64,8%
links	242	88	154	63,6%
beidseits	15	7	8	53,3%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,397$  ( $\text{Chi}^2=1,846$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,640$  ( $\text{Chi}^2=0,894$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,562$  ( $\text{Chi}^2=1,154$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben.

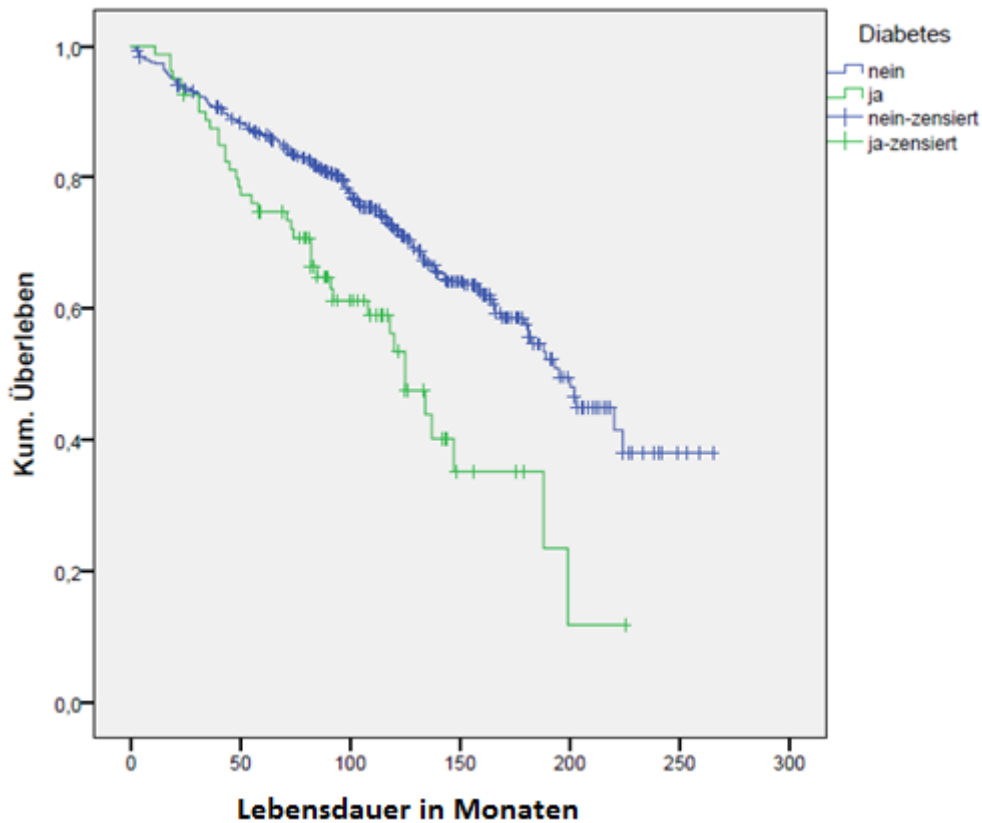
#### 4.5.1.8. Diabetes

492 Patienten litten nicht an einer Diabeteserkrankung, von diesen verstarben 167 (33,9%). Im Kollektiv waren 80 Diabetiker, von diesen verstarben 39 (48,8%).

**Tabelle 40** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Diabetes

Diabetes	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	492	167	325	66,1%
ja	80	39	41	51,2%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,000$  ( $\text{Chi}^2=115,183$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,001$  ( $\text{Chi}^2=11,377$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,000$  ( $\text{Chi}^2=13,131$ ), zeigten einen hochsignifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben.

**Abbildung 8** Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von Diabetes. **Log-Rank: p=0,000**

#### 4.5.1.9. Adipositas

338 Patienten waren nicht-adipös, von diesen verstarben 131 (38,8%). 153 Patienten waren als adipös zu werten, von diesen verstarben 57 (37,3%) und bei 81 Patienten, von welchen keine Angaben zu ihrem Gewicht bekannt waren, verstarben 18 (22,2%).

**Tabelle 41** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Adipositas

Adipositas	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	338	131	207	61,2%
ja	153	57	96	62,7%
keine Angabe	81	18	63	77,8%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,883$  ( $\text{Chi}^2=0,249$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,753$  ( $\text{Chi}^2=0,568$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,829$  ( $\text{Chi}^2=0,375$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben.

#### 4.5.1.10. Tabakkonsum

Im Kollektiv waren 498 Nichtraucher, wovon 148 (37,2%) verstarben. Von den 103 Rauchern verstarben 42 (40,8%) und bei 71 Patienten, welche keine Angaben zu ihrem Tabakkonsum machten, verstarben 16 (22,5%).

**Tabelle 42** Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tabakkonsum

Tabakabusus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	398	148	250	62,8%
ja	103	42	61	59,2%
keine Angabe	71	16	55	77,5%
Gesamt	572	206	366	64,0%

Sowohl der Log-Rank-Test, mit  $p=0,672$  ( $\text{Chi}^2=0,795$ ), als auch der Breslow-Test, mit  $p=0,433$  ( $\text{Chi}^2=1,674$ ), und der Tarone-Ware-Test, mit  $p=0,541$  ( $\text{Chi}^2=1,230$ ), zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben.

#### 4.5.2. Cox-Regressionsanalyse

Mittels der Cox-Regressionsanalyse ist es möglich, den Einfluss eines Faktors auf das Überleben zu untersuchen, wenn gleichzeitig der Einfluss anderer Faktoren berücksichtigt wird. In die multivariate Analyse gingen die sechs Variablen Operationsart (Nephrektomie/Nierenteilresektion), Fokalität (uni-/multifokal), Operationszugang (lumbal, transperitoneal), Operationstechnik (laparoskopisch/offen), Adrenalektomie (ja/nein), und Symptomatik (Symptomatik bei Erstdiagnose ja/nein) ein.

**Tabelle 43** Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Operationsart	-,459	,214	4,595	1	,032	,632	,415	,961
Fokalität	,625	,300	4,341	1	,037	1,868	1,038	3,364
Operationszugang	-,364	,202	3,236	1	,072	,695	,468	1,033
Operationstechnik	-11,107	156,421	,005	1	,943	,000	,000	2,099E+128
Adrenalektomie	,236	,159	2,195	1	,138	1,266	,927	1,729
Symptomatik	,216	,166	1,694	1	,193	1,241	,897	1,718

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab die Operationsart ( $p=0,032$ ) und die Fokalität ( $p=0,037$ ) als unabhängige statistisch signifikante prognostische Faktoren.

## 5. Diskussion

---

In der vorliegenden Arbeit wurde das Überleben von 572 Patienten mit einem T1-Nierenzellkarzinom retrospektiv untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 111 Monate (Range: 2-265 Monate), was im Vergleich mit anderen retrospektiven Studien [115–117] als langer Nachbeobachtungszeitraum gewertet werden kann.

### 5.1. Operationsart

---

Bei 451 Patienten wurde eine Nephrektomie (RN) durchgeführt und bei 121 Patienten eine Partialresektion der Niere (PN). In der Auswertung zeigte sich in der multivariaten Analyse kein signifikanter Unterschied der beiden Operationsarten in Bezug auf das karzinomspezifische Überleben (CSS). Im Gegensatz dazu fand sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied, wobei die Gruppe mit PN besser abschnitt und kein Patient an den Folgen des Tumors verstarb. Ebenso verhielt es sich beim rezidivfreien Überleben (RFS). Bei der multivariaten Analyse trat kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf, während die univariate Analyse einen solchen belegte und das RFS nach PN günstiger darstellte. Nur bei 3 der 121 Patienten mit nierenerhaltender Operation kam es zu einem Rezidiv, wohingegen es bei den Patienten mit RN zu 38 Rezidiven kam. Im Gesamtüberleben (OS) ergab sowohl die Cox-Regressionsanalyse, als auch der Log-Rank-Test, dass Patienten mit PN signifikant länger überlebten als Patienten mit RN. Ein Grund hierfür ist der Erhalt von Nierengewebe in der PN und somit einer besseren Nierenfunktion im Gegensatz zur Nephrektomie [118].

Aus diesen Ergebnissen könnte man folgern, dass die Partialresektion sowohl im RFS, als auch im CSS, der Nephrektomie überlegen oder mindestens gleichwertig ist. Allerdings ist die Beobachtung, dass es nach einer PN seltener zu einem Rezidiv kommen soll als bei radikaler Operation, sehr ungewöhnlich. Hier wirkt sich der Studienaufbau auf das Ergebnis aus. So wurde in dieser Studie bei den T1-Tumoren nicht in T1a (< 4 cm) und T1b (4-7cm) unterschieden. In den veralteten Leitlinien von 2007 [119] zum Nierenzellkarzinom wurde die nierenerhaltende Operation nur bei T1a-Tumoren empfohlen, für T1b-Tumore galt die Nephrektomie als Standard. Heutzutage gilt für alle lokalen Tumore < 7 cm die Partialresektion als Therapie der Wahl. Da die Patienten im Zeitraum bis Ende 2007 operiert wurden, ist davon auszugehen, dass es sich in den Fällen einer Teilresektion um sehr kleine Tumore

handelte. Wohingegen bei fortgeschrittenen Tumoren, welche mit einem höheren Risiko der Metastasierung einhergehen, eher eine Nephrektomie durchgeführt wurde. In einer Multicenterstudie aus dem Jahr 2002 [115] mit 2217 Patienten wurde gezeigt, dass das karzinomspezifische Überleben nach 10 Jahren, unabhängig von der Operationsart, für T1a-Tumoren signifikant besser war als bei T1b-Tumoren (95,3% vs. 91,4%, Log-Rank:  $p=0,000$ ). Es liegt die Vermutung nahe, dass die teilweise aufgetretenen Vorteile der PN gegenüber der RN in Bezug auf das CSS und RFS eher auf die Tumorgröße zurückzuführen sind, als auf die Operationsart. Inwieweit sich dieser Umstand auch auf das OS auswirkt ist nicht sicher zu sagen, jedoch erreichen hier beide statistischen Analysen ein deutlich höheres Signifikanzniveau als für das RFS oder CSS, was für einen Einfluss der Operationsart spricht.

In einer systematischen Reviewarbeit von MacLennan et al. aus dem Jahr 2009 [116] fanden 34 Studien Beachtung, welche das onkologische Outcome von T1- und T2-RCCs in Abhängigkeit von der chirurgischen Therapie untersuchten. In den Vergleich zwischen offener Komplet- und offener Teilresektion gingen vier Studien ein [120–123]. Diese Arbeiten zeigten keinen wesentlichen Einfluss der Operationsart auf das OS, CSS oder RFS. Bei der Behandlung von Tumoren <4cm, unabhängig davon ob offen oder laparoskopisch, wurden vier Studien [124–127] mit insgesamt 14822 Patienten analysiert. Hierbei belegten die Studien von Huang et al. [124] und Zini et al. [125] einen Vorteil der PN im OS gegenüber der RN, bei gleichwertigem CSS. Wenn in die Daten von Thompson et al. [126] das Alter mit einbezogen wurde, ergab sich auch hier ein Vorteil im OS durch die PN. Eine Arbeit von Patard et al. [127] untersuchte nur das CSS, in welchem sich beide Gruppen nicht unterschieden. Bei der Untersuchung von T1b-Tumoren konnten vier Studien [128–131] mit insgesamt 8224 Patienten keinen Vorteil der RN im CSS gegenüber der PN darstellen.

Eine große Metaanalyse von Pierorazio et al. [117] von 107 Studien zum lokalisierten Nierenzellkarzinom erschien im April 2016. Darunter befanden sich 60 Studien, die sich mit dem Überleben nach der Primärtumorentfernung beschäftigten. Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Arbeiten lag bei 60 Monaten für die Gruppen der PN und RN. Das CSS betrug 95-100%, unabhängig davon, ob der Tumor per PN oder RN behandelt wurde. Ebenso konnte bei einem RFS von 90,5-100% kein Unterschied durch die Operationsart ausgemacht werden. In die Analyse des OS gingen 48 Arbeiten ein, wobei die Ergebnisse sich teilweise widersprachen. Mehrere

Kohortenanalysen zeigten einen kleinen Unterschied im OS, wobei der Evidenzgrad als niedrig bewertet wurde. Bei einigen Studien wurde ein signifikant günstigeres OS der PN gegenüber der RN auf einen Selektionsbias in der Patientenauswahl zurückgeführt. In 10 Studien wurde ein Vorteil der PN bei T1a-Tumoren bestätigt, jedoch nicht für T1b-Tumore. Desweiteren ging mit der RN sowohl der höhere Verlust der glomerulären Filtrationsrate einher, als auch die höchste Inzidenz von terminalen Niereninsuffizienzen. Im Gegensatz dazu war bei der PN die Rate an perioperativen Komplikationen erhöht. Das OS war indes viel mehr von Komorbiditäten und Alter abhängig als von der Operationsmethode.

Die einzige prospektive, randomisierte Phase-III Studie zum Vergleich des Überlebens nach PN und RN bei RCC im T1- oder T2-Stadium wurde von van Poppel 2011 veröffentlicht [132] und fand ebenfalls in der Metaanalyse von Pierorazio Beachtung. 541 Patienten wurden zufällig per PN oder RN behandelt und über einen medianen Zeitraum von 9,3 Jahren nachbeobachtet. Beim Vergleich der beiden Gruppen konnten geringe Unterschiede im RFS, CSS und OS nicht auf die Operationsart zurückgeführt werden und beiden Vorgehensweisen wurde ein hervorragendes onkologisches Ergebnis bescheinigt.

Die vorliegende Arbeit bestätigt somit die in der Literatur vorherrschende Meinung, dass die PN für Patienten mit T1-Tumor keine Nachteile im CSS und im RFS zeigt. Im OS war die PN der RN sogar überlegen, was nicht in allen Studien bestätigt wird. Dennoch scheint die PN bei kleinen RCCs die zu bevorzugende operative Behandlungsmethode zu sein. Diesem Umstand wurde auch in der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms Rechnung getragen, indem die Empfehlung für eine PN von T1a-Tumoren auch auf T1b-Tumore und T2-Tumore ausgeweitet wurde [33].

## **5.2. Operationszugang**

---

Ob die Operation mittels lumbalem (495 Patienten) oder transperitonealem (77 Patienten) Zugang durchgeführt wurde, wirkte sich nicht signifikant auf das OS und RFS aus. Nur in der univariaten Analyse konnte für das CSS im Tarone-Ware bzw. im Breslow-Test ein signifikanter Unterschied zugunsten des lumbalen Zugangs ausgemacht werden. Dieser konnte sich jedoch im Log-Rank-Test und in der Cox-Regressionsanalyse nicht bestätigen.

Da das Kollektiv nur 10 Patienten enthält, bei welchen die Operation laparoskopisch durchgeführt und hierbei immer der lumbale Zugang gewählt wurde, eignen sich die Ergebnisse nicht, um eine Aussage über den besten laparoskopischen Zugangsweg zu treffen. Im Folgenden werden daher die Ergebnisse nur mit Arbeiten verglichen, die sich mit dem Zugang bei offenem chirurgischem Vorgehen beschäftigten. Als Vorteil des transperitonealen Zugangs werden die frühe Darstellung der großen Gefäße und schnellere Unterbindung der Nierengefäße aufgeführt, welche die Ausschwemmung von Tumorzellen verhindern soll. Zudem besteht die Möglichkeit einer Inspektion anderer Bauchorgane [26]. In einer experimentellen Arbeit untersuchten Ohlmann et al. [133] 47 Patienten nach RN bei lokalisierendem RCC, mit lumbalem oder transperitonealem Zugang. Mittels PCR suchten sie postoperativ nach im peripheren Blut vorhandenen Tumorzellen. Die frühe Ligierung der Gefäße wirkte sich nicht signifikant auf den Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen aus, weshalb diese nicht als Vorteil des transperitonealen Zugangs gewertet wurde. Die Autoren schlossen, dass die Gefahr von ausgeschwemmten Tumorzellen beim lumbalen Zugang nur theoretisch vorhanden ist.

Eine retrospektive japanische Arbeit [134] untersuchte das RFS und OS von 49 Patienten nach RN, wobei 27 mittels lumbalem und 22 mittels transperitonealem Zugang operiert wurden. Nach drei Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS und RFS zwischen den beiden Gruppen. In einer weiteren retrospektiven Arbeit von 1991 [135] wurde das OS von 56 Patienten nach RN in lumbalem Zugang, mit 35 Patienten nach RN in transperitonealem Zugang verglichen. Zwischen den beiden Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied in der 5-JÜR festgestellt.

Insgesamt existieren nur wenige Studien, die sich mit dem Überleben in Abhängigkeit des Zugangsweges bei offenem chirurgischem Vorgehen beschäftigten. Bei den gefundenen Arbeiten [134, 135] ist die Teilnehmeranzahl gering und die Nachbeobachtungszeit vergleichsweise kurz. Sie entsprechen jedoch insofern dem vorliegenden Ergebnis, dass die verschiedenen Zugangswege keinen Einfluss auf das Überleben ausübten. Die Wahl des Zugangs sollte daher von anderen Faktoren abhängig gemacht werden, wie: Lage des Tumors, Erfahrung des Operateurs mit einer Operationsart, perioperative Komplikationsrate. Der lumbale Zugang wird als Standard verwendet und nur wenn präoperativ ein Grund gegen diesen spricht, ein transperitonealer Zugang angewandt.

### 5.3. Operationsmethode

---

Bei der Untersuchung der Operationsmethode wurden die Kategorien laparoskopische und offen chirurgische Durchführung unterschieden. Hierbei konnte im vorliegenden Kollektiv in keinem der statistischen Tests eine Auswirkung auf das RFS, das CSS oder das OS beobachtet werden. Insgesamt wurde nur bei 10 Patienten der Eingriff laparoskopisch durchgeführt, wovon lediglich ein Patient eine Nierenteilresektion erhielt. Aufgrund dieser kleinen Gruppengröße war ein signifikanter Unterschied nicht zu erwarten und die Aussagekraft des Ergebnisses ist als schwach zu beurteilen. Dennoch deckt sich die Beobachtung, dass sich die Operationsmethode nicht auf das onkologische Langzeitoutcome auswirkt, mit mehreren Studien. In Bezug auf die komplette Nephrektomie erstellten Tait et al. eine Metaanalyse von fünf Studien, mit insgesamt 438 Patienten [136]. Hierbei ergab sich für das 5-Jahresgesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen laparoskopischer und offen chirurgischer Behandlung. In einer prospektiven Studie von Hemal et al. [137], in welcher 112 Patienten mit RCCs > 10 cm und RN untersucht wurden, konnte ebenfalls kein Unterschied im 5-Jahresgesamtüberleben in Bezug auf die Operationsmethode festgestellt werden. Die laparoskopische Durchführung der PN hat sich erst in den letzten Jahren etabliert und wird in der aktuellen Leitlinie nur für erfahrene Kliniken empfohlen [33]. Gill et al. [138] führten einen Vergleich bei 1800 Patienten mit laparoskopischer oder offener Nierenteilresektion durch. Hierbei wurde unter anderem das karzinomspezifische 3-Jahresüberleben bei T1-Tumoren untersucht, welches sich zwischen den Operationsmethoden nicht unterschied (99,3% vs. 99,2%). In einer systematischen Reviewarbeit aus dem Jahr 2012 von MacLennan et al. [116] wurden die Ergebnisse von vier Studien [138–141] zusammengefasst. Hierbei wurde für T1-Tumore ebenfalls kein Unterschied der verschiedenen Operationsmethoden im CSS und OS nachgewiesen. Die Vorteile einer laparoskopischen Durchführung liegen vor allem in einem geringeren perioperativen Blutverlust, sowie geringerer Schmerzen und geringerem Analgetikabedarf des Patienten. Hierdurch kann eine postoperative Mobilisierung schneller stattfinden, was im Sinne einer effektiven Thromboseprophylaxe wünschenswert ist. Durch die Summe der positiven postoperativen Effekte kann der Krankenhausaufenthalt deutlich verkürzt werden [121, 137, 138, 142]. Dies gilt sowohl für die RN, als auch die PN, wenn der Eingriff

von erfahrenen Operateuren durchgeführt wird. Eine höhere postoperative Komplikationsrate lag teilweise bei PN in laparoskopischer Durchführung vor [138]. Die Laparoskopie stellt bei der Teil- und Kompletresektion ein vielversprechendes Verfahren dar. In Bezug auf die Prognose kann in dieser Arbeit keiner Operationsmethode ein Vorteil eingeräumt werden. Die Wahl zwischen laparoskopischem oder offenem Eingriff sollte daher von anderen Faktoren abhängig gemacht werden, wie der Erfahrung des Operateurs, der perioperativen Komplikationsrate oder der Anamnese des Patienten.

#### **5.4. Adrenalektomie**

---

In die Auswertung gingen 139 Patienten ein, bei welchen eine zusätzliche Adrenalektomie durchgeführt wurde, und 433 Patienten, bei welchen eine solche unterlassen wurde. In keinem Test konnte ein signifikanter Einfluss der Adrenalektomie auf das OS, das CSS oder das RFS nachgewiesen werden. Als Robson 1969 die radikale Nephrektomie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms publizierte, forderte er in der chirurgischen Therapie die standardmäßige Entfernung der ipsilateralen Nebenniere. Zu dieser Zeit konnten weder die Tumorgöße oder -ausdehnung noch ein Nebennierenbefall präoperativ genau bestimmt werden, was an mangelnden Möglichkeiten zur exakten Bildgebung lag. Dies rechtfertigte ein möglichst radikales chirurgisches Vorgehen im Sinne einer kompletten Tumorentfernung. Seitdem hat sich jedoch die Bildgebung enorm verbessert. Heutzutage erreichen CT und MRT zur Beurteilung eines möglichen Nebennierenbefalls einen negativen prädiktiven Wert von über 98,5% [143, 144]. Gleichzeitig steigt die Anzahl der Tumore, welche in einem früheren Stadium entdeckt werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit für einen Nebennierenbefall abnimmt. So zeigten drei retrospektive Arbeiten mit zusammen über 8000 Patienten, dass bei einem Nierenzellkarzinom < 7 cm nur in 0,1% [145] bzw. 0,5% [146] bzw. 0,7% [143] der Fälle die Nebenniere bereits betroffen war. Durch diese Umstände erscheint die Adrenalektomie bei Tumoren ohne nachgewiesenen Befall der Nebennieren als unnötig invasives Verfahren und ihr Stellenwert wurde immer wieder infrage gestellt. Die aktuellste Reviewarbeit zur Rolle einer ipsilateralen Adrenalektomie beim RCC publizierten Weigth et al. im Februar 2016 [147]. In keiner der 14 beachteten Studien, darunter auch eine Metaanalyse von Su et al. [143] mit über 11000 Patienten, konnten die Autoren einen Vorteil im CSS durch eine

zusätzliche Adrenalektomie nachweisen. Die Autoren bemängeln allerdings, dass es keine randomisierten Studien gab und die Gefahr eines Selektionsbias als hoch einzuschätzen ist. In Bezug auf das OS konnten drei Studien zum lokal begrenzten RCC keinen Unterschied durch eine Adrenalektomie feststellen [148, 146, 145]. Eine Arbeit von Yap et al. von 2013 [149] untersuchte das Überleben von 1651 Patienten mit einem Nierentumor < 4 cm und durchgeführter RN. Bei einer medianen Follow-up Zeit von 109 Monaten hatte die Gruppe mit einer zusätzlichen Adrenalektomie ein signifikant schlechteres OS als jene mit alleiniger Nephrektomie (10-JÜR: 80% vs 74%).

Das Ergebnis, dass sich eine Adrenalektomie nicht auf das CSS oder RFS auswirkt, widerspricht der allgemeinen Literatur nicht. Da sich aber eine Adrenalektomie bestenfalls nicht im OS bemerkbar macht, wie in der vorliegenden Arbeit, es aber Hinweise gibt, dass sie sich hierauf auch negativ auswirken kann [149], sollte sie beim lokal begrenzten Nierenzellkarzinom ohne nachgewiesenem Nebennierenbefall unterlassen werden.

## **5.5. Symptomatik**

---

Von den 572 Patienten wiesen 117 bei Erstdiagnose eine Symptomatik auf, welche auf den Tumor zurückführbar war. Hierbei wurden Mikro-, Makrohämaturie, B-Symptomatik, Flankenschmerz und abdominelle Beschwerden als häufigste Symptome genannt. Zwischen den einzelnen Beschwerden wurde in der Auswertung nicht differenziert. In keinem der statistischen Tests konnte eine Auswirkung auf das OS, CSS oder RFS durch ein Bestehen einer Symptomatik nachgewiesen werden.

Eine retrospektive Arbeit aus Island von 2005 [150] untersuchte das Überleben in Abhängigkeit der Symptomatik an 701 Patienten mit RCC. Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit waren in diesem Kollektiv Nierentumore in allen Stadien enthalten, wobei bei symptomatischen Tumoren häufiger größere und höhergradige Tumore zu finden waren. Entsprechend war die 10-JÜR der symptomatischen Patienten schlechter als die der Asymptomatischen: OS: 25,4% vs. 44,2%; CSS: 36,3% vs. 65,4%. Nachdem in die multivariate Analyse der Tumorgrad und das Stadium mit einbezogen wurden, stellte die Symptomatik keinen signifikanten unabhängigen Prognoseparameter mehr dar. Zu einer anderen Schlussfolgerung kamen Ficarra et al. [151] bei der Untersuchung der Überlebensdaten von 1446 Patienten (Mediane Nachbeobachtungszeit: 55 Monate). Dort wurden ebenfalls bei

symptomatischen Karzinomen ein höherer Tumorgrad und -stadium beobachtet, aber das Vorhandensein einer Symptomatik blieb auch nach Einbeziehung dieser Faktoren ein unabhängiger negativer Prognoseparameter für das CSS (Cox-Regression:  $p < 0,001$ ). Diese zwei Studien zeigen beispielhaft, dass Uneinigkeit besteht über die Bedeutung der Symptomatik für die Prognose. Während mehrere Arbeiten zu einem unabhängigen Einfluss dieser auf das Überleben kommen [151–154], verneinen andere Arbeiten einen solchen [150, 155, 156].

Gemeinsam haben fast alle Studien, dass bei asymptomatischen RCCs das Grading und Stadium des Tumors günstiger waren als bei symptomatischen RCCs. In vorliegender Arbeit wurden nur T1-Tumore untersucht, was den Faktor Tumorgröße von vornherein eingrenzt. Obwohl eine Differenzierung zwischen T1a- und T1b-Tumoren unterlassen und das Grading nicht beachtet wurde, blieb der Einfluss der Symptomatik irrelevant. Auch unter dem Gesichtspunkt einer steigenden Zahl von zufällig entdeckten RCCs, durch verbesserte Bildgebung und breiteren Zugang zu dieser, erscheint es sinnvoll, den exakten Stellenwert einer Symptomatik bei Erstdiagnose für die Prognose des Patienten zu erforschen.

## **5.6. Fokalität**

---

In 22 (3,8%) der 572 Fälle handelte es sich um einen multifokalen Tumor. Als multifokal wurde ein Tumor bezeichnet, wenn sich in einer Niere zwei oder mehr Raumforderungen befanden. Es wurde nicht unterschieden, ob es sich dabei um den gleichen oder einen verschiedenen histologischen Subtyp handelte. Ebenso wurde nicht zwischen hereditären und spontan aufgetretenen Tumorformen differenziert. Mit 3,8% waren in diesem Kollektiv etwas weniger multifokale Tumore als in vergleichbaren Arbeiten, in welchen über mindestens 5% multifokale Tumore berichtet wird [157–161]. Insgesamt verstarben im Nachbeobachtungszeitraum 12 der 22 Patienten (54,5%) mit multifokalem Tumor, davon einer (4,5%) am Tumor, ebenfalls ein Patient erlitt ein Rezidiv (4,5%). Bei den unifokalen Tumoren verstarben 194 Patienten, davon 28 (5,1%) am Tumor, 40 (7,3%) erlitten ein Rezidiv. Prozentual erscheinen das CSS und das RFS der Patienten mit multifokalem Tumor nicht schlechter als das der mit unifokalem. Jedoch ist das Gesamtüberleben deutlich schlechter, hier ergaben sich auch in den statistischen Tests signifikante Unterschiede. Ein Grund hierfür könnte sein, dass multifokale Tumore immer einer Nephrektomie zugeführt wurden. Was beim Vergleich mit der Gruppe unifokaler

Tumore, in welcher sich mehrere Patienten mit Teilresektionen befinden, in einem schlechteren OS resultiert (siehe „Operationsart“). Aufgrund der kleinen Gruppengröße von 22 Patienten sind diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt beurteilbar und die Aussagekraft ist als gering einzuschätzen.

In einer retrospektiven Arbeit von Crispen et al. von 2008 [158] wurde das Überleben von 1113 Patienten mit einem RCC < 4 cm nach Komplet- oder Teilresektion der Niere untersucht. In dem Kollektiv befanden sich 60 Patienten mit multifokalem Tumor, die mediane Nachbeobachtungszeit in dieser Gruppe betrug 7,6 Jahre. Hierbei waren das 5- und 10- Jahresgesamt- bzw. karzinomspezifische Überleben zwischen solitären und multifokalen Tumoren vergleichbar. Zwar traten in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit Fernmetastasen auf, jedoch waren Patienten mit multifokalem Tumor etwas häufiger von Rezidiven in der kontralateralen Niere betroffen (0,5% vs. 6,9% nach 10 Jahren). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Dimarco et al. 2004 [157], als sie das Follow-up von 2373 Patienten nach RN untersuchten. Darunter befanden sich 71 multifokale Tumore, wobei die Tumorgöße zwischen 0,8 und 12,5 cm lag. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 7,8 Jahren. Es traten bei multifokalen Tumoren vom klarzelligen Typ öfter kontralaterale Rezidive auf als bei solitären Tumoren (6,2% vs. 2,3%), auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Im CSS zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die Fokalität. Interessant in dieser Studie war außerdem, dass Multifokalität unabhängig von der Tumorgöße auftrat. Diese Beobachtung machten auch Karayiannis et al. [160] bei der Untersuchung von 56 multifokalen RCCs. Eine interessante Arbeit von Gupta et al. [162] beobachtete 58 Patienten mit multifokalem hereditären RCC > 4 cm nach Partialresektion der Niere. Die Autoren kamen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten zu dem Schluss, dass das RFS und OS vergleichbar war mit sporadisch auftretenden T1b-Tumoren, ohne einen Einfluss der Multifokalität festzustellen. Ebenfalls keinen Einfluss der Fokalität auf das RFS und OS konnten Richstone et al. [159] nachweisen, als sie 1071 Patienten, davon 57 mit multifokalem RCC, nach RN beobachteten (mediane Follow-up-Zeit: 40,5 Monate). Bemerkenswert hierbei war, dass nur in 33% der Fälle die Multifokalität aus der präoperativen Bildgebung hervorging, in den restlichen Fällen wurde diese erst während der pathologischen Aufarbeitung entdeckt. Es lässt sich also ein gewisses Risiko ableiten, dass multifokale Tumore als solche präoperativ nicht erkannt und durch eine Teilresektion nur ungenügend behandelt werden,

gerade da schon bei T1-Tumoren regelmäßig multifokale Fälle auftreten. Dass dieses Risiko jedoch prognostisch nicht relevant ins Gewicht fällt, zeigt die in der Literatur vielfach bestätigte Gleichwertigkeit der PN gegenüber der RN in Bezug auf das onkologische Outcome. Der Frage, ob man bei multifokalen Tumoren grundsätzlich eine RN durchführen sollte, nahmen sich Sorbellini et al. 2012 [163] in einer systematischen Reviewarbeit an, in welche insgesamt 5433 Fälle eingingen, darunter 373 multifokale Tumore. Sie folgerten, dass auch in multifokalen Fällen ein Nieren erhaltendes Vorgehen das onkologische Outcome nicht beeinflusst, in bestimmten Fällen jedoch technisch aufwändigere Reoperationen notwendig sind. Eine weitere Multicenterarbeit [161] mit 5378 Patienten konnte Multifokalität nicht als unabhängigen Prognosefaktor für das CSS darstellen.

Auch wenn in der vorliegenden Arbeit aufgrund der niedrigen Fallzahl an multifokalen Tumoren nur eine eingeschränkte Aussage getroffen werden kann, so scheint sich zu bestätigen, dass die Fokalität sich nur in begrenztem Maße auf das OS, RFS und CSS auswirkt.

## 5.7. Seite

---

Ob der Tumor links-, rechts- oder beidseitig lokalisiert war, wirkte sich nicht auf das OS, CSS oder RFS aus. Besonders interessant ist in dieser Auswertung der Vergleich zwischen uni- und bilateralen Tumoren. Hier hätte man ein schlechteres Outcome der bilateralen Tumore durch die damit verbundene invasivere Therapie erwarten können. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt jedoch, dass dieses Ergebnis nicht ungewöhnlich ist. In einer Multicenterstudie von Klatte et al. [164] wurde das Überleben von 118 Patienten mit bilateralen lokalisierten RCCs mit dem von 4596 Patienten mit unilateralen RCCs verglichen. Hierbei konnte nach 5 und 10 Jahren kein Unterschied im CSS und OS zwischen den beiden Gruppen ausgemacht werden. Zum gleichen Ergebnis kamen Blute et al. [165] beim Follow-up von 1758 Patienten, davon 44 mit nicht-hereditären bilateralen RCCs. Auch hier zeigte sich kein Unterschied im CSS und RFS. Bestätigt wurde dies durch eine weitere Arbeit am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [166] mit 2777 Patienten, davon 73 mit bilateralem RCC und einem medianem Follow-up von 38 Monaten. Die Autoren kamen zum Schluss, dass vor allem der zunehmende Einsatz der Partialresektion ein großer Vorteil in der Therapie des bilateralen RCCs ist.

Insgesamt sind bilaterale RCCs selten, und machen meist nur ca. 3% der Patienten aus. Obwohl sich in der vorliegenden Arbeit nur 15 Fälle (2,6%) mit bilateralem RCC befanden und hierdurch die Aussagekraft abgeschwächt wird, konnten auch in diesem Kollektiv im Einzelzentrum obige Ergebnisse bestätigt werden. Bilaterale RCCs treten öfter bei hereditären Erkrankungen auf und unterscheiden sich in den Häufigkeiten der histologischen Subtypen vom unilateralen RCC [164], eine schlechtere Prognose weisen sie aber nicht auf.

## **5.8. Diabetes**

---

Diabetes kann die Entstehung verschiedener Tumorentitäten begünstigen, zum Beispiel von Leber-, Darm- oder Pankreaskrebs [167, 168]. Diabetes als Risiko für die Entstehung eines RCCs wird immer wieder diskutiert, ist bisher aber nicht als eigenständiger Risikofaktor anerkannt, auch wenn verschiedene Arbeiten einen Einfluss ausmachen wollen [169–171]. Doch inwiefern beeinträchtigt eine bestehende Diabeteserkrankung die Prognose bei behandeltem RCC? In dieser Arbeit war das OS der 80 (14,0%) Diabetiker erwartungsgemäß signifikant schlechter als das der 492 Nicht-Diabetiker ( $p \leq 0,001$ ). Bei der interessanteren Frage nach dem CSS und RFS unterschieden sich beide Gruppen jedoch nicht signifikant.

Süer et al. [172] untersuchten retrospektiv das Überleben von 492 Patienten mit lokal begrenztem RCC (T1-T4) nach RN oder PN, darunter 62 Typ-II-Diabetiker. Hierbei konnte nach einer medianen Follow-up-Zeit von 34,3 Monaten ebenfalls kein Unterschied der zwei Gruppen im CSS festgestellt werden. Chen et al. [173] führten eine Metaanalyse von 18 Studien zum Thema Diabetes und Prognose des RCC durch, darunter auch die Arbeit von Süer et al.. 15 Studien analysierten das OS, wobei die Autoren hier einen negativen Einfluss einer Diabeteserkrankung ausmachten. 12 Studien untersuchten das CSS, hierbei kam es teilweise zu verschiedenen Ergebnissen. Beim Vergleich stellten Chen et al. aber einen insgesamt negativen Einfluss von Diabetes auf das CSS fest. Nur 3 Studien untersuchten das RFS, wobei in 2 von 3 eine negative Auswirkung durch Diabetes beobachtet wurde.

Die Rolle von Diabetes im Krankheitsverlauf ist also noch nicht abschließend geklärt. Ein Großteil der Studien, darunter auch die vorliegende Arbeit, zeigte ein verschlechtertes OS durch Diabetes auf. Dies war aufgrund der diabetesbedingten Folgeerkrankungen zu erwarten. Über den Einfluss auf das CSS und RFS herrscht

Uneinigkeit. Allgemein ist anzumerken, dass es sich bei den meisten Arbeiten zu diesem Thema um retrospektive Analysen handelt und weder der Krankheitsverlauf noch die Behandlung der Diabeteserkrankung in die Auswertungen einbezogen wurden. Hier sind weiterführende prospektive Studien nötig, um eine gute Aussage treffen zu können.

## **5.9. Adipositas**

---

Es wurde das Überleben in Abhängigkeit einer eventuell vorhandenen Adipositas untersucht. Hierbei wurden die Patienten in drei Subgruppen unterteilt: Mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  wurde die Gruppe „nicht-adipös“ definiert, worunter 338 Patienten fielen. Über diesen Wert wurden sie der Gruppe „adipös“ zugeordnet, welche 153 Patienten zählte. Von 77 Patienten lagen keine Angaben zum Gewicht vor, sie wurden als eine eigene Gruppe zusammengefasst. In der Analyse zeigte sich innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes kein signifikanter Unterschied der Subgruppen in Bezug auf das OS, CSS und RFS.

Adipositas ist anerkannt als Risikofaktor für die Entstehung des Nierenzellkarzinoms (siehe Kapitel modifizierbare Risikofaktoren). Als Prognosefaktor nach Primärtumorresektion spielt das Gewicht jedoch eine andere Rolle. Die vorliegende Arbeit zeigte keinen Einfluss des Gewichts auf die Prognose. Zum gleichen Ergebnis kamen Donat et al. im Jahr 2006 bei der Auswertung von Überlebensdaten von 1159 Patienten nach Partial- oder Komplettresektion der Niere [174]. Hierbei wirkte sich der BMI nicht signifikant auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben aus. Es liegen jedoch mehrere Arbeiten vor, welche zu einem anderen Ergebnis kommen. In einer retrospektiven Studie an den Universitätskliniken Ulm und Marburg [175] wurden die Überlebensdaten von 2030 Patienten nach Tumorresektion ausgewertet. Hierbei zeigten sich unter anderem Unterschiede im CSS bei Nierenzellkarzinomen im Stadium T1/T2 in Abhängigkeit des BMIs. Die beste 5-JÜR wiesen dabei präadipöse Patienten (BMI 25-30  $\text{kg/m}^2$ ) mit 94% auf, vor der adipösen Gruppe (BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) mit 91,9% und der Gruppe der Unter-/ Normgewichtigen (BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) mit 85,5 %. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Parker et al. [176] im Jahr 2006 bei der Untersuchung von 970 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren. Die karzinomspezifische 5-JÜR betrug dabei 81,7%, 76,9% und 62,3% für präadipöse, adipöse und normal- bzw. untergewichtige Patienten. Ebenfalls zu einem Einfluss des BMIs auf die Prognose kommt eine Arbeit

von Kamat et al. [177]. Ein Erklärungsversuch für die teilweise günstigere Prognose von mäßig übergewichtigen Patienten liegt darin, dass Übergewichtige zwar öfter an einem Nierenzellkarzinom erkranken, jedoch seltener an aggressiven Formen. Des Weiteren zeigte sich in einer aktuellen Studie, dass ein leichtes Übergewicht mit einem BMI von 27 unabhängig von der Grunderkrankung oder Gesundheit das beste Überleben hat, sodass in Zukunft die Grenzen des Idealgewichts eventuell neu definiert werden müssen [178]. Die Datenlage zur Rolle von Adipositas als Prognosefaktor ist widersprüchlich und die Studienanzahl und -qualität ist nicht zufriedenstellend. Ein oftmals beschriebener positiver Einfluss von leichtem Übergewicht auf die Prognose konnte in vorliegender Studie nicht bestätigt werden.

### **5.10. Tabakkonsum**

---

Tabakkonsum ist neben Adipositas und Hypertonie der wichtigste modifizierbare Risikofaktor bei der Entstehung von RCC. Doch wie wirkt sich Rauchen auf die Prognose aus? In der vorliegenden Studie unterschied sich das OS, CSS und RFS der Raucher nicht signifikant von dem der Nichtraucher. Park et al. [179] untersuchten in einer retrospektiven Arbeit das Überleben von 732 Patienten mit T1- oder T2-RCC. Nach 5 Jahren konnten sie ebenfalls keinen Unterschied im CSS und OS feststellen. Zu einem interessanten Ergebnis kamen Parker et al. [180], als sie das Follow-up von 2242 Patienten mit RCCs in allen Stadien erhoben. Dort zeigte sich für zum Operationszeitpunkt aktive Raucher ein signifikant schlechteres CSS in der univariaten Analyse. Dieser Unterschied blieb jedoch nicht bestehen, als in die multivariate Analyse auch das TNM-Stadium und der Tumorgrad mit einberechnet wurden. Die Autoren folgerten, dass Raucher somit kein schlechteres CSS hätten, aber öfter an aggressiveren Tumoren in einem höheren Stadium erkrankten, was wiederum die Prognose beeinträchtigt. Als alternative Erklärung meinten sie, dass Raucher seltener einen Arzt konsultieren würden als Nicht-Raucher. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Sweeney et al. [181] in einer Arbeit mit 555 Patienten. Hierbei wiesen Raucher ein schlechteres OS auf als Nichtraucher. Dieses Ergebnis wurde wiederum abgeschwächt, nachdem das Tumorstadium in die Analyse mit einbezogen wurde, blieb jedoch signifikant für die ersten sechs Monate nach der Operation. Insgesamt hatten Raucher in dieser Arbeit ein zweifach höheres Risiko an einem metastasierten RCC zu leiden als Nichtraucher.

Da das Kollektiv in dieser Arbeit auf T1-Tumore ohne Metastasen beschränkt war, konnte sich das Tumorstadium nur eingeschränkt auf das Überleben auswirken. Zugleich konnte die Vermutung, dass Raucher öfter an aggressiveren Tumoren erkranken, nicht untersucht werden. Die Beobachtung mehrerer Studien, dass sich Rauchen, wenn man das Tumorstadium beachtet, nur geringfügig oder gar nicht auf das Überleben auswirkt, wird in dieser Arbeit bestätigt.

Zu den Einschränkungen dieser Arbeit gehört bei der Betrachtung des Einflusses von Diabetes, Adipositas und Tabakkonsum sicher der retrospektive Charakter. Es wurde jeweils nur der momentane Ist-Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Operation festgehalten und bewertet. Ob allerdings eine Diabeteserkrankung schon länger bestand, ob sich das Gewicht oder der Tabakkonsum eines Patienten nach der Operation veränderte, wurde nicht beachtet und konnte in den meisten Fällen auch nicht nachvollzogen werden. Durch eine Veränderung der Parameter im Laufe der Zeit könnte das Ergebnis verfälscht sein. Desweiteren wurde nicht zwischen mäßigem und starkem Übergewicht, bzw. zwischen leichten und starken Rauchern unterschieden. Eventuell würden sich in einer differenzierteren Subgruppenanalyse andere Effekte darstellen lassen.

## **6. Zusammenfassung**

---

Das Nierenzellkarzinom zählt zu den zehn häufigsten Tumorentitäten und stellt den Großteil der malignen Erkrankungen der Niere dar. Seine Inzidenz ist seit Jahren zunehmend, wobei vor allem die Zahl der Karzinome in frühen Tumorstadien steigt. Dies ist zum Einen auf die Lebensweise in Industrienationen zurückzuführen, mit Rauchen, Adipositas und Hypertonie als wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung des Nierenzellkarzinoms, zum Anderen auf die immer weiter verbreitete, bessere Bildgebung wie CT und MRT.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifizierung von klinischen Einflussfaktoren bei T1-Nierenzellkarzinome auf das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und das rezidivfreie Überleben. Dazu wurde eine retrospektive Analyse an 659 Patienten durchgeführt, welche im Zeitraum von 01.01.1993 bis 31.12.2007 im Caritas-Krankenhaus St. Josef in Regensburg aufgrund eines Nierenzellkarzinoms im Tumorstadium T1 operiert wurden. Bei 592 Patienten konnte ein Follow-up erhoben werden, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 111 Monate (Range: 2-265 Monate). Die Ergebnisse waren:

### Operationsart

Die Nierenteilresektion ist der Nephrektomie im Gesamtüberleben überlegen, wobei sich im karzinomspezifischen und rezidivfreien Überleben keine Unterschiede nachweisen ließen.

### Operationsmethode

Die Operationsmethode, ob offen chirurgisch oder laparoskopisch, beeinflusste die Prognose nicht. Auch wenn bei nur 10 laparoskopisch operierten Patienten die Aussage nur als schwach zu beurteilen ist.

### Zugangsweg

Ob transperitoneal oder lumbal operiert wurde, beeinflusste bei offenem chirurgischen Vorgehen die Prognose nicht. Für die laparoskopische Vorgehensweise konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage getroffen werden.

### Adrenalektomie

Eine zusätzlich durchgeführte Adrenalektomie führte zu keiner Veränderung des Gesamt-, karzinomspezifischen und rezidivfreien Überlebens.

### Fokalität

Das Gesamtüberleben bei multifokalen Tumoren stellte sich als schlechter dar als das der unifokalen, auch wenn diese Aussage durch die kleine Anzahl von multifokalen Tumoren nur eingeschränkt zu bewerten ist. Das karzinomspezifische und rezidivfreie Überleben unterschied sich nicht.

### Lokalisation

Ob der Tumor links, rechts oder bilateral lokalisiert war, beeinflusste die Prognose nicht.

### Diabetes

Diabetiker wiesen ein schlechteres Gesamtüberleben auf im Vergleich zu Nicht-Diabetikern, das karzinomspezifische und rezidivfreie Überleben unterschied sich nicht.

### Symptomatik, Adipositas, Tabakkonsum

Diese drei Parameter, jeweils zum Zeitpunkt der Operation erhoben, beeinflussten die Prognose in keiner Weise. Auch Rauchen, obwohl wichtigster modifizierbarer Risikofaktor in der Entstehung des Nierenzellkarzinoms, wirkte sich nicht auf das CSS oder RFS aus.

Abschließend ist vor allem die gleichwertige Prognose der Nierenteilresektion gegenüber der Nephrektomie im Hinblick auf das CSS und RFS hervorzuheben. Denn somit kann der Gefahr einer terminalen Niereninsuffizienz effektiv vorgebeugt, dem Patienten Lebensqualität gesichert und ein längeres OS erreicht werden, bei zugleich bestmöglicher onkologischer Behandlung.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
3D	Dreidimensional
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
10-JÜR	10-Jahresüberlebensrate
ACKD	acquired cystic kidney disease (deutsch: erworbene zystische Nierenerkrankung)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BMI	body mass Index (deutsch: Körpermasseindex)
C-Index	Concordanz-Index
cm	Zentimeter
CSS	carcinoma specific survival (deutsch: karzinom-spezifisches Überleben)
CT	Computertomographie
dl	Deciliter
EAU	European Association of Urology
HB	Hämoglobin
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
IL-2	Interleukin-2
ISUP	International Society for Urological Pathology
IUG	Infusions-Urographie
kg	Kilogramm
LDH	Lactat-Dehydrogenase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M	Metastase
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTKI	Multityrosinkinaseinhibitor
mTOR	mechanistic target of rapamycin
N	Lymphknoten
OP	Operation
OS	overall survival (deutsch: Gesamtüberleben)

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PD-1	programmed death -1
RCC	renal cell cancer (deutsch: Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence free survival (deutsch: rezidivfreies Überleben)
SD	Standardabweichung
SRM	small renal mass
T	Tumor
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UICC	Union internationale contre le cancer
V.Cava	Vena Cava
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHL	Von-Hippel-Lindau
WHO	World Health Organisation
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

## **8. Danksagung**

---

Danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Hans-Martin Fritsche für die Überlassung des Themas, die konsequente Betreuung und die Korrekturhilfen. Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. Johannes Breyer, der in zahlreichen Treffen fachlich und persönlich zur Seite stand, sowie bei der Auswertung eine unersetzbare Hilfe war. Danke Johannes für all deine Geduld. In diesem Zusammenhang möchte ich auch Ann-Kathrin Schwientek danken, die bei der Arbeit im Archiv, in unzähligen Stunden Informationssuche und bei vielen Arbeitsschritten eine verlässliche und kompetente Partnerin war.

Ein weiterer Dank gilt allen Patienten, Hausärzten und Urologen, ohne deren Mithilfe und Informationen diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Doch auch im Privaten hatte ich immer Menschen die mich in allen Phasen der Dissertationsarbeit unterstützten. Danke Anna, für Alles (Immer und überall)! Danke an meine Eltern, die mich mein ganzes Studium unterstützt haben und denen ich diese Arbeit widmen möchte.

## 9. Literaturverzeichnis

---

- 1 Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis). Im Internet:  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>; Stand: 29.03.2016
- 2 *Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P.* Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114: 101–108
- 3 *Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Christa Stegmaier.* Krebs in Deutschland 2011/2012. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin: Robert Koch-Inst; Arbeitsgemeinschaft; 2015
- 4 *Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK.* Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 45–52
- 5 GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Lyon: IARC; <2014>
- 6 *Chow WH, Dong LM, Devesa SS.* Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 245–257
- 7 *Li P, Znaor A, Holcatova I, Fabianova E, Mates D et al.* Regional Geographic Variations in Kidney Cancer Incidence Rates in European Countries. *Eur Urol* 2015; 67: 1134–1141
- 8 *Sweeney C, Farrow DC.* Differential survival related to smoking among patients with renal cell carcinoma. *Epidemiology* 2000; 11: 344–346
- 9 *Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR et al.* Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85: 984–990
- 10 *Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J et al.* Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118: 728–738
- 11 *Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI.* Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer* 2007; 97: 112–114
- 12 *Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A et al.* Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*; 167: 438–446

- 13 *Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, JR, Jarvholm B.* Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305–1311
- 14 *Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjonneland A et al.* Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118: 3133–3139
- 15 *George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC et al.* Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 347–353
- 16 *Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L et al.* Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1730–1739
- 17 *Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL et al.* Risk Factors for Renal Cell Carcinoma in the Vitamin and Lifestyle (VITAL) Study. *J Urol* 2013; 190: 1657–1661
- 18 *Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D et al.* Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 801–810
- 19 *Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB.* Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol* 1991; 67: 342–348
- 20 *Matson MA, Cohen EP.* Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 217–226
- 21 OMIM Entry - # 193300 - Von Hippel-Lindau Syndrome; VHL. Im Internet: <http://omim.org/entry/193300?search=von%20hippel%20lindau&highlight=hippel%20von%20lindau>; Stand: 12.04.2016
- 22 *Decker HJ.* Hereditäre Nierentumoren. *medgen* 2007; 19: 239–244
- 23 *Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM.* Hereditary Renal Cancers1. *Radiol* 2003; 226: 33–46
- 24 *Gago-Dominguez M, Yuan J, Castela JE, Ross RK, Yu MC.* Family History and Risk of Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1001–1004
- 25 *Hiddemann W.* Spezieller Teil. Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien ; mit 483 Tabellen. 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2010
- 26 *Rübben H, Hrsg.* Uroonkologie. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2014

- 27 el-IPH: Nierenzellkarzinom · Lehrtexte Spezielle Pathologie (07.04.2016). Im Internet: [https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte\\_s/555/nierenzellkarzinom](https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/555/nierenzellkarzinom); Stand: 14.04.2016
- 28 Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183: 131–133
- 29 Stöhr CG, Amann K, Hartmann A. Histopathologie des Nierenzellkarzinoms. *Urologe* 2013; 52: 942–948
- 30 Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469–1489
- 31 Sabine Siegert. Was erwartet uns in der nächsten WHO-Klassifikation? (13.08.2014). Im Internet: <http://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/2014/heft-22014/diagnostik-in-der-onkologie-was-erwartet-uns-in-der-naechsten-who-klassifikation/html-version.html>; Stand: 13.04.2016
- 32 Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Böcker-Denk-Heitz-Moch, Hrsg. Pathologie. 150 Tabellen ; [+ im Web, mediscript]. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012
- 33 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0,2015, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- 34 Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1490–1504
- 35 Peralta-Venturina M de, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275–284
- 36 Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2517–2525
- 37 Caruso R. Histologic coagulative tumour necrosis as a prognostic indicator of aggressiveness in renal, lung, thyroid and colorectal carcinomas. A brief review. *Oncol Lett* 2011

- 38 *Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH et al.* A Novel Grading System for Clear Cell Renal Cell Carcinoma Incorporating Tumor Necrosis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 311–322
- 39 *Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C.* Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655–663
- 40 *Störkel S.* Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V. 2007
- 41 *Edge SB, Hrsg.* AJCC cancer staging manual. 7. Aufl. New York: Springer; 2010
- 42 *Tumorregister München.* ICD-10 C64: Boesartige Neubildung der Niere (Nierentumor, Nierenkrebs, Nierenkarzinom), Überleben 1998-2014. Im Internet: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf); Stand: 29.03.2016
- 43 *Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P et al.* Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1316–1322
- 44 *Tan M, Li H, Choong CV, Chia KS, Toh CK et al.* The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 5314–5324
- 45 *Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A et al.* Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530–2540
- 46 *Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M.* Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–296
- 47 *Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794–5799
- 48 *Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, Mulder PH de.* Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 247–262
- 49 *Da SJL, Lacombe C, Bruneval P, Casadevall N, Leporrier M et al.* Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood* 1990; 75: 577–582

- 50 *Thiede MA, Strewler GJ, Nissenson RA, Rosenblatt M, Rodan GA.* Human renal carcinoma expresses two messages encoding a parathyroid hormone-like peptide: evidence for the alternative splicing of a single-copy gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 4605–4609
- 51 *Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G.* Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU International* 1999; 84: 405–411
- 52 *Kang DE, White RL, JR, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM.* Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171: 1806–1809
- 53 *Kopka L, Fischer U, Zoeller G, Schmidt C, Ringert RH et al.* Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1573–1578
- 54 *Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK.* Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001; 21 Spec No: S237-54
- 55 *Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME.* The Accuracy of Multidetector Computerized Tomography for Evaluating Tumor Thrombus in Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2009; 181: 486–491
- 56 *Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A et al.* Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 64–68
- 57 *McGahan JP, Lamba R, Fisher J, Starshak P, Ramsamooj R et al.* Is Segmental Enhancement Inversion on Enhanced Biphasic MDCT a Reliable Sign for the Noninvasive Diagnosis of Renal Oncocytomas? *Am J Roentgenol* 2011; 197: W674-W679
- 58 *Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I et al.* Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 825–830
- 59 *Remzi M, Memarsadeghi M.* Small incidental renal tumors. Evaluation and biological parameters. *Urologe A* 2007; 46: 478, 480-4

- 60 Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC et al. Renal mass biopsy-a renaissance? J Urol 2008; 179: 20–27
- 61 Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MA, Martignoni G et al. Rationale for Percutaneous Biopsy and Histologic Characterisation of Renal Tumours. Eur Urol 2012; 62: 491–504
- 62 Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969; 101: 297–301
- 63 Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009; 55: 28–34
- 64 Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. Eur Urol 2013; 64: 799–810
- 65 Imamoglu MA, Bakirtas H, Sagnak L, Tuygun C, Ersoy H. A comparison of two different incisional approaches in the surgical treatment of renal cell carcinomas. Int Urol Nephrol 2002; 33: 7–11
- 66 Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol 2007; 177: 862–866
- 67 Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. Surg Endosc 2011; 25: 3154–3161
- 68 MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol 2012; 62: 1097–1117
- 69 Patel SG, Penson DF, Pabla B, Clark PE, Cookson MS et al. National trends in the use of partial nephrectomy: a rising tide that has not lifted all boats. J Urol 2012; 187: 816–821
- 70 Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, van Poppel H et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004; 171: 1071–1076

- 71 *MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB et al.* Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *European Urology* 2012; 61: 972–993
- 72 *Pareek G, Hedican SP, Gee, JR, Bruskewitz RC, Nakada SY.* Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques. *J Urol* 2006; 175: 1208–1213
- 73 *Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D et al.* Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178: 41–46
- 74 *Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A et al.* Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58: 340–345
- 75 *Aron M, Gill IS, Campbell SC.* A Nonischemic Approach to Partial Nephrectomy is Optimal. *J Urol* 2012; 187: 387–390
- 76 *Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA et al.* Comparison of Cold and Warm Ischemia During Partial Nephrectomy in 660 Solitary Kidneys Reveals Predominant Role of Nonmodifiable Factors in Determining Ultimate Renal Function. *J Urol* 2011; 185: 421–427
- 77 *Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG.* Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol* 2008; 179: 1227-33; discussion 1233-4
- 78 *Klatte T, Grubmuller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M.* Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *Eur Urol* 2011; 60: 435–443
- 79 *El Dib R, Touma NJ, Kapoor A.* Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU International* 2012; 110: 510–516
- 80 *Beisland C, Medby PC, Beisland HO.* Presumed radically treated renal cell carcinoma--recurrence of the disease and prognostic factors for subsequent survival. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 299–305
- 81 *Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH.* Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007; 79: 145–151

- 82 *van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM.* Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999; 35: 197–203
- 83 *Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC et al.* Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2873–2882
- 84 *Zelevsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X et al.* Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1744–1748
- 85 *Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, Hasselle MD, Liauw SL et al.* Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 589–595
- 86 *Teh B, Bloch C, Galli-Guevara M, Doh L, Richardson S et al.* The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3: e6
- 87 *Onufrey V, Mohiuddin M.* Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2007–2009
- 88 *Brinkmann OA, Bruns F, Gosheger G, Micke O, Hertle L.* Treatment of bone metastases and local recurrence from renal cell carcinoma with immunochemotherapy and radiation. *World J Urol* 2005; 23: 185–190
- 89 *Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE et al.* Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795–803
- 90 *Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE et al.* Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–1672
- 91 *Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D et al.* IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130–1136
- 92 *Murphy KM, Travers P, Walport M, Janeway CA, Seidler L, Ehrenstein M.* *Janeway Immunologie*. 7. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl.; 2009

- 93 *Motzer RJ, Russo P.* Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417
- 94 *Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V et al.* Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1368–1375
- 95 *Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A et al.* Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001425
- 96 *May M, Helke C, Bock M, Hoschke B.* Impact of immunochemotherapy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. A retrospective study comparing interferon-alpha-2a/vinblastine versus interferon-alpha-2a/interleukin-2/5-fluorouracil. *Urologe A* 2004; 43: 1111–1119
- 97 *Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L et al.* Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 641–648
- 98 *Maute L, Bergmann L.* Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Dtsch med Wochenschr* 2016; 141: 466–469
- 99 *Minardi D, Santoni M, Lucarini G, Mazzucchelli R, Burattini L et al.* Tumor VEGF expression correlates with tumor stage and identifies prognostically different groups in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015; 33: 113.e1-7
- 100 *Yang S, Gao Q, Jiang W.* Relationship between tumour angiogenesis and expression of cyclo-oxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-A in human renal cell carcinoma. *J Int med Research*; 43: 110–117
- 101 Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat, Stand Juni 2016, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, Zulassungsnummer: EU/1/04/300/001, URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/008726> (Accessed: Aug 2016)
- 102 *Schartl M, Gessler M, Eckardstein Av.* Biochemie und Molekularbiologie des Menschen. 1. Aufl. s.l.: Urban Fischer Verlag - Lehrbücher; 2013
- 103 *Wang X, Proud CG.* The mTOR Pathway in the Control of Protein Synthesis. *Physiology* 2006; 21: 362–369
- 104 Fachinfo Certican® 0,25 mg Tabletten, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Zulassungsnummer: 58387.00.00 URL: [www.fachinfo.de/pdf/008226](http://www.fachinfo.de/pdf/008226) (Accessed: Aug 2016)

- 105 *Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY.* Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncol Rev* 2016; 10
- 106 *Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F et al.* EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67: 913–924
- 107 *Motzer RJ, Russo P.* Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417
- 108 *Fojo AT, Shen DW, La Mickley, Pastan I, Gottesman MM.* Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1922–1927
- 109 *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1545–1551
- 110 *Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, Liu G et al.* A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features. ECOG 8802. *Med Oncol* 2012; 29: 761–767
- 111 *Fakhrai N, Haitel A, Balassy C, Zielinski CC, Schmidinger M.* Major response and clinical benefit following third-line treatment for Bellini duct carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 63–65
- 112 *Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F et al.* Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs* 2013; 24: 535–554
- 113 *Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R et al.* Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2012; 118: 997–1006
- 114 *Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV et al.* Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010; 116: 3119–3126
- 115 *Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, La Taille A de et al.* Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 968–974
- 116 *MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB et al.* Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 972–993

- 117 *Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R et al.* Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2016; 196: 989–999
- 118 *Chapman D, Moore R, Klarenbach S, Braam B.* Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: 337–343
- 119 *Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF et al.* Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007; 51: 1502–1510
- 120 *D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdona S, Oriani G et al.* Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 1997; 79: 15–19
- 121 *Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ et al.* Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU International* 2009; 104: 470–475
- 122 *Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR.* Management of small unilateral renal cell carcinomas. Radical versus nephron-sparing surgery. *Urol* 1995; 45: 34–40
- 123 *Lee JH, You CH, Min GE, Park JS, Lee SB et al.* Comparison of the Surgical Outcome and Renal Function between Radical and Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinomas. *Korean J Urol* 2007; 48: 671–676
- 124 *Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P.* Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in Patients With Small Renal Tumors—Is There a Difference in Mortality and Cardiovascular Outcomes? *J Urol* 2009; 181: 55–62
- 125 *Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF et al.* Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009; 115: 1465–1471
- 126 *Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED et al.* Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179: 468-71; discussion 472-3
- 127 *Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL et al.* Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004; 171: 2181-5, quiz 2435

- 128 *Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR et al.* Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010; 183: 1317–1323
- 129 *Thompson RH, Kaag M, Vickers A, Kundu S, Bernstein M et al.* Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the united states. *J Urol* 2009; 181: 993–997
- 130 *Patard JJ, K.C. Bensalah KC, et al.* Radical nephrectomy is not superior to nephron sparing surgery in pT1b-pT2N0M0 renal tumours: A matched comparison analysis in 546 cases. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 194
- 131 *Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, Capitanio U, Isbarn H et al.* Nephron-sparing Surgery Is Equally Effective to Radical Nephrectomy for T1BN0M0 Renal Cell Carcinoma. *Urol* 2010; 75: 271–275
- 132 *van Poppel H, Da PL, Albrecht W, Matveev V, Bono A et al.* A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59: 543–552
- 133 *Ohlmann CH, Ozgur E, Schrader AJ, Konrad L, Hofmann R et al.* Detection of circulating tumor cells in patients with renal cell carcinoma by reverse transcriptase polymerase chain reaction for G250/MNCA-9: results of a prospective trial. *Urol Oncol* 2006; 24: 287–293
- 134 *Kageyama Y, Fukui I, Goto S, Kitahara S, Kamai T et al.* Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined small renal cell carcinoma--translumbar versus transabdominal approach. *Jap J Urol* 1994; 85: 599–603
- 135 *Sugao H, Matsuda M, Nakano E, Seguchi T, Sonoda T.* Comparison of lumbar flank approach and transperitoneal approach for radical nephrectomy. *Urol Int* 1991; 46: 43–45
- 136 *Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N et al.* Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surg Endosc* 2011; 25: 3154–3161
- 137 *Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A et al.* Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007; 177: 862–866

- 138 *Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D et al.* Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178: 41–46
- 139 *Lane BR, Gill IS.* 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010; 183: 473–479
- 140 *Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD et al.* Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008; 22: 953–957
- 141 *Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K et al.* Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009; 55: 1171–1178
- 142 *Wang L, Yang Q, Xiao C, Sun Y.* Retroperitoneal laparoscopic and open radical nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *J Endourol* 2009; 23: 1509–1512
- 143 *Su, JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL.* Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 3885–3890
- 144 *Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH et al.* Routine Adrenalectomy in Patients with Locally Advanced Renal Cell Cancer Does Not Offer Oncologic Benefit and Places a Significant Portion of Patients at Risk for an Asynchronous Metastasis in a Solitary Adrenal Gland. *European Urology* 2011; 60: 458–464
- 145 *Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ et al.* Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009; 181: 2430-6; discussion 2436-7
- 146 *Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH et al.* Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011; 60: 458–464
- 147 *Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH.* The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. *Eur Urol Focus* 2016; 1: 251–257
- 148 *Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K et al.* Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol* 2004; 171: 2155-9; discussion 2159

- 149 *Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, Timilshina N, Margel D et al.* Ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy impacts overall survival. *BJU International* 2013; 111: E54-8
- 150 *Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J et al.* Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: Results of population-based study of 701 patients. *Urol* 2005; 66: 1186–1191
- 151 *Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N et al.* Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 43: 663–669
- 152 *Patard J, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B.* Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU International* 2002; 90: 358–363
- 153 *Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P.* Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7: 135–140
- 154 *Szendroi A, Tabak A, Riesz P, Szucs M, Nyirady P et al.* Clinical symptoms related to renal cell carcinoma are independent prognostic factors for intraoperative complications and overall survival. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 835–842
- 155 *Mevorach RA, Segal AJ, Tersegno ME, Frank IN.* Renal cell carcinoma. Incidental diagnosis and natural history: review of 235 cases. *Urol* 1992; 39: 519–522
- 156 *Rodriguez-Rubio FI, Diez-Caballero F, Martin-Marquina A, Abad JJ, Berian JM.* Incidentally detected renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1996; 78: 29–32
- 157 *Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Chevillie JC, Blute ML.* Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urol* 2004; 64: 462–467
- 158 *Crispen PL, Lohse CM, Blute ML.* Multifocal Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Features and Outcomes for Tumors  $\leq 4$  cm. *Adv Urol* 2008; 2008
- 159 *Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, Snyder ME, Rabbani F et al.* Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol* 2004; 171: 615–620

- 160 *Karayiannis A, Varkarakis I, Chort M, Alivizatos G, Fragiskos S.* Multifocality of renal cell tumors is a factor to consider before performing a partial nephrectomy. *Anticancer Res* 2002; 22: 3103–3107
- 161 *Siracusano S, Novara G, Antonelli A, Artibani W, Bertini R et al.* Prognostic role of tumour multifocality in renal cell carcinoma. *BJU International* 2012; 110: E443-8
- 162 *Gupta GN, Peterson J, Thakore KN, Pinto PA, Linehan WM et al.* Oncological outcomes of partial nephrectomy for multifocal renal cell carcinoma greater than 4 cm. *J Urol* 2010; 184: 59–63
- 163 *Sorbellini M, Bratslavsky G.* Decreasing the indications for radical nephrectomy: a study of multifocal renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2012; 2
- 164 *Klatte T, Wunderlich H, Patard JJ, Kleid MD, Lam JS et al.* Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU International* 2007; 100: 21–25
- 165 *Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM et al.* The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 169: 1276–1281
- 166 *Lowrance WT, Yee DS, Maschino AC, Cronin AM, Bernstein M et al.* Developments in the surgical management of sporadic synchronous bilateral renal tumours. *BJU International* 2010; 105: 1093–1097
- 167 *Nicolucci A.* Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47: 87–95
- 168 *Tsugane S, Inoue M.* Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Sci* 2010; 101: 1073–1079
- 169 *Zucchetto A, Dal ML, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V et al.* History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 596–600
- 170 *Joh HK, Willett WC, Cho E.* Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. *Diabetes Care* 2011; 34: 1552–1556
- 171 *Larsson SC, Wolk A.* Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2011; 54: 1013–1018
- 172 *Suer E, Ozturk E, Gulpinar O, Kayis A, Baltaci S.* Effect of type 2 diabetes mellitus on prognosis of nonmetastatic renal cell cancer. *Korean J Urol* 2013; 54: 499–503

- 173 *Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X et al.* The Impact of Diabetes Mellitus on Renal Cell Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94
- 174 *Donat SM, Salzhauer EW, Mitra N, Yanke BV, Snyder ME et al.* Impact of body mass index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 46–52
- 175 *Schröer K.* Übergewicht als Prognosefaktor bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nach Primärtumorresektion - Ergebnisse einer multizentrischen Studie: Universität Ulm; 2014
- 176 *Parker AS, Lohse CM, Cheville JC, Thiel DD, Leibovich BC et al.* Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urol* 2006; 68: 741–746
- 177 *Kamat AM, Shock RP, Naya Y, Rosser CJ, Slaton JW et al.* Prognostic value of body mass index in patients undergoing nephrectomy for localized renal tumors. *Urol* 2004; 63: 46–50
- 178 *Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG.* Change in Body Mass Index Associated With Lowest Mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA* 2016; 315: 1989–1996
- 179 *Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY et al.* Influence of Body Mass Index, Smoking, and Blood Pressure on Survival of Patients with Surgically-Treated, Low Stage Renal Cell Carcinoma: A 14-Year Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 227–236
- 180 *Parker A, Lohse C, Cheville J, Leibovich B, Igel T et al.* Evaluation of the association of current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2008; 15: 304–308
- 181 *Sweeney C, Farrow DC.* Differential survival related to smoking among patients with renal cell carcinoma. *Epidemiology* 2000; 11: 344–346