

Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Die klinische und prognostische Relevanz der
Fettgewebsinvasion beim Nierenzellkarzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kroll, Katharina Jessica

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bedke
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A.-C. Müller

Tag der Disputation: 28.11.2018

*Für meine Eltern
und Lennart*

Inhaltverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Das Nierenzellkarzinom (NZK).....	1
1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren.....	1
1.1.2. Pathologische Kriterien.....	3
1.1.3. Diagnostik.....	5
1.1.3.1. Klinische Manifestation	5
1.1.3.2. Bildgebung und Biopsie	5
1.1.4. Staging	7
1.1.5. Therapie	9
1.1.5.1. Chirurgische Verfahren	9
1.1.5.2. Alternative Verfahren beim organbegrenzten RCC	11
1.1.5.3. Therapie des mRCC	11
1.1.6. Prognose	13
1.1.6.1. Überleben und Metastasierung	13
1.1.6.2. Klinische Prognosefaktoren.....	14
1.1.6.3. Pathologische Prognosefaktoren	15
1.1.6.4. Biomolekulare Prognosefaktoren	16
1.1.6.5. Prognosescores	17
1.2. Fragestellung dieser Arbeit	19
2. Material und Methoden	21
2.1. Vorgehen bei Patientenauswahl, Datenerhebung und pathologischer Beurteilung.....	21
2.2. Statistische Analysen	24
3. Ergebnisse.....	27
3.1. Das Kollektiv	27
3.1.1. Patientengut	27
3.1.2. Klinische Charakteristika	28
3.1.3. Tumorspezifische Charakteristika.....	29
3.1.3.1. Fettgewebsinvasion	29
3.1.3.2. Andere tumorspezifische Charakteristika	30
3.1.3.3. SSIGN-Score	33

3.2.	Korrelationsanalysen zur differentiellen Fettgewebsinvasion	34
3.2.1.	Korrelation zwischen Fettgewebsinvasion und klinischen Charakteristika.....	34
3.2.2.	Korrelation zwischen Fettgewebsinvasion und Tumorcharakteristika	38
3.2.3.	Korrelation zwischen Fettgewebsinvasion und SSIGN-Score	46
3.3.	Kaplan-Meier- und univariate Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens und des tumorabhängigen Überlebens (Gesamtkollektiv)	49
3.3.1.	Fettgewebsinvasion	49
3.3.2.	Weitere Prognosefaktoren	53
3.4.	Multivariate Cox-Regressionsanalyse des Überlebens	65
3.4.1.	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens.....	65
3.4.2.	Multivariate Analyse des tumorabhängigen Überlebens.....	67
3.5.	Univariate und multivariate Analyse des T3a-Subkollektivs	70
3.5.1.	Kaplan-Meier- und univariate Cox-Regressionsanalyse des T3a- Subkollektivs.....	70
3.5.2.	Multivariate Cox-Regressionsanalyse des T3a-Subkollektivs.....	75
3.6.	Univariate Cox-Regressionsanalyse des T3a/M0-Subkollektivs	77
4.	Diskussion	79
4.1.	Diskussion der Ergebnisse.....	79
4.1.1.	Die Fettgewebsinvasion im vorliegenden Kollektiv	79
4.1.2.	Die Bedeutung der Fettgewebsinvasion für die TNM-Klassifikation und prognostische Einschätzungen	79
4.1.3.	Der Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und anderen klinikopathologischen Parametern	86
4.1.4.	Bezeichnung der Fettgewebskompartimente.....	101
4.2.	Limitationen der Arbeit und Diskussion der Methoden	102
4.3.	Ausblick.....	103
5.	Zusammenfassung	105
6.	Literaturverzeichnis.....	107
7.	Erklärung zum Eigenanteil	116

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenhäufigkeiten nach Geschlecht und Alter im Gesamtkollektiv	27
Abbildung 2: Häufigkeiten der Fettgewebsinvasion im Gesamtkollektiv	30
Abbildung 3: Verteilung der histologischen Typen im Kollektiv	30
Abbildung 4: Tumordurchmesser im Gesamtkollektiv	31
Abbildung 5: Verteilung auf UICC-Stadien im Gesamtkollektiv	32
Abbildung 6: Verteilung des Gradings im Kollektiv	32
Abbildung 7: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und Patientenalter	34
Abbildung 8: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und präoperativer CRP-Wert	35
Abbildung 9: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und präoperativer LDH-Wert	36
Abbildung 10: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und präoperativer Hb-Wert	36
Abbildung 11: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und Histologie	38
Abbildung 12: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und Tumordurchmesser	39
Abbildung 13: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Tumordurchmesser	40
Abbildung 14: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und M- bzw. N-Stadium	41
Abbildung 15: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Grading	42
Abbildung 16: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Nekrose	43
Abbildung 17: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und sarkomatoide Differenzierung	44
Abbildung 18: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und R-Status	45

Abbildung 19: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und SSIGN-Score.....	46
Abbildung 20: Gesamtüberleben und tumorabhängiges Überleben des Gesamtkollektivs	49
Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (allgemein).....	50
Abbildung 22: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (allgemein)	51
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (Kompartimente).....	52
Abbildung 24: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (Kompartimente)	52
Abbildung 25: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium..	55
Abbildung 26: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom M-Stadium..	56
Abbildung 27: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom Grading	57
Abbildung 28: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nekrose	58
Abbildung 29: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein sarkomatoider Tumoranteile	58
Abbildung 30: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom R-Status	59
Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom SSIGN-Score	60
Abbildung 32: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom SSIGN-Score	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Nierenzellkarzinome in WHO- und Vancouver-Klassifikation [33, 34]	3
Tabelle 2: ISUP-Grading-System [44]	5
Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach UICC, aktueller Stand (2010) [40]	7
Tabelle 4: Tumorstadieneinteilung nach UICC, aktueller Stand (2010) [40].....	9
Tabelle 5: Aktuelle EAU-Empfehlungen für die Systemtherapie bei Patienten mit mRCC [77].....	13
Tabelle 6: Der SSIGN Score Algorithmus [43].....	17
Tabelle 7: Risikomodelle für Patienten mit mRCC: Motzer-Kriterien und modifizierte Kriterien nach Heng et al. [105, 106].....	18
Tabelle 8: Ergebnisse der Prognose-Studien für Patienten mit metastasiertem RCC unter Interferon-alpha-Therapie (Motzer et al., 2002) [105].....	19
Tabelle 9: Laborparameter und verwendete Grenzwerte	22
Tabelle 10: Patientengut und klinische Charakteristika	28
Tabelle 11: Tumorcharakteristika/SSIGN-Score.....	33
Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (allgemein) und Patienten-charakteristika (p-Werte: Exakter Test nach Fisher)	37
Tabelle 13: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Laborparametern.....	37
Tabelle 14: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (allgemein) und Tumorcharakteristika/SSIGN-Score (p-Werte: Exakter Test nach Fisher)	47
Tabelle 15: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Tumorcharakteristika/SSIGN-Score	48
Tabelle 16: Daten des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion.....	53
Tabelle 17: Daten des tumorabhängigen Überlebens in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion.....	53
Tabelle 18: Daten des Gesamtüberlebens (Kaplan-Meier-Analyse, Gesamtkollektiv).....	61

Tabelle 19: Daten des tumorabhängigen Überlebens (Kaplan-Meier-Analyse, Gesamtkollektiv)	62
Tabelle 20: Daten des Gesamt- und tumorabhängigen Überlebens (univariate Cox-Regressionsanalyse, Gesamtkollektiv)	63
Tabelle 21: Modell 1 (Gesamtüberleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter	65
Tabelle 22: Modell 2 und 3 (Gesamtüberleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter	66
Tabelle 23: Modell 4 (tumorabhängiges Überleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter	68
Tabelle 24: Modell 5 und 6 (tumorabhängiges Überleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter	69
Tabelle 25: Daten des Gesamtüberlebens (T3a-Subkollektiv) in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion	70
Tabelle 26: Daten des tumorabhängigen Überlebens (T3a-Subkollektiv) in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion	71
Tabelle 27: Daten des Gesamtüberlebens (Kaplan-Meier-Analyse, T3a-Subkollektiv)	71
Tabelle 28: Daten des tumorabhängigen Überlebens (Kaplan-Meier-Analyse, T3a-Subkollektiv)	72
Tabelle 29: Daten des Gesamt- und tumorabhängigen Überlebens (univariate Cox-Regressionsanalyse, T3a-Subkollektiv)	73
Tabelle 30: Modell 7 und 8 (T3a-Subkollektiv, Gesamtüberleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter	75
Tabelle 31: Modell 9 und 10 (T3a-Subkollektiv, tumorabhängiges Überleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter	76
Tabelle 32: Daten des Gesamt- und tumorabhängigen Überlebens (univariate Cox-Regressionsanalyse, T3a-Subkollektiv)	77

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA	Cryoablation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EAU	European Association of Urology
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
ISUP	International Society of Urological Pathology
JAK/STAT	Janus kinase/signal transducer and activator of transcription
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
<i>M</i>	Mittelwert (mean)
<i>m</i>	männlich
<i>Max</i>	maximaler Wert
<i>Med</i>	Median
<i>Min</i>	minimaler Wert
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
mRCC	metastatic renal-cell carcinoma
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic target of Rapamycin (früher: mammalian target of Rapamycin)
<i>n</i>	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NZK	Nierenzellkarzinom
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PTHrP	Parathyroid Hormone-Related Protein
RCC	renal-cell carcinoma

RFA	Radiofrequenzablation
RR	Risk Ratio
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union internationale contre le cancer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	von Hippel-Lindau
w	weiblich
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Das Nierenzellkarzinom (NZK)

(engl. renal-cell carcinoma, RCC)

1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Nierenzellkarzinom, auch Hypernephrom, entsteht aus renalen Epithelzellen und macht etwa 85% aller malignen Nierentumore bei Erwachsenen aus. [1, 2] Bei Kindern hingegen ist das häufigste Nierenmalignom das Nephroblastom, auch Wilms-Tumor genannt, das im Kindesalter nach dem Neuroblastom den häufigsten soliden extrakranialen Tumor darstellt. [3] Jährlich werden weltweit geschätzt 338000 neue Fälle von malignen Nierentumoren (einschließlich Nierenbecken und Ureter) diagnostiziert, was einen Anteil von 2,4% aller Krebsneudiagnosen ausmacht. [4] Für Europa beläuft sich diese Zahl auf etwa 150000 neue Fälle, deutschlandweit wurden 2010 geschätzt 14500 Nierenmalignome diagnostiziert. [4, 5] Damit ist das Nierenzellkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom nach Karzinomen von Prostata und Harnblase. [5, 6] Die Inzidenz maligner renaler Tumore ist seit 1980 steigend, wobei jedoch die altersstandardisierte Inzidenz seit Ende der 1990er Jahre etwa gleichgeblieben ist. [2, 7]

Männer sind häufiger von bösartigen Nierentumoren betroffen als Frauen. So betrug das Verhältnis der geschätzten Neuerkrankungen bei Männern zu denen bei Frauen im Jahr 2015 in den Vereinigten Staaten von Amerika etwa 1,6:1. [8] In Deutschland stehen Malignome der Niere bei Männern an achter Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen, bei Frauen an zehnter. [5] Darüber hinaus erkranken Frauen tendenziell später an renalen Karzinomen als Männer, wobei die Inzidenz bei beiden Geschlechtern mit dem Alter zunimmt. Hierbei liegt ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr vor. [5, 9]

Bei der Betrachtung von Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms muss zwischen genetischen und sporadischen Fällen unterschieden werden. In nur etwa 4% der Fälle liegt der Entstehung des Nierenzellkarzinoms eine

genetische Ursache zugrunde. [6] Zu diesen auf der Genetik des Patienten beruhenden Ursachen gehören die Von Hippel-Lindau Erkrankung, das Birt-Hogg-Dube-Syndrom, das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom, die hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom und die Tuberöse Sklerose. [10] Besonders erwähnenswert ist die Von Hippel-Lindau Erkrankung, die bei etwa 1:36000 Lebendgeburten vorkommt. [11] Es handelt sich hierbei um ein autosomal-dominant vererbtes Syndrom, das mit der Entwicklung verschiedener Tumore und Zysten einhergeht. [12] Dazu gehören unter anderem Hämangioblastome des Zentralen Nervensystems und der Retina, Phäochromozytome und das klarzellige Nierenzellkarzinom. [1, 12] Das für die Erkrankung verantwortliche Gen, das VHL-Tumorsuppressorgen, ist auf dem menschlichen Chromosom 3 lokalisiert (3p25-p26). [13] Personen, die an der Von Hippel-Lindau Erkrankung leiden, tragen ein Wildtyp-VHL-Allel und ein inaktiviertes VHL-Allel, sind also heterozygot. Zur Tumorentwicklung kommt es dann infolge der somatischen Inaktivierung oder des Verlusts des Wildtyp-Allels. Darüber hinaus sind auch bei den sporadischen Fällen des klarzelligen Nierenzellkarzinoms somatische Mutationen des VHL-Gens häufig. [14] Der Verlust des VHL-Tumorsuppressor-Gens führt zu Anhäufung des Hypoxie-induzierten Faktors 1 (HIF-1) und damit unter anderem zur Überexpression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). [15] Hier setzen moderne Therapieverfahren an (vgl. 1.1.5.3.).

Neben den genetischen Ursachen sind Nikotinkonsum, Bluthochdruck (auch unabhängig von einer antihypertensiven Medikation) und Übergewicht wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines renalen Malignoms. [16-22] Diese sind zusammen in etwa 60% der Fälle Ursache der Entstehung des Nierenmalignoms, sodass die Primärprävention in diesen Bereichen die beste Methode zur Senkung des individuellen Krankheitsrisikos darstellt. [23] Neben diesen Hauptrisikofaktoren erhöhen andere Aspekte das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, beispielsweise die Immunsuppression im Verlauf einer HIV-Erkrankung oder einige Nierenzystenerkrankungen. Zu letzteren gehören unter anderem die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung und die erworbene zystische Nierenerkrankung, die zum

Beispiel im Rahmen einer längeren Dialysebehandlung auftreten kann. [6, 24, 25] Weiterhin werden mit teilweise widersprüchlichen Studienergebnissen Assoziationen zwischen der Entstehung eines Nierenzellkarzinoms und der beruflichen Exposition zu Stoffen wie Eisen, Petroleum oder Kadmium, hormonellen Aspekten sowie der Einnahme von Analgetika wie Phenacetin diskutiert. [26-31]

1.1.2. Pathologische Kriterien

Die Heidelberg-Klassifikation von 1996/1997 unterteilt die Malignome des Nierenparenchyms in fünf verschiedene histologische Gruppen: das klarzellige (= konventionelle) Nierenzellkarzinom, das papilläre Nierenzellkarzinom, das chromophobe Nierenzellkarzinom, das Sammelrohrkarzinom und das unklassifizierte Nierenzellkarzinom. [32] In der WHO-Klassifikation von 2004 und der Vancouver-Klassifikation von 2012 wurden auf Grundlage dieser Klassifikation weitere histologische Typen des Nierenzellkarzinoms festgelegt, welche in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Tabelle 1: Einteilung der Nierenzellkarzinome in WHO- und Vancouver-Klassifikation [33, 34]

	WHO Klassifikation (2004)	Vancouver-Klassifikation (2012)
Tumor-entitäten	<ul style="list-style-type: none"> - Klarzelliges Nierenzellkarzinom - Multilokuläres Klarzelliges Nierenzellkarzinom - Papilläres Nierenzellkarzinom - Chromophobes Nierenzellkarzinom - Sammelrohrkarzinom - Medulläres Karzinom der Niere - Xp11 Translokationskarzinome - Karzinom assoziiert mit Neuroblastom - Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom - Nierenzellkarzinom, unklassifiziert 	
Neue Tumor-entitäten		<ul style="list-style-type: none"> - Erworbenes zystennierenassoziiertes NZK - Klarzelliges (tubulo-)papilläres NZK - Hereditäres Leiomyomatosesyndrom-

		assoziiertes NZK - MiT-Familien-Translokations-NZK - Tubulozystisches NZK
Aufkommende Tumor-entitäten		- ALK-Translokations-NZK - Succinatdehydrogenase-B-Defizienz-assoziiertes NZK - Schilddrüsenartiges follikuläres NZK

Das klarzellige Nierenzellkarzinom macht circa 80% aller Nierenzellkarzinome aus. [35] Am zweithäufigsten ist das papilläre Nierenzellkarzinom (ca. 10%), gefolgt vom chromophoben Nierenzellkarzinom (ca. 5%). [33, 36-38]

Neben der Festlegung des histologischen Typs werden im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung zahlreiche weitere Parameter erfasst, die teilweise in den unter 1.1.4. dargestellten Klassifikationssystemen Anwendung finden. So können Aussagen bezüglich einer Invasion eventuell entnommener Lymphknoten sowie der Beteiligung von Lymphgefäßen und Venen getroffen werden. Wird hierbei der Befall eines nicht regionären Lymphknotens festgestellt, so wird dies im Sinne einer Fernmetastasierung interpretiert, wobei unter die Definition der regionären Lymphknoten die hilären sowie die abdominalen parakavalen und paraaortalen Lymphknoten fallen. [39, 40] Zudem kann die pathologische Diagnostik Informationen darüber liefern, ob und in welchem Ausmaß nekrotische oder sarkomatoide Tumoranteile vorliegen. Dies spielt für die unter 1.1.6. besprochene Prognoseeinschätzung eine Rolle. [41-43]

Für klarzellige und papilläre, nicht jedoch für chromophobe Nierenzellkarzinome wird im Rahmen der pathologischen Diagnostik außerdem das Grading nach dem ISUP (International Society of Urological Pathology)-Grading-System angegeben. [44] Es beruht auf der Prominenz der Nukleoli, hat vier Stufen und ersetzt die zuvor verwendete Fuhrman-Klassifikation. [34] Die verschiedenen Ausprägungen des ISUP-Grading-Systems sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: ISUP-Grading-System [44]

Grad	Charakteristika der Nukleoli
1	Unauffällige oder fehlende Nukleolen bei 400-facher Vergrößerung
2	Ausgeprägte Nukleolen bei 400-facher Vergrößerung, aber unauffällige oder fehlende Nukleolen bei 100-facher Vergrößerung
3	Ausgeprägte Nukleolen bei 100-facher Vergrößerung
4	Rhabdoide/sarkomatoide Differenzierung und/oder Tumorroiesenzellen und/oder extreme nukleäre Pleomorphie

1.1.3. Diagnostik

1.1.3.1. Klinische Manifestation

Die klassische Triade der Symptome beim Nierenzellkarzinom besteht aus Flankenschmerz, Hämaturie und tastbarer Tumormasse in der Flanke, tritt heute jedoch bei weniger als 10% der Patienten auf. [45, 46] Systemische Symptome können sich unter anderem durch Metastasenbildung oder paraneoplastische Geschehen ergeben, wobei letztere vor allem durch eine paraneoplastische Proteinsekretion entstehen. So verursacht beispielsweise das sogenannte Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) eine Hyperkalzämie, während eine paraneoplastische Erythropoetin-Sekretion eine Erythrozytose bedingen kann. Gegebenenfalls treten im Rahmen einer Nierenkrebserkrankung andere unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Anämie und Gewichtsverlust auf. [1, 47]

Der Großteil der Nierenzellkarzinome wird jedoch nicht aufgrund von symptomatischen Auffälligkeiten, sondern zufällig im Rahmen von Ultraschall- und CT-Untersuchungen entdeckt. Auch den oben beschriebenen paraneoplastischen Symptomen wird meist erst im Nachhinein entsprechende Bedeutung zugeschrieben, sodass sie nur selten zur Nierenkrebsdiagnose führen. [45]

1.1.3.2. Bildgebung und Biopsie

Trotz der Entwicklung modernerer Verfahren findet die Sonographie, welche günstig, schnell und ohne Strahlenbelastung durchgeführt werden kann, in der Diagnostik urogenitaler Erkrankungen nach wie vor häufig Verwendung. [48]

Dabei wurden für die sonographische Diagnostik renaler Karzinome Spezifitätsraten von 99% und Sensitivitätsraten von 91% berichtet. [49] Eine Studie mit der Frage nach der Notwendigkeit eines routinemäßigen Nierenkrebs-Ultraschallscreenings zeigte jedoch, dass nur bei einer geringen Rate an Patienten ohne Symptome des oberen Urogenitaltrakts im Rahmen eines solchen Screenings Nierenkrebs entdeckt wurde. Dementsprechend wird die sonographische Suche nach renalen Raumforderungen nur bei symptomatischen Patienten empfohlen. [48] Trotz der genannten hohen Detektionsraten, zeigen sich klare Einschränkungen der Ultraschalldiagnostik im Bereich sehr kleiner Tumordurchmesser. Hier ist die Computertomographie deutlich überlegen. So ermittelte eine Studie zum Vergleich der Bildgebungsverfahren bei Läsionen von 0-5 mm eine Detektionsrate von 47% im CT und von 0% im Ultraschall. Mit zunehmender Tumorgöße spielte dieser diagnostische Vorteil der Computertomographie eine immer geringere Rolle. [50]

Entsprechend der S3-Leitlinienempfehlung (Stand September 2015) soll präoperativ zum lokalen Staging und zur Resektionsplanung bei primärem Nierenzellkarzinom eine Computertomographie von Leberkuppe bis Symphyse nativ sowie in früharterieller (Nieren bis Beckeneingang) und venöser Phase durchgeführt werden. Liegt der Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom mit Venenbeteiligung vor, so sollte eine MRT durchgeführt werden. [51] In solchen Fällen hat die Magnetresonanztomographie gegenüber der Mehrzeilen-CT den Vorteil, dass die Darstellung des Thrombus und dessen Ausdehnung ohne die Verwendung von Kontrastmittel erfolgen kann. Dies ist vor allem dann vorteilhaft, wenn eine ideale Kontrastmittelverteilung aufgrund einer Gefäßverlegung durch den Thrombus nicht möglich ist. [52]

Zusätzlich zu den nicht-invasiven Verfahren der Bildgebung stellt die Biopsie eine mögliche diagnostische Maßnahme dar. Hier gilt jedoch nach S3-Leitlinie, dass eine solche bei einer unklaren renalen Raumforderung nur dann durchgeführt werden soll, wenn ihr Ergebnis einen potentiellen Einfluss auf die Therapieentscheidung hat. Während zystische Raumforderungen grundsätzlich nicht biopsiert werden sollen, stellen eine geplante ablativ Therapie sowie eine

fehlende histopathologische Sicherung eines Nierenzellkarzinoms und des Subtyps vor systemischer Therapie Indikationen zur Biopsie dar. Ausgeführt wird eine Stanzzyylinderbiopsie unter CT- oder Ultraschallkontrolle. [51]

Im Rahmen des Stagings sollte zusätzlich eine Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden, die je nach Tumorgröße und Symptomatik des Patienten eine Thorax-CT beziehungsweise eine Ganzkörper-CT oder -MRT sowie eine Schädel-MRT mit Kontrastmittel beinhaltet. [51]

1.1.4. Staging

Einheitlich verwendete Klassifikationssysteme spielen bei Tumorerkrankungen für Therapieplanung, Prognoseeinschätzung, Informationsaustausch und auch Forschung eine entscheidende Rolle. [39] Eines der am meisten verwendeten Klassifikationssysteme zur Beschreibung des Tumorausmaßes ist die von UICC (Union internationale contre le cancer) und AJCC (American Joint Committee on Cancer) entwickelte TNM-Klassifikation. Sie beschreibt das Ausmaß der Tumorerkrankung anhand der lokalen Ausbreitung des Tumors (T), der Beteiligung regionaler Lymphknotenstationen (N) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M). [53] Tabelle 3 zeigt die aktuelle TNM-Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach UICC, aktueller Stand (2010) [40]

Lokale Tumorausbreitung (T)		
Lokalisiertes NZK	<u>T1</u>	Tumor ≤ 7cm in größter Ausdehnung, auf die Niere begrenzt
	T1a	Tumor ≤ 4cm in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor > 4cm, aber ≤ 7cm in größter Ausdehnung
	<u>T2</u>	Tumor > 7cm in größter Ausdehnung, auf die Niere begrenzt
	T2a	Tumor > 7cm, aber ≤ 10cm in größter Ausdehnung
	T2b	Tumor > 10cm in größter Ausdehnung
Lokal fortgeschrittenes NZK	<u>T3</u>	Tumorausbreitung in größere Venen oder direkte Infiltration in das perirenale Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus

	T3a	Makroskopische Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder Infiltration des perirenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, jedoch nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3b	Makroskopische Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Makroskopische Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder Infiltration der Wand der Vena cava
	<u>T4</u>	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus (einschließlich der kontinuierlichen Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
Regionäre Lymphknoten (N)		
	Nx	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Lymphknotenmetastase(n) in einem regionären Lymphknoten
	N2	Lymphknotenmetastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (M)		
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Für jede Untergruppe gibt es zusätzlich die Einteilung in „klinisch“ (c) und „pathologisch“ (p). Dabei kennzeichnet das „c“ Klassifikationen, die vor der Behandlung erhoben wurden und sich zum Beispiel aus klinischer Untersuchung, Bildgebung oder Biopsie ergeben. Die pTNM hingegen wird postoperativ im Rahmen der histopathologischen Diagnostik bestimmt und ergänzt oder ersetzt die Angaben der cTNM-Einschätzung. [39]

Außerdem ist die Beschreibung der Invasion von Lymphgefäßen (LX, L0 oder L1) oder Venen (VX, V0, V1 oder V2) fakultativer Teil des pathologischen Stagings. Im Falle der Veneninvasion wird dabei zwischen einer

mikroskopischen (V1) und einer makroskopischen (V2) Invasion unterschieden. [40]

Da die vollständige Exzision des Tumors mit einem negativen Resektionsrand eines der Grundprinzipien des operativen Vorgehens in der onkologischen Therapie darstellt, sollten darüber hinaus Aussagen bezüglich des nach der Operation eventuell verbliebenen Resttumorgewebes getroffen werden. Dazu wird die sogenannte R-Klassifikation von UICC/AJCC verwendet.

- Rx: Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilbar
- R0: Kein Residualtumor
- R1: Mikroskopischer Residualtumor
- R2: Makroskopischer Residualtumor [40]

Zusätzlich kann anhand der TNM-Klassifikation die Einteilung in verschiedene Tumorstadien erfolgen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Tumorstadieneinteilung nach UICC, aktueller Stand (2010) [40]

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.5. Therapie

1.1.5.1. Chirurgische Verfahren

In der Therapie des Nierenzellkarzinoms stellt die chirurgische Sanierung im lokalisierten Stadium die einzige kurative Option dar. [54] Man unterscheidet zwischen der Nierenteilresektion und der radikalen Nephrektomie, bei der die gesamte Tumor-tragende Niere einschließlich der Gerota-Faszie entfernt wird. [46, 55] Dabei gilt, dass T1a-b Tumore wenn möglich im Rahmen einer

Nierenteilresektion nierenerhaltend operiert werden sollten. [46] Hierbei kann durch das organerhaltende Vorgehen das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz reduziert werden, während die radikale Nephrektomie einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung einer solchen darstellt. [56, 57] Dies ist besonders auch deshalb von Bedeutung, da ein Zusammenhang zwischen reduzierter geschätzter GFR (glomerulärer Filtrationsrate) und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Krankenhausaufenthalt und Tod gezeigt werden konnte. [58] Infiltrationen in das Nierenbecken, das perirenale Fettgewebe und in die Gefäße stellen unter elektiven Bedingungen jedoch mögliche Ausschlusskriterien für eine nierenerhaltende Operation dar. [59]

Sowohl die radikale Nephrektomie als auch die Nierenteilresektion können offen oder laparoskopisch durchgeführt werden. Im Fall der Nierenteilresektion stellt das offene Vorgehen den Standard dar. In Abhängigkeit von der Erfahrung des Operateurs kann diese jedoch auch laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden. [46, 51, 60] Das onkologische Outcome und das Langzeitüberleben sind bei der offenen und bei der laparoskopischen Nierenteilresektion vergleichbar. [60-62] Auch bei der Gegenüberstellung der offenen und der laparoskopischen Nephrektomie zeigten sich keine relevanten Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens, wobei das laparoskopische Vorgehen die Vorteile eines geringeren Blutverlustes und eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes mit sich bringt. [63, 64] In einer Metaanalyse zum Vergleich der beiden verschiedenen laparoskopischen Zugangswege (transperitoneal und retroperitoneal) bei radikaler Nephrektomie wurde die Vermutung aufgestellt, dass der retroperitoneale Zugang bei Patienten mit posterior gelegenem Tumor mit einer kürzeren Operations- und Krankenhausaufenthaltszeit verbunden ist. [65]

Falls im Rahmen einer lokal-fortgeschrittenen Erkrankung ein venöser Tumorthrombus vorliegt, wird die radikale Nephrektomie durch eine Thrombektomie ergänzt [46].

Grundsätzlich gilt, dass bei unauffälliger Bildgebung und intraoperativ unauffälligem Befund im Rahmen der operativen Therapie des NZK keine systematische oder extendierte Lymphadenektomie erfolgen muss. [51] Dies stützt sich unter anderem auf Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie, in welcher durch eine Lymphknotendissektion bei radikaler Nephrektomie kein Überlebensvorteil für Patienten mit präoperativ unauffälligem Lymphknotenbefund festgestellt werden konnte. [66] Noch unklar ist die Rolle der Lymphadenektomie bei klinisch vergrößerten, regionalen Lymphknoten bei Patienten ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung, weshalb in diesem Fall eine Lymphadenektomie zur lokalen Kontrolle und zum lokalen Staging durchgeführt werden kann. [51]

1.1.5.2. Alternative Verfahren beim organbegrenzten RCC

Bei Patienten, bei denen aufgrund eines eingeschränkten Allgemeinzustandes oder Komorbidität keine Operation möglich ist, können alternativ ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Kryoablation (CA) angewendet werden. Für Patienten mit kleinen Nierentumoren, auf die diese Kriterien zutreffen, kann auch eine Aktive Überwachung mit regelmäßiger bildgebender Darstellung des Tumors in Erwägung gezogen werden. [46] Es konnte gezeigt werden, dass kleine Nierentumore vor allem in einem frühen Erkrankungsstadium kaum eine lokale Progression oder Metastasierung sowie langsame Wachstumsraten zeigen, sodass hier ein konservatives Vorgehen zur Vermeidung der mit Operation oder Ablation verbundenen Morbidität möglich ist. [67] Bei Patienten, die unter starken Schmerzen oder massiver Hämaturie leiden, stellt die Embolisation als palliative Intervention eine weitere Option dar. Für einen Nutzen durch eine adjuvante Therapie nach Operation des Nierenzellkarzinoms gibt es momentan keine Evidenz. [46]

1.1.5.3. Therapie des mRCC

Für die meisten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom stellt die operative Nephrektomie nur eine zytoreduktive, palliative Therapieform dar, welche durch eine systemische Therapie ergänzt werden muss. [46] Hierbei konnte für Patienten unter systemischer Interferon-Therapie ein

Überlebensvorteil durch eine solche vorangegangene zytoreduktive Nephrektomie gezeigt werden. [68, 69] Dem zugrunde liegen vermutlich mehrere Effekte. Zum einen kann die Nephrektomie beim metastasierten Patienten zwar in der Regel keine Heilung herbeiführen, jedoch die Tumorlast reduzieren und den Ursprung neuer Metastasen beseitigen. Zum anderen konnte ein Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Nephrektomie und einem besseren Ansprechen auf die systemische Immuntherapie gezeigt werden, welcher jedoch kontrovers diskutiert wird. [69, 70] Gemäß aktueller Literatur gibt es auch im Zeitalter der zielgerichteten Systemtherapie (s.u.) Patienten, die von einer zytoreduktiven Nephrektomie profitieren als auch solche, die aufgrund einer rasch progressiven Tumorerkrankung keinen Vorteil durch die chirurgische Therapie haben. Besonders Patienten, bei denen ein Großteil der Tumorlast entfernt werden kann, bieten sich aber auch unter zielgerichteter Therapie für eine zytoreduktive Nephrektomie an. [71]

Einen grundsätzlichen Vorteil der Nephrektomie stellt die Verbesserung der Lebensqualität dar, da sie Symptome wie Schmerz und Hämaturie lindern kann. [69]

Zwar ist eine Chemotherapie bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom nicht effektiv. Jedoch findet eine zielgerichtete Systemtherapie Anwendung, die die Monotherapie mit Interferon (INF)- α oder Interleukin (IL)-2 als Erstlinientherapie abgelöst hat. [46] Sie erfolgt mit VEGF-Inhibitoren wie zum Beispiel Sunitinib und mTOR (mammalian target of Rapamycin)-Inhibitoren wie Temsirolimus. [46, 72, 73] VEGF stellt einen der Hauptakteure bei der Tumorangio-genese dar, mTor ist Komponente eines intrazellulären Signalweges, der Zellmetabolismus und -wachstum, sowie Proliferation und Angio-genese reguliert. [74] Die aktuellen Empfehlungen der European Association of Urology (EAU) für die Systemtherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zeigt Tabelle 5.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit beim mRCC stellt die Metastasektomie dar. In verschiedenen Studien konnten gezeigt werden, dass im Zeitalter der zielgerichteten Therapie Überlebensvorteile durch eine vollständige

Metastasenresektion bestehen. [75, 76] Da Patienten grundsätzlich ein interindividuell unterschiedliches Ansprechen auf die zielgerichteten Therapieformen sowie unterschiedliche Metastasierungsmuster zeigen, müssen individuell Vor- und Nachteile einer Metastasenresektion abgewogen werden. [75]

Tabelle 5: Aktuelle EAU-Empfehlungen für die Systemtherapie bei Patienten mit mRCC [77]

Typ	MSKCC Risikogruppe (s.u.)	Erstlinientherapie	Zweitlinientherapie nach VEGF-Therapie	Drittlinientherapie
Klarzelliges NZK	Günstig, intermediär, ungünstig	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN- α (nur für günstig/intermediär)	<u>Basierend auf OS:</u> Nivolumab Cabozantinib <u>Basierend auf PFS:</u> Axitinib Sorafenib Everolimus	<u>Nach VEGF-Therapie:</u> Nivolumab Cabozantinib Everolimus <u>Nach VEGF- und mTor-Therapie:</u> Sorafenib <u>Nach VEGF-Therapie und Nivolumab:</u> Cabozantinib Axitinib Everolimus
Klarzelliges NZK	Ungünstig	Temsirolimus Sunitinib Pazopanib	Jeder zielgerichtete Wirkstoff	
Nicht-klarzelliges NZK	Günstig, intermediär, ungünstig	Sunitinib	Jeder zielgerichtete Wirkstoff	

1.1.6. Prognose

1.1.6.1. Überleben und Metastasierung

Im Gegensatz zur steigenden Inzidenz von bösartigen Nierentumoren in den letzten Jahren ist die altersstandardisierte Mortalität zwischen 1980 und 2004 in etwa gleichgeblieben. Während bei Diagnose in den 1980er Jahren die relative

5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland bei ca. 60% lag, betrug diese Rate für Patienten, die zwischen 2000 und 2004 diagnostiziert wurden, 66-67%. [2] Europaweit betrug das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben bei Erwachsenen mit Nierenkrebs, die zwischen 2000 und 2007 diagnostiziert wurden, 60,6%, wobei Frauen bessere Überlebensraten aufwiesen als Männer und die 5-Jahres-Überlebensrate mit zunehmendem Alter schrittweise abnahm. Damit sind die Überlebensraten von renalen Malignomen deutlich schlechter als die anderer bösartiger urogenitaler Tumore wie beispielsweise des Hodens (88,6%) oder der Prostata (83,4%). [78] Die Überlebensraten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom variieren darüber hinaus stadienabhängig. Hier ermittelte das Tumorregister München ein relatives 5-Jahresüberleben von 97% im Stadium I, von 87% im Stadium II, von 69% im Stadium III und von 14% im Stadium IV. [79]

Die zunehmende Zahl der zufällig diagnostizierten Nierentumore trägt dazu bei, dass viele Nierenzellkarzinome bereits im Frühstadium diagnostiziert werden. [47] Dennoch weisen 16% aller Patienten bei Diagnose regionäre Lymphknotenmetastasen und 16% bereits Fernmetastasen auf. [9] Von den restlichen Patienten entwickeln 30-50% nach chirurgischer Intervention im weiteren Verlauf Fernmetastasen oder ein Lokalrezidiv. [80-83] Dabei liegen Fernmetastasen des Nierenzellkarzinoms am häufigsten in Lunge, Knochen oder Leber. In einer Studie von 2012 ergab sich folgende Verteilung bezüglich der betroffenen Organsysteme: Lunge 45,2%, Knochen 29,5%, Lymphknoten 21,8%, Leber 20,3%, Nebenniere 8,9%, Gehirn 8,1%, andere 18,2%. [84]

1.1.6.2. Klinische Prognosefaktoren

Bei der Betrachtung von Faktoren, die zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit NZK herangezogen werden können, lassen sich klinische, pathologische und zunehmend auch biomolekulare Faktoren unterscheiden.

Klinisch erfolgt zum einen die Beurteilung der Beschwerden des Patienten, wobei gilt, dass bei Symptomen der oben beschriebenen Symptomtriade von negativen prognostischen Auswirkungen ausgegangen werden muss. [47] Zum anderen spielt klinisch die Einschätzung des Patientenstatus, beispielsweise mit Hilfe des sogenannten Karnofsky-Indexes, eine wichtige Rolle. Dieser

Performance-Index dient dazu, das Ausmaß von Aktivität und eventuellen Einschränkungen des Patienten subjektiv einzuschätzen und konnte als unabhängiger Faktor für die Überlebensprognose beim metastasierten Nierenzellkarzinom identifiziert werden. [85, 86]

1.1.6.3. Pathologische Prognosefaktoren

Zu den Prognosefaktoren beim Nierenzellkarzinom gehören auch das pathologische Tumorstadium und Grading. Enthalten sind hierin unter anderem Lymphknoten- und Fernmetastasierungsstatus sowie die Tumorgöße. [44, 87-89]. Dabei konnten neben den Cut-off-Werten der TNM-Klassifikation auch zahlreiche weitere Cut-off-Werte mit prognostischer Signifikanz für den Tumordurchmesser identifiziert werden. [87, 88, 90-92]

Der Einfluss einer Venen- oder Fettgewebsinvasion wurde ebenfalls in mehreren Studien zur Prognose des Nierenzellkarzinoms untersucht. Es zeigte sich, dass Tumore mit Invasion in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste mit muskulärer Wand eine schlechtere Prognose aufwiesen als solche im T1-2-Stadium, wobei auch die Ausdehnung der Veneninvasion oder des eventuell vorhandenen Tumorthrombus einen prognostischen Einfluss hatte. [93-96] Ebenso stellte sich die Fettgewebsinvasion (sowohl peripher perirenal als auch im renalen Sinus) in einigen Studien als negativer Prognosefaktor dar. [97, 98] Hierauf soll im Rahmen der Fragestellung der Arbeit näher eingegangen werden (vgl. 1.2).

Außerdem konnte das Vorliegen nekrotischer Tumoranteile als negativer Prognoseindikator des klarzelligigen Nierenzellkarzinoms identifiziert werden, wobei sich hier auch das Ausmaß der Nekrose als einflussreich herausstellte. [41] Das Vorliegen sarkomatoider Anteile, die grundsätzlich bei jedem histologischen Subtyp des Nierenzellkarzinoms auftreten können, geht mit einer sehr schlechten Prognose einher. [42]

Ein weiteres Kriterium bezüglich der Prognose des RCCs ist der histologische Subtyp. Verschiedene Studien beschreiben einen prognostischen Nachteil des klarzelligigen Subtyps im Vergleich zur papillären oder chromophoben Histologie in univariaten Analysen. In einem Teil der Studien konnte der histologische Subtyp auch in multivariaten Analysen als unabhängiger Prognosefaktor

validiert werden, sodass bei der 2012 abgehaltenen Concensus Conference der ISUP (International Society of Urological Pathology) ein starker Konsens bestand, die drei histologischen Hauptsubtypen als entscheidenden Prognosefaktor anzusehen. [44, 99-102] Für den papillären Subtyp gilt außerdem, dass die Unterteilung in einen Typ 1 und einen Typ 2 auch eine prognostische Aussagekraft hat, mit einem schlechteren Outcome von Typ 2-Patienten. [103]

Auch einige Laborparameter sind in diversen Arbeiten als unabhängige Prognosefaktoren beim Nierenzellkarzinom identifiziert worden. Dazu gehören die Laktatdehydrogenase (LDH), der Hämoglobin (Hb)-Wert sowie das C-reaktive Protein (CRP). [104-106]

Eine Reihe klinikopathologischer Prognosefaktoren sind zur optimierten klinischen Anwendung in Risikoscores integriert worden, welche unter Punkt 1.1.6.5. gesondert besprochen werden.

1.1.6.4. Biomolekulare Prognosefaktoren

Auch biomolekulare und genetische Marker gewinnen für Prognostik und Prädiktion des Nierenzellkarzinoms zunehmend an Bedeutung. So zeigte sich beispielsweise bei Patienten, die bei einem klarzelligen Nierenzellkarzinom im Stadium I-III eine Nephrektomie erhielten, ein Zusammenhang zwischen Alterationen des VHL-Gens in Form von Mutation oder Hypermethylierung und besserem Outcome. [107] Desweiteren besteht großes Interesse, für das Nierenzellkarzinom ähnliche molekulare Biomarker in Blut und Urin zu bestimmen, wie es sie bereits für andere Tumorarten wie das Prostatakarzinom (Prostata-spezifisches Antigen) gibt. [108] Als solche Marker mit potentieller prognostischer beziehungsweise prädiktiver Aussagekraft beim Nierenzellkarzinom sind CAIX (Carboanhydrase 9), GRP 78 (Glucose-Regulated Protein 78), VEGF und CD146 zu nennen. [109-112] Die Anwendung automatisierter Hochdurchsatzverfahren könnte dabei die Objektivität immunhistochemischer Verfahren zur Identifikation von Gewebemarkern steigern. [113]

Einen weiteren Ansatz könnte die sogenannte cfDNA (= cell-free DNA) darstellen. Diese im Plasma zirkulierende DNA wird von apoptotischen und

nekrotischen Tumorzellen freigesetzt. Wan et al. zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen einem höheren cfDNA-Plasmalevel und weiter fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom und beobachteten das Level der Plasma-cfDNA als unabhängigen Prädiktor für das Rezidiv-freie Überleben. [114] Die Methode des Next Generation Deep-Sequencing könnte außerdem die Identifikation von prognostischen Markern auf RNA-Ebene ermöglichen. [115, 116]

Trotz der zunehmenden Zahl an neu detektierten und in ersten Fallserien evaluierten potentiellen molekularen Biomarkern für das Nierenzellkarzinom steht derzeit noch kein klinisch ausreichend implementierbarer Marker zur Verfügung.

1.1.6.5. Prognosescores

Zur praktischen Anwendung der bekannten klinischen und pathologischen Risikofaktoren wurden zahlreiche Prognosescores entwickelt. Einen solchen Score zur Abschätzung der Prognose des klarzelligem Nierenzellkarzinoms nach radikaler Nephrektomie stellt der sogenannte SSIGN-Score dar, welcher Angaben zu „Stage“ (TNM), „Size“, „Grade“ und „Necrosis“ des Tumors für prognostische Einschätzungen bezüglich des tumorspezifischen Überlebens verwendet. [43] In Tabelle 6 ist die Punkteverteilung des SSIGN-Scores dargestellt.

Tabelle 6: Der SSIGN Score Algorithmus [43]

Parameter	Punkte im Score	Parameter	Punkte im Score
<u>T-Stadium</u>		<u>Tumorgröße (cm)</u>	
T1	0	< 5cm	0
T2	1	≥ 5cm	2
T3a	2		
T3b	2		
T3c	2		
T4	0		
<u>N-Stadium</u>		<u>Tumor Grad</u>	
Nx	0	1	0
N0	0	2	0
N1	2	3	1
N2	2	4	3
<u>M-Stadium</u>		<u>Tumornekrose</u>	

M0	0	Vorhanden	0
M1	4	Nicht vorhanden	2

Der Score vergibt 0-15 Punkte und teilt die Patienten in 10 Risikogruppen ein, wobei eine Punkteanzahl von 0-1 eine gute Prognose bedeutet und ≥ 10 Punkte die schlechteste Prognosegruppe darstellt. [51]

Ein weiteres Prognosesystem ist der sogenannte Motzer-Score, der im Rahmen von Studien zur Prognose von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom entwickelt und für Patienten unter Interferon-alpha-Therapie erarbeitet wurde. Er teilt Patienten anhand verschiedener Kriterien in drei Risikogruppen mit unterschiedlicher Prognose ein: günstiges Risikoprofil (keine Risikokriterien), intermediäres Risikoprofil (ein oder zwei Risikokriterien), ungünstiges Risikoprofil (drei oder mehr Risikokriterien). [86, 105] Der Score, der nach dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center auch MSKCC-Score genannt wird, wurde im Jahr 2009 von Heng et al. für Patienten unter zielgerichteter Anti-VEGF-Therapie modifiziert. Dabei zeigte das Modell in der internen Validierung eine 73-prozentige Genauigkeit bezüglich der Mortalitätsprädiktion nach VEGF-Therapie. [106, 117] Die jeweiligen Kriterien sind in Tabelle 7 aufgelistet, Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Studie von Motzer et al. aus dem Jahr 2002.

Tabelle 7: Risikomodelle für Patienten mit mRCC: Motzer-Kriterien und modifizierte Kriterien nach Heng et al. [105, 106]

Kriterium	Grenzwert nach Motzer et al.	Grenzwert nach Heng et. al
Niedriger Karnofsky-Index	< 80%	< 80%
Hohe LDH	> 1,5-facher Normwert	-
Niedriges Serum-Hämoglobin	< unterer geschlechtsspezifischer Normwert	< unterer geschlechtsspezifischer Normwert
Hohes korrigiertes Calcium	> oberer Normwert	> oberer Normwert
Zeit von der initialen Diagnose bis zum Beginn der (INF-alpha-)Therapie	< 12 Monate	< 12 Monate

Neutrophile	-	> oberer Normwert
Thrombozyten	-	> oberer Normwert

Tabelle 8: Ergebnisse der Prognose-Studien für Patienten mit metastasiertem RCC unter Interferon-alpha-Therapie (Motzer et al., 2002) [105]

Risikogruppe	Mittleres Gesamtüberleben
Günstig	30 Monate
Intermediär	14 Monate
Ungünstig	5 Monate

Die neueren Erkenntnisse der molekularen Forschung stellen ebenfalls eine Basis für die Entwicklung neuer Risikoscores dar. Beispielsweise verglichen Büttner et al. bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen das Gen-Expressionsmuster der Tumorzellen mit dem der Zellen des endständigen Abschnitts des proximalen Tubulus (S3-Region). Dabei stellten sie fest, dass eine größere Ähnlichkeit zwischen der Genexpression des Tumors und der des endständigen proximalen Tubulus mit einem besseren tumorspezifischen Überleben einherging. Der daraus entwickelte S3-Score beschreibt den dargestellten Zusammenhang und kann möglicherweise helfen, Patienten mit Risiko für ein schlechteres Outcome zu identifizieren. [118]

1.2. Fragestellung dieser Arbeit

Für eine individuell angepasste Nachsorge von Patienten mit Nierenzellkarzinom ist es bedeutsam, das Rezidivrisiko abschätzen und Patienten mit einem potentiell schlechteren Outcome identifizieren zu können. Zudem ist die Identifikation von Risikopatienten, die für eine adjuvante Therapie in Frage kommen, für die Durchführung von Studien zu neuen adjuvanten Therapieansätzen wichtig. [119, 120] Dementsprechend ist es von hoher Relevanz, Faktoren, die eine bessere prognostische Einschätzung beim Nierenzellkarzinom ermöglichen, zu finden und im klinischen Alltag zu etablieren.

Die oben beschriebenen genetischen und biomolekularen Marker stellen dabei eine potentielle Erweiterung der klinischen und pathologischen Prognosefaktoren dar. Allerdings bringt deren klinische Anwendung noch einige

Schwierigkeiten mit sich. Automatisierte Hochdurchsatzverfahren könnten zwar die Analyse neuer prognostischer Gewebemarker und deren klinische Nutzung erleichtern, zeigen allerdings noch Schwächen wie zum Beispiel bei der Messung instabiler Proteine. [113] Außerdem ist bei der Einführung moderner Verfahren wie dem Next Generation Deep Sequencing in den klinischen Alltag mit hohen Kosten zu rechnen.

Es stellt sich deshalb die Frage, wie mit Hilfe von klinischen und pathologischen Parametern eine bestmögliche Prognoseeinschätzung erreicht werden kann. Diese Herangehensweise wird in klinischen Scores wie dem SSIGN-Score bereits angewendet.

In der TNM-Klassifikation von 2010 spielt unter anderem das Vorliegen einer Fettgewebsinvasion eine Rolle für das lokale Staging und somit die Prognoseeinschätzung. Es wird dabei jedoch nicht zwischen perirenal und perihilärer Fettgewebsinvasion unterschieden. [40] Allerdings unterscheiden sich die beiden Fettgewebskompartimente bereits im Hinblick auf anatomische Aspekte grundsätzlich. So ist zwar das perirenale Fettgewebe von Nierenparenchym durch die Nierenkapsel abgetrennt, der Sinusbereich und damit das perihiläre Fettgewebe jedoch nicht. [121] Darüber hinaus befinden sich perihilär weit mehr Venen und Lymphgefäße als perirenal, weshalb das Risiko einer Metastasierung bei Tumoren mit Beteiligung des perihilären Fettgewebes höher sein sollte als bei solchen mit Beteiligung des perirenal Fettgewebes. [122]

Auch hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz wurden Unterschiede bezüglich der beteiligten Fettgewebskompartimente diskutiert. [123-125] Andere Autoren setzten sich zusätzlich mit der Bedeutung einer kombinierten perirenal und perihilären Fettgewebsinvasion im Gegensatz zur Invasion in nur eines dieser Kompartimente auseinander. [119, 126] Weitere Arbeiten hinterfragten und untersuchten hingegen ganz grundsätzlich die Bedeutung der Fettgewebsinvasion für die TNM-Klassifikation. [98, 127] Die Ergebnisse aus den vorliegenden, überwiegend retrospektiven Studien sind kontrovers und weisen beispielsweise in Bezug auf die Größe des Patientenkollektivs zum Teil

Limitationen auf (vgl. Diskussion), was Anlass zur erneuten Betrachtung der prognostischen Bedeutung der Fettgewebsinvasion gibt.

Mit der vorliegenden Arbeit sollen nun die folgenden Aspekte umfasst werden:

- Reevaluation der prognostischen Bedeutung der Fettgewebsinvasion beim Nierenzellkarzinom an einem großen, einheitlich erfassten Patientenkollektiv auch über die verschiedenen NZK-Subentitäten hinweg: Welche Rolle spielt die Fettgewebsinvasion und hierbei die Unterscheidung in unterschiedliche Fettgewebskompartimente für die Prognose des Nierenzellkarzinoms?
- Bestehen Korrelationen der Fettgewebsinfiltration mit bekannten klinikopathologischen Prognosefaktoren und lassen sich daraus Konsequenzen für den klinischen Alltag ableiten? Unterscheiden sich die einzelnen Fettgewebskompartimente hinsichtlich ihrer Korrelation zu diesen Prognosefaktoren?

2. Material und Methoden

2.1. Vorgehen bei Patientenauswahl, Datenerhebung und pathologischer Beurteilung

Zur Erarbeitung der oben beschriebenen Fragestellung wurde eine Datenbank erstellt. Dabei entstammten die Informationen einer bereits vorbestehenden retrospektiv erstellten Datenbank der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen, welche anhand von aktuellen Patientenakten der urologischen Klinik des UKT erweitert wurde. Es flossen Arztbriefe, pathologische Befunde, Aufnahmebögen, Operationsberichte, Laborergebnisse, Anästhesie- und Pflegedokumentationen sowie radiologische Aufnahmen der im Rahmen der Diagnostik durchgeführten Bildgebung mit in die retrospektive Datenerhebung ein. Die Erstellung dieser Datenbank erfolgte nach Zustimmung durch das örtliche Ethikkomitee (078/2012/B02). Alle Daten wurden terminal anonymisiert und zentral gespeichert.

Das resultierende Kollektiv umfasste 754 verfügbare Patienten, die zwischen 1990 und 2013 zur Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine radikale

Nephrektomie oder eine Nierenteilresektion in Tübingen erhalten hatten. Patienten mit klarzelligem, papillärem oder chromophobem Typ beziehungsweise mit Mischformen mit Anteilen dieser histologischen Typen wurden in die Dokumentation aufgenommen, während Patienten mit Urothelkarzinom oder selteneren Subtypen des Nierenzellkarzinoms von der Studie ausgeschlossen wurden.

Die Erfassung der allgemeinen klinischen Patientenparameter beinhaltete die Dokumentation von Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Größe, Gewicht, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Todeszeitpunkt oder Zeitpunkt des letzten Follow-ups und Todesursache (Nierenzellkarzinom-abhängig oder – unabhängig).

Anhand der präoperativ durchgeführten Laboranalysen wurden der Hämoglobin-Wert, der LDH-Wert und der CRP-Wert erfasst. Dabei wurden Auffälligkeiten gemäß Tabelle 9 dokumentiert.

Tabelle 9: Laborparameter und verwendete Grenzwerte

Laborpathologie	Verwendete Grenzwerte
Erniedrigtes Hämoglobin im EDTA-Blut	w: < 12 g/dl m: < 14 g/dl
Erhöhte Serum-LDH	> 247 U/l
Erhöhtes CRP im Serum/Plasma	> 0,5 mg/dl

Außerdem wurden die folgenden tumorspezifischen Parameter erhoben:

- Fettgewebsinvasion (perirenal, perihilär oder kombiniert perirenal-perihilär)
- Histologischer Subtyp
- Tumorgröße [cm]
- TNM-Klassifikation nach UICC (Stand 2010)
- Grading G (nach Fuhrman)
- Invasion der Lymphgefäße (L), Invasion der Venen (V)
- Vorliegen von Nekrose und/oder sarkomatoiden Anteilen
- Invasion der Kapsel, Invasion der Nebenniere

- R-Status nach AJCC

Bezüglich der Fettgewebsinvasion wurden verschiedene kategoriale Variablen definiert: Zum einen erfolgte eine Unterscheidung in Patienten mit Fettgewebsinvasion und solche ohne Fettgewebsinvasion. Zum anderen wurden die verschiedenen Fettgewebskompartimente betrachtet. Dabei bezeichnete der Begriff des perirenal Fettgewebes jenes Fettgewebe, das die Niere peripher im Bereich der Nierenkapsel umgab. Als perihilär wurden jene Fettgewebsanteile bezeichnet, die sich im Bereich des renalen Sinus und im Hilusbereich befanden. Eine gleichzeitige Invasion des Tumors sowohl in das perirenale als auch in das perihiläre Fettgewebe wurde perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion genannt. Tumore, die von einer Pseudokapsel umgeben waren, welche das Fettgewebe berührte, wurden nicht als fettgewebsinvasiv angesehen.

Für die seltenen Fälle, in denen aus den Formulierungen der pathologischen Befunde nicht eindeutig zu differenzieren war, welche Art der Fettgewebsinvasion beim untersuchten Tumor vorlag, wurden zusätzlich die vorhandenen radiologischen Bilder und die genaue Beschreibung der Lokalisation des Karzinoms zu Rate gezogen. In 3 Fällen blieb die Zuordnung unklar.

Die Tumorgöße wurde anhand des maximalen Durchmessers, der in den pathologischen Befunden dokumentiert war, festgehalten.

Patienten, bei denen zum Operationszeitpunkt weder klinisch noch pathologisch Hinweise für eine Lymphknotenbeteiligung vorlagen, wurden als N0 klassifiziert, solche ohne klinischen oder pathologischen Hinweis auf Fernmetastasen als M0. Von einer Fettgewebs-, Kapsel- oder Nebenniereninvasion wurde ausgegangen, wenn eine solche im pathologischen Befund beschrieben war. Nekrotische oder sarkomatoide Anteile wurden angenommen, wenn deren Vorliegen aus dem pathologischen Bericht ersichtlich war. Unklare Fälle, die nicht abschließend validiert werden konnten, wurden als fehlend gekennzeichnet.

Der Begriff der Nebenniereninfiltration umfasste lediglich eine kontinuierliche Infiltration der ipsilateralen Nebenniere, wobei ein klar abgegrenzter Befall der ipsilateralen Nebenniere im Sinne einer nicht-kontinuierlichen Metastasierung als M1-Stadium gewertet wurde, wenn eine solche Einschätzung aus dem pathologischen Befund hervorging.

Aus den vorliegenden Daten wurden darüber hinaus folgende Parameter berechnet:

- BMI als: $\frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$, wobei ein BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ gemäß WHO als übergewichtig und ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ gemäß WHO als Adipositas definiert wurde. [128]
- Tumorstadien nach UICC
- SSIGN-Score (Punkteanzahl und Kategorien)
- Dauer bis zum Versterben beziehungsweise letzten Follow-up („Gesamtüberleben“)

2.2. Statistische Analysen

Zur Durchführung der statistischen Analysen wurde mit Windows Microsoft Excel (Office 12) und IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22 (Released 2013, Armonk, NY: IBM Corp) gearbeitet.

Es erfolgte eine deskriptive Analyse der erfassten Parameter. Für diskrete Merkmale wurden hierfür absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Dabei wurden in der Regel die Gesamtanzahl einer gewissen Merkmalsausprägung sowie deren Anteil am Gesamtkollektiv angegeben. Zur Darstellung stetiger normalverteilter Merkmale erfolgte die Angabe des Mittelwerts sowie der Standardabweichung. Für stetige nicht-normalverteilte Merkmale wurde analog der Median errechnet, sowie mit Hilfe von Minimal- und Maximalwerten die Spannweite der aufgetretenen Werte verdeutlicht. Um zwischen normalverteilten und nicht-normalverteilten Merkmalen zu unterscheiden, wurde deren Verteilung graphisch in Form von Histogrammen und Box-Plots dargestellt. Ergab sich dabei das Bild einer typischen Normalverteilung und

waren die errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen mit denen einer Normalverteilung vereinbar (Kolmogorov-Smirnov-Test), so wurde eine Normalverteilung angenommen.

Das Kollektiv wurde zudem im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern und der Fettgewebsinvasion sowie deren Kompartimenten betrachtet. Dabei wurden ordinal oder metrisch skalierte Parameter für einige Analysen durch Gruppenbildung in kategorielle umgewandelt:

- Alter der Patienten (Cut-off: 70 Jahre)
- Tumordurchmesser (Cut-off: Median)
- Grading (niedergradig = G1/2 und höhergradig = G3/4)
- Punkte im SSIGN-Score (Kategorie 1-5 und Kategorie 6-10)

Für die Korrelationsanalysen wurden Kreuztabellen erstellt, im Fall von stetig verteilten Parametern wurde der Zusammenhang zur Fettgewebsinvasion mit Hilfe von Box Plots betrachtet.

Um die berechneten Werte und Tendenzen des Kollektivs bezüglich ihrer Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit zu beurteilen, wurde deren Signifikanz mit Hilfe verschiedener statistischer Tests bestimmt. Stellte sich dabei nur die Frage, ob die einzelnen Merkmalsausprägungen in den verschiedenen Untergruppen signifikant unterschiedlich waren, so war der Pearson-Chi²-Test die erste Wahl. Für 2x2-Kreuztabellen und bei Vorkommen einer erwarteten Häufigkeit von <5 innerhalb der Tabelle wurde alternativ der Fisher-Test angewendet.

Im Fall von ordinal oder metrisch skalierten Variablen wurde die Signifikanz der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Art der betrachteten Stichprobe mit verschiedenen Tests validiert. Für zwei unabhängige, nicht-normalverteilte Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Wurde das Kollektiv in mehr als zwei unabhängige Gruppen unterteilt, so wurden stattdessen die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Fehlende Werte wurden für die Zusammenhangsanalysen ausgeblendet.

Weiterhin wurde das Gesamt- und tumorabhängige Überleben betrachtet. Dabei wurde neben dem prognostischen Einfluss der Fettgewebsinvasion der Einfluss einiger weiterer Parameter untersucht, für die eine prognostische Bedeutung in der Literatur beschrieben ist. Hierfür wurden Kaplan-Meier-Analysen mit Log-Rank-Tests durchgeführt.

Um das Überleben des vorliegenden Kollektivs zu beschreiben, erfolgte zum einen ein Vergleich der medianen Überlebenszeiten von Patienten mit verschiedenen Merkmalsausprägungen. Wiesen dabei weniger als 50% der Patienten ein Ereignis auf, sodass die die 50%-Überlebensgrenze nicht erreicht wurde, so wurde statt der medianen Überlebenszeit das längste dokumentierte Überleben festgehalten und als „ongoing“ gekennzeichnet. Veranschaulicht wurden die Ergebnisse mit Hilfe von Kaplan-Meier-Grafiken. Zum anderen wurden die parameterabhängigen 2- und 5-Jahresüberlebensraten bestimmt.

Darüber hinaus wurden univariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt und es erfolgte eine Zusammenführung verschiedener Parameter in einer gemeinsamen Überlebensanalyse. Hierfür fand die multivariate Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse Verwendung.

Es wurden sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das tumorabhängige Überleben verschiedene Cox-Regressions-Modelle erstellt. Dies diente dem Zweck, herauszuarbeiten, welche Parameter nicht nur in der isolierten univariaten Betrachtung einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten, sondern diesen auch nach Adjustierung an konkurrierende Risiken behielten.

Da im T1- und T2-Stadium per definitionem keine Fettgewebsinvasion vorliegt und um außerdem eine bessere Vergleichbarkeit mit bereits bestehenden Arbeiten zum Nierenzellkarzinom zu erreichen, wurden die univariaten und die multivariaten Analysen zusätzlich für das Subkollektiv der Patienten mit Tumoren im Stadium T3a durchgeführt. Anschließend wurden ausschließlich Patienten mit T3a-Tumoren ohne Fernmetastasierung betrachtet (M0).

Alle statistischen Tests wurden für ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Das Kollektiv

3.1.1. Patientengut

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 754 Patienten, von denen 509 (67,5%) männlich und 245 (32,5%) weiblich waren. Der jüngste Patient hatte zum Zeitpunkt der Operation ein Alter von 17 Jahren, der älteste Patient ein Alter von 90 Jahren (Median 64 Jahre). Männer waren im Median etwas jünger (63 Jahre) als Frauen (67 Jahre).

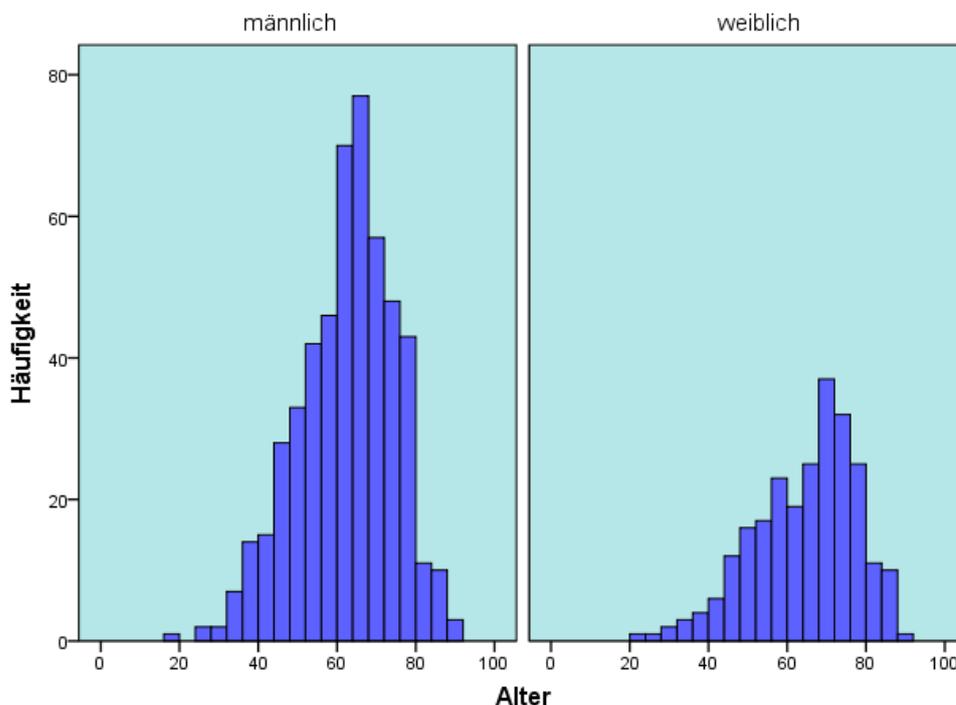


Abbildung 1: Patientenhäufigkeiten nach Geschlecht und Alter im Gesamtkollektiv

Ein klinisches Follow-up war für 639 Patienten (84,7%) zu erheben. Insgesamt waren 164 Patienten (21,8%) zum Zeitpunkt des Follow-ups verstorben, wobei die Patienten in 85 Fällen (11,3%) tumorassoziiert verstarben.

Bei 390 Patienten (51,7%) war ausschließlich die rechte Niere betroffen, 338 (44,8%) der Patienten hatten ein NZK der linken Niere und in 8 Fällen (1,1%) lag ein bilaterales Nierenzellkarzinom vor. Bei 18 (2,4%) Patienten konnte

anhand der vorliegenden Dokumente nicht festgestellt, welche Seite betroffen war.

Eine ausführliche Darstellung der Daten des Patientenguts findet sich in Tabelle 10.

3.1.2. Klinische Charakteristika

Der mediane BMI der Patienten betrug 26,6 kg/m², bei einer Streubreite von 14,7 bis 48,5 kg/m². Bei 58 (7,6%) Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben zu Gewicht und/oder Größe keine BMI-Berechnung erfolgen. In 60,1% der Fälle (453 Patienten) waren die Patienten zum Zeitpunkt der OP mit einem BMI von ≥ 25 kg/m² gemäß WHO übergewichtig, bei 22,8% der Fälle (172 Patienten) lag eine Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) vor.

Bezüglich des Nikotinkonsums gaben 501 (66,6%) Patienten des Kollektivs an, noch nie geraucht zu haben, 200 (26,5 %) waren zum Zeitpunkt der OP Raucher oder ehemalige Raucher und bei 51 (6,9%) wurden keine Angaben zum Nikotinkonsum gemacht. Einen Alkoholkonsum hatten 396 Patienten (52,6%) verneint, 302 (40,1%) bejaht und 56 (7,4%) hatten keine Angaben gemacht.

Die präoperativ durchgeführte Blutlaboruntersuchung zeigte bei 31,0% der Patienten einen erniedrigten Hämoglobin-Wert, 7,4% der betrachteten Patienten wiesen in dieser Untersuchung einen erhöhten LDH-Wert auf, 44,2% einen erhöhten CRP-Wert (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Patientengut und klinische Charakteristika

Klinische Charakteristika	n (% aller Patienten)
Anzahl	754 (100)
- weiblich	245 (32,5)
- männlich	509 (67,5)
Alter [Jahre]	<i>Med; Min; Max</i>
- Alle Patienten	64; 17; 90
- weiblich	67; 21; 88
- männlich	63; 17; 90
Status zum Zeitpunkt des Follow-ups	
- Verstorben	164 (21,8)
- Tumorabhängig verstorben	85 (11,3)
- Lebend	583 (77,3)
- Ohne Follow-up	7 (0,9)

Betroffene Niere	
- rechts	390 (51,7)
- links	338 (44,8)
- bilateral	8 (1,1)
- (fehlend)	18 (2,4)
BMI [kg/m ²]	<i>Med; Min; Max: 26,6; 14,7; 33,8</i>
- Übergewicht (BMI ≥ 25kg/m ²)	453 (60,1)
- Adipositas (BMI ≥ 30kg/m ²)	172 (22,8)
- (fehlend)	58 (7,6)
Nikotinkonsum	
- jemals	200 (26,5)
- niemals	502 (66,6)
- Keine Angaben	52 (6,9)
Alkoholkonsum	
- jemals	302 (40,1)
- niemals	396 (52,5)
- Keine Angaben	56 (7,4)
Hb präoperativ	
- normwertig	482 (63,9)
- erniedrigt	234 (31,0)
- (fehlend)	38 (5,0)
CRP präoperativ	
- normwertig	381 (50,5)
- erhöht	333 (44,2)
- (fehlend)	40 (5,3)
LDH präoperativ	
- normwertig	698 (92,6)
- erhöht	56 (7,4)

3.1.3. Tumorspezifische Charakteristika

Tabelle 11 zeigt einen Überblick über die tumorspezifischen Parameter.

3.1.3.1. Fettgewebsinvasion

Eine Fettgewebsinvasion zeigten bei Operation 177 Tumore (23,5%). Dabei handelte es sich in ca. 37,2% der Fälle um eine perirenale, in ca. 38,4% der Fälle um eine perihiläre und in etwa 24,3% der Fälle um eine kombinierte perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion (vgl. Abbildung 2).

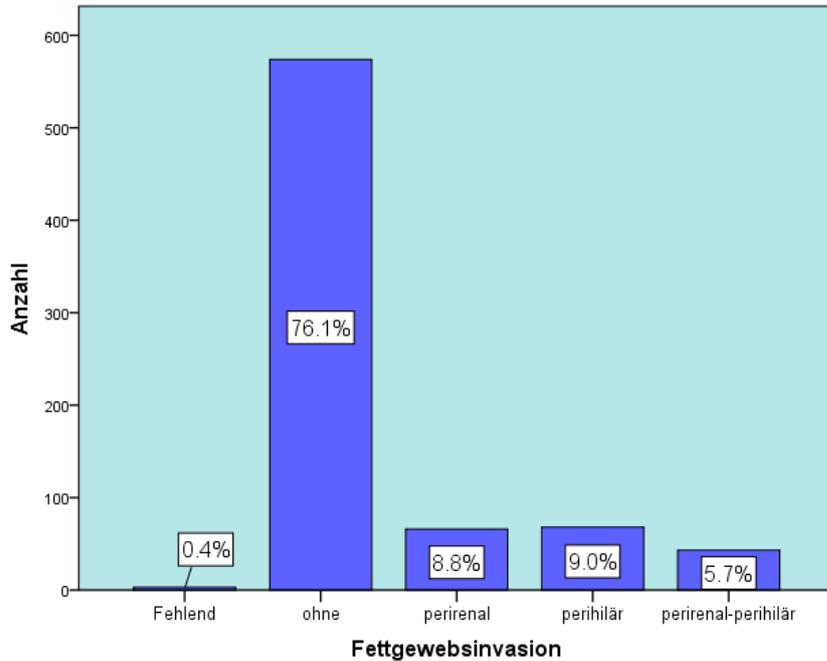


Abbildung 2: Häufigkeiten der Fettgewebsinvasion im Gesamtkollektiv

3.1.3.2. Andere tumorspezifische Charakteristika

Mit 629 Fällen (83,4%) machten klarzellige NZK den größten Anteil der Tumore aus. In 11,1% der Fälle handelte es sich um papilläre Nierenzellkarzinome, chromophobe NZK stellten im untersuchten Kollektiv mit etwa 5% den kleinsten Anteil dar. Zusätzlich lagen bei 3 Patienten (0,4%) Mischtypen vor, wobei es sich hierbei zweimal um einen gemischt klarzellig-papillären Typ und einmal um einen gemischt klarzellig-sarkomatoiden Typ handelte. Dies ist in Abbildung 3 dargestellt.

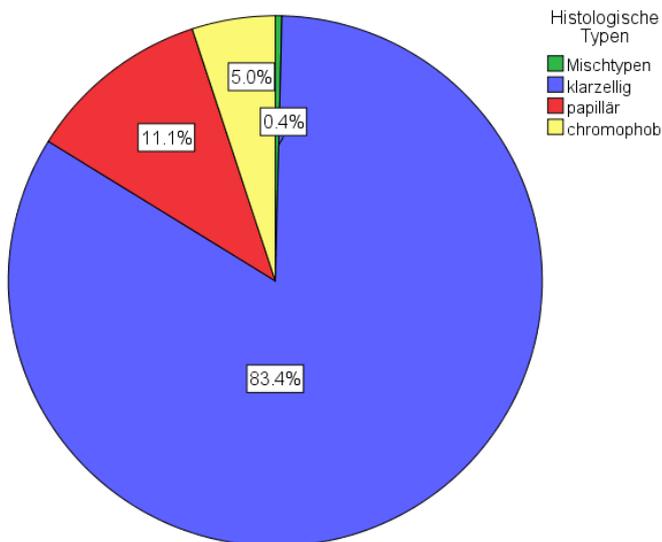


Abbildung 3: Verteilung der histologischen Typen im Kollektiv

Eine Erhebung des maximalen Tumordurchmessers aus den pathologischen Befunden war bei 746 Tumoren möglich, wobei dieser eine Spannweite von 0,3 bis 21,0 cm aufwies (Median 4,3 cm).

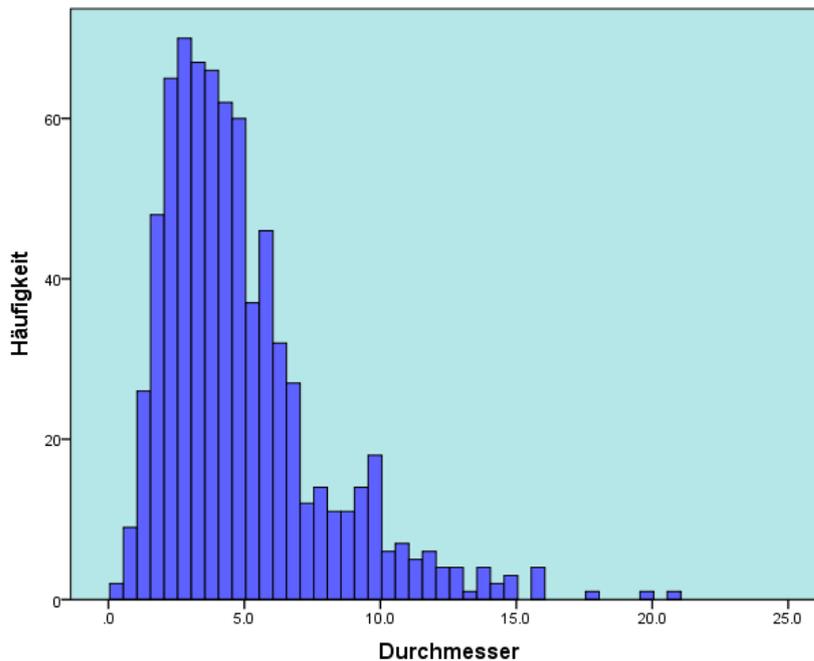


Abbildung 4: Tumordurchmesser im Gesamtkollektiv

Ein großer Anteil der Operationen erfolgte in einem frühen Tumorstadium. So handelte es sich bei 499 der Tumore (66,2%) um solche im T1-Stadium. Jedoch lag bei immerhin 226 Patienten (30,0%) ein Stadium T3 oder T4 vor. Im Detail befanden sich bei Operation 323 Patienten (42,8%) im T1a-Stadium, 176 Patienten (23,3%) im T1b-Stadium, 15 Patienten (2,0%), im T2a-Stadium und 14 (1,9%) im T2b-Stadium. Von den 221 Patienten (29,3%), die im sich zum Zeitpunkt der Operation im T3-Stadium befanden, waren 171 (22,7% aller Patienten) im T3a-Stadium, 43 (5,7% aller Patienten) im T3b-Stadium und 7 (0,9% aller Patienten) im T3c-Stadium. 5 Patienten (0,7%) hatten einen T4-Tumor.

Bei 4,6% der Patienten war schon bei Operation ein gleichzeitiger Lymphknotenbefall vorhanden, 10,2% hatten zu diesem Zeitpunkt Fernmetastasen. Bei 14 Patienten (1,9%) lagen dabei sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen vor.

Zum Operationszeitpunkt befanden sich entsprechend der UICC-Stadieneinteilung 481 Tumore (63,8%) im Stadium I, 27 Tumore (3,6%) im

Stadium 2, 160 Tumore (21,2%) im Stadium 3 und 86 Tumore (11,4%) im Stadium IV (vgl. Abbildung 5).

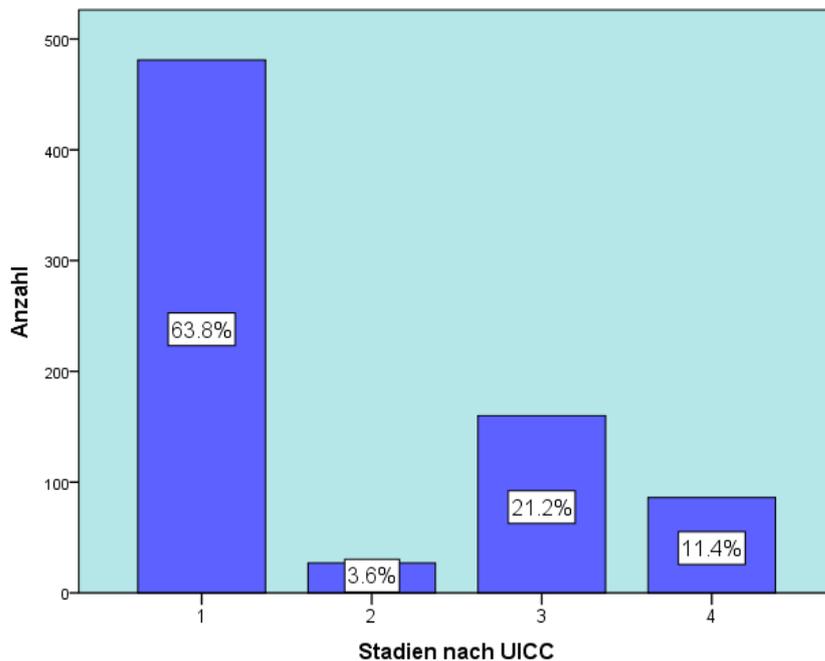


Abbildung 5: Verteilung auf UICC-Stadien im Gesamtkollektiv

Bezüglich des Grading konnte folgende Verteilung ermittelt werden: Als G2 waren 477 Tumore (63,3%) eingestuft worden, 170 (22,5%) als G1, 102 (13,4%) als G3 und ein Karzinom (0,1%) als G4.

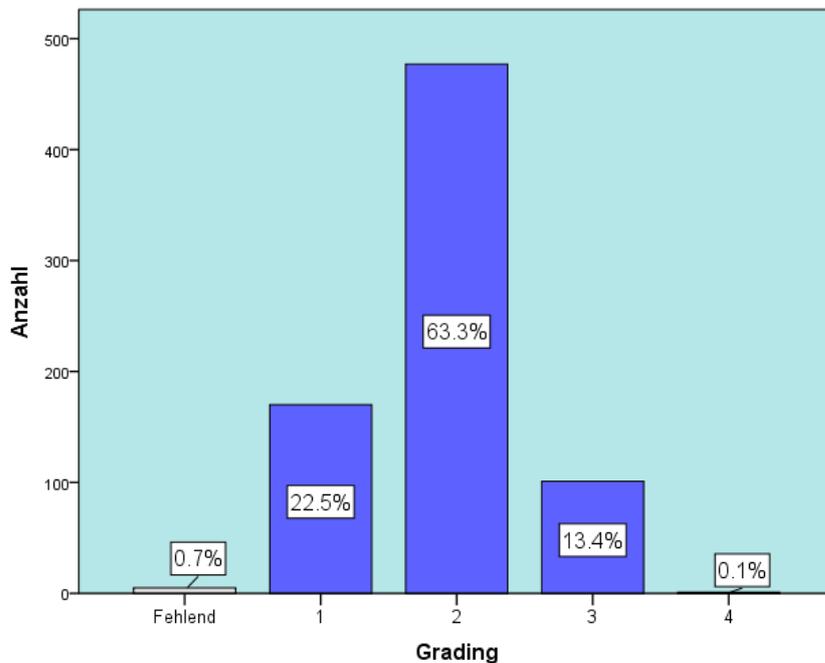


Abbildung 6: Verteilung des Grading im Kollektiv

Bei 578 Patienten (76,7%) lag ein V0-Stadium vor, bei 145 (19,2%) ein V1- und bei 12 Patienten (1,6%) ein V2-Stadium. Von den insgesamt 754 Patienten zeigten 32 (4,2%) eine Lymphgefäßinvasion.

Eine Nekrose wurde in 201 Fällen (26,7%) beschrieben, sarkomatoide Anteile wurden bei 36 Patienten (4,8%) nachgewiesen. In 25,1% (189 Fälle) infiltrierte der Tumor die Nierenkapsel und in 1,5% (11 Fälle) die ipsilaterale Nebenniere. Eine R0-Resektion gelang bei 684 Patienten (90,7%) der Patienten (vgl. Tabelle 11).

3.1.3.3. SSIGN-Score

Bezüglich des SSIGN-Scores befanden sich 395 Patienten (52,4%) in der oben beschriebenen besten Prognosegruppe mit 0 oder 1 Punkten und 30 Patienten (4,0%) mit einer Punktzahl von 10 Punkten oder mehr in der Gruppe für die schlechteste Prognose (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Tumorcharakteristika/SSIGN-Score

<u>Tumorcharakteristikum</u>	<u>n (% aller Tumore)</u>	<u>Tumorcharakteristikum</u>	<u>n (% aller Tumore)</u>
Fettgewebsinvasion		Histologischer Typ	
- keine	574 (76,1)	- Klarzellig	629 (83,4)
- vorhanden	177 (23,5)	- Papillär	84 (11,1)
■ perirenal	66 (8,8)	- Chromophob	38 (5,0)
■ perihilär	68 (9,0)	- Mischtyp	3 (0,4)
■ perirenal-perihilär	43 (5,7)	Größe [cm]	
- (fehlend)	3 (0,4)	<i>Med; Min; Max</i>	4,3; 0,3; 21
T-Stadium		V-Stadium	
- T1a	323 (42,8)	- V0	578 (76,7)
- T1b	176 (23,3)	- V1	145 (19,2)
- T2a	15 (2,0)	- V2	12 (1,6)
- T2b	14 (1,9)	- (fehlend)	19 (2,5)
- T3a	171 (22,7)	L-Stadium	
- T3b	43 (5,7)	- L0	702 (93,1)
- T3c	7 (0,9)	- L1	32 (4,2)
- T4	5 (0,7)	- (fehlend)	20 (2,7)
N-Stadium		Nekrose	
- N0	719 (95,4)	- Vorhanden	201 (26,7)
- N1	29 (3,8)	- Nicht vorhanden	550 (72,9)
- N2	6 (0,8)	- (fehlend)	3 (0,4)
- N1/N2	35 (4,6)	Sarkomatoid	
M-Stadium		- Vorhanden	36 (4,8)
- M0	677 (89,8)	- Nicht vorhanden	715 (94,8)
- M1	77 (10,2)	- (fehlend)	3 (0,4)

Stadien nach UICC - I - II - III - IV	481 (63,8) 27 (3,6) 160 (21,2) 86 (11,4)	Grading - G1 - G2 - G3 - G4 - (fehlend)	170 (22,5) 477 (63,3) 101 (13,4) 1 (0,1) 5 (0,7)
Kapselinfiltration - Vorhanden - Nicht vorhanden - (fehlend)	189 (25,1) 555 (73,6) 10 (1,3)	SSIGN-Score - 0 – 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - ≥ 10 - (fehlend)	395 (52,4) 89 (11,8) 72 (9,5) 26 (3,4) 54 (7,2) 17 (2,3) 33 (4,4) 2 (0,3) 25 (3,3) 30 (4,0) 11 (1,5)
Nebenniereninfiltration - Vorhanden - Nicht vorhanden - (fehlend)	11 (1,5) 735 (97,5) 8 (1,1)		
R-Status - R0 - R1 - R2 - (fehlend)	684 (90,7) 47 (6,2) 1 (0,1) 22 (2,9)		

3.2. Korrelationsanalysen zur differentiellen Fettgewebsinvasion

3.2.1. Korrelation zwischen Fettgewebsinvasion und klinischen Charakteristika

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich in Bezug auf die Altersverteilung und auch im Vergleich der Patienten unter und ab 70 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Fettgewebsinvasion.

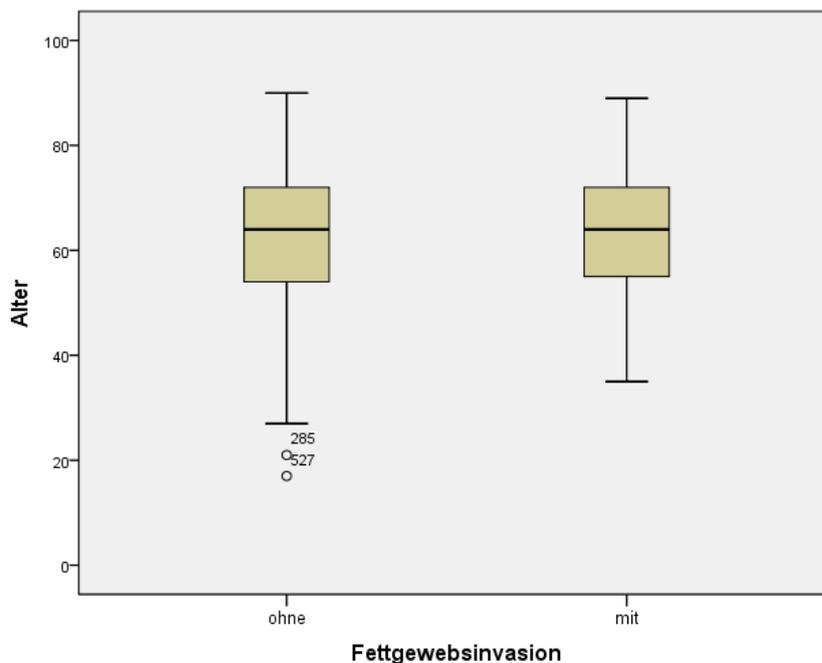


Abbildung 7: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und Patientenalter

Darüber hinaus zeigte die Fettgewebsinvasion im vorliegenden Kollektiv keinen signifikanten Zusammenhang zu Adipositas oder Noxenkonsum. Von den Patienten mit Fettgewebsinvasion waren 24,4% adipös, von den Patienten ohne Fettgewebsinvasion 24,9%. Insgesamt 28,4% der Patienten mit Fettgewebsinvasion hatten eine Nikotinanamnese, von den Patienten ohne Fettgewebsinvasion waren es 28,2%. Für den Alkoholkonsum ergaben sich ebenfalls etwa gleichmäßige Verteilungen (vgl. Tabelle 12).

Es zeigte sich hingegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und präoperativ erhöhtem CRP-Wert. Patienten, die einen Tumor mit Fettgewebsinvasion aufwiesen, hatten präoperativ signifikant häufiger ein erhöhtes CRP als solche mit Tumoren ohne Fettgewebsinvasion. ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher). Während bei fehlender Fettgewebsinvasion das CRP nur in 38,3% der Fälle erhöht war, war dies bei 75,8% der Patienten mit Beteiligung des Fettgewebes der Fall. Dies ist in Abbildung 8 bildlich dargestellt. Besonders häufig war hier der präoperative CRP-Wert bei Patienten mit kombinierter Fettgewebsinvasion erhöht (89,2% der Fälle, vgl. Tabelle 13), dabei zeigte sich Signifikanz im Vergleich zur rein perihilären Fettgewebsinvasion ($p = 0,017$; Exakter Test nach Fisher).

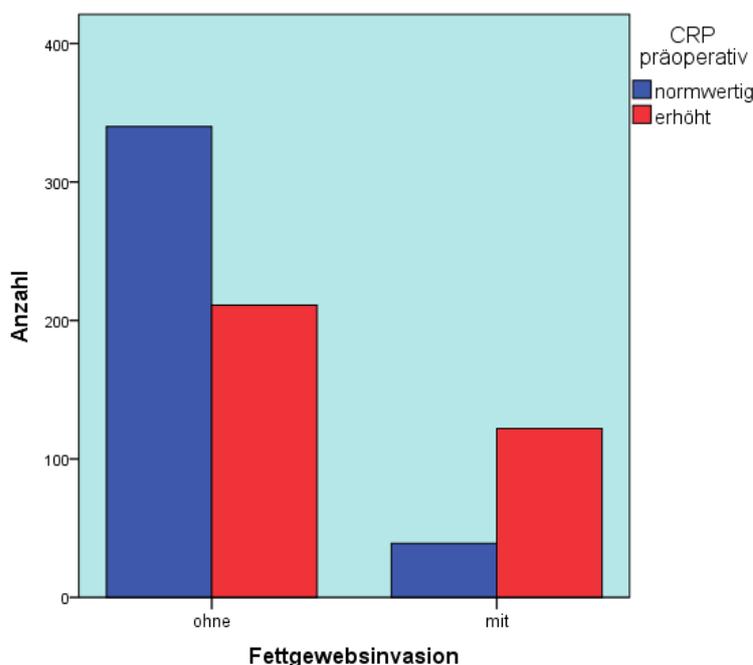


Abbildung 8: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und präoperativer CRP-Wert, $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher)

Auch der Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und präoperativ erhöhtem LDH-Wert sowie präoperativ erniedrigtem Hb-Wert stellte sich als signifikant heraus ($p = 0,014$ und $p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher).

Die Daten der differentiellen Fettgewebsbetrachtung sind in Tabelle 13 aufgelistet.

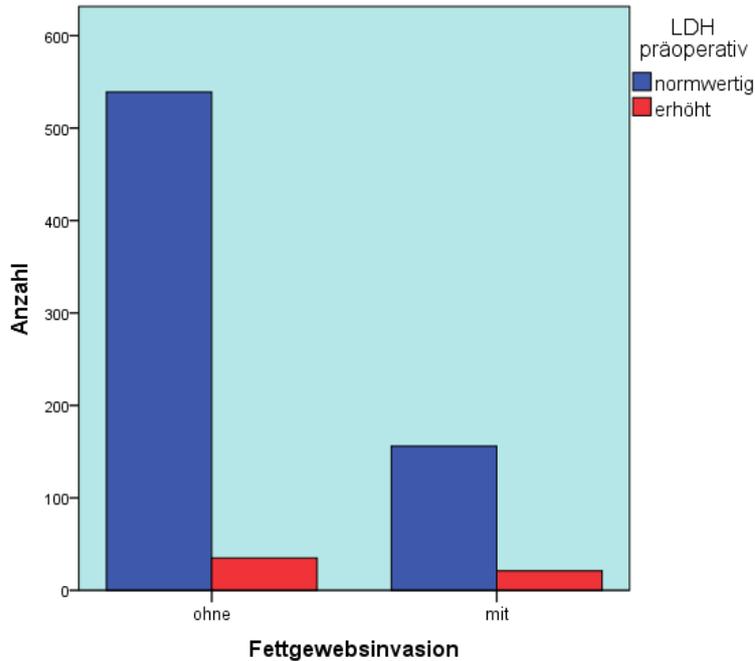


Abbildung 9: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und präoperativer LDH-Wert, $p = 0,014$ (Exakter Test nach Fisher)

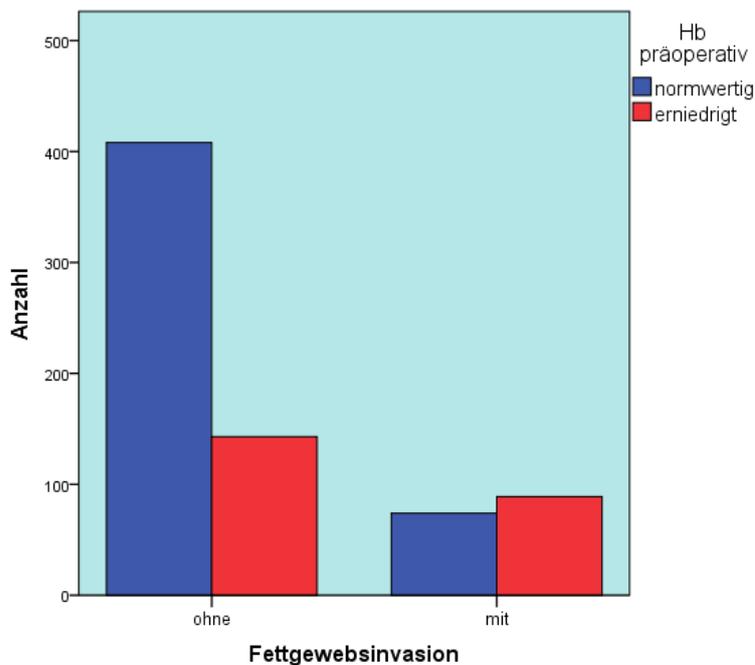


Abbildung 10: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und präoperativer Hb-Wert, $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher)

Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (allgemein) und Patientencharakteristika (p-Werte: Exakter Test nach Fisher)

Parameter	Ohne Fettgewebsinvasion n (%)	Mit Fettgewebsinvasion n (%)	p-Wert
Alter zum OP-Zeitpunkt [Jahre]			0,271
- < 70	395 (68,6)	114 (64,4)	
- ≥ 70	179 (31,2)	118 (35,6)	
Adipositas (BMI ≥ 30kg/m ²)			0,917
- Ja	133 (24,9)	39 (24,4)	
- Nein	401 (75,1)	121 (75,6)	
Nikotinkonsum			1,000
- jemals	154 (28,2)	46 (28,4)	
- niemals	383 (71,3)	116 (71,6)	
Alkoholkonsum			0,363
- jemals	227 (42,4)	75 (46,9)	
- niemals	308 (57,6)	85 (53,1)	
CRP präoperativ			< 0,001
- normwertig	340 (61,7)	39 (24,2)	
- erhöht	211 (38,3)	122 (75,8)	
LDH präoperativ			0,014
- normwertig	539 (93,9)	156 (88,1)	
- erhöht	35 (6,1)	21 (11,9)	
Hb präoperativ			< 0,001
- normwertig	408 (74,0)	74 (45,4)	
- erniedrigt	143 (26,0)	89 (54,6)	

Tabelle 13: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Laborparametern

Alle p-Werte für den Gesamtvergleich (Chi² = Pearson-Chi²-Test, Fisher = Exakter Test nach Fisher); Signifikanz im paarweisen Vergleich: ¹perirenal gegen perihilär ²perirenal gegen perirenal-perihilär ³perihilär gegen perirenal-perihilär

Parameter n (%)	Ohne Fettgewebsinvasion	Perirenale Fettgewebsinvasion	Perihiläre Fettgewebsinvasion	Perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion	p-Wert
CRP präoperativ					< 0,001
- normwertig	340 (61,7)	15 (24,2)	20 (32,3)	4 (10,8)	(Chi ²)
- erhöht	211 (38,3)	47 (75,8)	42 (67,7)	33 (89,2)	³)
LDH präoperativ					0,042
- normwertig	539 (93,9)	60 (90,9)	59 (86,8)	37 (86,0)	(Fisher)
- erhöht	35 (6,1)	6 (9,1)	9 (13,2)	6 (14,0)	
Hb präoperativ					< 0,001
- normwertig	408 (74,0)	31 (49,2)	32 (51,6)	11 (28,9)	(Chi ²)
- erniedrigt	143 (26,0)	32 (50,8)	30 (48,4)	27 (71,1)	³)

3.2.2. Korrelation zwischen Fettgewebsinvasion und Tumorcharakteristika

Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und histologischem Subtyp. So infiltrierten klarzellige Nierenzellkarzinome signifikant häufiger ins Fettgewebe als papilläre ($p < 0,001$) oder chromophobe. ($p = 0,011$). Im Detail infiltrierten 9,5% der papillären und 7,9% der chromophoben Nierenzellkarzinome das Fettgewebe, während von den klarzelligen Nierenzellkarzinomen 26,4% mit einer Fettgewebsinvasion einhergingen. Dies ist in Abbildung 11 und Tabelle 14 dargestellt.

In Tabelle 15 ist der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Kategorien der Fettgewebsinvasion und dem Vorliegen einer klarzelligen Histologie im Detail beschrieben.

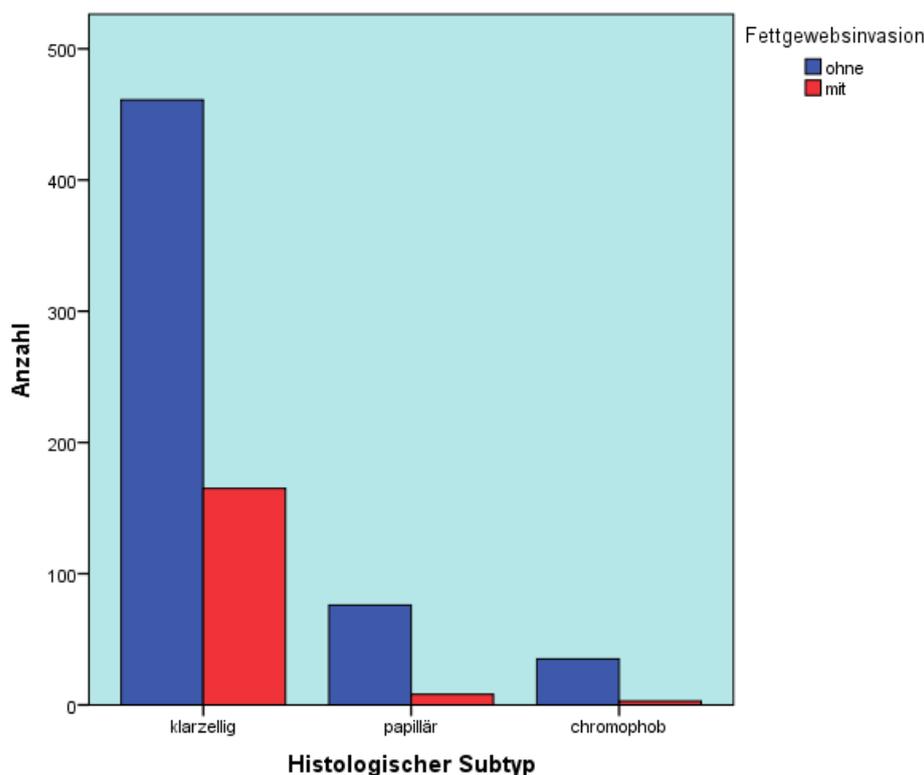


Abbildung 11: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und Histologie; Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Chi²-Test); klarzellig gegen papillär: $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher); klarzellig gegen chromophob: $p = 0,011$ (Exakter Test nach Fisher)

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser und Fettgewebsinvasion, welcher in Abbildung 12 veranschaulicht ist. ($p < 0,001$) Jene Tumore, die das Fettgewebe infiltrierte, wiesen signifikant größere Tumordurchmesser auf, als jene ohne Fettgewebsinvasion.

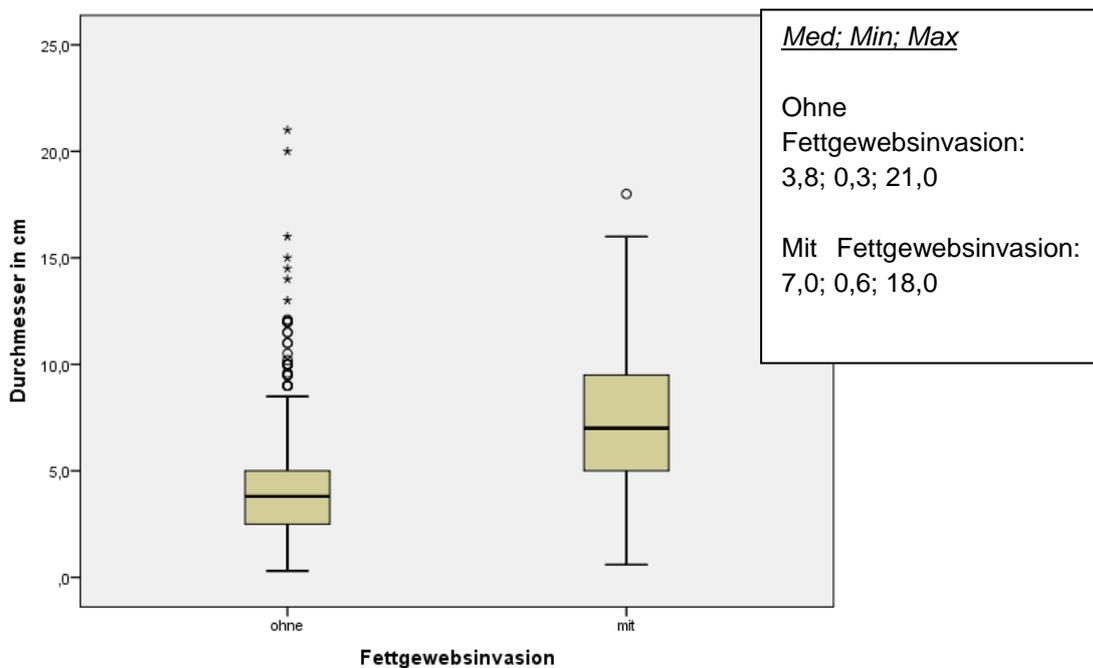


Abbildung 12: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und Tumordurchmesser, $p < 0,001$ (Mann-Whitney-U-Test)

Auch in der differentiellen Analyse der Fettgewebskompartimente zeigten sich unterschiedliche Tendenzen bezüglich des Tumordurchmessers, wie sie in Abbildung 13 dargestellt sind. Den größten medianen Tumordurchmesser wiesen dabei die Tumore mit kombinierter Infiltration des perirenenalen und perihilären Fettgewebes auf (9,0 cm). Tumore, die ausschließlich das perirenale Fettgewebe infiltrierte, hatten einen medianen maximalen Durchmesser von 6,7 cm, jene mit rein perihilärer Infiltration des Fettgewebes von 6,0 cm. Hierbei zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen Tumoren mit isolierter perirenenaler oder perihilärer Fettgewebsinvasion und solchen mit perirenenal-perihilärer Fettgewebsinvasion ($p = 0,006$ und $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test).

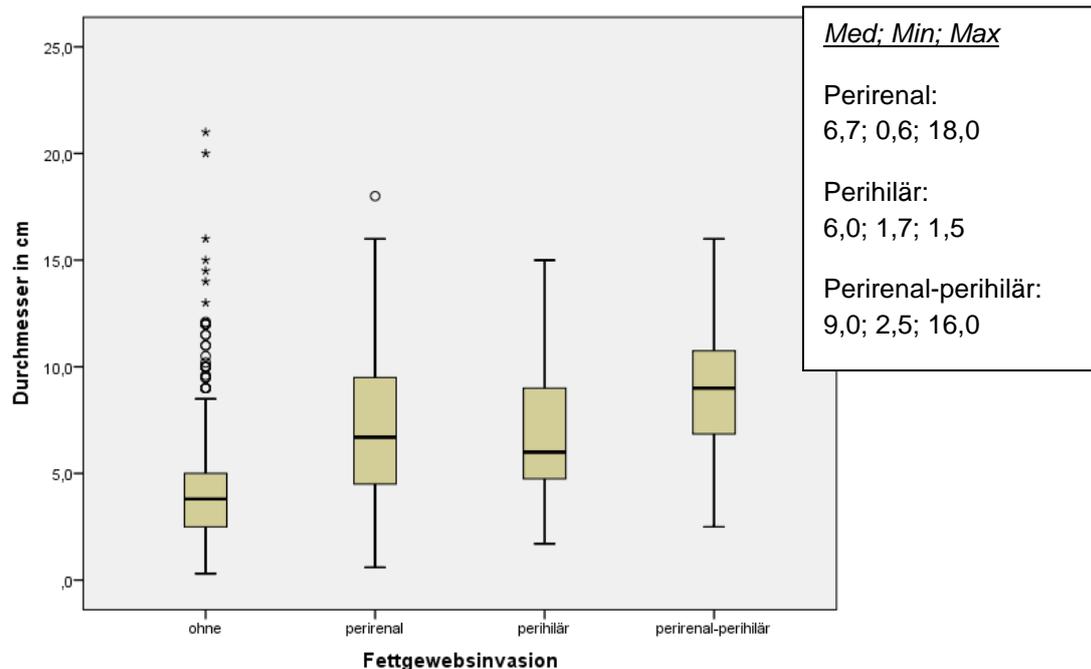


Abbildung 13: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Tumordurchmesser, Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Kruskal-Wallis-Test); perirenal gegen perihilär: $p = 0,504$ (Mann-Whitney-U-Test); perirenal gegen perirenal-perihilär: $p = 0,006$ (Mann-Whitney-U-Test); perihilär gegen perirenal-perihilär: $p < 0,001$ (Mann-Whitney-U-Test)

Bei der kategorialen Analyse des Tumordurchmessers anhand der Orientierung am medianen Tumordurchmesser ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang. So waren von den Tumoren mit Fettgewebsinvasion 85,3% mindestens so groß wie der mediane Tumordurchmesser, von den Tumoren ohne Fettgewebsinvasion nur 40,9% ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher). Die ermittelten Werte für die einzelnen Fettgewebskategorien sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Beschreibt man die Häufigkeit einer Fettgewebsinvasion hingegen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser, so infiltrierten von den Tumoren mit kleinerem Tumordurchmesser 7,1% das Fettgewebe, während größere Tumore in 39,1% der Fälle eine Fettgewebsinvasion aufwiesen ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher).

Es stellte sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und N- sowie M-Stadium dar. Im Kollektiv lag bei nur 1,0% der Patienten ohne Fettgewebsinvasion zum Operationszeitpunkt gleichzeitig ein Lymphknotenbefall vor, während ein solcher bei 16,4% der Patienten mit

Fettgewebsinvasion diagnostiziert wurde. ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher)
 Eine Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Operation (M1) lag bei 4,5% der Patienten ohne Fettgewebsbeteiligung vor, bei Patienten mit Tumoren mit Fettgewebsinvasion zeigte sich in 28,8% der Fälle synchrone Fernmetastasierung. ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher)

Besonders häufig metastasierten im Kollektiv dabei regionär lymphogen jene Tumore mit isolierter perirenal- oder kombinierter Fettgewebsinvasion, eine synchrone Fernmetastasierung zeigte sich gehäuft bei Tumoren mit rein perihilärer oder kombinierter Invasion ins Fettgewebe. Für die einzelnen Fettgewebskategorien sind die entsprechenden Werte in **Tabelle 15** aufgeführt. Im paarweisen Test stellte sich dabei lediglich der Vergleich der Fernmetastasierung von Tumoren mit perirenal- und solchen mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion zum Operationszeitpunkt als signifikant dar. ($p = 0,029$; Exakter Test nach Fisher)

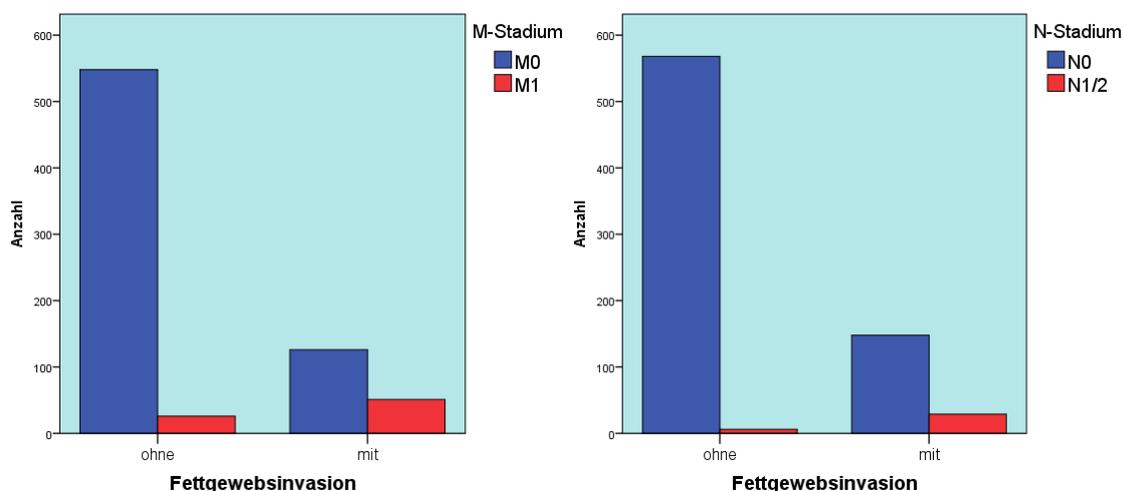


Abbildung 14: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und M- bzw. N-Stadium; p jeweils $< 0,001$ (Exakter Test nach Fisher)

Im Rahmen der Analysen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und Grading. ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher) Dieser blieb auch nach Verwendung der kategoriellen Einteilung für das Tumorigrad bestehen. Dabei waren von den Tumoren ohne Fettgewebsinvasion 5,1% als höhergradig (G3 oder G4) eingestuft, von den Tumoren mit Fettgewebsinvasion 41,5%. ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher). Tumore mit rein perirenal- Fettgewebsinvasion waren in 44,6% der Fälle als höhergradig eingestuft, solche

mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion in 25,0% der Fälle und solche mit kombinierter Fettgewebsinvasion in 62,8% der Fälle. (Gesamtvergleich: $p < 0,001$; Pearson- χ^2 -Test) Diese Verteilung ist in Abbildung 15 veranschaulicht.

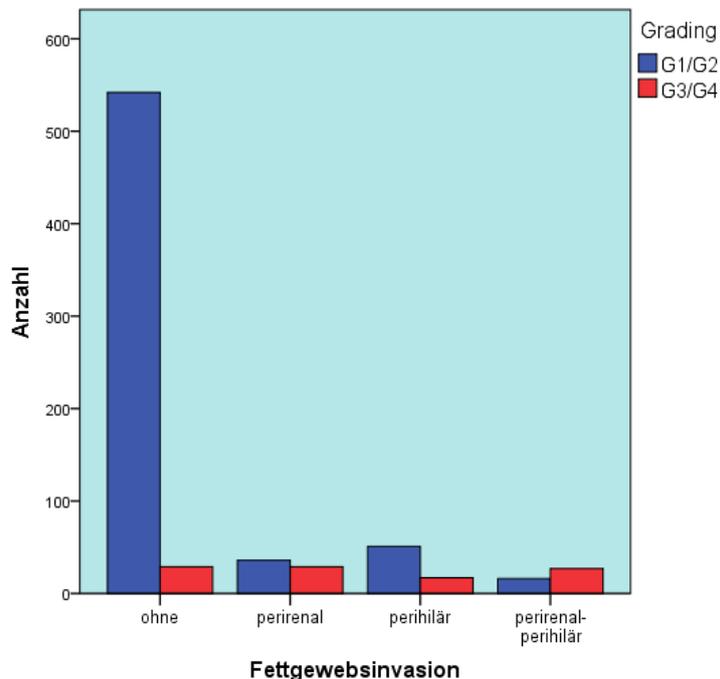


Abbildung 15: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Grading; Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Pearson- χ^2 -Test); perirenal gegen perihilär: $p = 0,019$ (Exakter Test nach Fisher); perirenal gegen perirenal-perihilär: $p = 0,078$ (Exakter Test nach Fisher); perihilär gegen perirenal-perihilär: $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher)

Ähnliche Verteilungen wie für das N- und M-Stadium ergaben sich für die Analyse einer Fettgewebsbeteiligung im Zusammenhang mit V- und L-Stadium (vgl. hierfür Tabelle 14).

Sowohl für das Vorliegen einer Nekrose als auch für die sarkomatoide Differenzierung stellte sich im untersuchten Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang zum Vorliegen einer Fettgewebsinvasion dar. Dabei waren 19,5% der Tumore ohne Fettgewebsinfiltration zumindest anteilig nekrotisch, jedoch 50,3% der Tumore mit Fettgewebsinfiltration. ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher) Sarkomatoid differenzierte Anteile fanden sich bei 1,0% der Nierenzellkarzinome ohne Fettgewebsinvasion und bei 16,9% derer mit Fettgewebsinvasion ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher).

Dies bestätigte sich in der genaueren Betrachtung besonders für jene Tumore, mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion. Diese Tumore wiesen signifikant häufiger nekrotische oder sarkomatoide Anteile auf als Tumore mit rein perirenal (p = 0,018 und p = 0,029; Exakter Test nach Fisher) oder rein perihilärer (p = 0,001 und p = 0,006; Exakter Test nach Fisher) Fettgewebsinvasion. Eine Nekrose zeigte sich in dieser Patientengruppe in 72,1% der Fälle, sarkomatoide Tumoranteile in 32,6% der Fälle. Karzinome mit ausschließlich perirenal Fettgewebsbeteiligung waren in 48,5% der Fälle nekrotisch und in 13,6% der Fälle sarkomatoid differenziert, jene mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion wiesen in 38,2% der Fälle eine Nekrose und in 10,3% sarkomatoid differenziertes Gewebe auf.

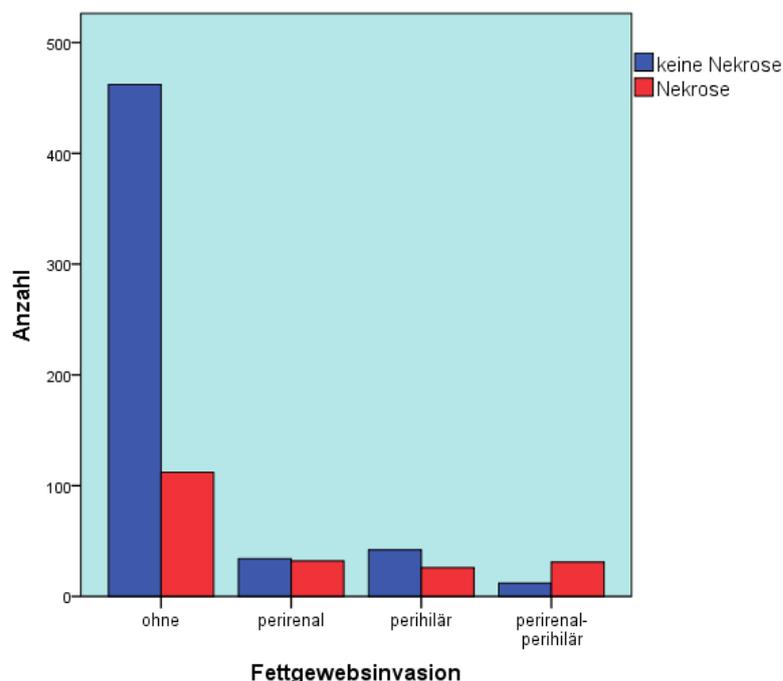


Abbildung 16: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kombpartimente) und Nekrose; Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Pearson-Chi²-Test); perirenal gegen perihilär: $p = 0,296$ (Exakter Test nach Fisher); perirenal gegen perirenal-perihilär: $p = 0,018$ (Exakter Test nach Fisher); perihilär gegen perirenal-perihilär: $p = 0,001$ (Exakter Test nach Fisher)

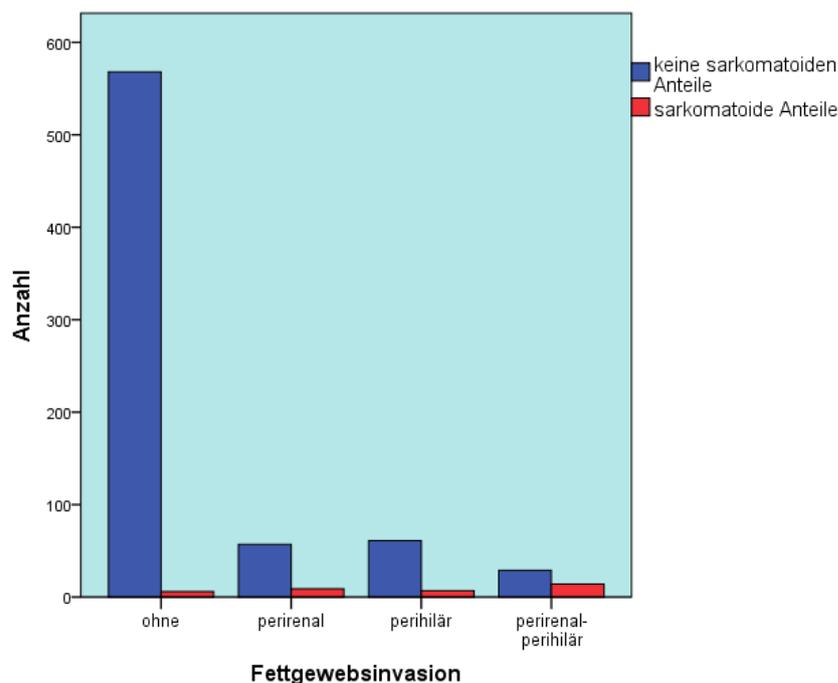


Abbildung 17: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und sarkomatoide Differenzierung; Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher); perirenal gegen perihilär: $p = 0,602$ (Exakter Test nach Fisher); perirenal gegen perirenal-perihilär: $p = 0,029$ (Exakter Test nach Fisher); perihilär gegen perirenal-perihilär: $p = 0,006$ (Exakter Test nach Fisher)

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und Infiltration in die Nierenkapsel sowie zwischen Fettgewebsinvasion und Nebenniereninfiltration ($p < 0,001$ und $p = 0,005$). Tumore ohne Fettgewebsinvasion infiltrierte in 12,9% die Nierenkapsel und in 0,7% die ipsilaterale Nebenniere. Tumore mit Fettgewebsinvasion zeigten in 65,5% eine Infiltration in die Nierenkapsel und in 4,0% eine Nebenniereninfiltration.

Bei den Tumoren mit rein perirenal Fettgewebsinvasion hatten die Tumore signifikant häufiger eine Kapselinfiltration als bei solchen mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion. (83,3% gegen 32,4%; $p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher). Auch bei kombinierter perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion trat eine Kapselinfiltration mit 90,7% signifikant häufiger auf als bei rein perihilärer Fettgewebsinvasion ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher).

4,5% der Tumore mit rein perirenal Fettgewebsinvasion und 7,0% der Tumore mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion zeigten eine Nebenniereninfiltration, während diese bei rein perihilärer Fettgewebsinvasion in nur 1,5% der Fälle auftrat. Zwar stellte sich der Gesamtvergleich als signifikant dar, die Unterschiede zwischen

den einzelnen Fettgewebsspartimenten waren jedoch nicht signifikant (vgl. Tabelle 15).

Während eine R0-Resektion bei 96,2% aller Patienten ohne Fettgewebsinvasion gelang, war diese nur bei 84,9% der Patienten mit Fettgewebsinvasion möglich. Hierfür konnte dabei ein signifikanter Zusammenhang demonstriert werden ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher).

Im Kollektiv zeigte sich zudem auch ein Zusammenhang zwischen dem R-Status und dem durch den Tumor infiltrierten Fettgewebsspartiment. Während nur 70,7% der Tumore mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion vollständig reseziert werden konnten (R0), war dies bei 85,9% der Tumore mit rein perirenal- und 92,5% der Tumore mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion möglich. Dabei waren die Ergebnisse für den Unterschied zwischen perirenal-perihilärer und rein perihilärer Fettgewebsinvasion signifikant ($p = 0,005$; Exakter Test nach Fisher).

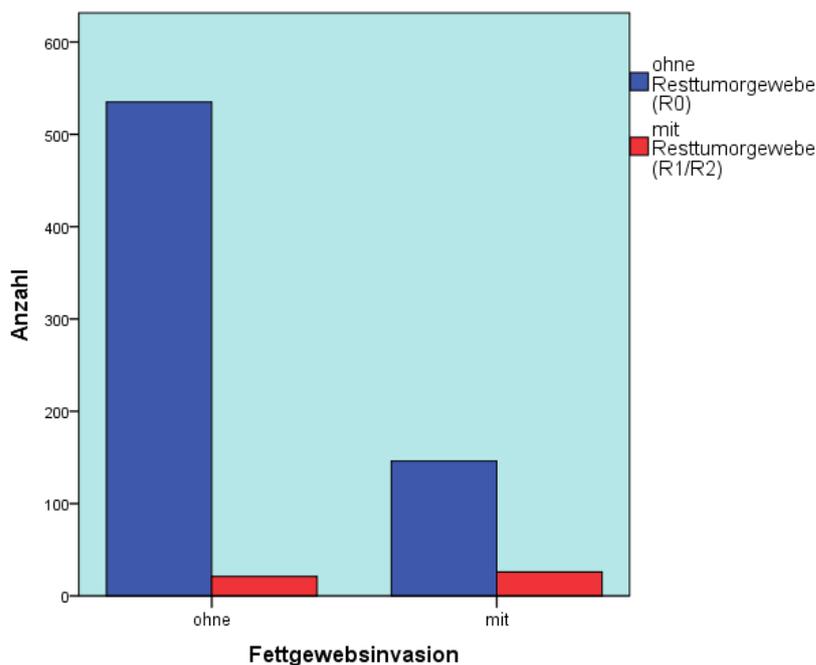


Abbildung 18: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (allgemein) und R-Status; $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher)

3.2.3. Korrelation zwischen Fettgewebsinvasion und SSIGN-Score

Um Fettgewebsinvasion und Risikoprofil des SSIGN-Scores in Relation zu stellen, wurde die kategorielle Skalierung der SSIGN-Gruppen (1-5 und 6-10) verwendet. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit Fettgewebsinfiltration signifikant häufiger hohe Punktezahlen im SSIGN-Score erreichten als jene ohne Fettgewebsinvasion. Im Kollektiv fanden sich nur 3,9% der Patienten ohne Fettgewebsinvasion in den SSIGN-Kategorien 6 bis 10 wieder, von den Patienten mit Fettgewebsinvasion waren es hingegen 48,6% ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher).

Von den Tumoren mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion erreichten gar 67,4% SSIGN-Punkteanzahlen im höheren Bereich. Dies war bei diesen Tumoren damit signifikant häufiger der Fall als bei Tumoren mit rein perirenal oder rein perihilärer Fettgewebsinvasion ($p = 0,030$ und $p = 0,006$; Exakter Test nach Fisher).

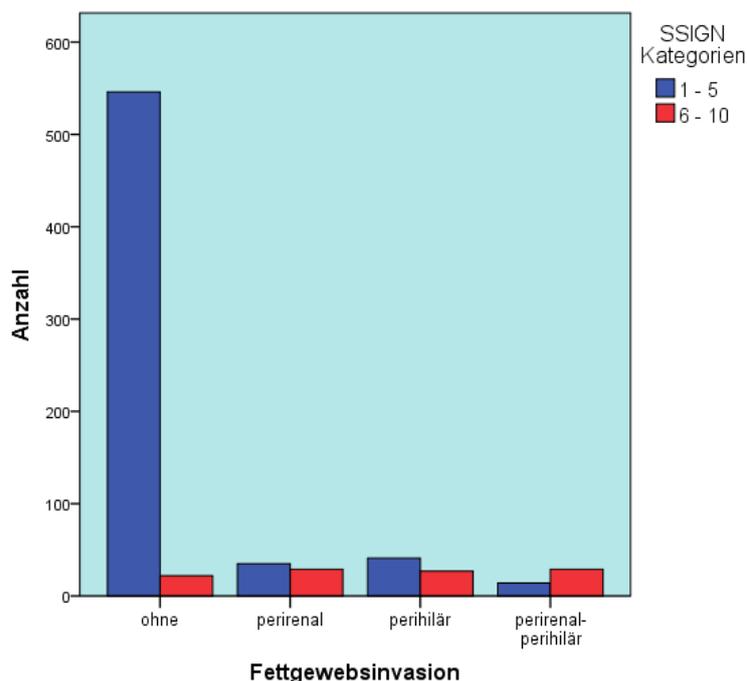


Abbildung 19: Zusammenhang Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und SSIGN-Score; Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Pearson- χ^2 -Test); perirenal gegen perihilär: $p = 0,598$ (Exakter Test nach Fisher); perirenal gegen perirenal-perihilär: $p = 0,030$ (Exakter Test nach Fisher); perihilär gegen perirenal-perihilär: $p = 0,006$ (Exakter Test nach Fisher)

Tabelle 14: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (allgemein) und Tumorcharakteristika/SSIGN-Score (p-Werte: Exakter Test nach Fisher)

Parameter n (%)	Ohne Fettgewebs- invasion	Mit Fettgewebs- invasion	p-Wert (Test)
Histologischer Subtyp - Klarzellig - Nicht klarzellig	461 (80,6) 111 (19,4)	165 (93,8) 11 (6,3)	< 0,001
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	339 (59,1) 235 (40,9)	26 (14,7) 151 (85,3)	< 0,001
N-Stadium - N0 - N1/N2	568 (99,0) 6 (1,0)	148 (83,6) 29 (16,4)	< 0,001
M-Stadium - M0 - M1	548 (95,5) 26 (4,5)	126 (71,2) 51 (28,8)	< 0,001
Grading - G1/G2 - G3/G4	542 (94,9) 29 (5,1)	103 (58,5) 73 (41,5)	< 0,001
V-Stadium - V0 - V1/V2	525 (91,5) 49 (8,5)	69 (39,0) 108 (61,0)	< 0,001
L-Stadium - L0 - L1	553 (98,9) 6 (1,1)	149 (85,1) 26 (14,9)	< 0,001
Nekrose - nicht vorhanden - vorhanden	462 (80,5) 112 (19,5)	88 (49,7) 89 (50,3)	< 0,001
Sarkomatoid - nicht vorhanden - vorhanden	568 (99,0) 6 (1,0)	147 (83,1) 30 (16,9)	< 0,001
Kapselinfiltration - nicht vorhanden - vorhanden	494 (87,1) 73 (12,9)	61 (34,5) 116 (65,5)	< 0,001
Nebenniereninfiltration - nicht vorhanden - vorhanden	566 (99,3) 4 (0,7)	169 (96,0) 7 (4,0)	0,005
R-Status - R0 - R1/R2	535 (96,2) 21 (3,8)	146 (84,9) 26 (15,1)	< 0,001
SSIGN-Score - 1-5 - 6-10	546 (96,1) 22 (3,9)	90 (51,4) 85 (48,6)	< 0,001

Tabelle 15: Zusammenhänge zwischen Fettgewebsinvasion (Kompartimente) und Tumorcharakteristika/SSIGN-Score

Alle p-Werte für den Gesamtvergleich (Chi² = Pearson-Chi²-Test, Fisher = Exakter Test nach Fisher); Signifikanz im paarweisen Vergleich: ¹)perirenal gegen perihilär ²)perirenal gegen perirenal-perihilär ³)perihilär gegen perirenal-perihilär

Parameter n (%)	Ohne Fettgewebs- invasion	Perirenale Fettgewebs- invasion	Perihiläre Fettgewebs- invasion	Perirenal- perihiläre Fettgewebs- invasion	p-Wert (Test)
Histologischer Subtyp					0,001 (Chi ²)
- Klarzellig	461 (80,6)	60 (90,9)	65 (95,6)	40 (95,2)	
- Nicht klarzellig	111 (19,4)	6 (9,1)	4 (4,4)	2 (4,8)	
Tumordurchmesser					< 0,001 (Chi ²) ²)
- < Median	339 (59,1)	12 (18,2)	12 (17,6)	2 (4,7)	
- ≥ Median	235 (40,9)	54 (81,8)	56 (82,4)	41 (95,3)	
N-Stadium					< 0,001 (Fisher)
- N0	568 (99,0)	55 (83,3)	61 (89,7)	32 (74,4)	
- N1/N2	6 (1,0)	11 (16,7)	7 (10,3)	11 (25,6)	
M-Stadium					< 0,001 (Fisher) ²)
- M0	548 (95,5)	53 (80,3)	47 (69,1)	26 (60,5)	
- M1	26 (4,5)	13 (19,7)	21 (30,9)	17 (39,5)	
Grading					< 0,001 (Chi ²) ¹⁾³)
- G1/G2	542 (94,9)	36 (55,4)	51 (75,0)	16 (37,2)	
- G3/G4	29 (5,1)	29 (44,6)	17 (25,0)	27 (62,8)	
V-Stadium					< 0,001 (Chi ²) ²)
- V0	525 (91,5)	34 (51,5)	25 (36,8)	10 (23,3)	
- V1/V2	49 (8,5)	32 (48,5)	43 (63,2)	33 (76,7)	
L-Stadium					< 0,001 (Fisher)
- L0	553 (98,9)	56 (86,2)	60 (88,2)	33 (78,6)	
- L1	6 (1,1)	9 (13,8)	8 (11,8)	9 (21,4)	
Nekrose					< 0,001 (Chi ²) ²⁾³)
- nicht vorhanden	462 (80,5)	34 (51,5)	42 (61,8)	12 (27,9)	
- vorhanden	112 (19,5)	32 (48,5)	26 (38,2)	31 (72,1)	
Sarkomatoid					< 0,001 (Fisher) ²⁾³)
- nicht vorhanden	568 (99,0)	57 (86,4)	61 (89,7)	29 (67,4)	
- vorhanden	6 (1,0)	9 (13,6)	7 (10,3)	14 (32,6)	
Kapselinfiltration					< 0,001 (Chi ²) ¹⁾³)
- nicht vorhanden	494 (87,1)	11 (16,7)	46 (67,6)	4 (9,3)	
- vorhanden	73 (12,9)	55 (83,3)	22 (32,4)	39 (90,7)	
Nebennieren- infiltration					0,003 (Fisher)
- nicht vorhanden	566 (99,3)	63 (95,5)	66 (98,5)	40 (93,0)	
- vorhanden	4 (0,7)	3 (4,5)	1 (1,5)	3 (7,0)	
R-Status					< 0,001 (Fisher) ³)
- R0	535 (96,2)	55 (85,9)	62 (92,5)	29 (70,7)	
- R1/R2	21 (3,8)	5 (14,1)	5 (7,5)	12 (29,3)	
SSIGN-Score					< 0,001 (Chi ²) ²⁾³)
- 1-5	546 (96,1)	35 (54,7)	41 (60,3)	14 (32,6)	
- 6-10	22 (3,9)	29 (45,3)	27 (39,7)	29 (67,4)	

3.3. Kaplan-Meier- und univariate Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens und des tumorabhängigen Überlebens (Gesamtkollektiv)

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups waren insgesamt 164 Patienten (21,8%) verstorben, wobei bei 85 dieser Todesfälle als Ursache die Nierenzellkarzinomkrankung angesehen wurde. Abbildung 20 stellt die Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen für das Gesamtüberleben und das tumorabhängige Überleben des untersuchten Gesamtkollektivs dar.

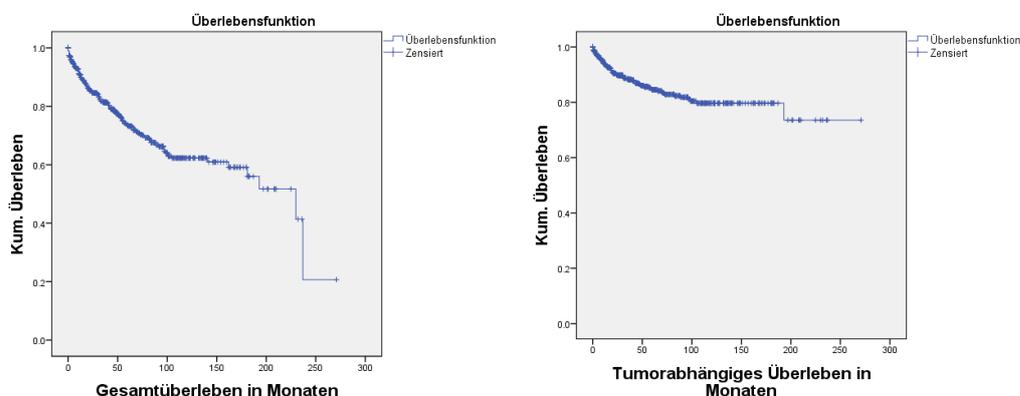


Abbildung 20: Gesamtüberleben und tumorabhängiges Überleben des Gesamtkollektivs

Zusammengefasst betrug das mediane Gesamtüberleben 230 Monate (95%-KI: 162,1 – 297,9) und das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten mit klarzelligem, papillärem oder chromophobem Nierenzellkarzinom 73,5%. Zum Zeitpunkt des längsten dokumentierten Überlebens von 271 Monaten betrug das geschätzte tumorabhängige Überleben 73,6%. Der Median wurde hier nicht erreicht. Das geschätzte tumorabhängige 5-Jahresüberleben betrug 84,5%. Die Überlebensdaten des Gesamtkollektivs finden sich in Tabelle 16 und 17.

3.3.1. Fettgewebsinvasion

Zwischen Patienten mit und ohne Fettgewebsinvasion zeigte sich in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse ein signifikanter Überlebensunterschied (vgl. Tabelle 16 und 17). Dabei betrug das mediane Gesamtüberleben von Patienten, die Tumore ohne Fettgewebsinvasion aufwiesen, 230 Monate (95%-KI: 209,9 – 250,1) und für solche mit Tumoren mit Fettgewebsinvasion 56

Monate (95%-KI: 41,5 – 70,5). ($p < 0,001$; Log-Rank-Test) In der univariaten Cox-Regressionsanalyse (vgl. Tabelle 20) hatten Patienten mit Fettgewebsinvasion ein erhöhtes Risiko, zu versterben (HR 3,402; 95%-KI: 2,486 – 4,656; p -Wert $< 0,001$).

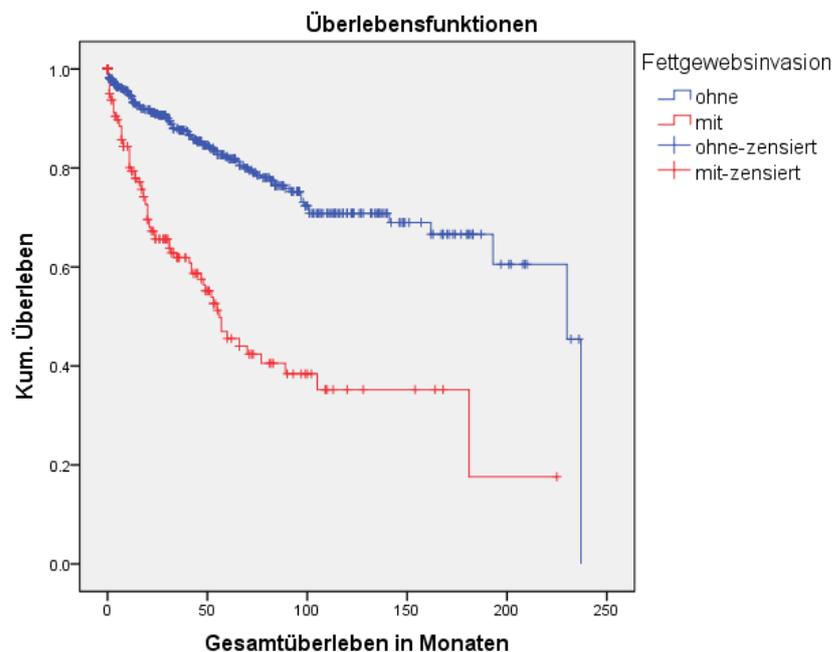


Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (allgemein); $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Abbildung 22 zeigt den Einfluss einer Fettgewebsinvasion auf das tumorabhängige Überleben, Tabelle 17 und 20 fassen die Ergebnisse zusammen. Auch hier lag ein signifikanter Einfluss der Fettgewebsinvasion auf das Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse vor ($p < 0,001$; Log-Rank-Test), die HR betrug 7,315 (95%-KI: 4,664 – 11,473; p -Wert $< 0,001$).

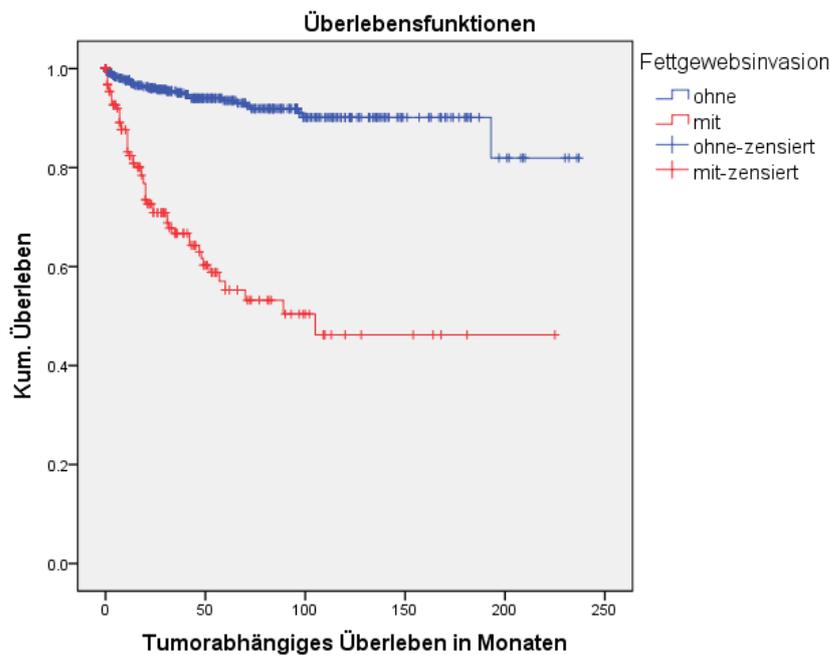


Abbildung 22: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (allgemein); $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben und das tumorspezifischen Überleben in Abhängigkeit vom betroffenen Fettgewebskompartiment zeigen die Abbildungen 23 und 24. Dabei waren im paarweise durchgeführten Log-Rank-Test für das Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen einer perirenal- und einer perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion sowie zwischen einer perihilären und einer perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion festzustellen ($p = 0,025$ und $p = 0,020$). Für das tumorabhängige Überleben ergaben sich ähnliche Kurvenverläufe. Hier war ebenfalls der Unterschied der perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion zur rein perirenal- sowie zur rein perihilären Fettgewebsinvasion signifikant ($p = 0,024$ und $p = 0,010$; paarweiser Log-Rank-Test). Entsprechende Unterschiede ergaben auch die univariaten Cox-Regressionsanalysen (vgl. Tabelle 20).

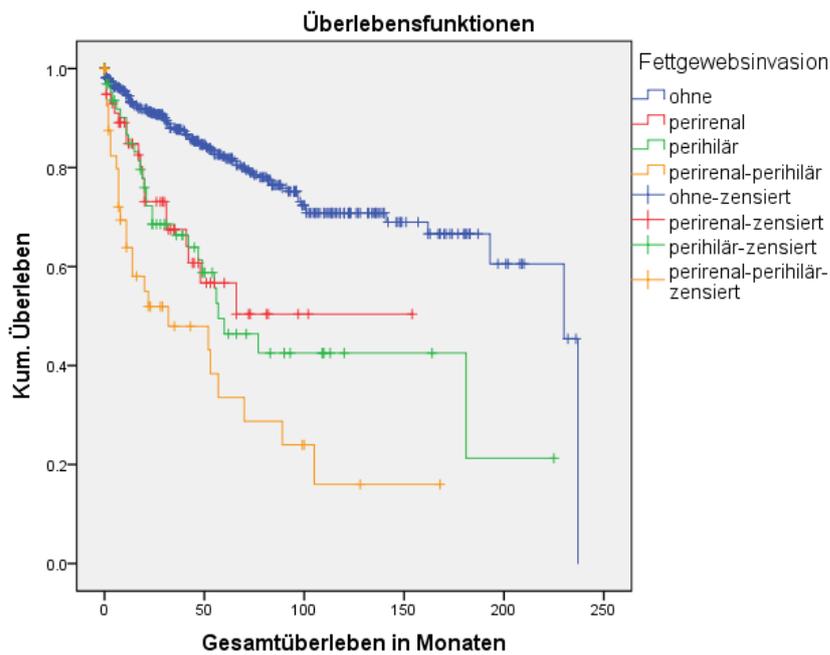


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (Kompartimente); Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Log-Rank-Test); perirenal gegen perihilar: $p = 0,805$ (Log-Rank-Test); perirenal gegen perirenal-perihilar: $p = 0,025$ (Log-Rank-Test); perihilar gegen perirenal-perihilar: $p = 0,020$ (Log-Rank-Test)

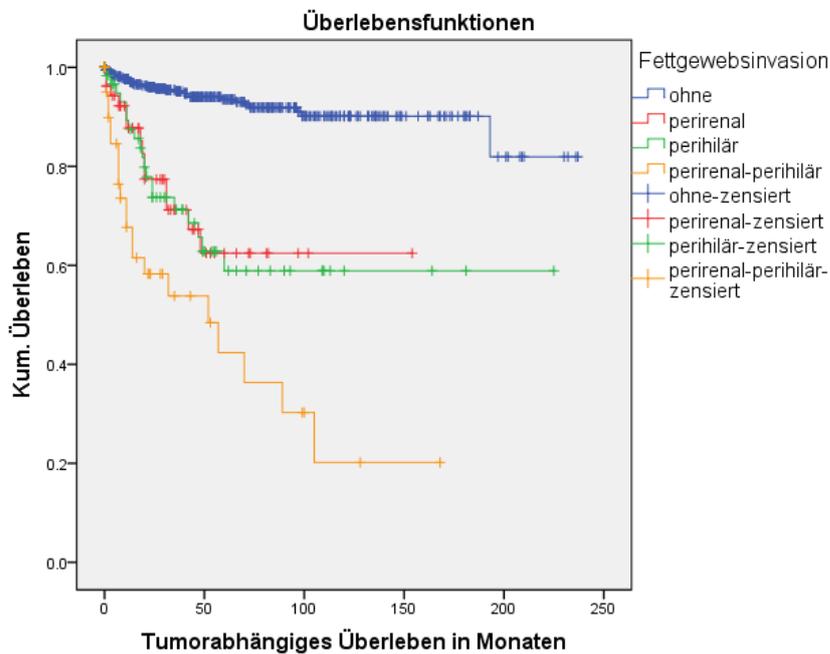


Abbildung 24: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit von einer Fettgewebsinvasion (Kompartimente); Gesamtvergleich: $p < 0,001$ (Log-Rank-Test); perirenal gegen perihilar: $p = 0,915$ (Log-Rank-Test); perirenal gegen perirenal-perihilar: $p = 0,024$ (Log-Rank-Test); perihilar gegen perirenal-perihilar: $p = 0,024$ (Log-Rank-Test)

Tabelle 16: Daten des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion
 Alle p-Werte für den Gesamtvergleich (Log-Rank-Test); Signifikanz im paarweisen Vergleich:
¹⁾perirenal gegen perihilär ²⁾perirenal gegen perirenal-perihilär ³⁾perihilär gegen perirenal-perihilär

Parameter	Medianes Gesamtüberleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	Geschätztes 5-Jahres-Gesamtüberleben (%)	p-Wert
Gesamtkollektiv	230,00 (162,13 – 297,87)	73,5	
Fettgewebsinvasion			< 0,001
- Ohne	230,00 (209,94 – 250,06)	82,3	
- Mit	56,00 (41,53 – 70,47)	45,5	
Fettgewebsinvasion			< 0,001 ²⁾³⁾
- Ohne	230,00 (209,94 – 250,06)	82,3	
- Perirenal	154,00 (ongoing)	56,7	
- Perihilär	57,00 (31,87 – 82,12)	46,4	
- Perirenal-perihilär	32,00 (0,00 – 74,82)	33,6	

Tabelle 17: Daten des tumorabhängigen Überlebens in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion
 Alle p-Werte für den Gesamtvergleich (Log-Rank-Test); Signifikanz im paarweisen Vergleich:
¹⁾perirenal gegen perihilär ²⁾perirenal gegen perirenal-perihilär ³⁾perihilär gegen perirenal-perihilär

Parameter	Medianes tumorabhängiges Überleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	Geschätztes tumorabhängiges 5-Jahresüberleben (%)	p-Wert
Gesamtkollektiv	271,00 (ongoing)	84,5	
Fettgewebsinvasion			< 0,001
- Ohne	237,00 (ongoing)	93,5	
- Mit	105,00 (-)	55,2	
Fettgewebsinvasion			< 0,001 ²⁾³⁾
- Ohne	237,00 (ongoing)	93,5	
- Perirenal	154,00 (ongoing)	62,4	
- Perihilär	225,00 (ongoing)	58,9	
- Perirenal-perihilär	52,00 (8,97 – 95,04)	42,4	

3.3.2. Weitere Prognosefaktoren

Beim Vergleich der Patienten unter 70 Jahre mit jenen Patienten ab einem Alter von 70 Jahren zeigten sich signifikante Überlebensunterschiede. Jüngere Patienten zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 230 Monaten (95%-KI: 201,0 – 259,0), ältere Patienten von 141 Monaten (95%-KI: 58,6 – 223,4). (p < 0,001) Dieser Zusammenhang konnte für das tumorabhängige Überleben

nicht bestätigt werden. Hier zeigten jüngere und ältere Patienten kein signifikant unterschiedliches Überleben (vgl. Tabelle 18 und 19).

Bezüglich der Laborwerte zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zum Überleben für CRP- und LDH-Wert, während ein präoperativ erniedrigter Hb-Wert keinen Einfluss auf das Überleben hatte (vgl. Tabelle 18 und 19). Das tumorabhängige 5-Jahres-Überleben von Patienten mit präoperativ erhöhtem CRP-Wert betrug 74,6%, das von Patienten mit präoperativ erhöhter LDH 66,8%. Im Gegensatz dazu gingen ein normwertiges CRP und eine normwertige LDH mit einem tumorabhängigen 5-Jahres-Überleben von 95,4% und 85,9% einher (p jeweils < 0,001; Log-Rank-Test). Ein erhöhter CRP-Wert wies eine HR von 5,787 (95%-KI: 3,208 – 10,437), ein erhöhter LDH-Wert eine HR von 3,005 (95%-KI: 1,661 – 5,435) auf (p-Wert jeweils < 0,001).

In Hinblick auf die Histologie zeigten klarzellige Nierenzellkarzinome ein signifikant schlechteres tumorabhängiges Überleben als nicht-klarzellige, in diesem Kollektiv also papilläre und chromophobe, Nierenzellkarzinome (p = 0,039; Log-Rank-Test). Das tumorabhängige 5-Jahres-Überleben von Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom betrug im vorliegenden Kollektiv 83,6%, das von Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom 90,6%. Das Gesamtüberleben war für die beiden Gruppen hingegen nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Tabelle 18 bis 20).

Im Vergleich von Tumoren, deren maximaler Tumordurchmesser kleiner als der mediane Tumordurchmesser war, zu größeren Tumoren zeigte sich sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das tumorabhängige Überleben ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit kleineren Tumoren (p jeweils < 0,001; Log-Rank-Test), die HR betrug für das tumorabhängige Überleben 6,449 (95%-KI: 3,421 – 12,158; p-Wert < 0,001).

Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen N-Stadium und Überleben. Patienten, die keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen (N0) hatten ein medianes Gesamtüberleben von 230 Monaten (95%-

KI: 162,1 – 297,9), jene mit positivem Lymphknotenstatus (N1/N2) ein medianes Gesamtüberleben von 31 Monaten (95%-KI: 13,7 – 48,3; $p < 0,001$; Log-Rank-Test), die HR betrug 4,069 (95%-KI: 2,510 – 6,595; p -Wert $< 0,001$). Ebenso bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den tumorabhängigen Überlebensraten von Patienten mit N0-Stadium und jenen der Patienten mit N1/N2-Stadium (vgl. Tabelle 19 und 20).

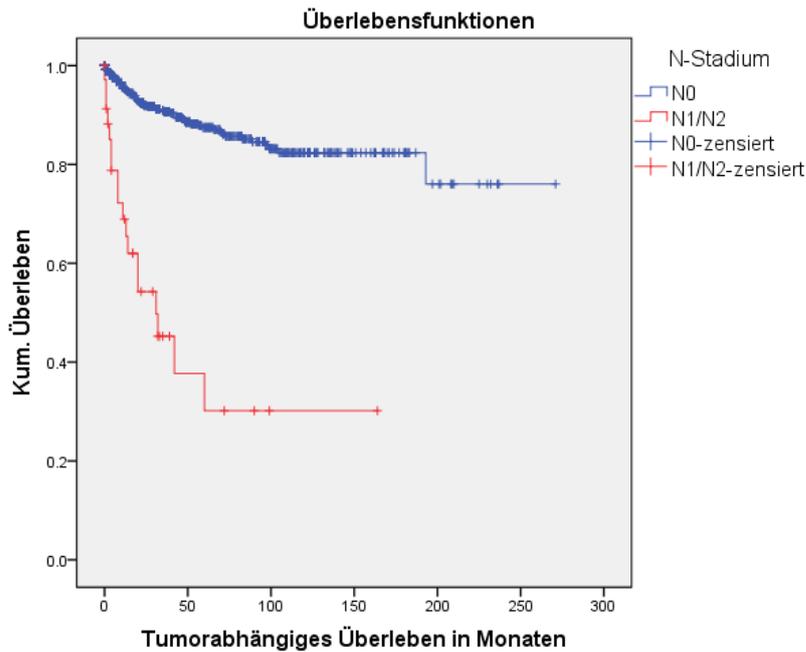


Abbildung 25: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten ohne Fernmetastasen betrug 230 Monaten (95%-KI: 201,3 – 258,8), für jene mit Fernmetastasen lag es bei 20 Monaten (95%-KI: 11,6 – 28,4). Der festgestellte Überlebensunterschied war mit einem p -Wert $< 0,001$ im Log-Rank-Test statistisch signifikant. Der ebenfalls signifikante Zusammenhang zwischen positivem M-Stadium und tumorabhängigen Überleben ist in Abbildung 26 veranschaulicht. Dabei ergab sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse eine HR von 15,599 (95%-KI: 10,026 – 24,270; p -Wert $< 0,001$; vgl. Tabelle 20).

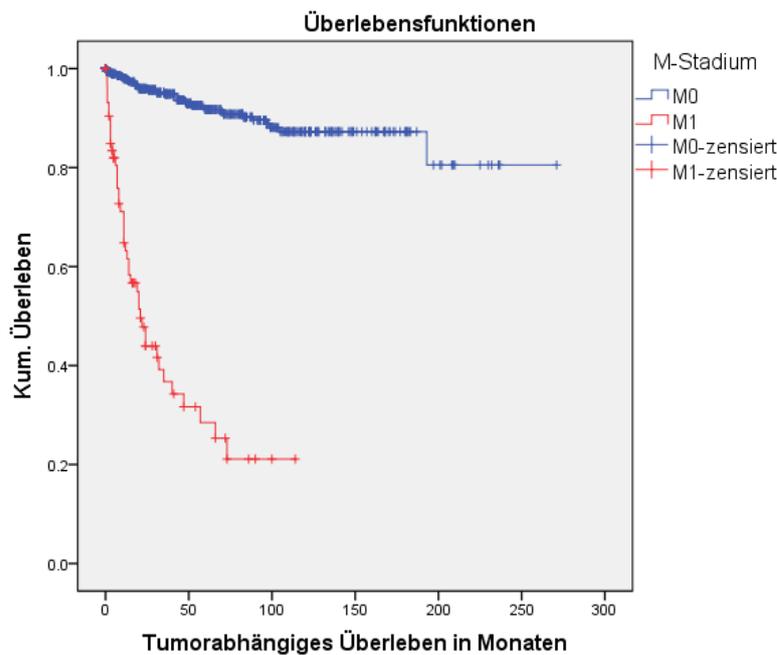


Abbildung 26: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom M-Stadium; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Grading und Überleben in der Kaplan-Meier- und der univariaten Cox-Regressionsanalyse. Für die Gruppe der Patienten mit G1/G2-Tumoren betrug das mediane Gesamtüberleben 230 Monate (95%-KI: 157,4 – 302,7), während Patienten mit G3/G4-Tumoren im Median 42 Monate (95%-KI: 15,0 – 69,0) überlebten ($p < 0,001$; Log-Rank-Test). Für das tumorabhängige Überleben zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$; Log-Rank-Test), hier betrug das 5-Jahresüberleben von Patienten mit niedergradigen Tumoren 90,2%, das für Patienten mit höhergradigen Tumoren 46,9% (vgl. Abbildung 27 und Tabelle 19).

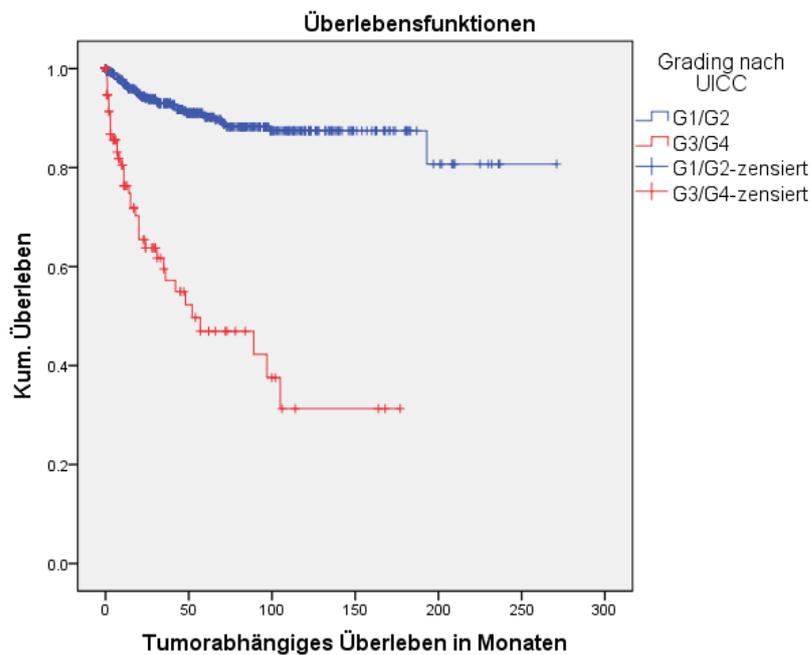


Abbildung 27: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom Grading; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Weiterhin zeigten sich signifikante Überlebensunterschiede in der Kaplan-Meier-Analyse und in der univariaten Cox-Regressionsanalyse in Abhängigkeit von V- und L-Stadium (vgl. Tabelle 18 bis 20).

In Abbildung 28 und 29 ist veranschaulicht, dass sowohl das Vorhandensein nekrotischer Anteile als auch das Vorliegen sarkomatoider Anteile mit einem signifikanten Einfluss auf die tumorabhängigen Überlebensraten einherging (p jeweils $< 0,001$; Log-Rank-Test). So betrug das tumorabhängige 5-Jahres-Überleben 90,0% für Patienten ohne Nekrose und 70,2% für Patienten mit Nekrose. Patienten, bei denen sarkomatoider Tumoranteile diagnostiziert worden waren, zeigten ein tumorabhängiges 5-Jahres-Überleben von 28,5%, für solche ohne sarkomatoid differenzierte Tumoranteile betrug dieses 87,4%. Für die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse siehe Tabelle 20.

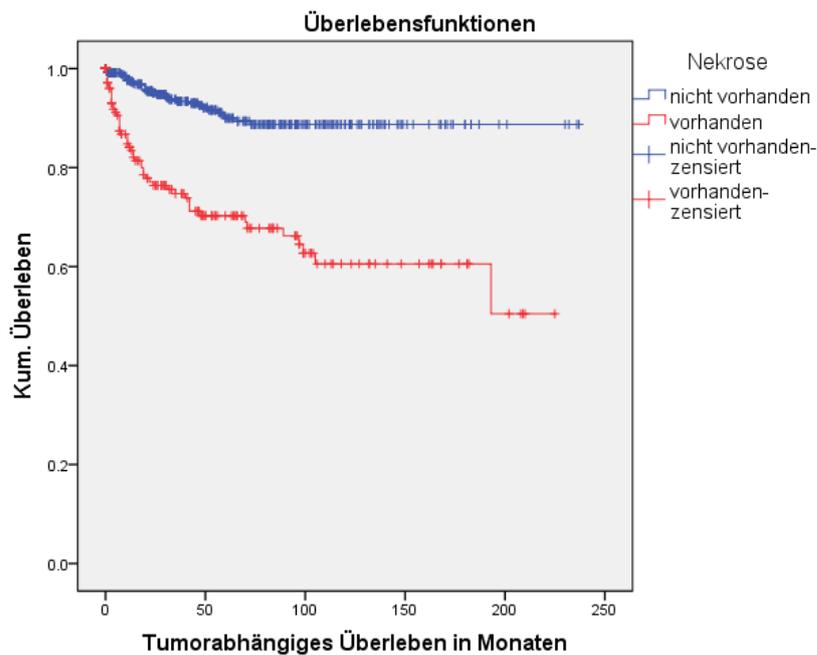


Abbildung 28: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nekrose; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

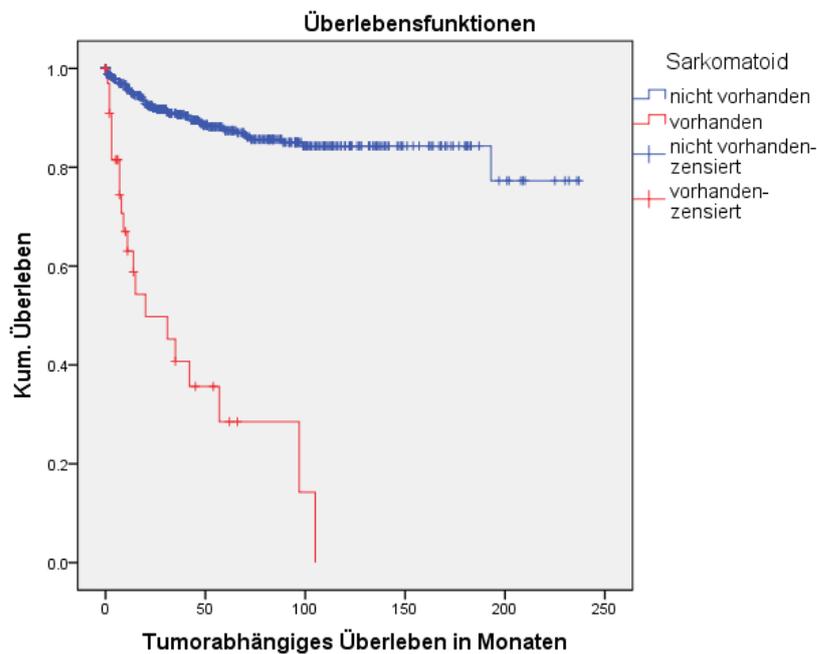


Abbildung 29: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein sarkomatoider Tumoranteile; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Des Weiteren zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kapselinfiltration und Überleben. Die Nebenniereninfiltration stellte sich in der univariaten Analyse nicht als

signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamt- oder tumorabhängige Überleben dar. Die ermittelten Werte sind Tabelle 18 bis 20 zu entnehmen.

Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das tumorabhängige Überleben zeigten sich signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit vom R-Status (p jeweils $< 0,001$ im Log-Rank-Test). Die Abbildung 30 demonstriert den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines mikroskopischen oder makroskopischen Resttumors (R1/R2) nach erfolgter Operation und dem tumorabhängigen Überleben. Die zugehörigen Überlebensdaten für das Gesamt- und tumorabhängige Überleben finden sich in Tabelle 18 bis 20.

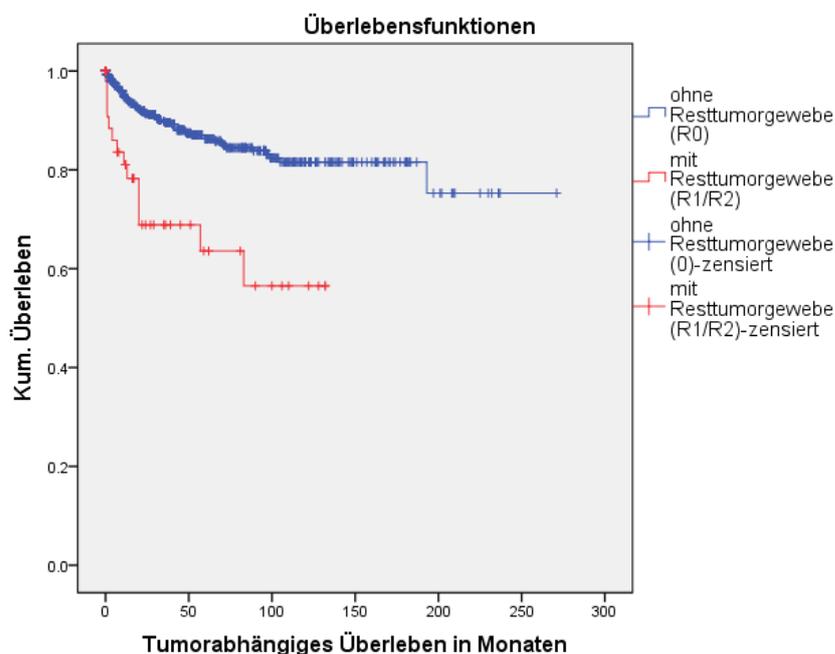


Abbildung 30: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom R-Status; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Außerdem zeigten sich signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom SSIGN-Score. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Abbildung 31 und 32. Patienten, deren Tumore nach dem SSIGN-Score in die niedrigeren Kategorien (1-5) eingeteilt wurden, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 230 Monaten (95%-KI: 162,0 – 198,0) auf, jene, deren Tumore in die höheren Kategorien (6-10) eingeteilt wurden, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 22 Monaten (95%-KI: 12,1 – 31,9; $p < 0,001$; Log-Rank-Test). Die HR

betrug 5,831 (95%-KI: 4,213 – 8,071; $p < 0,001$) sowie 16,986 (95%-KI: 10,700 – 26,965; $p < 0,001$), siehe hierzu Tabelle 20.

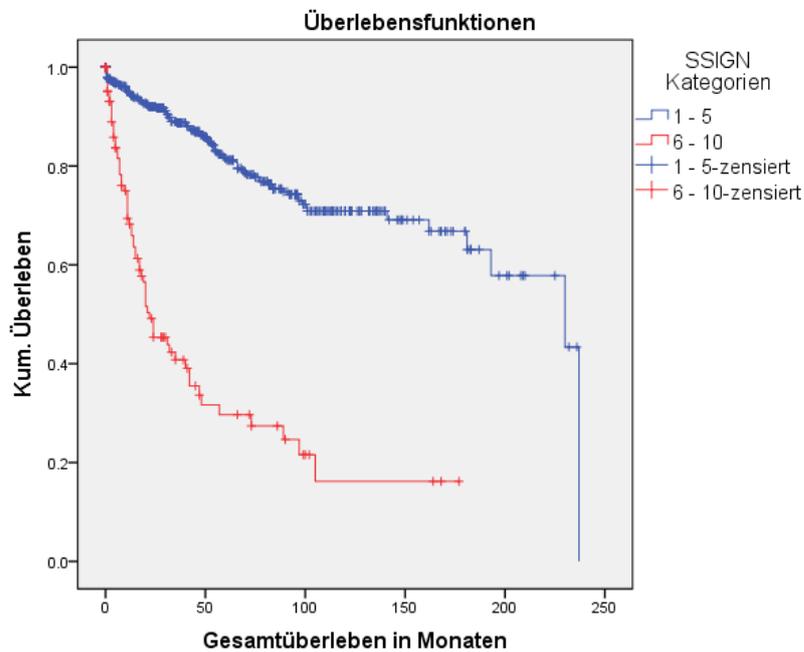


Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom SSIGN-Score; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

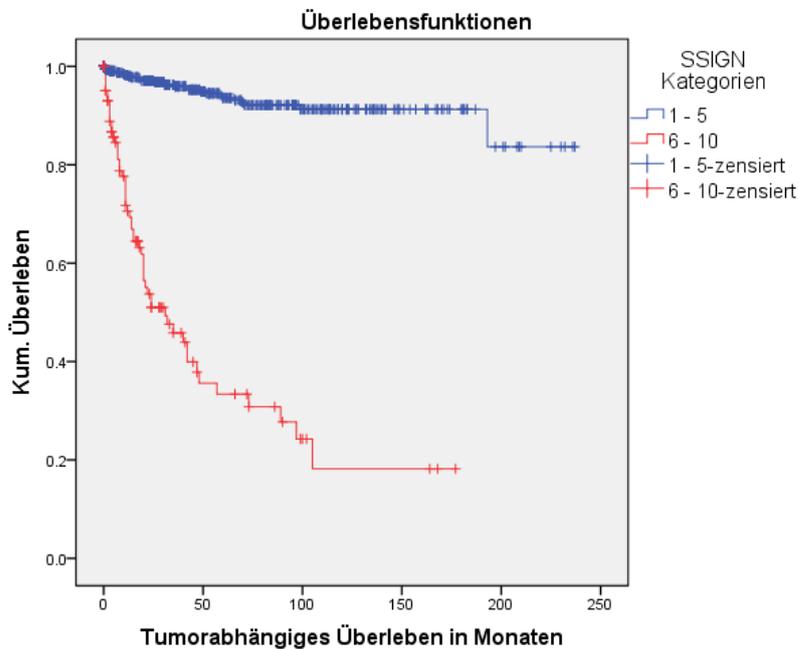


Abbildung 32: Tumorabhängiges Überleben in Abhängigkeit vom SSIGN-Score; $p < 0,001$ (Log-Rank-Test)

Tabelle 18: Daten des Gesamtüberlebens (Kaplan-Meier-Analyse, Gesamtkollektiv)

Parameter	Medianes Gesamt- überleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert (Log- Rank- Test)	2-Jahres- Überleben (%)	5-Jahres- Überleben (%)
Alter zum OP-Zeitpunkt (Jahre)		< 0,001		
- < 70	230,00 (201,04 – 258,96)		87,1	79,0
- ≥ 70	141,00 (58,62 – 223,37)		79,5	61,4
CRP präoperativ		< 0,001		
- normwertig	237,00 (226,71 – 247,29)		94,6	86,3
- erhöht	101,00 (57,40 – 144,60)		78,1	62,3
LDH präoperativ		< 0,001		
- normwertig	230,00 (162,09 – 297,91)		86,9	75,5
- erhöht	55,00 (0,00 – 114,08)		58,2	49,2
Hb präoperativ		n.s.		
- normwertig	237,00 (-)		93,7	83,9
- erniedrigt	162,00 (96,62 – 227,39)		74,2	60,2
Histologischer Subtyp		n.s.		
- Klarzellig	230,00 (162,03 – 297,97)		83,2	72,4
- Nicht klarzellig	103,00 (ongoing)		95,0	80,9
Tumordurchmesser		< 0,001		
- < Median	236,00 (ongoing)		93,0	84,4
- ≥ Median	162,00 (90,53 – 133,47)		77,9	64,5
N-Stadium		< 0,001		
- N0	230,00 (162,09 – 297,91)		86,6	75,9
- N1/N2	31,00 (13,69 – 48,31)		51,3	28,5
M-Stadium		< 0,001		
- M0	230,00 (201,26 – 258,74)		90,6	80,1
- M1	20,00 (11,62 – 28,38)		39,5	23,2
Grading		< 0,001		
- G1/G2	230,00 (157,35 – 302,65)		89,2	78,4
- G3/G4	42,00 (14,97 – 69,03)		56,2	41,3
V-Stadium		< 0,001		
- V0	230,00 (201,53 – 258,47)		90,6	82,9
- V1/V2	53,00 (38,25 – 67,68)		65,2	43,5
L-Stadium		< 0,001		
- L0	230,00 (163,94 – 296,06)		87,0	76,0
- L1	18,00 (11,74 – 24,27)		38,3	24,9
Nekrose		< 0,001		
- Vorhanden	97,00 (47,14 – 146,87)		73,2	62,2
- Nicht vorhanden	237,00 (-)		89,1	77,7
Sarkomatoid		< 0,001		
- Vorhanden	20,00 (0,00 – 42,58)		46,0	26,3
- Nicht vorhanden	230,00 (164,06 – 295,94)		86,7	75,9
Kapselinfiltration		< 0,001		
- Vorhanden	77,00 (13,57 – 140,43)		69,7	55,9
- Nicht vorhanden	230,00 (204,49 – 255,52)		90,9	80,4

Nebenniereninfiltration		n.s.		
- Vorhanden	24,00 (0,00 – 55,41)		44,4	-
- Nicht vorhanden	230,00 (163,99 – 296,01)		85,7	74,2
R-Status		0,012		
- R0	230,00 (162,07 – 297,93)		86,3	74,9
- R1/R2	132,00 (ongoing)		63,8	58,9
SSIGN-Score		< 0,001		
- 1-5	230,00 (162,04 – 297,97)		92,0	81,6
- 6-10	22,00 (12,08 – 31,92)		45,4	29,7

Tabelle 19: Daten des tumorabhängigen Überlebens (Kaplan-Meier-Analyse, Gesamtkollektiv)

Parameter	Medianes Tumorabhängiges Überleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert (Log-Rank-Test)	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
Alter zum OP-Zeitpunkt (Jahre)		n.s.		
- < 70	271,00 (ongoing)		89,3	85,5
- ≥ 70	197,00 (ongoing)		91,3	81,7
CRP präoperativ		< 0,001		
- normwertig	271,00 (ongoing)		98,2	95,4
- erhöht	225,00 (ongoing)		83,9	74,6
LDH präoperativ		< 0,001		
- normwertig	271,00 (ongoing)		91,3	85,9
- erhöht	151,00 (ongoing)		72,4	66,8
Hb präoperativ		n.s.		
- normwertig	237,00 (ongoing)		96,2	91,1
- erniedrigt	271,00 (ongoing)		83,3	77,5
Histologischer Subtyp		0,039		
- Klarzellig	271,00 (ongoing)		88,7	83,6
- Nicht klarzellig	103,00 (ongoing)		98,6	90,6
Tumordurchmesser		< 0,001		
- < Median	236,00 (ongoing)		98,0	96,3
- ≥ Median	271,00 (ongoing)		83,2	74,8
N-Stadium		< 0,001		
- N0	271,00 (ongoing)		91,9	87,5
- N1/N2	31,00 (9,64 – 52,36)		54,3	30,2
M-Stadium		< 0,001		
- M0	271,00 (ongoing)		95,9	91,7
- M1	21,00 (12,27 – 29,73)		47,8	28,5
Grading		< 0,001		
- G1/G2	271,00 (ongoing)		94,1	90,2
- G3/G4	52,00 (5,18 – 98,82)		63,8	46,9
V-Stadium		< 0,001		
- V0	271,00 (ongoing)		96,0	94,2
- V1/V2	73,00 (31,25 – 114,75)		69,5	52,6
L-Stadium		< 0,001		
- L0	237,00 (ongoing)		92,4	87,2
- L1	20,00 (12,66 – 27,34)		40,9	29,8

Nekrose		< 0,001		
- Vorhanden	225,00 (ongoing)		76,4	70,2
- Nicht vorhanden	237,00 (ongoing)		95,1	90,0
Sarkomatoid		< 0,001		
- Vorhanden	20,00 (0,00 – 42,39)		49,8	28,5
- Nicht vorhanden	237,00 (ongoing)		92,0	87,4
Kapselinfiltration		< 0,001		
- Vorhanden	225,00 (ongoing)		73,7	64,5
- Nicht vorhanden	227,00 (ongoing)		96,1	92,9
Nebenniereninfiltration		n.s.		
- Vorhanden	24,00 (0,00 – 55,41)		44,4	-
- Nicht vorhanden	237,00 (ongoing)		90,9	85,4
R-Status		< 0,001		
- R0	271,00 (ongoing)		91,4	86,3
- R1/R2	132,00 (ongoing)		68,9	63,6
SSIGN-Score		< 0,001		
- 1-5	237,00 (ongoing)		97,1	93,6
- 6-10	31,00 (12,31 – 49,69)		53,8	33,4

Tabelle 20: Daten des Gesamt- und tumorabhängigen Überlebens (univariate Cox-Regressionsanalyse, Gesamtkollektiv) ($n = 754$ Patienten)

Variable	Univariate Analyse (Gesamtüberleben)		Univariate Analyse (tumorabhängiges Überleben)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion		< 0,001		< 0,001
- Ohne	1		1	
- Mit	3,402 (2,486 – 4,656)		7,315 (4,664–11,473)	
Fettgewebsinvasion		n.s.		n.s.
- perirenal	1		1	
- perihilär	1,076 (0,598 – 1,939)		1,038 (0,520 – 2,073)	
Fettgewebsinvasion		0,030		0,029
- perirenal	1		1	
- perirenal- perihilär	1,950 (1,068 – 3,560)		2,140 (1,081 – 4,236)	
Fettgewebsinvasion		0,023		0,013
- perihilär	1		1	
- perirenal- perihilär	1,880 (1,089 – 3,245)		2,204 (1,182 – 4,108)	
Alter zum OP- Zeitpunkt (Jahre)		< 0,001		n.s.
- < 70	1		1	
- ≥ 70	1,897 (1,386 – 2,595)		0,976 (0,607 – 1,567)	
CRP präoperativ		< 0,001		< 0,001
- normwertig	1		1	
- erhöht	3,227 (2,252 – 4,625)		5,787 (3,208–10,437)	
LDH präoperativ		< 0,001		< 0,001
- normwertig	1		1	
- erhöht	2,731 (1,739 – 4,289)		3,005 (1,661 – 5,435)	

Hb präoperativ		< 0,001		< 0,001
- normwertig	1		1	
- erniedrigt	2,452 (1,762 – 3,411)		2,714 (1,690 – 4,358)	
Histologischer Subtyp		0,041		0,049
- Klarzellig	1		1	
- Nicht klarzellig	0,512 (0,270 – 0,973)		0,364 (0,133 – 0,994)	
Tumordurchmesser		< 0,001		< 0,001
- < Median	1		1	
- ≥ Median	2,355 (1,680 – 3,301)		6,449 (3,421–12,158)	
N-Stadium		< 0,001		< 0,001
- N0	1		1	
- N1/N2	4,069 (2,510 – 6,595)		7,666 (4,526–12,983)	
M-Stadium		< 0,001		< 0,001
- M0	1		1	
- M1	6,707 (4,739 – 9,491)		15,599 (10,026-24,270)	
Grading		< 0,001		< 0,001
- G1/G2	1		1	
- G3/G4	3,661 (2,585 – 5,185)		7,456 (4,822–11,529)	
V-Stadium		< 0,001		< 0,001
- V0	1		1	
- V1/V2	3,964 (2,708 – 5,040)		8,802 (5,588–13,864)	
L-Stadium		< 0,001		< 0,001
- L0	1		1	
- L1	4,609 (2,904 – 7,314)		8,491 (5,069–14,223)	
Nekrose		< 0,001		< 0,001
- Vorhanden	1		1	
- Nicht vorhanden	2,290 (1,678 – 3,126)		4,302 (2,774 – 6,670)	
Sarkomatoid		< 0,001		< 0,001
- Vorhanden	1		1	
- Nicht vorhanden	5,367 (3,403 – 8,465)		9,832 (5,902–16,380)	
Kapselinfiltration		< 0,001		< 0,001
- Vorhanden	1		1	
- Nicht vorhanden	2,715 (1,986 – 3,713)		5,596 (3,556 – 8,805)	
Nebenniereninfiltration		0,006		< 0,001
- Vorhanden	1		1	
- Nicht vorhanden	3,475 (1,421 – 8,497)		6,343 (2,553–15,760)	
R-Status		0,014		< 0,001
- R0	1		1	
- R1/R2	1,918 (1,143 – 3,220)		3,315 (1864 – 5,896)	
SSIGN-Score		< 0,001		< 0,001
- 1-5	1		1	
- 6-10	5,831 (4,213 – 8,071)		16,986 (10,700-26,965)	

3.4. Multivariate Cox-Regressionsanalyse des Überlebens (Gesamtkollektiv)

3.4.1. Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

In den Modellen für das Gesamtüberleben erfolgte zusätzlich zur differentiellen Fettgewebsbetrachtung die Adjustierung an folgende Parameter:

- Präoperativer CRP-Wert
- Präoperativer LDH-Wert
- Maximaler Tumordurchmesser (bezogen auf den medianen Tumordurchmesser von 4,3cm)
- N-Stadium
- M-Stadium
- Grading
- V-Stadium
- L-Stadium
- Nekrose
- Sarkomatoid
- Kapselinfiltration
- R-Status

Dabei konnte das Vorliegen einer Fettgewebsinvasion nicht als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden (HR 0,813; 95%-KI: 0,467 – 1,415; p-Wert = 0,463). Als unabhängige Prognoseparameter zeigten sich in diesem Modell das M-Stadium, das Vorliegen sarkomatoider Tumoranteile und ein präoperativ erhöhter CRP- oder LDH-Wert. Die Ergebnisse dieses Cox-Regressionsmodells sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Modell 1 (Gesamtüberleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter an $n = 754$ Patienten

Variable	Modell 1	
	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion		0,414
- nicht vorhanden	1	
- vorhanden	0,796 (0,460 – 1,377)	
CRP präoperativ		0,007
- normwertig	1	
- erhöht	1,789 (1,168 – 2,739)	

LDH präoperativ - normwertig - erhöht	1 2,653 (1,602 – 4,393)	<0,001
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	1 1,049 (0,683 – 1,610)	0,826
N-Stadium - N0 - N1/2 M-Stadium - M0 - M1	1 1,326 (0,705 – 2,496) 1 3,823 (2,376 – 6,149)	0,382 <0,001
Grading - G1/G2 - G3/G4	1 0,958 (0,555 – 1,654)	0,878
V-Stadium - V0 - V1/2 L-Stadium - L0 - L1	1 1,932 (1,182 – 3,157) 1 1,339 (0,695 – 2,579)	0,009 0,382
Nekrose - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,198 (0,821 – 1,748)	0,350
Sarkomatoid - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 2,142 (1,076 – 4,261)	0,030
Kapselinfiltration - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,204 (0,784 – 1,849)	0,0,397
R-Status - R0 - R1/R2	1 0,769 (0,389 – 1,519)	0,0,449

Bei der Betrachtung der einzelnen Fettgewebsskompartimente in der multivariaten Analyse (Modell 2 und 3) stellte sich die kombiniert perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion weder im Vergleich zur rein perirenal noch zur rein perihilären Fettgewebsinvasion als unabhängiger Prognosefaktor dar (HR 1,764; 95%-KI: 0,855 – 3,641; p = 0,125 und 1,501; 95%-KI: 0,643 – 3,505; p = 0,348).

Tabelle 22: Modell 2 und 3 (Gesamtüberleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter

Variable	Modell 2		Modell 3	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion - Perirenal - Perihilär - Perirenal-perihilär	1 1,798 (0,872 – 3,708)	0,112	1 1,539 (0,655 – 3,613)	0,322

CRP präoperativ - Normwertig - erhöht	1 1,266 (0,344 – 4,651)	0,723	1 0,650 (0,239 – 1,769)	0,399
LDH präoperativ - normwertig - erhöht	1 0,961 (0,292 – 3,168)	0,948	1 1,990 (0,736 – 5,381)	0,175
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	1 1,241 (0,307 – 5,027)	0,762	1 0,835 (0,252 – 2,762)	0,768
N-Stadium - N0 - N1/2 M-Stadium - M0 - M1	1 0,699 (0,265 – 1,846) 1 3,374 (1,491 – 7,636)	0,470	1 1,641 (0,560 – 4,810) 1 5,172 (2,276 – 11,751)	0,367 <0,001
Grading - G1/G2 - G3/G4	1 0,724 (0,304 – 1,722)	0,465	1 1,371 (0,536 – 3,506)	0,510
V-Stadium - V0 - V1/2 L-Stadium - L0 - L1	1 2,603 (0,968 – 6,999) 1 3,175 (1,224 – 8,236)	0,058 0,017	1 0,691 (0,294 – 1,626) 1 0,999 (0,383 – 2,602)	0,397 0,998
Nekrose - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,863 (0,813 – 4,270)	0,141	1 1,577 (0,767 – 3,242)	0,215
Sarkomatoid - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 3,038 (1,136 – 8,125)	0,027	1 1,875 (0,644 – 5,459)	0,249
Kapselinfiltration - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 0,482 (0,135 – 1,721)	0,261	1 1,279 (0,500 – 3,273)	0,608
R-Status - R0 - R1/R2	1 1,054 (0,385 – 2,879)	0,919	1 0,492 (0,168 – 1,444)	0,197

3.4.2. Multivariate Analyse des tumorabhängigen Überlebens

Für die multivariate Betrachtung des tumorabhängigen Überlebens wurden neben der Fettgewebsinvasion folgende Parameter zur Adjustierung festgelegt:

- Präoperativer CRP-Wert
- Präoperativer LDH-Wert
- Histologischer Subtyp
- Maximaler Tumordurchmesser (bezogen auf den medianen Tumordurchmesser von 4,3cm)
- N-Stadium
- M-Stadium

- Grading
- V-Stadium
- L-Stadium
- Nekrose
- Sarkomatoid
- Kapselinfiltration
- R-Status

Wie in Tabelle 23 gezeigt, stellte sich das Vorliegen einer Fettgewebsinvasion im multivariaten Cox-Regressionsmodell des tumorabhängigen Überlebens nicht als unabhängiger Prognosefaktor dar. Hingegen ließen sich bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs das M-Stadium, das Vorliegen einer Nekrose oder sarkomatoider Tumoranteile sowie ein präoperativ erhöhter LDH-Wert als unabhängige Prognoseparameter für das tumorabhängige Überleben identifizieren.

Tabelle 23: Modell 4 (tumorabhängiges Überleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter

Variable	Modell 4	
	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion - nicht vorhanden - vorhanden	1 0,631 (0,301 – 1,322)	0,222
CRP präoperativ - normwertig - erhöht	1 1,515 (0,762 – 3,012)	0,236
LDH präoperativ - normwertig - erhöht	1 3,079 (1,480 – 6,406)	0,003
Histologischer Subtyp - Nicht klarzellig - Klarzellig	1 1,008 (0,334 – 3,043)	0,989
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	1 2,085 (0,949 – 4,577)	0,067
N-Stadium - N0 - N1/2	1 1,582 (0,802 – 3,122)	0,186
M-Stadium - M0 - M1	1 6,591 (3,581 – 12,133)	<0,001
Grading - G1/G2 - G3/G4	1 0,998 (0,509 – 1,958)	0,996

V-Stadium - V0 - V1/2	1 3,434 (1,718 – 6,865)	< 0,001
L-Stadium - L0 - L1	1 1,163 (0,540 – 2,505)	
Nekrose - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,787 (1,057 – 3,023)	0,030
Sarkomatoid - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 2,735 (1,220 – 6,128)	0,015
Kapselinfiltration - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,447 (0,754 – 2,774)	0,266
R-Status - R0 - R1/R2	1 0,846 (0,367 – 1,947)	0,694

Tabelle 24 zeigt, dass auch für das tumorabhängige Überleben das Vorliegen einer kombinierten perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion im Vergleich zur isolierten Fettgewebsinvasion nicht als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden konnte ($p = 0,227$ und $p = 0,384$).

Tabelle 24: Modell 5 und 6 (tumorabhängiges Überleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter

Variable	Modell 5		Modell 6	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion - Perirenal - Perihilär - Perirenal-perihilär	1 1,700 (0,720 – 4,018)	0,226	1 1,681 (0,608 – 4,644)	0,317
CRP präoperativ - normwertig - erhöht	1 1,212 (0,232 – 6,320)		1 0,457 (0,119 – 1,754)	
LDH präoperativ - normwertig - erhöht	1 1,351 (0,289 – 6,307)	0,702	1 1,947 (0,525 – 7,218)	0,319
Histologischer Subtyp - Nicht klarzellig - Klarzellig	1 0,803 (0,108 – 5,953)	0,830	1 0,784 (0,608 – 4,644)	0,317
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	1 1,755 (0,307 – 10,022)	0,527	1 1,334 (0,250 – 7,113)	0,736
N-Stadium - N0 - N1/2	1 0,808 (0,284 – 2,293)	0,688	1 3,931 (1,162 – 13,298)	0,028
M-Stadium - M0 - M1	1 66,042 (2,174 – 16,793)	0,001	1 12,591 (4,402 – 36,008)	<0,001

Grading		0,807		0,063
- G1/G2	1		1	
- G3/G4	1,142 (0,393 – 3,320)		2,889 (0,943 – 8,848)	
V-Stadium		0,020		0,104
- V0	1		1	
- V1/2	4,663 (1,270 – 17,122)		0,408 (0,138 – 1,203)	
L-Stadium		0,012		0,919
- L0	1		1	
- L1	3,921 (1,351 – 11,382)		1,058 (0,356 – 3,142)	
Nekrose		0,053		0,098
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	2,647 (0,986 – 7,103)		2,043 (0,876 – 4,765)	
Sarkomatoid		0,036		0,528
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	3,298 (1,083 – 10,043)		1,501 (0,425 – 5,305)	
Kapselinfiltration		0,855		0,968
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	1,218 (0,146 – 10,138)		1,026 (0,293 – 3,597)	
R-Status		0,645		0,113
- R0	1		1	
- R1/R2	0,763 (0,241 – 2,413)		0,373 (0,110 – 1,263)	

3.5. Univariate und multivariate Analyse des T3a-Subkollektivs

Das T3a-Subkollektiv umfasste 171 Patienten, von denen 132 (77,2%) eine Fettgewebsinvasion aufwiesen.

3.5.1. Kaplan-Meier- und univariate Cox-Regressionsanalyse des T3a-Subkollektivs

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben und das tumorabhängige Überleben der 171 Patienten mit Tumor im T3a-Stadium finden sich in Tabelle 25 bis 28, für die univariate Cox-Regressionsanalyse vergleiche Tabelle 29.

Tabelle 25: Daten des Gesamtüberlebens (T3a-Subkollektiv) in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion

Alle p-Werte für den Gesamtvergleich (Log-Rank-Test); Signifikanz im paarweisen Vergleich: ¹perirenal gegen perihilär ²perirenal gegen perirenal-perihilär ³perihilär gegen perirenal-perihilär

Parameter	Medianes Gesamtüberleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
T3a-Kollektiv (n = 171)	66,00 (38,19 – 93,81)		65,2	50,7
Fettgewebsinvasion		n.s.		
- Ohne	97,00 (32,15 – 161,85)		68,1	56,4
- Mit	57,00 (29,51 – 84,50)		64,0	48,1
Fettgewebsinvasion		0,044		
- Ohne	97,00 (32,15 – 161,85)	² ³	68,1	56,4

- Perirenal	154,00 (ongoing)		85,1	61,7
- Perihilär	57,00 (19,78 – 94,23)		65,2	47,0
- Perirenal-perihilär	20,00 (0,92 – 39,08)		45,1	33,4

Tabelle 26: Daten des tumorabhängigen Überlebens (T3a-Subkollektiv) in Abhängigkeit von der Fettgewebsinvasion

Alle p-Werte für den Gesamtvergleich (Log-Rank-Test); Signifikanz im paarweisen Vergleich: ¹⁾perirenal gegen perihilär ²⁾perirenal gegen perirenal-perihilär ³⁾perihilär gegen perirenal-perihilär

Parameter	Medianes tumorabhängiges Überleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
T3a-Kollektiv (n = 171)	105,00 (-)		71,8	60,2
Fettgewebsinvasion		n.s.		
- Ohne	177,00 (ongoing)		73,7	63,9
- Mit	105,00 (-)		70,9	58,3
Fettgewebsinvasion		0,021 ²⁾³⁾		
- Ohne	177,00 (ongoing)		73,7	63,9
- Perirenal	154,00 (ongoing)		81,8	69,9
- Perihilär	225,00 (ongoing)		71,4	60,3
- Perirenal-perihilär	32,00 (0,00 – 80,97)		54,1	40,1

Tabelle 27: Daten des Gesamtüberlebens (Kaplan-Meier-Analyse, T3a-Subkollektiv)

Parameter	Medianes Gesamtüberleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert (Log-Rank-Test)	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
Alter zum OP-Zeitpunkt (Jahre)		n.s.		
- < 70	83,00 (37,92 – 128,08)		65,5	55,3
- ≥ 70	57,00 (36,32 – 77,69)		64,9	41,9
CRP präoperativ		0,011		
- normwertig	154,00 (ongoing)		81,4	71,4
- erhöht	59,00 (30,83 – 123,17)		67,0	49,6
LDH präoperativ		n.s.		
- normwertig	73,00 (42,21 – 103,79)		67,8	53,2
- erhöht	24,00 (16,77 – 31,24)		43,8	29,2
Hb präoperativ		0,030		
- normwertig	105,00 (46,79 – 163,22)		83,2	66,0
- erniedrigt	55,00 (16,36 – 93,64)		59,1	46,1
Histologischer Subtyp		n.s.		
- Klarzellig	59,00 (31,17 – 86,83)		64,4	50,0
- Nicht klarzellig	-		100,0	100,0
Tumordurchmesser		n.s.		
- < Median	57,00 (0,00 – 115,80)		79,0	49,3
- ≥ Median	66,00 (33,48 – 98,53)		65,7	51,1

N-Stadium		n.s.		
- N0	73,00 (47,45 – 98,55)		66,6	52,5
- N1/N2	32,00 (4,63 – 59,37)		56,0	36,7
M-Stadium		< 0,001		
- M0	105,00 (64,70 – 145,30)		67,8	62,8
- M1	20,00 (9,72 – 30,28)		36,4	20,0
Grading		0,007		
- G1/G2	77,00 (26,19 – 127,81)		72,6	57,7
- G3/G4	36,00 (10,46 – 61,55)		52,9	38,4
V-Stadium		n.s.		
- V0	105,00 (55,41 – 154,60)		71,2	63,5
- V1/V2	48,00 (26,83 – 69,17)		61,7	44,0
L-Stadium		0,008		
- L0	77,00 (40,24 – 113,77)		69,0	54,1
- L1	20,00 (15,72 – 24,28)		40,2	26,8
Nekrose		0,027		
- Vorhanden	42,00 (0,00 – 92,93)		55,3	47,8
- Nicht vorhanden	73,00 (-)		74,1	50,0
Sarkomatoid		0,001		
- Vorhanden	15,00 (0,00 – 42,27)		47,9	27,4
- Nicht vorhanden	77,00 (35,46 – 118,54)		68,3	54,8
Kapselinfiltration		n.s.		
- Vorhanden	57,00 (25,66 – 88,34)		60,9	48,3
- Nicht vorhanden	97,00 (58,88 – 135,12)		74,3	55,7
R-Status		n.s.		
- R0	73,00 (37,76 – 108,24)		65,5	51,8
- R1/R2	57,00 (0,00 – 122,86)		57,0	45,6
SSIGN-Score		< 0,001		
- 1-5	181,00 (34,76 – 327,22)		80,5	66,8
- 6-10	24,00 (11,39 – 36,61)		48,0	31,6

Tabelle 28: Daten des tumorabhängigen Überlebens (Kaplan-Meier-Analyse, T3a-Subkollektiv)

Parameter	Medianes tumorabhängiges Überleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert (Log-Rank-Test)	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
Alter zum OP-Zeitpunkt (Jahre)		n.s.		
- < 70	97,00 (63,31 – 130,69)		69,4	60,1
- ≥ 70	177,00 (ongoing)		76,8	59,4
CRP präoperativ		0,004		
- normwertig	271,00 (ongoing)		87,5	87,5
- erhöht	89,00 (34,23 – 143,77)		71,6	56,2
LDH präoperativ		n.s.		
- normwertig	105,00 (-)		73,5	60,9
- erhöht	113,00 (ongoing)		57,6	57,6
Hb präoperativ		n.s.		
- normwertig	225,00 (ongoing)		86,5	72,3
- erniedrigt	177,00 (ongoing)		66,3	58,7

Histologischer Subtyp - Klarzellig - Nicht klarzellig	105,00 (ongoing) -	n.s.	71,1 100	59,5 100
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	177,00 (ongoing) 105,00 (-)	n.s.	83,8 69,9	52,8 59,1
N-Stadium - N0 - N1/N2 M-Stadium - M0 - M1	105,00 (-) 42,00 (11,46 – 72,58) 225,00 (ongoing) 20,00 (10,61 – 29,39)	n.s. < 0,001	73,4 61,1 85,1 40,4	62,8 40,1 76,0 22,1
Grading - G1/G2 - G3/G4	225,00 (ongoing) 48,00 (17,95 – 78,05)	0,001	78,6 61,0	69,9 44,2
V-Stadium - V0 - V1/V2 L-Stadium - L0 - L1	154,00 (ongoing) 73,00 (23,36 – 122,64) 225,00 (ongoing) 20,00 (11,89 – 28,11)	n.s. 0,003	79,8 67,1 76,2 43,9	74,5 52,3 63,8 35,1
Nekrose - Vorhanden - Nicht vorhanden	89,00 (26,98 – 151,02) 154,00 (ongoing)	0,006	60,4 81,9	52,0 65,4
Sarkomatoid - Vorhanden - Nicht vorhanden	35,00 (1,68 – 68,32) 225,00 (ongoing)	< 0,001	53,5 74,9	30,6 65,5
Kapselinfiltration - Vorhanden - Nicht vorhanden	105,00 (30,45 – 179,55) 181,00 (ongoing)	n.s.	65,6 81,9	55,5 67,1
R-Status - R0 - R1/R2	225,00 (ongoing) 83,00 (12,51 – 153,49)	n.s.	71,5 67,4	61,7 53,9
SSIGN-Score - 1-5 - 6-10	225,00 (ongoing) 35,00 (14,61 – 55,39)	< 0,001	88,6 53,6	82,9 35,3

Tabelle 29: Daten des Gesamt- und tumorabhängigen Überlebens (univariate Cox-Regressionsanalyse, T3a-Subkollektiv)

Variable	Univariate Analyse (Gesamtüberleben)		Univariate Analyse (tumorabhängiges Überleben)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion - Ohne - Mit	1 1,131 (0,645 – 1,983)	n.s.	1 1,013 (0,538 – 1,907)	n.s.
Fettgewebsinvasion - perirenal - perihilär	1 1,313 (0,661 – 2,611)	n.s.	1 1,449 (0,614 – 3,419)	n.s.

Fettgewebsinvasion - perirenal - perirenal-perihilär	1 2,399 (1,166 – 4,936)	0,017	1 3,051 (1,280 – 7,268)	0,012
Fettgewebsinvasion - perihilär - perirenal-perihilär	1 1,918 (1,027 – 3,584)	0,041	1 2,328 (1,136 – 4,773)	0,021
Alter zum OP-Zeitpunkt (Jahre) - < 70 - ≥ 70	1 1,257 (0,778 – 2,029)	n.s.	1 0,808 (0,443 – 1,473)	n.s.
CRP präoperativ - normwertig - erhöht	1 2,543 (1,200 – 5,404)	0,015	1 3,994 (1,421 – 11,227)	0,009
LDH präoperativ - normwertig - erhöht	1 1,814 (0,926 – 3,551)	n.s.	1 1,657 (0,745 – 3,685)	n.s.
Hb präoperativ - normwertig - erniedrigt	1 1,814 (1,049 – 3,138)	0,033	1 1,714 (0,910 – 3,230)	n.s.
Histologischer Subtyp - Klarzellig - Nicht klarzellig	1 0,047 (0,000 – 45,068)	n.s.	1 0,047 (0,000–136,918)	n.s.
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	1 1,273 (0,632 – 2,565)	n.s.	1 1,365 (0,583 – 3,199)	n.s.
N-Stadium - N0 - N1/N2	1 1,444 (0,738 – 2,826)	n.s.	1 1,767 (0,859 – 3,634)	n.s.
M-Stadium - M0 - M1	1 3,550 (2,162 – 5,828)	<0,001	1 5,794 (3,212 – 10,450)	<0,001
Grading - G1/G2 - G3/G4	1 1,895 (1,181 – 3,043)	0,008	1 2,497 (1,433 – 4,352)	0,001
V-Stadium - V0 - V1/V2	1 1,605 (0,947 – 2,720)	n.s.	1 1,830 (0,976 – 3,430)	n.s.
L-Stadium - L0 - L1	1 2,167 (1,202 – 3,909)	0,010	1 2,537 (1,323 – 4,865)	0,005
Nekrose - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,709 (1,055 – 2,770)	0,030	1 2,195 (1,233 – 3,907)	0,008
Sarkomatoid - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 2,433 (1,403 – 4,221)	0,002	1 3,030 (1,652 – 5,556)	<0,001
Kapselinfiltration - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,518 (0,916 – 2,515)	n.s.	1 1,810 (0,985 – 3,325)	n.s.

Nebennieren-infiltration		n.s.		n.s.
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	0,914 (0,233 – 3,738)		1,210 (0,293 – 4,993)	
R-Status		n.s.		n.s.
- R0	1		1	
- R1/R2	1,193 (0,592 – 2,405)		1,231 (0,554 – 2,735)	
SSIGN-Score		<0,001		<0,001
- 1-5	1		1	
- 6-10	3,038 (1,835 – 5,030)		6,021 (3,005 – 12,066)	

3.5.2. Multivariate Cox-Regressionsanalyse des T3a-Subkollektivs

Bei der Analyse der Patienten mit T3a-Tumoren wurden die Modelle für das Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 30) zusätzlich zur differentiellen Fettgewebsbetrachtung an folgende Tumor- und Laborparameter adjustiert:

- Präoperativer CRP-Wert
- Präoperativer Hb-Wert
- M-Stadium
- Grading
- L-Stadium
- Nekrose
- Sarkomatoid

Tabelle 30: Modell 7 und 8 (T3a-Subkollektiv, Gesamtüberleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter

Variable	Modell 7		Modell 8	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion		0,049		0,007
- Perirenal	1		1	
- Perihilär				
- Perirenal-perihilär	2,950 (1,006 – 8,649)		3,648 (1,432 – 9,295)	
CRP präoperativ		0,207		0,350
- normwertig	1		1	
- erhöht	3,773 (0,480 – 29,652)		0,595 (0,200 – 1,770)	
Hb präoperativ		0,318		0,132
- normwertig	1		1	
- erniedrigt	2,301 (0,449 – 11,802)		2,851 (1,0432 – 9,295)	
M-Stadium		0,029		<0,001
- M0	1		1	
- M1	3,125 (1,125 – 8,680)		7,095 (2,564 – 19,635)	

Grading		0,512		0,116
- G1/G2	1		1	
- G3/G4	1,447 (0,479 – 4,373)		2,606 (0,790 – 8,590)	
L-Stadium		0,483		0,393
- L0	1		1	
- L1	1,514 (0,475 – 4,824)		0,595 (0,180 – 1,959)	
Nekrose		0,949		0,899
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	0,962 (0,290 – 3,195)		0,941 (0,369 – 2,400)	
Sarkomatoid		0,901		0,834
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	0,932 (0,306 – 2,840)		0,882 (0,273 – 2,851)	

Die Modelle für das tumorabhängige Überleben des T3a-Subkollektivs (vgl. Tabelle 31) wurden neben der Fettgewebsbetrachtung an folgende Tumor- und Laborparameter angepasst:

- Präoperativer CRP-Wert
- M-Stadium
- Grading
- L-Stadium
- Nekrose
- Sarkomatoid

Tabelle 31: Modell 9 und 10 (T3a-Subkollektiv, tumorabhängiges Überleben) - Multivariate Analyse pathologischer und klinischer Parameter

Variable	Modell 9		Modell 10	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion		0,106		0,050
- Perirenal	1		1	
- Perihilär				
- Perirenal-perihilär	2,365 (0,833 – 6,721)		2,566 (0,998 – 6,595)	
CRP präoperativ		0,346		0,766
- normwertig	1		1	
- erhöht	2,687 (0,343 – 21,023)		0,812 (0,205 – 3,209)	
M-Stadium		0,001		<0,001
- M0	1		1	
- M1	7,086 (2,141 – 23,449)		25,745 (6,677–99,341)	
Grading		0,587		0,379
- G1/G2	1		1	
- G3/G4	1,376 (0,434 – 4,358)		1,586 (0,568 – 4,431)	
L-Stadium		0,027		0,539
- L0	1		1	
- L1	3,715 (1,159 – 11,910)		1,475 (0,427 – 5,090)	

Nekrose		0,481		0,175
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	1,650 (0,410 – 6,645)		2,013 (0,733 – 5,530)	
Sarkomatoid		0,924		0,743
- Nicht vorhanden	1		1	
- Vorhanden	1,056 (0,345 – 3,229)		0,819 (0,248 – 2,702)	

3.6. Univariate Cox-Regressionsanalyse des T3a/M0-Subkollektivs

Dieses Subkollektiv umfasste 127 Patienten im T3a-Stadium ohne Fernmetastasierung (M0). Davon wiesen 93 (73,2%) eine Fettgewebsinvasion auf, welche sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse in keiner Form als signifikanter Parameter darstellte (vgl. Tabelle 32). Für das Gesamtüberleben waren lediglich das Patientenalter, der präoperative Hb-Wert und der SSIGN-Score als signifikanter Überlebensparameter feststellbar, bezogen auf das tumorabhängige Überleben traf dies für das Grading, das Vorliegen einer Nekrose und ebenfalls für den SSIGN-Score zu.

Tabelle 32: Daten des Gesamt- und tumorabhängigen Überlebens (univariate Cox-Regressionsanalyse, T3a/M0-Subkollektiv)

Variable	Univariate Analyse (Gesamtüberleben)		Univariate Analyse (tumorabhängiges Überleben)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Fettgewebsinvasion		0,676		0,099.
- Ohne	1		1	
- Mit	0,864 (0,435 – 1,716)		0,492 (0,212 – 1,142)	
Fettgewebsinvasion		0,488.		0,412
- perirenal	1		1	
- perihilär	0,718 (0,282 – 1,829)		0,534 (0,119 – 2,392)	
Fettgewebsinvasion		0,356		0,372
- perirenal	1		1	
- perirenal-perihilär	1,589 (0,594 – 4,246)		1,864 (0,475 – 7,306)	
Fettgewebsinvasion		0,115		0,061.
- perihilär	1		1	
- perirenal-perihilär	2,157 (0,830 – 5,607)		3,944 (0,938 – 16,574)	
Alter zum OP-Zeitpunkt (Jahre)		0,012		0,379
- < 70	1		1	
- ≥ 70	2,268 (1,201 – 4,284)		1,450 (0,634 – 3,317)	
CRP präoperativ		0,125		0,067
- normwertig	1		1	
- erhöht	2,020 (0,822 – 4,961)		3,966 (0,907 – 17,345)	
LDH präoperativ		0,305.		0,427
- normwertig	1		1	
- erhöht	1,637 (0,638 – 4,198)		1,638 (0,484 – 5,543)	

Hb präoperativ - normwertig - erniedrigt	1 2,175 (1,018 – 4,649)	0,045	1 2,006 (0,742 – 5,428)	0,170
Histologischer Subtyp - Klarzellig - Nicht klarzellig	1 21,532 (0,004 – 129550,147)	0,489	1 21,365 (0,000 – 2465497,362)	0,607
Tumordurchmesser - < Median - ≥ Median	1 0,836 (0,384 – 1,821)	0,653	1 0,736 (0,273 – 1,985)	0,544
N-Stadium - N0 - N1/N2	1 1,425 (0,555 – 3,659)	0,462	1 2,005 (0,678 – 5,934)	0,209
Grading - G1/G2 - G3/G4	1 1,857 (0,974 – 3,354)	0,060	1 2,949 (1,272 – 6,837)	0,012
V-Stadium - V0 - V1/V2	1 1,638 (0,813 – 3,301)	0,168	1 1,838 (0,721 – 4,684)	0,202
L-Stadium - L0 - L1	1 1,874 (0,821 – 4,275)	0,136	1 2,366 (0,866 – 6,467)	0,093
Nekrose - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,847 (0,960 – 3,553)	0,066	1 2,652 (1,077 – 6,532)	0,034
Sarkomatoid - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,672 (0,652 – 4,288)	0,285	1 1,687 (0,498 – 5,710)	0,400
Kapselinfiltration - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 1,080 (0,569 – 2,048)	0,814	1 0,972 (0,412 – 2,292)	0,949
Nebennieren-infiltration - Nicht vorhanden - Vorhanden	1 0,995 (0,136 – 7,284)	0,996	1 1,709 (0,228 – 12,835)	0,602
R-Status - R0 - R1/R2	1 1,108 (0,433 – 2,837)	0,830	1 1,090 (0,323 – 3,675)	0,890
SSIGN-Score - 1-5 - 6-10	1 1,954 (1,019 – 3,751)	0,044	1 3,461 (1,493 – 8,022)	0,004

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse

4.1.1. Die Fettgewebsinvasion im vorliegenden Kollektiv

Insgesamt zeigten in der vorliegenden Arbeit 177 (23,5%) Patienten eine Fettgewebsinvasion. In einer Metaanalyse von Zhang et al. variierten die Anteile an Tumoren mit Fettgewebsinvasion beim Nierenzellkarzinom zwischen 5,1% und 18,5%. Dass eine Fettgewebsinvasion möglicherweise zum Teil in der pathologischen Diagnostik übersehen worden war, sahen die Autoren als eine potentielle Erklärung für diese unterschiedlichen Anteile. [122] Die höhere Rate in der vorliegenden Studie könnte auf den institutionellen Standard der histopathologischen Analysen zurückzuführen sein, der routinemäßig dezidierte Angaben zum Vorliegen einer Fettgewebsinvasion beinhaltet.

4.1.2. Die Bedeutung der Fettgewebsinvasion für die TNM-Klassifikation und prognostische Einschätzungen

Zur prognostischen Aussagekraft der Fettgewebsinfiltration beim Nierenzellkarzinom existieren zahlreiche Studien, deren Ergebnisse teilweise widersprüchlich sind. Dementsprechend wird auch die Bedeutung der Fettgewebsinfiltration für die TNM-Klassifikation, die neben der Beschreibung des Tumorausmaßes auch für prognostische Einschätzungen wichtig ist, unterschiedlich beurteilt und teilweise gänzlich angezweifelt.

Nach der aktuellen TNM-Klassifikation von 2010 werden Nierenzellkarzinome, bei denen eine Fettgewebsinvasion diagnostiziert wurde, als T3a eingestuft. [40]

Zu den Arbeiten, die die Wertigkeit der Fettgewebsinvasion für die TNM-Klassifikation hinterfragen, gehört eine Studie von Siemer et al. aus dem Jahr 2005. Diese betrachtete 237 Patienten (N0/1/2M0) mit Fettgewebsinvasion nach chirurgischer Therapie. Die Autoren kritisierten die TNM-Klassifikation von 2002 und schlugen vor, die perirenale Fettgewebsinvasion grundsätzlich nicht für die Einordnung in T-Kategorien zu verwenden. Stattdessen entwickelten sie eine modifizierte T-Stadieneinteilung, die T3a-Tumore abhängig von ihrer Größe entsprechend des Cut-Off-Werts von 7,0 cm in die Kategorien T1 und T2

verteilte. Dabei konnte diese alternative Stadieneinteilung als unabhängiger Prognosefaktor für das tumorabhängige Überleben identifiziert werden. [127] Eine ähnliche Tendenz zeigten 2006 Gilbert et al. auf, deren Studie keinen Unterschied bezüglich Rezidivrate und Rezidiv-freiem Überleben von Patienten mit T1- oder T3a-Tumoren feststellen konnte. Es wurden 131 T1N0M0- und 82 T3aN0M0-Patienten verglichen. Dabei betrug das geschätzte Rezidiv-freie Überleben fünf Jahre nach chirurgischer Therapie bei T1-Tumoren 95,2% und bei T3a-Tumoren 90,6% ($p = 0,092$). Für das tumorabhängige 5-Jahres-Überleben konnte zwar ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (T1: 100%, T3a: 95,8%; $p = 0,020$), die Autoren betrachteten diesen jedoch nicht als klinisch relevant. Eine multivariate Betrachtung erfolgte nicht. [129]

Siddiqui et al. widersprachen hingegen dem Vorschlag, die Klassifikation der T3a-Tumore lediglich von der Tumormgröße abhängig zu machen, nachdem sie im Jahr 2007 für die perirenale und perihiläre Fettgewebsinvasion unabhängig von der Tumormgröße einen Zusammenhang zum tumorabhängigen Versterben festgestellt hatten. Dabei betrachteten sie 2165 Patienten mit Tumorstadium pT1a bis pT3a und stellten die Risk Ratio (RR) für den Zusammenhang von Fettgewebsinvasion und Versterben in Gruppen von Patienten mit Tumoren unterschiedlicher Größe dar. Dieses lag bei Tumoren der Größe 4 cm oder kleiner bei 6,15 (95%-KI: 1,84 – 20,50; $p = 0,003$), für Tumore zwischen 4 cm und 7 cm bei 4,12 (95%-KI: 2,50 – 6,78; $p < 0,001$) und für solche größer als 7 cm bei 2,13 (95%-KI: 1,53 – 2,97; $p < 0,001$). Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch im multivariaten Modell, das das Grading und das Vorliegen einer histologischen Koagulationsnekrose einschloss. [98]

Die vorliegende Arbeit untersuchte die prognostische Bedeutung der Fettgewebsinvasion zunächst am Gesamtkollektiv in einer Kaplan-Meier-Analyse. Dabei zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben bei Tumoren mit Fettgewebsinvasion als bei solchen ohne. Das mediane Gesamtüberleben betrug hier bei Patienten ohne Fettgewebsinvasion 230 Monate (95%-KI: 209,9 – 250,1) und bei solchen mit Fettgewebsinvasion nur 56 Monate (95%-KI:

41,5 – 70,5; $p < 0,001$). Das geschätzte tumorabhängige 5-Jahresüberleben lag bei Patienten ohne Fettgewebsinvasion bei 93,5%, bei solchen mit Fettgewebsinvasion bei 55,2% ($p < 0,001$). Es erfolgte außerdem eine univariate Cox-Regressionsanalyse, in der das Risiko zu versterben für Patienten mit Fettgewebsinvasion signifikant erhöht war ($p < 0,001$). Dabei betrug die HR für das Gesamtüberleben 3,402 (95%-KI: 2,486 – 4,656) und für das tumorabhängige Überleben 7,315 (95%-KI: 4,664 – 11,473).

In der multivariaten Analyse konnte das Vorliegen einer Fettgewebsinvasion jedoch nicht als unabhängiger Prognoseparameter bestätigt werden.

Darüber hinaus ergab sich bereits in der univariaten Analyse weder für das T3a- noch für das T3a/M0-Subkollektiv ein signifikanter Prognoseunterschied in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Fettgewebsinvasion. Dies könnte zum einen mit der geringeren Kollektivgröße zusammenhängen, zum anderen aber auch damit, dass in diesen Kollektiven ohnehin ein großer Anteil der Patienten (77,2% bzw. 73,2%) eine Fettgewebsinvasion zeigte, sodass dieser Parameter statistisch geringere Auswirkungen hat.

Bei der Gegenüberstellung der beschriebenen Studien muss bedacht werden, dass diese nicht uneingeschränkt vergleichbar sind. So betrachteten Siddiqui et al. ebenso wie Gilbert et al. in ihrem Kollektiv nur Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom, während Siemer et al. auch Patienten mit positivem Befall regionärer Lymphknoten in ihre Analysen mit aufnahmen. [98, 127, 129] Die vorliegende Studie betrachtete dagegen im Großteil der Analysen alle Patienten unabhängig von ihrem Metastasierungsstatus.

Darüber hinaus waren in der Studie von Siddiqui et al. zwar mehr Patienten betrachtet worden, mit einem Anteil von 7,5% wiesen hier aber deutlich weniger Patienten ein T3a-Stadium auf als bei Siemer et al. (13,2%). [98, 127] Bei Gilbert et al. lag der Anteil der T3a-Tumoren bei 10,0%. [129] In der vorliegenden Arbeit betrug dieser Anteil 22,7%, was sich wohl durch die Verwendung der aktuellen TNM-Klassifikation von 2010 erklären lässt, die außer den Patienten mit Fettgewebsinvasion auch solche mit Infiltration in die Vena renalis oder muskelstarke Segmentvenen als T3a definiert. Hingegen

nahmen die anderen drei Studien eine Einteilung nach der TNM-Version von 2002 vor, die neben jenen Tumoren mit Fettgewebsinvasion solche mit direkter Nebenniereninfiltration als T3a festlegt. [40, 130]. Hinzu kommt, dass beispielsweise Gilbert et al. Tumore mit direkter Nebenniereninfiltration zusätzlich von ihrer Analyse ausschlossen. [129]

Auch die prognostische Aussagekraft der Unterscheidung in perirenale und perihiläre Fettgewebsinvasion wurde in verschiedenen Studien untersucht.

Thompson et al. stellten bereits 2005 einen Unterschied zwischen den verschiedenen Typen der Fettgewebsinvasion fest und beschrieben Tumore mit perihilärer Fettgewebsbeteiligung als aggressiver als solche mit perirenal. Dies begründeten sie mit der Feststellung, dass Patienten mit perihilärer Fettgewebsinvasion im Vergleich zu solchen mit perirenal Fettgewebsinvasion ein 1,63-faches Risiko hatten, tumorabhängig zu versterben (RR = 1,63; 95%-KI: 1,09 – 2,46; p = 0,018). Das tumorabhängige 5-Jahres-Überleben betrug 50,9% bei Patienten mit perirenal und 25,9% bei Patienten mit perihilärer Fettgewebsinvasion. Das erhöhte Sterberisiko persistierte in der multivariaten Analyse. [123]

Dementsprechend konzentrierten sich viele der folgenden Studien auf die genauere Betrachtung der unterschiedlichen Fettgewebskompartimente. Eine Studie von Chaves Portela et al. fand ebenfalls tendenziell schlechtere Prognosen bei Patienten mit perihilärer Fettgewebsinvasion als bei solchen mit perirenal. Im Vergleich der Patienten ohne Metastasierung zeigte sich hier, dass von den 9 Patienten mit perihilärer Fettgewebsinvasion alle tumorabhängig verstarben, während es unter den 11 Patienten mit perirenal Fettgewebsinvasion nur 6 waren (Overall Survival 100% gegenüber 54%). Deren Studie war durch ein kleines Kollektiv (insgesamt 30 Patienten) jedoch deutlich limitiert und konnte wohl auch hierdurch bedingt keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielen. [131]

Poon et al. verglichen ebenfalls die perirenale und die perihiläre Fettgewebsinvasion und exkludierten Patienten mit direkter Nebenniereninfiltration. Bei den 230 untersuchten Patienten setzten sie jedoch

eine perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion mit der perihilären Fettgewebsinvasion gleich. Dabei zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant schlechteres tumorabhängiges 5-Jahres-Überleben der Patienten mit „perihilärer“ Fettgewebsinvasion im Vergleich zu jenen mit perirenal Fettgewebsinvasion (62,5% gegenüber 75,0%; $p = 0,022$). Im univariaten Cox-Regressionsmodell ergab sich eine HR von 2,105 (95%-KI: 1,098 – 4,034) im Vergleich der „perihilären“ zur perirenalen Fettgewebsinvasion ($p = 0,025$). Dieser Unterschied konnte jedoch im multivariaten Modell nicht bestätigt werden. [124]

Margulis et al. hingegen fanden keinerlei Einfluss der Lokalisation der Fettgewebsinvasion auf das tumorabhängige Überleben. In dieser Studie wurden 365 Patienten, die nach der TNM-Klassifikation von 2002 als T3a eingestuft worden waren und die keine direkte Nebenniereninfiltration zeigten, betrachtet. Dabei fand sich kein Unterschied im tumorabhängigen 5-Jahres-Überleben zwischen Patienten mit perirenal Fettgewebsinvasion und solchen mit perihilärer Fettgewebsinvasion (54,1% gegenüber 50,8%; $p = 0,782$). Zudem konnte bereits in der univariaten Analyse des tumorabhängigen Überlebens kein Unterschied zwischen den drei auch in der vorliegenden Arbeit betrachteten Fettgewebsgruppen (perirenal gegen perihilär gegen perirenal-perihilär) festgestellt werden. [125]

Im Gegensatz hierzu konnten Bedke et al. in ihrer Studie das Vorliegen einer gleichzeitigen perirenalen und perihilären Fettgewebsinvasion als unabhängigen negativen Prognosefaktor sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse des tumorabhängigen Überlebens identifizieren. Hierbei wurden ebenfalls Patienten mit direkter Nebenniereninfiltration von der Analyse ausgeschlossen und schließlich 106 Patienten mit T3a-Stadium betrachtet, welche alle erneut pathologisch für die Untersuchung reevaluiert wurden. Im Vergleich einer perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion zu einer rein perirenalen Fettgewebsinvasion ergab sich in der univariaten Analyse eine HR von 3,25 (95%-KI: 1,72 – 6,13; $p < 0,001$) und in der multivariaten Analyse eine HR von 2,75 (95%-KI: 1,31 – 5,76; $p = 0,007$). Das tumorabhängige 5-Jahresüberleben betrug für Patienten mit rein perirenal Fettgewebsinvasion

64,6%, für solche mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion 63,3% und für solche perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion 31,0%. [119]

In der vorliegenden Arbeit stellte sich bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs bereits in der Kaplan-Meier-Analyse und in der univariaten Cox-Regressionsanalyse kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Patienten mit perirenaler und solchen mit perihilärer Fettgewebsinvasion dar. Dabei betrug das geschätzte tumorabhängige 5-Jahres-Überleben von Patienten mit perirenaler Fettgewebsinvasion 62,4% und das von Patienten mit perihilärer Fettgewebsinvasion 58,9% ($p = 0,915$). Auch im T3a-Subkollektiv und im T3a/M0-Subkollektiv unterschieden sich Patienten mit perirenaler Fettgewebsinvasion in der univariaten Analyse nicht signifikant von jenen mit perihilärer Fettgewebsinvasion.

Hingegen zeigte sich für die kombinierte perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion im Vergleich zur rein perirenalen oder rein perihilären Fettgewebsinvasion im Gesamtkollektiv ein signifikant schlechteres tumorabhängiges Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse ($p = 0,010$ und $p = 0,024$). Jene Patienten mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion wiesen hierbei ein geschätztes tumorabhängiges 5-Jahresüberleben von 42,4% auf. Die univariate Cox-Regressionsanalyse ergab für den Vergleich zwischen rein perirenaler und perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion eine HR von 2,140 (95%-KI: 1,081 – 4,236; $p = 0,029$) und für den Vergleich zwischen rein perihilärer und perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion eine HR von 2,204 (1,182 – 4,108; $p = 0,013$) in Bezug auf das tumorabhängige Überleben (vgl. Tabelle 20).

In den zugehörigen multivariaten Modellen für das tumorabhängige Überleben konnte die perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion im Vergleich zur isolierten Fettgewebsinvasion in eines der Kompartimente jedoch nicht als unabhängiger negativer Prognosefaktor identifiziert werden (vgl. Modell 5 und 6).

Bei der Betrachtung des T3a-Subkollektivs zeigte sich wie auch bei Bedke et al. [119] ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit kombiniert perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion. Das geschätzte tumorabhängige 5-Jahres-Überleben der Patienten mit rein perirenal Fettgewebsinvasion betrug dabei 69,9%, für Patienten mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion 60,3% und für solche mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion 40,1% ($p = 0,021$). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten Patienten mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion sowohl im Vergleich zur rein perirenal als auch zur rein perihilären Fettgewebsinvasion ein erhöhtes Risiko, tumorabhängig zu versterben (HR 3,051; 95%-KI: 1,280 – 7,268; p -Wert = 0,012 und HR 2,328; 95%-KI: 1,136 – 4,773; p -Wert = 0,021).

Dieser Unterschied konnte in der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben bestätigt werden. Für die kombinierte perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion ergab sich hierbei im Vergleich zur rein perirenal Fettgewebsinvasion eine HR von 2,950 (95%-KI: 1,006 – 8,649; $p = 0,049$) und im Vergleich zur rein perihilären Fettgewebsinvasion eine HR von 3,648 (95%-KI: 1,432 – 9,295; $p = 0,007$). Für das tumorabhängige Überleben wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt (vgl. Tabelle 31).

Diese Ergebnisse werfen die Frage nach therapeutischen Konsequenzen für Patienten im T3a-Stadium, bei denen im histopathologischen Befund eine kombinierte perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion festgestellt wurde, auf. So wäre ein aggressiveres Therapie- und Nachsorgeschema als bei Patienten mit rein perirenal oder rein perihilärer Fettgewebsinvasion eine mögliche Option, um den zu erwartenden schlechteren prognostischen Aussichten gerecht zu werden.

Es lagen im vorliegenden T3a-Subkollektiv etwas höhere tumorabhängige Überlebensraten vor als bei Margulis et al. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Margulis et al. nur Patienten betrachteten, die zwischen 1990 und 2006 operiert worden waren, die vorliegende Studie schloss hingegen Patienten bis 2013 ein. Somit könnten die unterschiedlichen Überlebensraten unter anderem durch die Verbesserung von Bildgebung und

operativen Methoden in den letzten Jahren bedingt sein. Die Überlebensraten und Hazard Ratio-Werte bei Bedke et al. [119] waren ähnlich wie im vorliegenden Kollektiv. Bei Thompson et al. betrug das tumorabhängige 5-Jahresüberleben von Patienten mit perihilärer Fettgewebsinvasion nur 25,9%, wobei diese Studie ausschließlich Patienten betrachtete, die bereits zwischen 1970 und 2002 operiert worden waren. [123]

4.1.3. Der Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und anderen klinikopathologischen Parametern

Beim Nierenzellkarzinom unterscheidet man verschiedene histologische Subtypen. Dabei ist am häufigsten der klarzellige Typ vertreten, der etwa 80% aller Nierenzellkarzinome ausmacht. [35] Papilläre Nierenzellkarzinome liegen hingegen in circa 10% der Fälle vor, chromophobe in circa 5% der Fälle. [33, 36-38] In der vorliegenden Arbeit waren nur diese drei Haupttypen sowie deren Mischformen betrachtet worden. Dabei waren 83,4% der Tumore klarzellig differenziert, 11,1% papillär und 5,0% chromophob. Tumore, die weder der einen noch der anderen histologischen Entität eindeutig zugeordnet werden konnten, lagen in 0,4% der Fälle vor. Damit entsprach die Verteilung der histologischen Subtypen im vorliegenden Kollektiv in etwa den aus der Literatur bekannten Zahlenwerten.

Die drei häufigsten Typen des Nierenzellkarzinoms unterschieden sich im vorliegenden Kollektiv nicht nur in Bezug auf ihr mikroskopisches Erscheinungsbild. So zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und histologischem Subtyp. Nur 9,0% der Nicht-Klarzeller wiesen eine Beteiligung des Fettgewebes auf, unter den Klarzellern waren es hingegen 26,4% ($p < 0,001$). Dabei war unter den Tumoren mit perihilärer Fettgewebsinvasion der Anteil klarzelliger Tumore größer (95,6%) als unter den Tumoren mit perirenal Fettgewebsinvasion (90,9%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Auch Bonsib et al. stellten in einer Studie zur Bedeutung des renalen Sinus ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und histologischem Subtyp fest. In dieser Studie infiltrierten nur 2 der 23 nicht-

klarzelligen Tumore den renalen Sinusbereich, hingegen 44 der 77 klarzelligen Tumore. Dabei war die Sinusinvasion als Invasion ins perihiläre Fettgewebe oder darin befindliche Gefäße definiert. [121]

Es lässt sich somit ein aggressiveres lokales Wachstum von klarzelligen im Vergleich zu papillären oder chromophoben Nierenzellkarzinomen vermuten. Dies deckt sich mit dem Ergebnis, dass klarzellige Nierenzellkarzinome im untersuchten Gesamtkollektiv in der Kaplan-Meier-Analyse mit einem schlechteren Überleben einhergingen als nicht-klarzellige (tumorabhängiges 5-Jahres-Überleben 83,6% gegen 90,6%; $p = 0,039$). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse war das Vorliegen eines nicht-klarzelligen Tumors mit einem Überlebensvorteil vergesellschaftet. Ficarra et al. fanden in einer Studie mit 491 Patienten ebenfalls signifikante Unterschiede des tumorabhängigen 5-Jahresüberlebens zwischen Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (81,3%) und solchen mit papillärem (90,1%; $p = 0,03$) oder chromophobem (100%; $p = 0,01$) Nierenzellkarzinom. [100] Dem entspricht auch die Entscheidung der Concensus Conference der ISUP (International Society of Urological Pathology) von 2012, die drei histologischen Subtypen als wichtige Prognosefaktoren anzusehen. [44]

Allerdings stellte sich der histologische Subtyp in den im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten multivariaten Analysen des Gesamtkollektivs nicht als unabhängiger Prognosefaktor dar. Ficarra et al. konnten in den multivariaten Analysen nach Adjustierung an Tumorstadium und Grading ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse für den histologischen Subtyp erzielen. Die Ursache hierfür sahen die Autoren im weit überwiegenden Anteil klarzelliger Nierenzellkarzinome im Tumorkollektiv. [100] Auch im vorliegenden Kollektiv dominierten klarzellige Tumore die Analysen anzahlbedingt, was eine ähnliche Argumentation zulässt.

Im vorliegenden Kollektiv waren die Tumore bei einer Spannweite von 0,3 bis 21,0 cm im Median 4,3 cm groß, weshalb dieser Wert für einige Analysen als Cut-Off gewählt wurde. Aufgrund der Lage des Fettgewebes außerhalb des Nierenparenchyms wird eine Fettgewebsinvasion mit zunehmender Größe des

Tumors wahrscheinlicher. So waren im vorliegenden Kollektiv die Tumore, die ins Fettgewebe infiltrierte signifikant größer als jene, die keine Fettgewebsbeteiligung zeigten. Der mediane Tumordurchmesser von Tumoren ohne Fettgewebsinvasion betrug 3,8 cm, der von Tumoren mit Fettgewebsinvasion 7,0 cm ($p < 0,001$).

Die klinische Anwendbarkeit des Zusammenhangs zwischen Tumorgröße und Fettgewebsinvasion war Teil der Untersuchungen von Kim et al. zur Bedeutung der Multidetektor-Computertomographie (MDCT) für die Diagnostik einer perihilären Fettgewebsinvasion. In diese Studie wurden 863 Patienten mit chirurgisch-bestätigtem Nierenzellkarzinom eingeschlossen und es erfolgte die radiologische Beurteilung bezüglich des Vorliegens einer perihilären Fettgewebsinvasion durch zwei Radiologen anhand axialer und koronarer MDCT-Aufnahmen. Dabei stellte sich eine Größe von mehr als 5,0 cm in der MDCT als prädiktiver Faktor für das Vorliegen einer perihilären Fettgewebsinvasion heraus. [132]

Neben der Histologie und der Größe des Tumors spielen auch anatomische Gegebenheiten eine Rolle für das lokale Wachstum und die Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms. So weisen die einzelnen Fettgewebskompartimente hinsichtlich anatomischer Aspekte deutliche Unterschiede auf. Beispielweise thematisierten Bonsib et al. in verschiedenen Arbeiten die Bedeutung der Nierenkapsel für die Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms, wobei sie dabei von einer Barrierefunktion der Nierenkapsel gegenüber dem perirenale Fettgewebe ausgingen. [121] Demnach beult ein Tumor die Nierenkapsel zunächst mehr und mehr aus, bevor er sie durchbricht und das perirenale Fettgewebe infiltrierte. [133] Diese anatomische Gegebenheit erhöht theoretisch die Wahrscheinlichkeit einer perihilären Fettgewebsinvasion im Vergleich zur perirenenalen Fettgewebsinvasion, da der Sinusbereich vom Kortex nicht durch eine Kapsel abgetrennt ist.

Im untersuchten Gesamtkollektiv ergab sich jedoch eine etwa gleichmäßige Verteilung bezüglich der Fettgewebsinvasion. Das perihiläre Fettgewebe war mit 9,0% unwesentlich häufiger betroffen als das perirenale (8,8%), was der

dieser Hypothese widerspricht, da im hilären Bereich die Capsula fibrosa nicht vorhanden ist.

Weiterhin haben anatomische Unterschiede zwischen den beiden Fettgewebekompartimenten möglicherweise auch eine Bedeutung für die Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms außerhalb der Niere und die Metastasierungsvorgänge des Tumors. So finden sich im Bereich des renalen Sinus zahlreiche Venen und Lymphgefäße, welche die Streuung des Tumors begünstigen könnten. Das perirenale Fettgewebe hingegen weist weit weniger Kapillaren und Lymphgefäße auf, weshalb das Risiko einer Metastasierung bei Tumoren mit Beteiligung des perirenalen Fettgewebes niedriger sein sollte als bei solchen mit Beteiligung des perihilären Fettgewebes. [122] Dazu passend fand sich bei perihilärer Fettgewebsinvasion im vorliegenden Kollektiv häufiger ein M1-Stadium als bei perirenaler. Ein N1-Stadium lag hingegen bei Tumoren mit perirenaler Fettgewebsinvasion häufiger vor. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Darüber hinaus decken sich die Resultate nicht mit denen anderer bereits bestehender Studien, die einen Zusammenhang zwischen der perihilären Fettgewebsinvasion und dem Vorliegen regionärer Lymphknotenmetastasen feststellten. [119, 123, 125]

Sowohl für die lymphogene Ausbreitung als auch für die Fernmetastasierung zeigte die kombinierte Fettgewebsinvasion in der vorliegenden Arbeit die höchsten Raten. Dies ist naheliegend, da bei kombinierter Fettgewebsinvasion eine Streuung sowohl über die perirenalen als auch über die perihilären Gefäße möglich ist. Signifikant waren die Ergebnisse hierbei für den Vergleich des M-Stadiums von Tumoren mit perirenaler und solchen mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion ($p = 0,029$).

Zudem konnte mit Hilfe der vorliegenden Daten ein signifikanter Zusammenhang zwischen N- sowie M-Stadium und dem grundsätzlichen Vorliegen einer Fettgewebsinvasion festgestellt werden (p jeweils $< 0,001$). Sowohl ein regionärer Lymphknotenbefall (N1/2) als auch Fernmetastasen (M1) sind entsprechend dieser Erkenntnis bei Vorliegen einer Fettgewebsinvasion häufiger. Auch dieses Ergebnis lässt sich über die Nähe der

fettgewebsinvasiven Tumore zu den Gefäßen des Fettgewebes erklären. Es wirft aber zudem die Frage nach Konsequenzen für das Staging und die OP-Planung auf.

Ist bereits anhand der präoperativen Bildgebung von einer Invasion ins Fettgewebe auszugehen, könnte zum Beispiel die Resektion der regionären Lymphknoten im Rahmen der Entfernung des Primärtumors eine mögliche Therapieerweiterung darstellen. Für die praktische Umsetzung zu bedenken sind hierbei jedoch die Limitationen der Bildgebung. Im Fall der oben bereits erwähnten Studie von Kim et al. stellten die Autoren fest, dass aufgrund der niedrigen Prävalenz der perihilären Fettgewebsinvasion und des damit einhergehenden niedrigen positiv prädiktiven Wertes der Multidetektor-Computertomographie die klinische Anwendbarkeit des MDCT in der Diagnostik einer perihilären Fettgewebsinvasion beschränkt ist. Die Spezifität der Bildgebung betrug in Abhängigkeit vom analysierenden Radiologen 90,7% beziehungsweise 88,2%, die Sensitivität 81,1% beziehungsweise 77,3%. Der positiv prädiktive Wert war jedoch mit 56,3% beziehungsweise 48,9% gering. [132] Die Tatsache, dass Mikroinvasionen ins Fettgewebe mit der MDCT nicht darstellbar sind [132], schränkt deren Anwendbarkeit zur Diagnostik einer Fettgewebsinvasion beim Nierenzellkarzinom weiter ein.

Zu begegnen wäre dieser Problematik möglicherweise durch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik mit Erweiterung des Operationsgebiets auf die regionären Lymphknoten im Falle einer im Schnellschnitt darstellbaren Fettgewebsinvasion.

Eine weitere Konsequenz aus dem Zusammenhang zwischen Fettgewebsinfiltration und Metastasierung ist möglicherweise für das Staging ableitbar. Hier könnte im Falle einer im Rahmen der Bildgebung oder der pathologischen Diagnostik festgestellter Fettgewebsinvasion eine intensiviertere Suche nach Fernmetastasen sinnvoll sein. Die evidenzbasierte Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie umfasst präoperativ unter anderem zum lokalen Staging die Durchführung einer Computertomographie nativ sowie mit Kontrastmittel. Diese soll von der Leberkuppe bis zur Symphyse erfolgen. Die

Nativuntersuchung kann außerdem auf den Thoraxbereich erweitert werden. [51] Da sich Fernmetastasen des Nierenzellkarzinoms am häufigsten in der Lunge finden [84], wäre eine standardmäßige Durchführung einer Thorax-CT bei Vorliegen einer Fettgewebsinvasion als Erweiterung des Stagings denkbar. Zudem finden sich fast 30% aller Fernmetastasen beim Nierenzellkarzinom in den Knochen. [84] Beim Vorliegen einer perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion, die entsprechend der vorliegenden Arbeit besonders häufig mit einem M1-Stadium einhergeht, könnte das Staging durch ein ^{18}F -NaF PET/CT ergänzt werden. Gerety et al. konnten zeigen, dass dieses bezüglich der Detektion von Skelettmetastasen beim Nierenzellkarzinom sensitiver ist als die konventionelle Knochenszintigraphie oder CT. Gemeinsam zeigten Knochenszintigraphie und Computertomographie dabei nur 65% (95%-KI: 53,8% - 74,7%) der Metastasen, die das ^{18}F -NaF PET/CT darstellen konnte. [134]

In den Kaplan-Meier-Analysen des vorliegenden Gesamtkollektivs stellten ebenso wie in den univariaten Cox-Regressionsanalysen sowohl das M-Stadium als auch das N-Stadium signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamt- und tumorabhängige Überleben dar (p jeweils $< 0,001$). Dabei ergab sich in Bezug auf das tumorabhängige Überleben bei Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung eine HR von 7,666 (95%-KI: 4,526 – 12,983), bei Vorliegen einer Fernmetastasierung von 15,599 (95%-KI: 10,026 – 24,270).

Hingegen konnten regionäre Lymphknotenmetastasen in der multivariaten Analyse nur in einem Modell (vgl. Tabelle 24) als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls keinen prognostischen Einfluss des N-Stadiums feststellen konnten. [119, 135]

In der Analyse des T3a-Subkollektivs stellte sich das N-Stadium bereits in der univariaten Analyse nicht als signifikanter prognostischer Faktor dar. Dies könnte darin begründet liegen, dass die durchaus bestehenden Überlebensunterschiede (vgl. Tabelle 26 und 27) zu gering waren, um in diesem kleineren Subkollektiv signifikante Ergebnisse erzielen zu können.

Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der univariaten Cox-Regressionsanalyse des T3a/M0-Subkollektivs.

Das Vorliegen von Fernmetastasen hingegen konnte erwartungsgemäß in allen multivariaten Cox-Regressionsmodellen als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamt- und das tumorabhängige Überleben identifiziert werden. Die ermittelten Werte für die Hazard Ratio variierten dabei im Gesamtkollektiv zwischen 3,374 (95%-KI: 1,491 – 7,636) und 12,591 (95%-KI: 4,402 – 36,008) und im T3a-Subkollektiv zwischen 3,125 (95%-KI: 1,125 – 8,680) und 25,745 (95%-KI: 6,677 – 99,341) und lagen für das tumorabhängige Überleben tendenziell etwas höher als für das Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 21 bis 24 sowie 30 und 31).

Neben anatomischen Gegebenheiten haben sicherlich auch andere Faktoren einen Effekt auf die lymphogene und hämatogene Metastasierungstendenz des Nierenzellkarzinoms. Beispielsweise wäre ein hormoneller Einfluss des Fettgewebes auf Tumorzellen des Nierenzellkarzinoms denkbar. Im einleitenden Teil wurde Übergewicht als ein Risikofaktor für das Nierenzellkarzinom beschrieben. [17, 21, 22] Von den Patienten des vorliegenden Kollektivs waren 453 (60,1%) übergewichtig, 172 (22,8%) mit einem BMI ≥ 30 kg/m² nach WHO-Definition [128] adipös.

Die Ursache für das erhöhte Risiko von adipösen Patienten, ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln, ist noch wenig untersucht. Allerdings konnten Liao et al. 2013 einen Zusammenhang zwischen erhöhten Leptinwerten und erhöhtem Risiko für eine Nierenzellkarzinomerkrankung feststellen. Leptin aktiviert unter anderem den JAK/STAT-Signalweg, wodurch es zur PI3K-Stimulation (Phosphatidylinositol-3-Kinase) kommt. Diese führt zu Förderung von Zellwachstum, -migration und -invasion. [136] Aktuelle Forschungsarbeiten konzentrieren sich unter anderem auf den Zusammenhang zwischen erhöhten Serumleptinwerten und Tumorentstehung. Im Fall der Bedeutung des Fettgewebes für das Nierenzellkarzinom könnten aber auch lokale Interaktionen zwischen den Leptin-produzierenden Adipozyten und den Zellen der Niere von Interesse sein. Relevant könnte hierbei unter anderem die bei Tieren

nachgewiesene Expression des Leptin-Rezeptors (Ob-R) in der Niere sein. [137-139] Zwar fand eine Studie von Chen et al. aus dem Jahr 1999 hier Ob-R mRNA ausschließlich im Sammelrohr und im Urothel, nicht aber im renalen Kortex. [139] Dennoch ist ein Einfluss von Leptin und anderen wachstumsfördernden Hormonen auf die renalen Epithelzellen nicht ausgeschlossen und könnte besonders im Zusammenhang mit der anatomischen Nähe des renalen Fettgewebes zum Nierenparenchym eine Rolle für das lokale Tumorwachstum und die Förderung einer Metastasierung spielen.

Neben der Fettgewebsinvasion stellt auch die makroskopische Veneninfiltration einen wichtigen Parameter der TNM-Klassifikation dar. [40] Dass im vorliegenden Kollektiv nur 12 Patienten (1,6%) laut der vorhandenen pathologischen Befunde ein V2-Stadium zeigten, lässt vermuten, dass hier einige Tumore fälschlicherweise als V1 klassifiziert wurden. Um diesen Effekt aus den statistischen Betrachtungen auszuschließen, wurde stets eine Gruppierung in V1/V2-Tumoren vorgenommen, so dass alle Analysen für das grundsätzliche Vorliegen einer mikroskopischen oder makroskopischen venösen Infiltration durchgeführt wurden. Hier zeigte sich, dass Patienten mit Fettgewebsinvasion häufiger auch ein positives V-Stadium aufwiesen ($p < 0,001$). Dabei lag ein solches bei 48,5% der Tumoren mit rein perirenal Fettgewebsinvasion, bei 63,2% der Tumoren mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion und bei 76,7% der Tumoren mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion vor. Dabei war der Vergleich zwischen perirenal und perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion statistisch signifikant. Bonsib et al. beschrieben in einer Arbeit die venöse Infiltration als ersten Schritt der extrarenalen Ausbreitung, auf die perihiläre Fettgewebsinvasion erst als zweiter Schritt folgt. [140] Einerseits legt die vorliegende Arbeit nahe, dass entgegen dieser Aussage durchaus auch eine perihiläre Fettgewebsinvasion ohne venöse Beteiligung möglich ist, andererseits erfolgte hinsichtlich dieses Aspekts keine genauere pathologische Evaluation. Auch Bonsib et al. konnten jedoch den betroffenen Venenast, der sich dann meist zentral in dem im perihilären

Fettgewebe gelegenen Tumorknoten befand, teilweise nur mit Hilfe spezieller, nicht standardmäßig durchgeführte Färbemethoden darstellen. [140]

Im vorliegenden Gesamtkollektiv zeigte sich bei Vorhandensein einer venösen Infiltration eine signifikanter Überlebensnachteil in den Kaplan-Meier- und den univariaten Cox-Regressionsanalysen. Außerdem konnte das Vorliegen eines V1/V2-Stadiums auch in einigen multivariaten Modellen als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamt- beziehungsweise tumorabhängige Überleben identifiziert werden. So betrug beispielsweise im Modell 4 die zugehörige HR für das tumorabhängige Überleben 3,434 (95-KI: 1,718 – 6,865; $p < 0,001$). Im Gegensatz zur differentiellen Fettgewebsbetrachtung (vgl. 4.1.2.) zeigte das Vorliegen einer Veneninvasion im T3a-Subkollektiv jedoch keinen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Überleben.

Auch für einige Laborwerte ist ein Zusammenhang zum Nierenzellkarzinom bekannt. Hierfür sind verschiedene Studien interessant, die sich mit der Bedeutung eines erhöhten CRP-Wertes für das Überleben bei Patienten mit Nierenzellkarzinom beschäftigten. Zhou et al. fassten deren Ergebnisse in einer Metaanalyse zusammen und beschrieben dabei ein schlechteres tumorabhängiges und Gesamtüberleben bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und hohem CRP-Wert. [104] Auch im vorliegenden Kollektiv ging ein erhöhter CRP-Wert sowohl im Gesamtkollektiv als auch im T3a-Subkollektiv mit einem schlechteren Gesamt- und tumorabhängigen Überleben in der univariaten Analyse einher. In der multivariaten Analyse konnte der CRP-Wert jedoch nur in einem Modell des Gesamtkollektivs für das Gesamtüberleben als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden (HR 1,789; 95%-KI: 1,168 – 2,739; $p = 0,007$). Die unterschiedliche Bedeutung des CRP-Wertes für das Gesamt- und das tumorabhängige Überleben lässt sich unter Umständen in den variablen Ursachen einer CRP-Erhöhung finden. Diese steht nämlich nicht nur im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen, sondern kommt auch bei akuten und chronischen Entzündungen wie beispielsweise Infektionen oder rheumatischen Erkrankungen vor. [141] Dass solche Erkrankungen ebenfalls Einfluss auf das Gesamtüberleben, nicht jedoch auf das tumorabhängige Überleben haben,

könnte die beschriebenen Unterschiede in den multivariaten Modellen des Gesamtkollektivs erklären.

Im vorliegenden Gesamtkollektiv zeigte sich außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP-Wert und Vorliegen einer Fettgewebsinvasion. Dabei hatten Tumore mit Fettgewebsinvasion in 75,8% der Fälle ein erhöhtes CRP, solche ohne Fettgewebsinvasion nur in 38,3% der Fälle ($p < 0,001$). Besonders häufig lag dabei ein erhöhter CRP-Wert bei Patienten mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion vor (89,2% der Fälle). Dies war bei dieser Patientengruppe signifikant häufiger der Fall als bei Patienten mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion (67,7%; $p = 0,017$).

Es gibt verschiedene Theorien, weshalb das Serum-CRP bei Krebspatienten höher ist als bei der restlichen Bevölkerung. Zum einen ist ein stimulierender Einfluss der Tumorzellen auf die CRP-Produktion in der Leber denkbar, zum anderen könnten die Tumorzellen selbst CRP produzieren. [104] Für die vorliegende Arbeit stellt sich nun jedoch zusätzlich die Frage nach dem Zusammenhang der Fettgewebsinvasion und erhöhten CRP-Werten. Das Fettgewebe, das die Niere umgibt, besteht bei jungen Menschen vor allem aus braunem Fettgewebe, bei älteren wird es mehr und mehr in weißes Fettgewebe umgewandelt. [142] Im weißen Fettgewebe sammeln sich viele inflammatorische Zellen, besonders Makrophagen, an. In einer Arbeit von Paepegaey et al. zu erhöhten CRP-Werten bei übergewichtigen Patienten wurde darüber hinaus der Entzündung im weißen Fettgewebe selbst ein Haupteinfluss auf die erhöhten CRP-Werte zugeschrieben. [143] Auch im die Niere umgebende weißen Fettgewebe könnte die Invasion durch das Nierenzellkarzinom eine Entzündung induzieren und dadurch die erhöhten CRP-Werten mit bedingen. Dies könnte erklären, weshalb in der vorliegenden Arbeit sowohl grundsätzlich beim Vorliegen einer Fettgewebsinvasion als auch speziell beim Vorliegen einer ausgeprägten Fettgewebsinvasion im Sinne einer perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion signifikant häufiger erhöhte CRP-Werte festgestellt werden konnten.

Ein weiterer Laborparameter, der in Zusammenhang mit Tumorerkrankungen gebracht wird, ist der Lactatdehydrogenase(LDH)-Wert. Bei der LDH handelt es sich um ein ubiquitär vorkommendes Enzym, das in hohen Konzentrationen unter anderem in der Niere vorliegt. [144] Sie spielt eine wichtige Rolle für den sogenannten Warburg-Effekt. Dieser beschreibt, dass Tumorzellen im Gegensatz zu normalen Zellen zur Energiegewinnung vermehrt Glykolyse betreiben und unabhängig von der Sauerstoffverfügbarkeit von einem aeroben auf einen anaeroben Stoffwechsel umstellen, in dem Glucose zu Lactat umgewandelt wird. [144-146] Von den Isoenzymen der LDH ist in Tumorzellen am häufigsten die LDH5 überexprimiert. [144]

Im untersuchten Kollektiv war bei 7,4% der Patienten präoperativ eine erhöhte LDH gemessen worden. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter LDH und Fettgewebsinvasion. Von den Patienten mit Fettgewebsinvasion hatten 11,9% eine erhöhte LDH, von jenen ohne Fettgewebsinvasion nur 6,1%. ($p = 0,014$) Dies passt zu den Ergebnissen einer Übersichtsarbeit von Miao et al., die anhand der Zusammenfassung verschiedener klinischer sowie tierexperimenteller Studien einen Zusammenhang zwischen der LDH5 und Tumorwachstum sowie -invasion beschreiben konnte. [146]

Darüber hinaus zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtkollektivs ein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhter LDH und Gesamt- beziehungsweise tumorabhängigem Überleben. Bei normwertiger LDH betrug das tumorabhängige 5-Jahres-Überleben 85,9%, bei erhöhter LDH nur 66,8% ($p < 0,001$). Auch nach der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte in der multivariaten Analyse bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs ein präoperativ erhöhter LDH-Wert als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (HR 2,653; 95%-KI: 1,602 – 4,393; $p < 0,001$) und das tumorabhängige Überleben (HR 3,079; 95%-KI: 1,480 – 6,406; $p = 0,003$) identifiziert werden. Im kleineren T3a-Subkollektiv wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

Auch Motzer et al. identifizierten in ihrer Studie zu Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Interferon-alpha-Therapie eine erhöhte LDH

(> 1,5facher Normwert) als unabhängigen Prognosefaktor (RR 3,23; 95%-KI: 230 – 4,53; $p = 0,001$) und inkludierten dementsprechend die erhöhte LDH in ihren Prognosescore (vgl. 1.1.6.5.). [105]

In den modifizierten Score von Heng et al. ist die LDH nicht integriert (vgl. 1.1.6.5.), hingegen ist ein erniedrigter Hämoglobin (Hb)-Wert für beide Scores von Bedeutung. Bei Motzer et al. betrug die Risk Ratio für den erniedrigten Hb-Wert in ihrem multivariaten Modell 1,53 (95%-KI: 1,24 – 1,88; $p = 0,001$), Heng et al. ermittelten in ihrem Modell eine Hazard Ratio von 1,72 (95%-KI: 1,31 – 2,26; $p = 0,001$). [105, 106] Im vorliegenden Kollektiv war der Hb-Wert präoperativ bei 31,0% der Patienten erniedrigt. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs zeigte sich ein signifikanter Überlebensnachteil bei Vorliegen eines präoperativ erniedrigten Hämoglobinwerts ($p < 0,001$). So betrug die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben hier 2,452 (95%-KI: 1,762 – 3,411). Da die Bedingung der Proportionalen Hazards nach den in der Arbeit angewendeten Maßstäben (vgl. 4.2.) für den Hb-Wert im Gesamtkollektiv nicht erfüllt wurden, erfolgte keine Inklusion in die zugehörigen multivariaten Modelle. Im T3a-Subkollektiv konnte in der univariaten Analyse nur ein Effekt des Hämoglobinwertes auf das Gesamtüberleben festgestellt werden (HR 1,814; 95%-KI: 1,049 – 3,138; $p = 0,033$), wobei sich dieser in der multivariaten Analyse nicht bestätigte.

Damit deckt sich die vorliegende Arbeit nur in Teilen mit den Studien von Motzer et al. und Heng et al., allerdings betrachtete diese beide Arbeiten ausschließlich Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, während eine solche Unterscheidung in der vorliegenden Arbeit nicht gemacht wurde.

Besonders für klarzellige Nierenzellkarzinome ist das im Kollektiv verwendete Fuhrman Grading-System ein wichtiges histopathologisches Klassifikationssystem. Jedoch schlagen manche Autoren aufgrund einer eingeschränkten Reproduzierbarkeit durch unter anderem Inter- und Intraobservervariabilität eine Vereinfachung des 4-stufigen Systems vor. [147] Entsprechend wurden auch in der vorliegenden Studie Kategorien

zusammengefasst und zwischen niedergradigen (G1/2) und höhergradigen (G3/4) Tumoren unterschieden. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs betrug die HR für höhergradige Tumore bei Betrachtung des tumorabhängigen Überlebens dabei 7,456 (95%-KI: 4,822 – 11,529; $p < 0,001$). In der zugehörigen Kaplan-Meier-Analyse zeigten niedergradige Tumore dabei ein tumorabhängiges 5-Jahres-Überleben von 90,2%, höhergradige hingegen von nur 46,9% ($p < 0,001$). Dieser signifikante Unterschied deckt sich mit den Ergebnissen von Becker et al., die in ihrer Studie 2415 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom untersuchten und dabei ein tumorabhängiges 5-Jahres-Überleben von 89,8% für Patienten mit niedergradigen und von 60,6% für Patienten mit höhergradigen Tumoren ermittelten ($p < 0,001$). Laut Becker et al. entstehen zudem durch die Verwendung des vereinfachten, zweistufigen Grading-Systems keine Nachteile bezüglich der prognostischen Vorhersagegenauigkeit im Vergleich zum konventionellen, vier-stufigen System. [147]

Im untersuchten Kollektiv konnte das Grading allerdings weder für das Gesamtkollektiv noch für das T3a-Subkollektiv als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden.

Weiterhin zeigte sich im Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und Grading. Von den niedergradigen Tumoren zeigten 16,0% eine Fettgewebsinvasion, von den höhergradigen 71,6% ($p < 0,001$). Dem entsprechen die Ergebnisse von Bonsib et al., die zwar vornehmlich Tumore mit perihilärer Fettgewebsinvasion betrachteten, hier aber feststellten, dass höhergradige Tumore signifikant häufiger ins perihiläre Fettgewebe beziehungsweise die darin befindlichen Gefäße infiltrierten als niedergradige. (71% gegen 17%, $p < 0,001$). Dies passt zu der Vermutung, dass Nierenzellkarzinome mit höherem Grading ein aggressiveres, invasiveres Wachstum zeigen als solche mit niedrigerem Grading.

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen perirenal und perihilärer Fettgewebsinvasion, wobei Tumore mit perirenal Fettgewebsinvasion häufiger höhergradig waren als solche mit perihilärer Fettgewebsinvasion. (44,6% gegen 25,0%; $p = 0,019$). Diese

Erkenntnis lässt zwar ein aggressiveres Tumorverhalten von Nierenzellkarzinomen mit perirealer Fettgewebsinvasion vermuten, dies ließ sich aber in der vorliegenden Arbeit nicht in Form von prognostischen Nachteilen solcher Tumore bestätigen (vgl. 4.1.2.).

Zu den Parametern, die in einigen der vorliegenden Cox-Regressionsmodellen des Gesamtkollektivs als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden konnten, gehören das Vorliegen einer Nekrose oder das Vorliegen sarkomatoider Tumoranteile.

Diese beiden histopathologischen Aspekte bilden neben dem TNM-Stadium, der Tumorgröße und dem Grading Kriterien des SSIGN-Scores, der einen Score zur Einschätzung des tumorabhängigen Überlebens darstellt. [43] Beide wurden darüber hinaus in der ISUP Concensus Conference von 2012 als Prognosefaktoren des Nierenzellkarzinoms bestimmt. [44]

In der vorliegenden Arbeit ging die Nekrose in der Kaplan-Meier-Analyse mit einem signifikant schlechteren Gesamt- und tumorabhängigen Überleben einher (p jeweils $< 0,001$), in der univariaten Cox-Regressionsanalyse betrug die HR 2,290 (95%-KI: 1,678 – 3,126, $p < 0,001$) bzw. 4,302 (95%-KI: 2,774 – 6,670; $p < 0,001$), siehe hierzu Tabelle 20. Nach Adjustierung an das Vorliegen einer Fettgewebsinvasion sowie weitere klinisch-pathologische Parameter (vgl. 3.4.2) stellte sich die Nekrose auch in der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs als unabhängiger Prognoseparameter für das tumorabhängige Überleben dar (HR 1,787; 95%-KI: 1,057 – 3,023; $p = 0,030$). Für die Subanalysen, in denen die einzelnen Typen der Fettgewebsinvasion gegenübergestellt wurden, konnte die Nekrose allerdings knapp nicht als unabhängiger Prognoseparameter bestätigt werden ($p = 0,053$ und $p = 0,098$). Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Nekrose besonders für klarzellige Nierenzellkarzinome prognostisch relevant zu sein scheint [44], die vorliegende Arbeit allerdings auch Tumore mit papillärer oder chromophober Differenzierung miteinschloss. Außerdem umfassten die Modelle der differentiellen Fettgewebsbetrachtung ein kleineres Kollektiv, was ebenfalls als Erklärung herangezogen werden kann.

Die sarkomatoide Differenzierung stellte sich in der univariaten Analyse ebenfalls als negativer prognostischer Faktor des Gesamt- und tumorabhängigen Überlebens dar (p jeweils $< 0,001$). In der multivariaten Analyse bestätigte sich dies für die Modelle, die Patienten mit und ohne Fettgewebsinvasion gegenüberstellten (HR für das tumorabhängige Überleben 2,735; 95%-KI: 1,220 – 6,128; $p = 0,015$) sowie für die Modelle, die den Vergleich einer perirenenal zur perihilär-perirenenal Fettgewebsinvasion zur Adjustierung heranzogen (HR für das tumorabhängige Überleben 3,298; 95%-KI: 1,083 – 10,043; $p = 0,036$).

Im T3a-Subkollektiv konnte weder die sarkomatoide Differenzierung noch das Vorliegen nekrotischer Tumoranteile als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. Zum einen könnte hier erneut der Aspekt des kleineren Patientenkollektivs eine Rolle spielen, zum anderen könnte eine Ursache hierfür darin zu finden sein, dass diese beiden histopathologischen Charakteristika bei Patienten mit ohnehin fortgeschrittenen Tumoren einen geringeren prognostischen Einfluss haben als bei solchen mit Tumoren im T1- oder T2-Stadium.

In Bezug auf die Fettgewebsinvasion stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Fettgewebsinvasion und dem Vorliegen nekrotischer beziehungsweise sarkomatoider Tumoranteile dar (p jeweils $< 0,001$). Für beide Parameter zeigte sich zudem ein signifikanter Unterschied zwischen dem isolierten Befall eines Fettgewebskompartiments und der perirenenal-perihilären Fettgewebsinvasion. Es lag hierbei ein signifikant gehäuftes Vorkommen der beiden histologischen Kriterien bei Patienten mit perirenenal-perihilärer Fettgewebsinvasion vor. Obwohl in der vorliegenden Arbeit nicht in allen multivariaten Analysen Nekrose und Sarkomatoid als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden konnten, kann unter Berücksichtigung der anderen Studien ein prognostischer Effekt der beiden Parameter beim Nierenzellkarzinom angenommen werden. Dass diese beiden Parameter im vorliegenden Kollektiv gehäuft bei Patienten mit perirenenal-perihilärer Fettgewebsinvasion auftraten, könnte eine Erklärung für das schlechtere

Überleben dieser Patienten in der Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtkollektivs liefern. Diese Vermutung, dass der Zusammenhang zwischen prognostisch ungünstigen Parametern und der perirenal-perihilären Fettgewebsinvasion das schlechtere tumorabhängige Überleben dieser Patienten erklären könnte, deckt sich auch mit der Erkenntnis, dass sich immerhin 67,4% der Patienten mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion in die prognostisch ungünstigen Kategorien 6 bis 10 des SSIGN-Scores einstufen ließen. Dies waren damit signifikant mehr als bei den Patienten mit perirenaler (45,3%; $p = 0,030$) oder perihilärer Fettgewebsinvasion (39,7%; $p = 0,006$).

Auch in Hinblick auf die chirurgische Tumorsektion konnte im vorliegenden Kollektiv eine Bedeutung der Fettgewebsinvasion festgestellt werden. Eine R0-Resektion gelang bei 96,2% der Tumore ohne Fettgewebsinvasion, jedoch nur bei 84,9% der Tumore mit Fettgewebsinvasion ($p < 0,001$). Im Detail betrachtet konnten nur 70,7% der Tumore mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion vollständig reseziert werden. Dies war damit ein signifikant geringerer Anteil als bei den Tumoren mit rein perihilärer Fettgewebsinvasion (92,5%; $p = 0,005$). Tumore mit perirenaler Fettgewebsinvasion wurden in 85,9% der Fälle vollständig reseziert. Der Unterschied bezüglich perirenaler und perihilärer Fettgewebsinvasion könnte – wenn auch nicht signifikant – auch auf das verwendete Operationsverfahren zurückzuführen sein. So erfolgt bei Tumoren mit perihilärer Fettgewebsinvasion häufiger eine radikale Nephrektomie als bei solchen mit perirenaler Fettgewebsinvasion. [119]

4.1.4. Bezeichnung der Fettgewebskompartimente

Ein Problem, das sich beim Vergleich verschiedener Studien zur Thematik der Fettgewebsinvasion beim Nierenzellkarzinom immer wieder aufzeigte, ist die uneinheitliche Bezeichnung der Fettgewebskompartimente. Besonders auffällig war hier die uneinheitliche Verwendung des Begriffs „perinephric“. So stellten manche Autoren eine „perinephric fat invasion“ der „renal sinus fat invasion“ gegenüber. [123, 131] Andere Autoren hingegen verwendeten den Begriff „perinephric fat invasion“ in Arbeiten, die sich mit dem prognostischen Effekt der Fettgewebsinvasion grundsätzlich auseinandersetzten und nicht zwischen

verschiedenen Fettgewebekompartimenten unterschieden. [148, 149] Bei den letztgenannten Arbeiten ist davon auszugehen, dass sich die Untersuchungen auf alle Arten der Fettgewebsinvasion bezogen. Eine einheitliche Definition und Begriffsverwendung würden hier jedoch Sicherheit schaffen. Beide Verwendungen des Begriffs „perinephric“ haben sich jedoch bereits etabliert. Deshalb bietet sich eine grundlegend neue Begriffsdefinition zwar an, erschwert jedoch die zukünftigen Vergleiche mit alten Arbeiten unter Umständen noch zusätzlich. Denkbar wäre eine Verwendung des Begriffs „perirenal“ für das periphere, an die Nierenkapsel angrenzende Fettgewebe und des Begriffs „perinephric“ beziehungsweise „perinephritisch“ als Überbegriff für alle Formen der Fettgewebsinvasion.

4.2. Limitationen der Arbeit und Diskussion der Methoden

Die vorliegende Arbeit ist nicht ohne Limitationen. Trotz intensiver und sorgfältiger Dokumentation der vorliegenden Daten stellt das retrospektive Studiendesign der Arbeit einen limitierenden Faktor dar. Hierbei erfolgte die Datenerfassung aus bereits bestehenden klinischen und pathologischen Einschätzungen ohne eigene Evaluation. Außerdem fehlte eine zentrale pathologische Reevaluation, sodass von einer gewissen Interobserver-Variabilität innerhalb der über mehr als 20 Jahre dokumentierten Befunde auszugehen ist.

Ein anderer Aspekt betrifft die Patientenzahl. Zwar wurden insgesamt 754 Patienten in die Analysen miteingeschlossen, jedoch bedingten vor allem die durchgeführten multivariaten Modelle eine Verkleinerung des untersuchten Kollektivs.

Zudem wurde eine Auswahl bei der Festlegung der in die Studie integrierten klinisch-pathologischen Kriterien getroffen. Dadurch sind beispielsweise Aussagen zum lokalen Ausbreitungsverhalten des Nierenzellkarzinoms in das perirenale oder das perihiläre Fettgewebe begrenzt. So bezog die vorliegende Arbeit das eventuelle Vorliegen einer Pseudokapsel um den Tumor nicht mit ein. Eine solche könnte die Ausbreitungsrichtung des Tumors jedoch entscheidend mit beeinflussen und einen ähnlichen Abgrenzungseffekt haben,

wie er für die Nierenkapsel vermutet wird. Ebenfalls nicht näher eingegangen wurde auf die Lage des Tumors. Jedoch spielt dessen Position innerhalb der Niere und eine Nähe zum perirenaln Bereich oder zum Sinus sicherlich ebenfalls eine Rolle für die Wahrscheinlichkeit einer Invasion in das eine oder das andere Fettgewebstkompartiment.

In die Untersuchungen wurden sowohl Patienten nach radikaler Nephrektomie als auch solche nach Nierenteilresektion eingeschlossen. Da bei Tumoren mit perihilärer Fettgewebsinvasion häufiger eine radikale Nephrektomie durchgeführt wird [119], konnte so gewährleistet werden, dass keine Vorselektion bezüglich der differentiellen Fettgewebsinvasion stattfand. Allerdings wird bei der radikalen Nephrektomie die gesamte Niere einschließlich der Gerota-Faszie [55] und damit das gesamte Fettgewebe entfernt, während dieses bei der Nierenteilresektion nur teilweise entfernt und damit auch nur teilweise pathologisch examiniert wird.

Mit Hilfe statistischer Testverfahren untersuchte die vorliegende Arbeit die dokumentierten Patienten- und Tumordinformationen. Das festgelegte Signifikanzniveau von $p = 0,05$ entsprach dabei dem üblichen Standard. Da zahlreiche p-Werte berechnet wurden, ist das Vorliegen einer multiplen Testproblematik grundsätzlich gegeben. In großen Teilen der Arbeit lag jedoch ein exploratives Untersuchungsvorgehen vor, weshalb gemäß Bender et al. auf eine Anwendung multipler Testprozeduren verzichtet wurde. [150]

Das Vorliegen proportionaler Hazards stellt eine Voraussetzung für die Integration von Variablen in die Cox-Regressions-Analyse dar. [151] Die vorliegende Arbeit beschränkte sich bei der Berücksichtigung der proportionalen Hazards auf die Exklusion sich kreuzender Kurven in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse. Diese Tatsache sollte bei der Interpretation der Ergebnisse aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bedacht werden.

4.3. Ausblick

In der vorliegenden Arbeit stellte sich bei der Betrachtung des großen Gesamtkollektivs das grundsätzliche Vorliegen einer Fettgewebsinvasion ebenso wenig wie die Unterscheidung in die unterschiedlichen

Fettgewebsskompartimente als unabhängiger Prognosefaktor dar. Dabei umfasste sie im Gegensatz zu vielen anderen Studien Patienten mit klarzelligen sowie papillären und chromophoben Nierenzellkarzinomen und schloss im ersten Teil alle Tumorstadien mit ein.

Einerseits stellen diese Ergebnisse die prognostische Bedeutung der Fettgewebsinvasion in Frage, andererseits konnte bei der Betrachtung des T3a-Subkollektivs die kombinierte perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion im Vergleich zur isolierten Fettgewebsinvasion in eines der Kompartimente als unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Damit wird die Wichtigkeit einer sorgfältigen, standardmäßigen Evaluation der Art der Fettgewebsinvasion deutlich.

Ebenso wie die meisten bestehenden Arbeiten zur prognostischen Bedeutung der Fettgewebsinvasion wurde jedoch ein retrospektives Studiendesign verwendet. Deshalb sollte – auch im Hinblick auf eine potentielle Änderung der TNM-Klassifikation – eine erneute Bewertung der Fettgewebsinvasion unter Verwendung eines prospektiven Studiendesigns an einem möglichst großen Kollektiv erfolgen und so die Schwächen der aktuell bestehenden Studien minimieren und somit den Ergebniswert optimieren.

Darüber hinaus konnte die vorliegende Studie zahlreiche Zusammenhänge zwischen der Fettgewebsinvasion und anderen klinikopathologischen Parametern feststellen. Besonders hervorzuheben ist hier der Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und Metastasierung, aus dem direkte klinische Konsequenzen ableitbar wären. Vor der Integration dieser Ergebnisse in den klinischen Alltag bedarf es einer externen Reevaluation.

An Bedeutung gewinnen könnte in Zukunft zudem der enzymatische und hormonelle Einfluss des Fettgewebes auf Tumorzellen, welcher bei der Niere aufgrund der anatomischen Nähe zum die Niere umgebenden Fettgewebe eine besondere Stellung einnimmt. Dabei gilt es, die in der vorliegenden Arbeit angesprochene Bedeutung von im Fettgewebe produzierten Hormonen und Proteinen wie dem C-reaktiven Protein für Tumorwachstum und –ausbreitung

auch auf molekularer Ebene zu analysieren. Zudem ist ein therapeutischer Effekt durch Inhibition der angesprochenen Proteine und Enzyme denkbar, der durch Entwicklung solcher Inhibitoren und deren klinische Validierung untersucht werden sollte.

Zusammengefasst konnte die Studie zwar im Gesamtkollektiv keinen prognostischen Einfluss der Fettgewebsinvasion beim Nierenzellkarzinom nachweisen, jedoch dennoch zeigen, dass das Fettgewebe und die Fettgewebsinvasion und hierbei vor allem die einzelnen Kompartimente besonders auch für die Betrachtung von prognostischen Subkollektiven eine wichtige Rolle beim Nierenzellkarzinom spielen. Deshalb sollten die Beurteilung einer Fettgewebsinvasion und die Unterscheidung der verschiedenen Kompartimente in der pathologischen Diagnostik regelhaft auch bei kleineren Tumoren erfolgen und nach einheitlichen Standards beschrieben werden. Außerdem sollte die Fettgewebsinvasion beim Nierenzellkarzinom weiterhin in Studien untersucht und deren Bedeutung auch über eine rein prognostische hinaus weiter validiert werden.

5. Zusammenfassung

Die Fettgewebsinvasion stellt einen pathologischen Parameter dar, dessen Bedeutung für Prognose, Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms zum Teil widersprüchlich diskutiert wird. Diese retrospektive Arbeit betrachtet deshalb die Fettgewebsinvasion bei 754 Patienten mit Nierenzellkarzinom, die zwischen 1990 und 2013 eine operative Therapie in der Klinik für Urologie in Tübingen erhalten hatten. Hierfür wurden zum einen Korrelationsanalysen mit anderen standardmäßig erfassten klinikopathologischen Parametern, zum anderen – auch für ein T3a- und ein T3a/M0-Subkollektiv - Überlebensanalysen durchgeführt. Diese Analysen umfassten die Unterscheidung in eine perirenale, eine perihiläre und eine kombiniert perirenal-perihiläre Fettgewebsinvasion.

Die Betrachtungen des Gesamtkollektivs ergaben in den univariaten, nicht jedoch in den multivariaten Analysen sowohl für das Gesamt- als auch für das tumorabhängige Überleben signifikante Überlebensnachteile von Patienten mit Fettgewebsinvasion. Während auch die Unterscheidung der einzelnen

Fettgewebsskompartimente im Gesamtkollektiv keinen unabhängigen Prognosefaktor darstellte, ergab sich für das T3a-Subkollektiv auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion im Vergleich zur Invasion in nur eines der Kompartimente. Hieraus ergibt sich die Frage nach einem aggressiveren Therapie- und Nachsorgeschema bei Patienten im T3a-Stadium mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion.

Die Analysen zeigten außerdem zahlreiche Korrelationen zwischen der Fettgewebsinvasion und anderen klinikopathologischen Parametern. Klinisch relevant ist beispielsweise der signifikante Zusammenhang zwischen Fettgewebsinvasion und Metastasierung. Die Ergebnisse legen hier eine intensivierete Metastasensuche bei Patienten mit Fettgewebsinvasion und insbesondere mit perirenal-perihilärer Fettgewebsinvasion nahe.

Die Arbeit gibt Anlass zu weiteren – auch prospektiven – Betrachtungen der Fettgewebsinvasion als Prognosefaktor, diagnostischer Marker und auch im Hinblick auf mögliche biomolekulare und hormonelle Zusammenhänge.

6. Literaturverzeichnis

1. Cohen, H.T. and F.J. McGovern, *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2005. **353**(23): p. 2477-90.
2. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.*
3. Pietras, W., *Advances and changes in the treatment of children with nephroblastoma*. Adv Clin Exp Med, 2012. **21**(6): p. 809-820.
4. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
5. *Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.*
6. Pascual, D. and A. Borque, *Epidemiology of kidney cancer*. Adv Urol, 2008: p. 782381.
7. Homma, Y., et al., *Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer--recent retrospective analysis at eight institutions*. Int J Urol, 1995. **2**(2): p. 77-80.
8. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(1): p. 5-29.
9. Howlader N, et al., *SEER Cancer Statistics Review: 1975-2012*. National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015, Zugriff am 07.03.2016.
10. Coleman, J.A. and P. Russo, *Hereditary and familial kidney cancer*. Curr Opin Urol, 2009. **19**(5): p. 478-85.
11. Maher, E.R., et al., *Von Hippel-Lindau disease: a genetic study*. J Med Genet, 1991. **28**(7): p. 443-7.
12. Shuin, T., et al., *Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment*. Jpn J Clin Oncol, 2006. **36**(6): p. 337-43.
13. Latif, F., et al., *Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene*. Science, 1993. **260**(5112): p. 1317-20.
14. Kim, W.Y. and W.G. Kaelin, *Role of VHL gene mutation in human cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(24): p. 4991-5004.
15. Kaelin, W.G., Jr., *The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(2 Pt 2): p. 680s-684s.
16. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. **83**: p. 1-1438.
17. Anderson, A.S., et al., *European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer*. Cancer Epidemiol, 2015.
18. Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. Int J Cancer, 2005. **114**(1): p. 101-8.
19. Shapiro, J.A., et al., *Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma*. Am J Epidemiol, 1999. **149**(6): p. 521-30.

20. Weikert, S., et al., *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(4): p. 438-46.
21. Ildaphonse, G., P.S. George, and A. Mathew, *Obesity and kidney cancer risk in men: a meta-analysis (1992-2008)*. Asian Pac J Cancer Prev, 2009. **10**(2): p. 279-86.
22. Mathew, A., P.S. George, and G. Ildaphonse, *Obesity and kidney cancer risk in women: a meta-analysis (1992-2008)*. Asian Pac J Cancer Prev, 2009. **10**(3): p. 471-8.
23. Scelo, G. and P. Brennan, *The epidemiology of bladder and kidney cancer*. Nat Clin Pract Urol, 2007. **4**(4): p. 205-17.
24. Matson, M.A. and E.P. Cohen, *Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers*. Medicine (Baltimore), 1990. **69**(4): p. 217-26.
25. Bernstein, J., A.P. Evan, and K.D. Gardner, Jr., *Human cystic kidney diseases: epithelial hyperplasia in the pathogenesis of cysts and tumors*. Pediatr Nephrol, 1987. **1**(3): p. 393-6.
26. Mandel, J.S., et al., *International renal-cell cancer study. IV. Occupation*. Int J Cancer, 1995. **61**(5): p. 601-5.
27. McLaughlin, J.K., et al., *Petroleum-related employment and renal cell cancer*. J Occup Med, 1985. **27**(9): p. 672-4.
28. Mellempgaard, A., et al., *Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark*. Scand J Work Environ Health, 1994. **20**(3): p. 160-5.
29. Lindblad, P., et al., *International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones*. Int J Cancer, 1995. **61**(2): p. 192-8.
30. Gago-Dominguez, M., et al., *Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma*. Br J Cancer, 1999. **81**(3): p. 542-8.
31. Dhote, R., et al., *Risk factors for adult renal cell carcinoma*. Urol Clin North Am, 2004. **31**(2): p. 237-47.
32. Kovacs, G., et al., *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J Pathol, 1997. **183**(2): p. 131-3.
33. Eble J.N., S.G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.), *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2004, IARC Press: Lyon.
34. Kristiansen, G., et al., *[Vancouver classification of renal tumors: Recommendations of the 2012 consensus conference of the International Society of Urological Pathology (ISUP)]*. Pathologie, 2015. **36**(3): p. 310-6.
35. Shi, H.Z., J. Tian, and C.L. Li, *Safety and efficacy of sunitinib for advanced non-clear cell renal cell carcinoma*. Asia Pac J Clin Oncol, 2015. **11**(4): p. 328-33.
36. Motzer, R.J., N.H. Bander, and D.M. Nanus, *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 1996. **335**(12): p. 865-75.
37. Mancilla-Jimenez, R., R.J. Stanley, and R.A. Blath, *Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases*. Cancer, 1976. **38**(6): p. 2469-80.

38. Mydlo, J.H. and R.H. Bard, *Analysis of papillary renal adenocarcinoma*. Urology, 1987. **30**(6): p. 529-34.
39. Wittekind, C. and B. Oberschmid, [*TNM classification of malignant tumors 2010: General aspects and amendments in the general section*]. Pathologe, 2010. **31**(5): p. 333-4, 336-8.
40. Wittekind, C. and H.-J. Meyer, *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7 ed. 2010, Weinheim: Wittekind, Christian; Meyer, Hans-Joachim. 295.
41. Renshaw, A.A. and J.C. Cheville, *Quantitative tumour necrosis is an independent predictor of overall survival in clear cell renal cell carcinoma*. Pathology, 2015. **47**(1): p. 34-7.
42. Shuch, B., et al., *Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies*. Oncologist, 2012. **17**(1): p. 46-54.
43. Frank, I., et al., *An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score*. J Urol, 2002. **168**(6): p. 2395-400.
44. Delahunt, B., 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**(10): p. 1490-504.
45. Jayson, M. and H. Sanders, *Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma*. Urology, 1998. **51**(2): p. 203-5.
46. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 913-24.
47. Rini, B.I., S.C. Campbell, and B. Escudier, *Renal cell carcinoma*. Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1119-32.
48. Haliloglu, A.H., et al., *Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory?* Int Urol Nephrol, 2011. **43**(3): p. 687-90.
49. Aslaksen, A., O.J. Halvorsen, and J.H. Gothlin, *Detection of renal and renal pelvic tumours with urography and ultrasonography*. Eur J Radiol, 1990. **11**(1): p. 54-8.
50. Jamis-Dow, C.A., et al., *Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation*. Radiology, 1996. **198**(3): p. 785-8.
51. *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> (Zugriff am: 17.11.2015)*.
52. Hallscheidt, P.J., 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**(1): p. 64-8.
53. Moch, H., et al., *Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2009. **56**(4): p. 636-43.
54. Ferber, W. and P. Schramek, [*Urological therapy of renal cell cancer*]. Wien Med Wochenschr, 2008. **158**(11-12): p. 307-11.

55. Deo, S.V. and D.S. Kelkar, *Laparoscopic right radical nephrectomy*. J Surg Tech Case Rep, 2011. **3**(2): p. 106-9.
56. Lai, T.C., W.K. Ma, and M.K. Yiu, *Partial nephrectomy for T1 renal cancer can achieve an equivalent oncological outcome to radical nephrectomy with better renal preservation: the way to go*. Hong Kong Med J, 2015.
57. Huang, W.C., et al., *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study*. Lancet Oncol, 2006. **7**(9): p. 735-40.
58. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
59. Hallscheidt, P., et al., *[Multi-slice CT in the planning of nephron-sparing interventions for renal cell carcinoma: Prospective study correlated with histopathology]*. Rofo, 2002. **174**(7): p. 898-903.
60. Marszalek, M., et al., *Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients*. Eur Urol, 2009. **55**(5): p. 1171-8.
61. Lane, B.R. and I.S. Gill, *7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 473-9.
62. Gill, I.S., et al., *Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors*. J Urol, 2007. **178**(1): p. 41-6.
63. Hemal, A.K., et al., *Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison*. J Urol, 2007. **177**(3): p. 862-6.
64. Tait, C., 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**(10): p. 3154-61.
65. Fan, X., et al., *Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. BJU Int, 2013. **111**(4): p. 611-21.
66. Blom, J.H., 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**(1): p. 28-34.
67. Jewett, M.A., et al., *Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer*. Eur Urol, 2011. **60**(1): p. 39-44.
68. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1655-9.
69. Mickisch, G.H., et al., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 966-70.
70. Joffe, J.K., et al., *A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation*. Br J Urol, 1996. **77**(5): p. 638-49.

71. Thomas, A.Z., et al., *Cytoreductive surgery in the era of targeted molecular therapy*. *Transl Androl Urol*, 2015. **4**(3): p. 301-9.
72. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 115-24.
73. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(22): p. 2271-81.
74. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9637): p. 449-56.
75. Kim, D.Y., J.A. Karam, and C.G. Wood, *Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy*. *World J Urol*, 2014. **32**(3): p. 631-42.
76. Yu, X., et al., *The Significance of Metastasectomy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy*. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 176373.
77. B. Ljungberg (Chair), L.A., K. Bensalah, A. Bex (Vice-chair), R.H. Giles (Patient Advocate), M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe Guidelines Associates: S. Dabestani, S. Fernandez-Pello Montes, F. Hofmann, R. Tahbaz, *EAU Renal Cell Carcinoma Guidelines 2017*, abrufbar von: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7>, Zugriff am 04.12.2017.
78. De Angelis, R., et al., *Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(1): p. 23-34.
79. *Tumorregister München. Überleben C64: Nierenkarzinom [Internet]. 2015 [aktualisiert 13.05.2015].* Abrufbar von: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C64_G.pdf, Zugriff am 17.12.2015.
80. Lam, J.S., et al., *Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy*. *J Urol*, 2005. **173**(6): p. 1853-62.
81. Rabinovitch, R.A., et al., *Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy*. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(1): p. 206-12.
82. Ljungberg, B., et al., *Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy*. *BJU Int*, 1999. **84**(4): p. 405-11.
83. Janzen, N.K., et al., *Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease*. *Urol Clin North Am*, 2003. **30**(4): p. 843-52.
84. Bianchi, M., et al., *Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(4): p. 973-80.
85. Peus, D., N. Newcomb, and S. Hofer, *Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation*. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2013. **13**: p. 72.
86. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(8): p. 2530-40.

87. Miyagawa, T., et al., *Does tumor size or microvascular invasion affect prognosis in patients with renal cell carcinoma?* Jpn J Clin Oncol, 2007. **37**(3): p. 197-200.
88. Delahunt, B., *Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma.* Mod Pathol, 2009. **22 Suppl 2**: p. S24-36.
89. Selli, C., et al., *Stratification of risk factors in renal cell carcinoma.* Cancer, 1983. **52**(5): p. 899-903.
90. Kinouchi, T., et al., *Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson State I renal cell carcinoma.* Cancer, 1999. **85**(3): p. 689-95.
91. Zisman, A., et al., *Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome.* J Urol, 2001. **166**(1): p. 54-8.
92. Wunderlich, H., et al., *New cut-off point between T1 and T2 renal cell carcinoma - necessary for a better discriminatory power of the TNM classification.* Urol Int, 2004. **72**(2): p. 123-8.
93. Feifer, A., et al., *Prognostic impact of muscular venous branch invasion in localized renal cell carcinoma cases.* J Urol, 2011. **185**(1): p. 37-42.
94. Tang, Q., et al., *Prognostic Outcomes and Risk Factors for Patients with Renal Cell Carcinoma and Venous Tumor Thrombus after Radical Nephrectomy and Thrombectomy: The Prognostic Significance of Venous Tumor Thrombus Level.* Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 163423.
95. Haferkamp, A., et al., *Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup.* J Urol, 2007. **177**(5): p. 1703-8.
96. Ball, M.W., et al., *Extent of Renal Vein Invasion Influences Prognosis in Patients with Renal Cell Carcinoma.* BJU Int, 2015.
97. Leibovich, B.C., et al., *Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved?* J Urol, 2005. **173**(3): p. 716-9.
98. Siddiqui, S.A., et al., *Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma.* J Urol, 2007. **177**(1): p. 59-62.
99. Cheville, J.C., et al., *Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 612-24.
100. Ficarra, V., et al., *Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision.* Eur Urol, 2006. **50**(4): p. 786-93; discussion 793-4.
101. Patard, J.J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience.* J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2763-71.
102. Leibovich, B.C., et al., *Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma.* J Urol, 2010. **183**(4): p. 1309-15.
103. Pignot, G., et al., *Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification.* Urology, 2007. **69**(2): p. 230-5.

104. Zhou, L., et al., *Prognostic Role of C-Reactive Protein In Urological Cancers: A Meta-Analysis*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 12733.
105. Motzer, R.J., et al., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 289-96.
106. Heng, D.Y., et al., *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5794-9.
107. Yao, M., et al., *VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(20): p. 1569-75.
108. Majer, W., et al., *Potential Approaches and Recent Advances in Biomarker Discovery in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma*. J Cancer, 2015. **6**(11): p. 1105-13.
109. Li, G., et al., *Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer*. J Urol, 2008. **180**(2): p. 510-3; discussion 513-4.
110. Kuroda, K., et al., *Glucose-regulated protein 78 positivity as a predictor of poor survival in patients with renal cell carcinoma*. Urol Int, 2011. **87**(4): p. 450-6.
111. Dirim, A., et al., *VEGF, COX-2, and PCNA expression in renal cell carcinoma subtypes and their prognostic value*. Int Urol Nephrol, 2008. **40**(4): p. 861-8.
112. Feng, G., et al., *CD146 gene expression in clear cell renal cell carcinoma: a potential marker for prediction of early recurrence after nephrectomy*. Int Urol Nephrol, 2012. **44**(6): p. 1663-9.
113. Abel, E.J., et al., *Analysis and validation of tissue biomarkers for renal cell carcinoma using automated high-throughput evaluation of protein expression*. Hum Pathol, 2014. **45**(5): p. 1092-9.
114. Wan, J., et al., *Monitoring of plasma cell-free DNA in predicting postoperative recurrence of clear cell renal cell carcinoma*. Urol Int, 2013. **91**(3): p. 273-8.
115. Osanto, S., et al., *Genome-wide microRNA expression analysis of clear cell renal cell carcinoma by next generation deep sequencing*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e38298.
116. Malouf, G.G., et al., *Characterization of long non-coding RNA transcriptome in clear-cell renal cell carcinoma by next-generation deep sequencing*. Mol Oncol, 2015. **9**(1): p. 32-43.
117. Sun, M., et al., *Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 644-61.
118. Buttner, F., et al., *Survival Prediction of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Based on Gene Expression Similarity to the Proximal Tubule of the Nephron*. Eur Urol, 2015. **68**(6): p. 1016-20.
119. Bedke, J., et al., *Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences*. BJU Int, 2009. **103**(10): p. 1349-54.

120. Pal, S.K. and N.B. Haas, *Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future*. *Oncologist*, 2014. **19**(8): p. 851-9.
121. Bonsib, S.M., *The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas*. *Am J Surg Pathol*, 2004. **28**(12): p. 1594-600.
122. Zhang, Z., et al., *The Difference in Prognosis between Renal Sinus Fat and Perinephric Fat Invasion for pT3a Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2016. **11**(2): p. e0149420.
123. Thompson, R.H., et al., *Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma?* *J Urol*, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1218-21.
124. Poon, S.A., et al., *Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma*. *BJU Int*, 2009. **103**(12): p. 1622-5.
125. Margulis, V., et al., *Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma*. *J Urol*, 2007. **178**(5): p. 1878-82.
126. Kresowik, T.P., M.T. Johnson, and F.N. Joudi, *Combined renal sinus fat and perinephric fat renal cell carcinoma invasion has a worse prognosis than either alone*. *J Urol*, 2010. **184**(1): p. 48-52.
127. Siemer, S., et al., *Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a*. *J Urol*, 2005. **173**(1): p. 33-7.
128. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
129. Gilbert, S.M., et al., *Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent*. *Urology*, 2006. **68**(2): p. 287-91.
130. Bedke, J. and A. Stenzl, *[Renal cell carcinoma: recent developments in diagnostics and therapy]*. *Urologe A*, 2010. **49 Suppl 1**: p. 178-84.
131. Chaves Portela, S., et al., *Stage pT3a of renal clear cell carcinoma: do tumors with sinus fat involvement behave the same as those with perinephric fat involvement?* *Rom J Morphol Embryol*, 2011. **52**(2): p. 569-74.
132. Kim, C., H.J. Choi, and K.S. Cho, *Diagnostic value of multidetector computed tomography for renal sinus fat invasion in renal cell carcinoma patients*. *Eur J Radiol*, 2014. **83**(6): p. 914-8.
133. Bonsib, S.M., et al., *Renal sinus involvement in renal cell carcinomas*. *Am J Surg Pathol*, 2000. **24**(3): p. 451-8.
134. Gerety, E.L., et al., *Prospective study evaluating the relative sensitivity of ¹⁸F-NaF PET/CT for detecting skeletal metastases from renal cell carcinoma in comparison to multidetector CT and ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy, using an adaptive trial design*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(10): p. 2113-8.
135. Terrone, C., et al., *Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma*. *Eur Urol*, 2006. **49**(2): p. 324-31.
136. Dutta, D., et al., *Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation*. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012. **16**(Suppl 3): p. S596-600.

137. Margetic, S., et al., *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(11): p. 1407-33.
138. Kawachi, H., et al., *Molecular cloning and expression of bovine (Bos taurus) leptin receptor isoform mRNAs*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2007. **148**(2): p. 167-73.
139. Chen, S.C., et al., *Splice variants of the OB receptor gene are differentially expressed in brain and peripheral tissues of mice*. J Recept Signal Transduct Res, 1999. **19**(1-4): p. 245-66.
140. Bonsib, S.M., *Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma*. Mod Pathol, 2007. **20**(1): p. 44-53.
141. Marnell, L., C. Mold, and T.W. Du Clos, *C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation*. Clin Immunol, 2005. **117**(2): p. 104-11.
142. Tanuma, Y., et al., *The occurrence of brown adipose tissue in perirenal fat in Japanese*. Arch Histol Jpn, 1975. **38**(1): p. 43-70.
143. Paepegaey, A.C., et al., *High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery*. Surg Obes Relat Dis, 2015. **11**(1): p. 148-54.
144. Jurisic, V., S. Radenkovic, and G. Konjevic, *The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects*. Adv Exp Med Biol, 2015. **867**: p. 115-24.
145. Warburg, O., K. Posener, and E. Negelein, *Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle*. Biochem Z 1924. **152**: p. 309-344.
146. Miao, P., et al., *Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy*. IUBMB Life, 2013. **65**(11): p. 904-10.
147. Becker, A., et al., *Critical analysis of a simplified Fuhrman grading scheme for prediction of cancer specific mortality in patients with clear cell renal cell carcinoma - Impact on prognosis*. Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(3): p. 419-25.
148. Yoo, C., et al., *Prognostic significance of perinephric fat infiltration and tumor size in renal cell carcinoma*. J Urol, 2008. **180**(2): p. 486-91; discussion 491.
149. Suer, E., et al., *Significance of tumor size in renal cell cancer with perinephric fat infiltration: is TNM staging system adequate for predicting prognosis?* Urol J, 2013. **10**(1): p. 774-9.
150. Bender, R., S. Lange, and A. Ziegler, *Multipler Testen*. Dtsch med Wochenschr, 2002. **127**(Suppl. Statistik): p. T 4-T 7.
151. Zwiener, I., M. Blettner, and G. Hommel, *Überlebenszeitanalyse*. Dtsch Arztebl International, 2011. **108**(10): p. 163-9.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Jens Bedke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Steffen Rausch, Oberarzt Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Tübingen, für dessen Rat und Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit ich mich ganz herzlich bedanken möchte.

Die Erweiterung und Ergänzung der bereits vorbestehenden Datenbank der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach freundlicher einmaliger Beratung durch Frau Aline Naumann (Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen) eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den