

Aus dem Bereich Urologie und Kinderurologie  
Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektive Analyse von Nierentumoren bei unter 40-jährigen Patienten**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Julian Henkes

geb. am: 29.07.1994 in Neunkirchen (Saar)

Tag der Promotion: 01. Dezember 2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Stöckle

Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

Doktorvater:

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Stöckle

Doktorandenbetreuer:

Dr. med. Philip Zeuschner

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1	EPIDEMIOLOGIE	10
2.2	ÄTIOLOGIE	10
2.3	HISTOPATHOLOGISCHE EINTEILUNG DER NIERENTUMORE	10
2.3.1	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC	10
2.3.2	Histologische Subtypen	12
2.3.2.1	2016 WHO Klassifikation renaler Tumore	12
2.3.2.2	Klarzelliges Nierenzellkarzinom	14
2.3.2.3	Papilläres Nierenzellkarzinom	14
2.3.2.4	Chromophobes Nierenzellkarzinom	14
2.3.2.5	Onkozytom	15
2.3.2.6	Wilms-Tumor (Nephroblastom)	15
2.4	NIERENTUMORE IM RAHMEN VERERBTETER NIERENTUMORE	15
2.4.1	Von-Hippel-Lindau-Syndrom	15
2.4.2	Birt-Hogg-Dubé Syndrom	16
2.4.3	Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)	16
2.4.4	Papilläre vererbte Nierenzellkarzinome	16
2.4.5	SDH (Succinatdehydrogenase)-Defizienz assoziiertes Nierenzellkarzinom	17
2.4.6	WAGR (Wilms-Tumor-Aniridia)-Syndrom	17
2.4.7	Tuberöse Sklerose	17
2.5	DIAGNOSTIK	18
2.6	PROGNOSE	18
2.7	THERAPIE	19
<b>3</b>	<b>ZIELSTELLUNG</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
5.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA BEI ERWACHSENEN PATIENTEN	22
5.1.1	Geschlecht, Alter und BMI	22
5.1.2	Präoperativer Status	22
5.1.3	Operative Daten	23
5.1.4	Tumorentitäten	24
5.1.5	TNM-Verteilung	26
5.1.6	Referenzpathologie	28
5.2	SYMPTOMATIK	28

## Zusammenfassung

5.3	VERERBTE NIERENTUMORE .....	30
5.4	VERGLEICH MIT MINDERJÄHRIGEN PATIENTEN .....	31
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>AUSBLICK UND SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>49</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
BHD	Birt-Hogg-Dubé
BMI	Body-Mass-Index
Ca.	Circa
Cis	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
HLRCC	Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma
k.A.	keine Angabe
Min.	Minimum
Max.	Maximum
MRT	Magnetresonanztomographie
NZK	Nierenzellkarzinom
UICC	Union internationale contre le cancer
Tab.	Tabelle
VHL	Von-Hippel-Lindau
WAGR	Wilms-Tumor-Aniridia
WHO	World Health Organisation

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verteilung der Tumordignität im Laufe der Zeit.....	26
Abbildung 2: Verteilung der T-Kategorien im zeitlichen Verlauf.....	27
Abbildung 3: Verteilung der Referenzpathologien im Laufe der Zeit.....	28
Abbildung 4: Verteilung der Symptomatik im Laufe der Zeit.....	29
Abbildung 5: Verteilung der Tumordignität im Laufe der Zeit bei Minderjährigen .....	32
Abbildung 6: Verteilung der T-Kategorien im Laufe der Zeit bei Minderjährigen .....	33
Abbildung 7: Verteilung der Referenzpathologien im Laufe der Zeit bei Minderjährigen .....	33
Abbildung 8: Verteilung der Symptomatik im Laufe der Zeit bei Minderjährigen .....	34

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC 2017 .....	11
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC 2017 .....	11
Tabelle 3: 2016 WHO Klassifikation renaler Tumore .....	13
Tabelle 4: Patientencharakteristika .....	22
Tabelle 5: Voroperationen .....	23
Tabelle 6: Operative Daten .....	24
Tabelle 7: Maligne Tumorentitäten.....	25
Tabelle 8: Benigne Tumorentitäten .....	25
Tabelle 9: TNM Verteilung .....	27
Tabelle 10: R-Status Verteilung .....	28
Tabelle 11: Symptomatik.....	29
Tabelle 12: Genetische Syndrome.....	30
Tabelle 13: Vergleich NZK mit Vergleichskohorten.....	36
Tabelle 14: Vergleich benigne Tumorentitäten mit Vergleichskohorten.....	37
Tabelle 15: Vergleich T-Kategorie mit Vergleichskohorten .....	37



## **1 Zusammenfassung**

Nierentumore sind eine häufige Tumorentität mit einem Erkrankungsgipfel in der 6.-7. Lebensdekade. Sie können aber auch früher auftreten, jedoch liegen zu dieser Altersgruppe nur wenige Daten vor. Ziel dieser Dissertation war deshalb die retrospektiv-unizentrische Analyse und Deskription von an einem Nierentumor erkrankten Patienten unter 40 Jahren, die im Zeitraum von 1965 bis 2019 an der Universitätsklinik des Saarlandes operiert wurden. Insgesamt wurden 176 erwachsene und 47 minderjährige Patienten eingeschlossen. Bei den Erwachsenen wurde in 75,6% der Fälle eine maligne und in 24,4% der Fälle eine benigne Tumorentität diagnostiziert. Bei den Erwachsenen waren 91% der malignen Tumore Nierenzellkarzinome, während 51,2% der benignen Tumore Angiomyolipome darstellten. Bei 81,3% der malignen Tumore mit bekannter TNM-Klassifikation, lag ein organbegrenzter Tumor im Stadium pT1 oder pT2 vor, jedoch insgesamt häufiger im pT2 Stadium (42,1%). Der häufigste maligne Tumor des Kindesalters war mit 63,2% der Wilms-Tumor.

57,8% der Erwachsenen und 72,2% der Minderjährigen, bei denen Angaben zur Symptomatik zu erheben waren, hatten durch den Tumor verursachte Symptome. Die häufigsten Symptome umfassten Hämaturie und Flankenschmerzen bei den Erwachsenen und palpable Tumore bei den Minderjährigen. Im Laufe der Zeit nahm der Anteil symptomatischer Patienten nicht ab, trotz häufigerer Erkennung der Tumore in früheren Stadien.

Bei den Erwachsenen traten in 2,8% der Fälle Nierentumore im Rahmen einer vererbten Erkrankung auf, bei den Minderjährigen in 6,4% der Fälle. Diese Anzahl muss insofern kritisch gesehen werden, als dass in lediglich 8,5% der Fälle in beiden Gruppen eine Empfehlung zur genetischen Beratung ausgesprochen wurde. Hier sollte häufiger an einen genetischen Hintergrund gedacht und eine genetische Beratung empfohlen werden.

Die Ergebnisse belegen somit eine ähnliche Häufigkeit von malignen und benignen Nierentumoren bei unter 40-Jährigen wie bei älteren Patienten. Circa die Hälfte der Diagnosen wurde aufgrund von tumorbezogenen Symptomen gestellt. Eine genetische Beratung wurde nur selten empfohlen. Um die Therapie bei Patienten mit vererbten Nierentumoren zu optimieren, sollte bei jungem Erkrankungsalter eine ausführliche Familienanamnese und Diagnostik bezüglich weiterer Symptome sowie gegebenenfalls die Empfehlung zur genetischen Beratung erfolgen.

**Summary - Retrospective analysis of kidney tumors in patients younger than 40 years**

Kidney tumors represent a frequent tumor entity with their highest incidence in 6<sup>th</sup> to 7<sup>th</sup> life decade. They can also develop earlier, but there are only few data for younger age groups. To this end, this doctoral thesis aimed to analyze and describe patients with a kidney tumor under the age of 40 years who underwent surgery at the department of urology and pediatric urology at Saarland University Medical Center from 1965 to 2019. In total, this unicentric and retrospective analysis comprised 176 adults and 47 children. Among adults, a malignant kidney tumor was diagnosed in 75,6% of cases, and a benign tumor entity in 24,4% of cases. In adults, 91% of the malignant tumors were renal cell carcinomas, while 51,2% of the benign tumors were angiomyolipomas. 81,3% of the malignant tumors with known TNM-classification were organ-confined with pT1 or pT2 stage (42,1%), pT2 stage (42,1%) was most abundant overall. The most common malignant tumor in childhood was Wilms Tumor with 63,2% of cases.

57,8% of adults and 72,2% of children, whose symptomatic was known, suffered from tumor-related symptoms. The most common symptoms were hematuria and flank pain for adults and a palpable tumor for children. The proportion of symptomatic patients did not decrease over time, although kidney tumors were detected in earlier stages more often.

Kidney tumors occurred in a hereditary context in 2,8% of adults and in 6,4% of children. This number has to be judged very critically as recommendations for genetic counseling were made only in 8,5% of the cases in both groups. A genetic background with a hereditary component should be considered and genetic counseling should be recommended more often.

The results demonstrate a similar prevalence of malignant and benign kidney tumors between patients under and over 40 years. Around half of the diagnoses were made due to tumor-related symptoms. A genetic counseling was rarely recommended. In order to optimize therapy for young patients with potentially inherited kidney tumors, a detailed family history and diagnostics regarding other symptoms and, if necessary, a recommendation for genetic counseling should be carried out more consistently.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie**

Im Jahr 2016 betrug in Deutschland die Anzahl der an Nierentumoren neuerkrankter Männer 9.280 und war somit deren neunthäufigster Tumor. Bei der weiblichen Bevölkerung stellten Nierentumore 2016 mit 5.360 Neuerkrankungen die elfthäufigste Tumorerkrankung dar. Das mediane Erkrankungsalter lag 2016 bei Frauen bei 72 Jahren und bei Männern bei 68 Jahren [43]. Am häufigsten werden Nierentumore bei Männern diagnostiziert, weniger bei Frauen im Verhältnis 1,5:1 und sehr selten bei Kindern. Besonders in den sozioökonomisch hoch entwickelten Ländern wird mit 70% der größte Anteil Neuerkrankter beobachtet, davon 34% in Europa und 19% in Nordamerika [35].

Nierentumore sind die 16. häufigste Krebstodesursache weltweit mit 143.000 beobachteten Todesfällen in 2012, davon 91.000 Männer und 52.000 Frauen. Die Letalität ist in höher entwickelten Ländern geringer (Mortalität/Inzidenz: 0,4), als in den niedrig entwickelten [35]. Die häufigste maligne Nierenerkrankung bei Kindern ist der Wilms-Tumor, der 95% aller Nierentumore ausmacht. Er stellt das zweithäufigste intraabdominelle Karzinom und 6% aller kindlichen Tumore dar. Es erkranken jährlich etwa 8 von 1 Million Kinder in den USA an einem Wilms-Tumor. [10]

### **2.2 Ätiologie**

Als stärkste nicht-hereditäre Risikofaktoren für Nierentumore werden die terminale Niereninsuffizienz [44] und die Adipositas angesehen [57]. Als weitere Risikofaktoren gelten neben Hypertension auch zystische Nierenerkrankungen [6] und die Exposition gegenüber Trichlorethylenen [3]. Metaanalysen bestätigen Rauchen als einen signifikanten Risikofaktor, es besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und der Entstehung von Nierentumoren [26]. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat Trichlorethylene für Menschen in Gruppe 1 der karzinogenen Stoffe klassifiziert. Darüber hinaus stellen genetische Prädispositionen, wie das Von-Hippel-Lindau- oder Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, einen weiteren Risikofaktor dar [1].

### **2.3 Histopathologische Einteilung der Nierentumore**

#### **2.3.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC**

Die histopathologische Einteilung der Nierentumore erfolgt auf Grundlage der WHO TNM-Klassifikation nach UICC 2017, 8. Version:

<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht bewertet werden
<b>T0</b>	Kein Beweis eines Primärtumors
<b>T1</b>	Tumor ≤7cm in der größten Ausdehnung, auf die Niere beschränkt
<b>T1a</b>	Tumor ≤4 cm
<b>T1b</b>	Tumor >4cm aber ≤7cm
<b>T2</b>	Tumor >7cm in der größten Ausdehnung, auf Niere beschränkt
<b>T2a</b>	Tumor >7cm aber ≤10cm
<b>T2b</b>	Tumor >10cm
<b>T3</b>	Perirenale- oder Gefäßinfiltration, aber innerhalb der Gerota-Faszie und ohne ipsilateralen Nebennierenbefall
<b>T3a</b>	Infiltration des perirenal Fettgewebes oder der Nierenvene (segmentale Äste können auch infiltriert sein)
<b>T3b</b>	Infiltration der Vena cava, unterhalb des Zwerchfells
<b>T3c</b>	Infiltration der Vena cava, oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Vena cava Wand
<b>T4</b>	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus oder Befall der ipsilateralen Nebenniere
<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
<b>N0</b>	Keine regionale Lymphknotenmetastase
<b>N1</b>	Regionale Lymphknotenmetastase
<b>MX</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC 2017**

[59]

Die Union internationale contre le cancer (UICC) graduiert Nierenzellkarzinome in Stadien, in denen die Prognose und die Therapiemöglichkeiten basierend auf der TNM-Klassifikation gewichtet werden.

<b>UICC-Stadium</b>	<b>TNM</b>
Stadium I	T1
Stadium II	T2
Stadium III	T3 oder T1-T3, N1
Stadium IV	T4 oder N2 oder M1

**Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC 2017**

[59]

## 2.3.2 Histologische Subtypen

### 2.3.2.1 2016 WHO Klassifikation renaler Tumore

2016 erschien die 4. Version der WHO Klassifikation urogenitaler Tumore (Tab. 3), die neben Änderungen bereits bestehender renaler Tumore auch neue Tumorentitäten enthält. Die Subtypen dieser Überarbeitung basieren unter anderem auf den vorherrschenden zytoplasmatischen Merkmalen, der Morphologie, der anatomischen Lage und den genetisch bedingten Grunderkrankungen. [36]

<b>Tumorentität</b>	<b>Dignität</b>
<b>Nierenzelltumore</b>	
- Klarzelliges Nierenzellkarzinom	3
- Multilokulärer zystischer Nierentumor mit niedrig malignem Potential	1
- Papilläres Nierenzellkarzinom (Typ 1 und Typ 2)	3
- Nierenzellkarzinom assoziiert mit hereditärer Leiomyomatose	3
- Chromophobes Nierenzellkarzinom	3
- Sammelrohrkarzinom	3
- Renales medulläres Nierenzellkarzinom	3
- MiT-assoziiertes Translokations-Nierenzellkarzinom	3
- Succinatdehydrogenase-Defizienz-assoziiertes Nierenzellkarzinom	3
- Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Nierenzellkarzinom	3
- Tubulozystisches Nierenzellkarzinom	3
- Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung	3
- Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom	1
- Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom	3
- Papilläres Adenom	0
- Onkozytom	0
<b>Metanephritische Tumore</b>	
- Metanephritisches Adenom	0
- Metanephritisches Adenofibrom	0
- Metanephrischer Stromatumor	1
<b>Nephroblastische und zystische Tumore, die hauptsächlich bei Kindern vorkommen</b>	
- Nephrogene Reste	
- Nephroblastom	3
- Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom	1

## Einleitung

- Kindliches zystisches Nephrom	0
Mesenchymale Tumore, die hauptsächlich bei Kindern vorkommen	
- Klarzell-Sarkom	3
- Rhabdoid-Tumor	3
- Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1
- Ossifizierender renaler Tumor des Säuglingsalters	0
Mesenchymale Tumore, die hauptsächlich bei Erwachsenen vorkommen	
- Leiomyosarkom	3
- Angiosarkom	3
- Rhabdomyosarkom	3
- Osteosarkom	3
- Synovialsarkom	3
- Ewingsarkom	3
- Angiomyolipom	0
- Epitheloides Angiomyolipom	1
- Leiomyom	0
- Hämangiom	0
- Lymphangiom	0
- Hämangioblastom	1
- Juxtaglomerularzelltumor	0
- Renomedullärer Interstitialzelltumor	0
- Schwannom	0
- Solitärer fibröser Tumor	1
Gemischt epithelialer und strumaler familiärer Tumor	
- Zystisches Nephrom	0
- Gemischt epithelialer und strumaler Tumor	0
Neuroendokrine Tumore	
- Gut-differenzierter neuroendokriner Tumor	3
- Großzelliger neuroendokriner Tumor	3
- Kleinzelliger neuroendokriner Tumor	3
- Phäochromozytom	0
Sonstige Tumore	
- Renale hämatopoetische Neoplasie	
- Keimzelltumor	
Metastasierte Tumore	

**Tabelle 3: 2016 WHO Klassifikation renaler Tumore**

(0=benignen Tumor; 1=nicht spezifiziert, borderline, unsicheres Verhalten; 2=Cis und Grad III intraepitheliale Neoplasie; 3=maligner Tumor) [36]

### **2.3.2.2 Klarzelliges Nierenzellkarzinom**

Klarzellige Nierenzellkarzinome gehen vom proximalen Tubulus des Nephrons aus und machen 65-70% aller Nierentumore aus. Auf chromosomaler Ebene wird der 3p-Verlust als charakteristisches Merkmal beschrieben. Häufig liegt eine Inaktivierung des Von-Hippel-Lindau-Gens und eine Aktivitätssteigerung von HIF-alpha vor. Die Tumoren befinden sich typischerweise solitär in der Rindenzone der Niere. Eine Multifokalität und/oder Bilateralität findet sich in weniger als 5% der Fälle. Dies und ein junges Erkrankungsalter sind charakteristisch bei einem hereditären Vorkommen, wie dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom [35].

### **2.3.2.3 Papilläres Nierenzellkarzinom**

Das papilläre Nierenzellkarzinom geht ebenfalls vom proximalen Tubulus aus und stellt mit 19% den zweithäufigsten Subtyp maligner Nierentumore dar. Es werden 2 Subtypen unterschieden. Während Typ 1 Karzinome basophile Zellen besitzen, charakterisieren eosinophile Zellen den Typ 2. [35] Bei lokalisiertem Tumor ist die Prognose im Vergleich zum klarzelligem Nierenzellkarzinom besser, im metastasierten Stadium schlechter [51]. Ischämische Nekrosen und spontane Hämorrhagien treten hier häufiger auf als bei klarzelligem Nierenzellkarzinomen. Molekularbiologisch sind Tri- und Tetrasomien des Chromosoms 17 und das Fehlen des Y-Chromosoms häufig [35]. In 81% der Typ 1 papillären Nierenzellkarzinome finden sich unter anderem Polysomien des Chromosoms 7 und Mutationen des MET-Onkogens. Papilläre Nierenzellkarzinome Typ 2 sind charakterisiert durch Verlust des Chromosoms 9p21, was in einem Verlust von CDKN2A resultiert, sowie SETD2 Mutationen, TFE3 Fusionen und einer erhöhten Expression des NRF2 ARE (antioxidant response pathway) Signalweges [54].

### **2.3.2.4 Chromophobes Nierenzellkarzinom**

5-7% aller Nierenzellkarzinome sind vom chromophoben Subtyp, die meisten treten sporadisch auf. Sie haben ihren Ursprung im kortikalen Anteil der Sammelrohre. Es werden Verluste der Chromosome 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21, Mutationen der mitochondrialen DNA und eine Erhöhung der TERT Expression beschrieben [11], [35]. Im Vergleich zum klarzelligem Nierenzellkarzinom ist die Prognose günstiger.

### **2.3.2.5 Onkozytom**

Onkozytome machen 5-9% aller Nierentumore aus. Diese benigne Tumorentität ist vorwiegend in der Rinde der Niere lokalisiert, kann aber auch bis ins Mark und den Sinus reichen. Es wird vor allem der partielle oder komplette Verlust von Chromosom 1 beobachtet, seltener liegen Verluste von Chromosom 2p, 2q, 4q, 10, 14 und 18 vor [22].

### **2.3.2.6 Wilms-Tumor (Nephroblastom)**

Der Wilms-Tumor ist die häufigste maligne Nierentumorentität des Kindesalters mit einer Inzidenz von 1:10.000 bei Kindern vor dem 15. Lebensjahr [2]. 98% aller Diagnosen werden vor dem 10. Lebensjahr gestellt. Da der Tumor häufig asymptomatisch bleibt, liegen bei Diagnosestellung in ca. 10% der Fälle bereits Metastasen vor. Im Gegensatz zum Nierenzellkarzinom liegt der Ursprung dieser Tumorentität im metanephrogenen Blastem der Niere, weshalb vor allem Kinder betroffen sind. Die Einteilung des Tumors erfolgt in 4 Stadien nach SIOP (International Society of Pediatric Oncology). Sie ist mit diversen genetischen Syndromen, wie beispielsweise dem WAGR- und Denys-Drash-Syndrom, assoziiert. Dem Tumor liegen unter anderem Funktionsverluste im Wilms-Tumorsuppressorgen 1 (WT1), lokalisiert auf Chromosom 11p13, und im Wilms-Tumorsuppressorgen 2 (WT2), lokalisiert auf Chromosom 11p15, zugrunde. Mit einer Heilungsrate von über 85% ist der Wilms-Tumor prognostisch günstig. [17]

## **2.4 Nierentumore im Rahmen vererbter Nierentumore**

Obwohl die meisten Nierentumore sporadisch entstehen, wird in 2-4% eine genetische Ursache beschrieben. Es existieren verschiedene genetische Syndrome, die mit der Entwicklung von bestimmten histologischen Typen assoziiert sind [7]. Erstgradig Verwandte von an Nierentumoren Erkrankten haben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko, auch Nierentumore zu entwickeln [14].

### **2.4.1 Von-Hippel-Lindau-Syndrom**

Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und hat eine sehr hohe Penetranz von nahezu 100% [29]. Die Prävalenz beträgt 1:40.000. Das durchschnittliche Risiko, an einem Nierenzellkarzinom bis zu einem Alter von 60 Jahren zu erkranken, beträgt mehr als 70% [58]. Als Ursache liegt eine Mutation im VHL-Gen vor, einem Tumorsuppressorgen, das auf Chromosom 3 (3p25) lokalisiert ist [24]. Die physiologische Funktion des Von-Hippel-Lindau-Proteins (pVHL) ist die Bindung an HIF-alpha, welches über die Ubiquitin-Ligase-Aktivität abgebaut wird [33]. Eine Mutation des Gens führt zu dessen Funktionsverlust (loss-of-function), was zu einer Akkumulation von HIF-alpha führt. Das



## Einleitung

akkumulierte HIF-alpha wiederum induziert eine Erhöhung von VEGF, Glut1 und TGF-alpha, welche als Wachstumsstimulatoren auf verschiedene Zellen wirken [30]. Infolgedessen manifestiert sich das VHL-Syndrom bei 25-45% der Genträger als klarzellige Nierenzellkarzinome [47]. Charakteristisch ist das Auftreten von Hämangiomen im Bereich der Netzhaut, des Gehirns und des Rückenmarks. Diagnostisches Kriterium ist das Vorliegen von beidseitigen oder multiplen retinalen Hämangiomen, die bei Einblutung zur Erblindung führen können [58]. Weitere extrarenale Manifestationen können Pankreaszysten und Nebenhodenzysten sein [28].

### **2.4.2 Birt-Hogg-Dubé Syndrom**

Das Birt-Hogg-Dubé Syndrom wird autosomal-dominant vererbt, weltweit sind mehr als 400 Familien davon betroffen [45]. Das für dieses Syndrom verantwortliche FLCN-Gen liegt auf Chromosom 17 (17p11.2) und kodiert für das Protein Folliculin [38]. Dieses ist nach aktuellen Erkenntnissen Bestandteil der mTOR (mammalian Target of Rapamycin) Signalkette [32]. Das klinische Erscheinungsbild ist geprägt durch zahlreiche Haarfollikeltumore im Bereich des Gesichts, des Halses und des Oberkörpers. Daneben kommt es zur Ausprägung von Lungenzysten, die häufig asymptomatisch verlaufen, aber ein erhöhtes Risiko für Pneumothoraces darstellen. An den Nieren liegen häufig bilaterale, multifokale Tumore vom chromophob-onkozytären, chromophoben oder klarzelligem Subtyp vor, aber auch Onkozytome [38].

### **2.4.3 Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)**

Weltweit sind etwa 180 Familien bekannt, die vom autosomal-dominant vererbten hereditären leiomyomatosen Nierenzellkarzinom (HLRCC) betroffen sind. Das HLRCC-Gen ist auf Chromosom 1 (1q42-44) lokalisiert und kodiert für das Enzym Fumarathydratase. Bei Mutation des Gens kommt es zum Funktionsverlust (loss-of-function) dieses Enzyms, wodurch das Stoffwechselprodukt Fumarat akkumuliert. Die Fumarat-Erhöhung bedingt eine Erhöhung vom HIF-alpha Protein, was in der Folge zur Akkumulation von VEGF, Glut1 und TGF-alpha führt. Die zuletzt genannten wirken als Wachstumsstimulatoren auf Zellen und sind mitverantwortlich für die Induktion des Tumorwachstums. Renal manifestiert sich das Syndrom mit papillären Nierenzellkarzinomen Typ 2 und kann extrarenal zu Leiomyomen von Haut und Uterus führen [25].

### **2.4.4 Papilläre vererbte Nierenzellkarzinome**

Die vererbten papillären Nierenzellkarzinome, charakteristischerweise vom Typ 1, weisen einen autosomal-dominanten Erbgang auf. Bei hoher Penetranz und geringer Prävalenz

## Einleitung

treten die Nierentumore bilateral und multifokal auf, es können bis zu 3.000 Tumore pro Niere entstehen [27]. Im Gegensatz zu den anderen hier aufgeführten genetischen Syndromen wird bei den papillär vererbten Nierentumoren keine extrarenale Manifestation beobachtet [28]. Durch eine Mutation des hier beteiligten Met-Onkogens, lokalisiert auf 7q36, kommt es zu einer Verstärkung der Genaktivität und damit verbunden zu einer Funktionszunahme des Tyrosinkinase-Rezeptors (gain-of-function) [46].

### **2.4.5 SDH (Succinatdehydrogenase)-Defizienz assoziiertes Nierenzellkarzinom**

Succinatdehydrogenase-Defizienz assoziierte Nierenzellkarzinome treten bei einem autosomal-dominanten Erbgang multifokal und bilateral auf [47]. Durch eine Mutation im SDH-Gen verliert die Succinatdehydrogenase ihre Funktion, wodurch Fumarat nicht mehr zu Malat verstoffwechselt werden kann und in der Folge akkumuliert. Das akkumulierte Fumarat verhindert den Abbau von HIF-alpha und reichert sich an [48]. Dies induziert eine Erhöhung von VEGF, Glut1 und TGF-alpha und kann somit zellproliferativ wirken [30]. Neben SDH-defizienten Nierenzellkarzinomen werden extrarenale Tumore wie Paragangliome, Phäochromozytome und gastrointestinale Stromatumore beschrieben [56].

### **2.4.6 WAGR (Wilms-Tumor-Aniridia)-Syndrom**

Bei dem autosomal-dominant vererbten WAGR-Syndrom, welches eine Prävalenz von ca. 1:500.000 hat, liegt eine Deletion auf Chromosom 11 (11p13) vor. Charakteristisch für dieses Syndrom ist das Fehlen der Iris bei betroffenen Neugeborenen. Des Weiteren kommt es bei 43-77% der Kinder zur Entstehung von Wilms-Tumoren, bei den Betroffenen liegt eine geistige Retardierung vor (**WAGRetard**). Häufig wird das WAGR-Syndrom aufgrund des gleichzeitig auftretenden Übergewichts der betroffenen Kinder um den Zusatz O, stehend für Obesity (dt. Fettleibigkeit), ergänzt. [37]

### **2.4.7 Tuberöse Sklerose**

Die tuberöse Sklerose oder auch Bourneville-Pringle-Syndrom ist ein neurokutanes Syndrom, welches einen autosomal-dominanten Erbgang hat [9]. Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt bei 1:10.000 [40]. Neben den typischen Hauterscheinungen wie den weißen Flecken (sogenannte white spots) und dem Adenoma sebaceum (Aufreten zahlreicher kleiner Fibroadenome der Gesichtstalldrüsen) treten häufig epileptische Anfälle, geistige Retardierung und Hirntumore auf. An den Nieren manifestiert sich dieses Syndrom in Form von Angiomyolipomen, die aufgrund ihrer Größe zu Verdrängungsercheinungen und Makrohämaturie führen können. Es können aber auch klarzellige, papilläre oder chromophobe Nierenzellkarzinome vorliegen. [9]

## 2.5 Diagnostik

Die Diagnostik bei Nierentumoren umfasst neben einer ausführlichen Anamnese, die auf die Befragung möglicher Symptome abzielt, eine körperliche Untersuchung. Neben unmittelbar von der Niere ausgehenden Symptomen, wie Makrohämaturie und Flankenschmerzen, können auch unspezifische Allgemeinsymptome auftreten, wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Fieber und Nachtschweiß oder pathologische Frakturen bei bereits vorliegenden Knochenmetastasen. Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf abdominelle Raumforderungen und Zeichen einer unteren Einflusstauung bei Beteiligung der Vena cava inferior geachtet werden [19].

In der Früherkennung von Nierentumoren kann die Sonographie hilfreich sein. Hier zeigt sich der Tumor als hypo- bis isoechogene Raumforderung der Niere. Des Weiteren ist auf Metastasen im Bauchraum zu achten. Durch Fortschritte in der Entwicklung der Sonografie und deren flächendeckender Durchführung können Nierentumore bereits in frühen Stadien diagnostiziert und therapiert werden. Etwa 60-80% der Nierentumore sind Zufallsbefunde in der Sonographie, aber auch Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Bei 30% der Patienten sind die Nierentumore primär metastasiert. Goldstandard in der OP-Planung und des Stagings ist die (Kontrastmittel-)CT [16], bei Kontraindikationen und bei Verdacht auf einen Venenthrombus kann auch eine MRT des Abdomen und vom Thorax durchgeführt werden [15], welches sowohl eine höhere Spezifität als auch Sensitivität hat. Laborchemisch werden die Retentionsparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion bestimmt. Bei unklaren Befunden kann auch eine Tumorbiopsie zur Sicherung der Diagnose erfolgen [58].

## 2.6 Prognose

Die Prognose von Nierentumoren hat sich über die letzten Jahre aufgrund der Durchführung bildgebender Verfahren (insbesondere der Sonographie) deutlich verbessert, da so die Tumore bereits früher erkannt werden. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt bei malignen Nierentumoren insgesamt ca. 75%, wovon im Stadium 1 (nach UICC) behandelte Tumore die beste Überlebensrate mit >90% und im Stadium 4 die schlechteste mit 15% haben [31]. Nierenzellkarzinome metastasieren in absteigender Reihenfolge zumeist in Lunge, Knochen, Leber, Gehirn und Haut [19].

Untersuchungen bezüglich der Mortalität der Nierenzellkarzinome belegen, dass eine frühes Erkrankungsalter (unter 40 Jahren) und das Vorliegen eines T2 oder höher Stadiums eine höhere Mortalität bedingen [50].

### 2.7 Therapie

Bei lokalisiertem Nierenzellkarzinom umfasst die kurative Therapie immer eine chirurgische Exzision des Tumors [59]. Im Vergleich zwischen offener und laparoskopischer Nephrektomie konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden [20]. Liegen vergrößerte Lymphknoten vor, kann zum lokalen Staging eine begleitende Lymphadenektomie erfolgen. Tumore im lokal begrenzten Stadium sollten aufgrund gleichwertiger onkologischer Ergebnisse und besserer Nierenfunktion im Vergleich zur radikalen Nephrektomie nierenerhaltend operiert werden [58]. Standard der Nierenteilresektion ist die offene Operation, die aber bei ausreichender Erfahrung auch minimalinvasiv durchgeführt werden kann [58].

Aufgrund der hohen Resistenz von Nierenzellkarzinomen gegenüber Chemotherapeutika, was zum Teil auf die Expression des MDR-1-Proteins zurückgeführt wird [18], kommen aktuell Immuntherapeutika (Checkpoint-Inhibitoren), Tyrosinkinaseinhibitoren sowie mTOR-Inhibitoren zur Anwendung. Im fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Stadium besteht die Erstlinientherapie aller Risikogruppen aus einer Checkpointinhibitor-basierten Kombinationstherapie (Pembrolizumab plus Axitinib). Kann diese Therapie nicht als Erstlinientherapie durchgeführt werden, kommen bei niedrigem Risikoprofil Bevacizumab + Interferon (IFN), Sunitinib, Pazopanib oder Tivozanib zum Einsatz. Bei intermediärem beziehungsweise ungünstigem Risikoprofil sollten bei den Patienten dann Cabozantinib angewendet werden. Auch bei terminaler Niereninsuffizienz besteht keine Kontraindikation zur Durchführung einer Systemtherapie mit Tyrosinkinase-, Checkpoint- oder mTOR-Inhibitoren. Liegt bei einer synchronen Metastasierung ein guter Performancestatus (ECOG 0-1) vor, wird der Primärtumor operativ entfernt. Liegt eine pulmonale Metastasierung vor, können resektable Lungenmetastasen kombiniert mit einer systematischen Lymphknotendissektion reseziert werden. [60] Im Rahmen von Studien kann bei Irresektabilität des Primärtumors eine neoadjuvante Systemtherapie mit anschließender Nephrektomie und Metastasen Chirurgie erfolgen [55].

Bei Hirn-/Knochenmetastasen, symptomatischen Metastasen oder spinaler Kompression wird die Indikation zur palliativen Therapie geprüft. In einem multimodalen Therapieansatz können dann beispielsweise symptomatische Hirn- und Knochenmetastasen bestrahlt werden [5], [12].

Die Nachsorge umfasst in Abhängigkeit des Tumorstadiums und damit einhergehenden Rezidivrisikos Laborwertkontrollen, klinische Untersuchungen sowie Ultraschall-, CT- oder MRT-Untersuchungen. [58]

### **3 Zielstellung**

Ziel dieser Dissertation ist die retrospektiv-unizentrische Analyse von Patienten, die in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes im Zeitraum von 1965-2019 im Alter von unter 40 Jahren an einem Nierentumor operiert wurden. Weil Kinder vorwiegend Wilms-Tumore entwickeln, die eine gänzlich separate Tumorentität darstellen, wurden sie separat betrachtet.

Es wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Welche Tumorentitäten und TNM-Stadien finden sich bei erwachsenen Nierentumorpatienten unter 40 Jahren, entspricht dies der zu erwartenden Verteilung von Nierentumoren?
- Wodurch fallen die Nierentumoren bei erwachsenen Patienten unter 40 Jahren auf?
- Wie häufig kommen die Nierentumoren im Rahmen von genetischen Syndromen vor und wie häufig wird dies berücksichtigt?
- Ergeben sich Unterschiede beim Vergleich zu minderjährigen Patienten, die im selben Zeitraum operiert worden sind?

#### **4 Material und Methoden**

In dieser unizentrischen Studie wurden retrospektiv insgesamt 223 Patienten, die von 1965 bis 2019 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes an einem Nierentumor operiert wurden, eingeschlossen.

Zur Charakterisierung der prä-, intra- und postoperativen Phase wurden für jeden Patienten demographische, klinische und histologische Parameter erhoben. Neben allgemeinen Patientendaten wie Alter zum Zeitpunkt der Operation, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) wurden auch abdominelle und etwaige Nieren-Voroperationen erhoben. Operationsspezifisch erfolgte die Aufschlüsselung in das gewählte Operationsverfahren, den Zugangsweg, die Operationsseite, den Blutverlust und die OP-Dauer. Es erfolgte die Erhebung der einzelnen Tumorparameter, wie Tumorentität und TNM-Stadium. Diese wurden in ihrer prozentualen Verteilung innerhalb der einzelnen Jahrzehnte aufgeschlüsselt und Minderjährige den unter 40-jährigen Erwachsenen gegenübergestellt. Als weiterer Parameter wurde erfasst, ob bei den Patienten bekannte genetische Syndrome vorlagen oder ein neues diagnostiziert wurde.

Die Patienten wurden nach Alter zum Zeitpunkt der operativen Therapie in Erwachsene und Minderjährige aufgeteilt. Die Arbeit stützt sich im Folgenden hauptsächlich auf die erhobenen Daten der jungen Erwachsenen unter 40 Jahre.

Dazu wurde eine Datenbankabfrage der Klinik für Urologie und Kinderurologie durchgeführt. Die Patientendaten wurden rückwirkend bis 2001 über die elektronische Patientenakte mithilfe des Krankenhausinformationssystems SAP (mit dem Modul i.s.h.med pathways der Firma Siemens (ehemals GSD) aus Berlin) abgeglichen. Soweit möglich wurden ansonsten die archivierten Patientenakten zur Erhebung der Daten eingesehen. Die Patientenakten umfassten Arztbriefe, histopathologische Befunde, Operationsberichte und Aufnahmebögen. Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes (Aktenzeichen 141/14) vor. Alle patientenbezogenen Daten wurden nach der Datenerhebung anonymisiert. In die Verarbeitung der Daten hatten die Patienten zu Forschungszwecken im Klinikbehandlungsvertrag eingewilligt.

Die Daten wurden in Microsoft Excel 2016 (Version 16, Microsoft Corporation, Redmond, Washington in den Vereinigten Staaten) erfasst und ausgewertet. Kategoriale Variablen wurden als „n (%)“ in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Für kontinuierliche Variablen mit „n (Min.-Max.)“ wurde der Median und die Range berechnet, da davon ausgegangen wurde, dass die Daten nicht normalverteilt sind.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientencharakteristika bei erwachsenen Patienten

#### 5.1.1 Geschlecht, Alter und BMI

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst 176 erwachsene Patienten, 60 (34,1%) weibliche und 116 (65,9%) männliche. Das Alter bei Operation lag zwischen 19 und 39 Jahren, im Median bei 35 Jahren. Der BMI dieser Patienten lag zwischen 15,8 kg/m<sup>2</sup> und 48,7 kg/m<sup>2</sup> bei einem Median von 27,3 kg/m<sup>2</sup>. (Tab. 4)

	<b>Erwachsene</b>	<b>Minderjährige</b>
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	60 (34,1%)	28 (59,6%)
männlich	116 (65,9%)	19 (40,4%)
<b>Alter [Jahre]</b>		
Min.-Max.	19 - 39	0 - 17
Median	35	4
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>		
Min.-Max.	15,8 – 48,7	12,6 – 26,9
Median	27,3	15,1

**Tabelle 4: Patientencharakteristika**

#### 5.1.2 Präoperativer Status

37 (17,2%) erwachsene Patienten waren abdominell voroperiert. Der davon häufigste operative Eingriff mit 11 Patienten (6,3%) war die Appendektomie, gefolgt von 5 Nephrektomien (2,8%) und 4 Nierenteilresektion (2,3%). Von den 10 bereits an der Niere voroperierten Patienten erfolgte der Eingriff bei 5 (50%) Patienten kontralateral und bei 5 (50%) ipsilateral. Während die kontralateralen Eingriffe zu 50% aus Nephrektomien und Nierenteilresektionen bestanden, waren die ipsilateralen Eingriffe zu 40% Nephrektomien und Nierenteilresektionen und zu 10% die Embolisation eines Angiomyolipoms. (Tab. 5)

Zwei der voroperierten Patienten waren aufgrund eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms bereits nephrektomiert.

	<b>Erwachsene</b>	<b>Minderjährige</b>
<b>Abdominelle Vor-OPs</b>		
Appendektomie	11 (6,3%)	-
Nephrektomie	5 (2,8%)	1 (2,1%)

## Ergebnisse

Nierenteilresektion	4 (2,3%)	-
Sectio	4 (2,3%)	-
Leistenhernien-OP	2 (1,1%)	-
Darmresektion	1 (0,6%)	1 (2,1%)
Orchiektomie	2 (1,1%)	-
Nierenbiopsie	2 (1,1%)	-
Hysterektomie	1 (0,6%)	-
Andere	10 (5,7%)	-
Nierenbiopsie	-	1 (2,1%)
Neuroblastombiopsie	-	1 (2,1%)
Orchidopexie	-	2 (4,3%)
Adrenalektomie	-	1 (2,1%)
Zirkumzision	-	1 (2,1%)
<b>Nieren Vor-OPs</b>		
Ja	10 (5,7%)	2 (4,3%)
Nein	151 (85,8%)	33 (70,2%)
Keine Angabe	15 (8,5%)	12 (25,5%)
<b>Vor-OP: Nephrektomie</b>		
Kontralateral	2 (20%)	1 (50%)
Ipsilateral	3 (30%)	-
<b>Vor-OP: Nierenteilresektion</b>		
Kontralateral	3 (30%)	-
Ipsilateral	1 (10%)	-
Embolisation ipsilateral	1 (10%)	-
Adrenalektomie kontralateral	-	1 (50%)

**Tabelle 5: Voroperationen**

### 5.1.3 Operative Daten

Der Eingriff erfolgte in 86 (48,9%) Fällen an der rechten Niere und in 86 (48,9%) an der linken Niere. 155 Patienten (80,1%) wurden offen-chirurgisch operiert, 21 Patienten (11,9%) minimal-invasiv Roboter-assistiert mit dem DaVinci® System. Bei 128 (72,7%) Patienten wurde der Flankenschnitt als Zugangsweg gewählt, während 25 (14,2%) transperitoneal operiert wurden. Die Operationszeiten betragen zwischen 44 Minuten und 405 Minuten, der Median lag bei 118 Minuten. Der Blutverlust wurde zwischen 0 und 1400ml angegeben bei einem Median von 200ml. (Tab. 6)



## Ergebnisse

	<b>Erwachsene</b>	<b>Minderjährige</b>
<b>Operationsseite</b>		
rechts	86 (48,9%)	21 (44,7%)
links	86 (48,9%)	25 (53,2%)
keine Angabe	4 (2,2%)	1 (2,1%)
<b>Operationsart</b>		
offen-chirurgisch	155 (80,1%)	46 (97,9%)
DaVinci®	21 (11,9%)	1 (2,1%)
<b>Zugangsweg</b>		
Flankenschnitt	128 (72,7%)	39 (83%)
Transperitoneal	25 (14,2%)	3 (6,4%)
keine Angabe	23 (13,1%)	5 (10,6%)
<b>OP-Zeiten [min]</b>		
Min.-Max.	44 – 405	67 – 250
Median	143	103
<b>Blutverlust [ml]</b>		
Min.-Max.	0 – 1400	10 – 600
Median	200	50

**Tabelle 6: Operative Daten**

### 5.1.4 Tumorentitäten

Histologisch waren bei den Erwachsenen 133 (75,6%) der entfernten Tumore maligne, 43 (24,4%) benigne. Von den malignen Tumoren waren 121 (91%) Nierenzellkarzinome, davon die Mehrheit mit 88 (72,7%) vom klarzelligen Subtyp, gefolgt vom papillären (11,6%) und chromophoben (9,1%) Nierenzellkarzinom. (Tab. 7) Die restlichen malignen Tumorentitäten verteilten sich mit je 0,75-1,5% auf Wilmstumore, Leiomyosarkome und spindelzelligen Sarkome. Bei 5 (3,8%) Patienten fehlt die genaue histologische Zuordnung. (Tab. 7)

	<b>Erwachsene</b>	<b>Minderjährige</b>
<b>Tumordignität</b>		
maligne	133 (75,6%)	38 (80,1%)
<b>Nierenzellkarzinom</b>	121 (91%)	5 (13,2%)
Klarzellig	88 (72,7%)	3 (60%)
Papillär	14 (11,6%)	1 (20%)
Chromophob	11 (9,1%)	1 (20%)
Papillär-klarzellig	1 (0,8%)	-

## Ergebnisse

Sarkomatoid	2 (1,7%)	-
Anaplastisch	1 (0,8%)	-
FHD	1 (0,8%)	-
Translokations-CA	3 (2,5%)	-
Nephroblastom (Wilmstumor)	2 (1,5%)	24 (63,2%)
Leiomyosarkom	2 (1,5%)	-
Spindelzelliges Sarkom	1 (0,75%)	2 (5,3%)
Metastase	2 (1,5%)	-
Neuroblastom	-	1 (2,6%)
Rhabdoidtumor	-	1 (2,6%)
Ductus Bellini-CA	-	3 (7,9%)
Keine Angabe	5 (3,8%)	2 (5,3%)

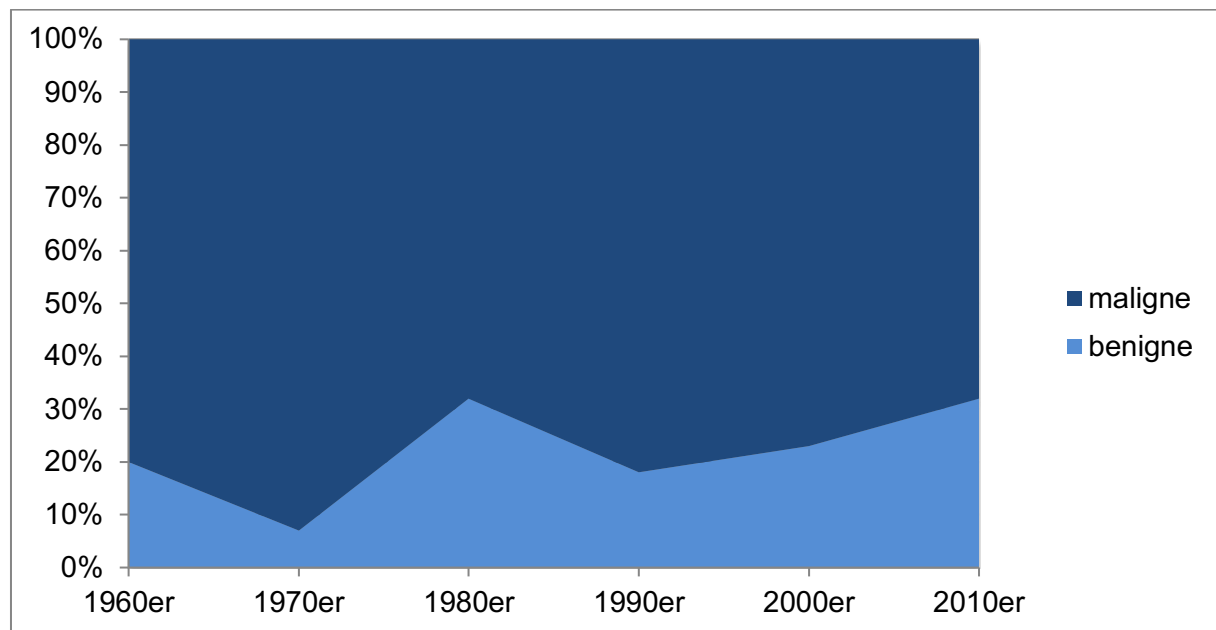
**Tabelle 7: Maligne Tumorentitäten**

Unter den benignen Nierentumoren war das Angiomyolipom in 22 Fällen (51,2%) am häufigsten vertreten. Des Weiteren lagen 13 (30,2%) Onkozytome vor. Zu je 2,3% waren ein Angiolipom und Phäochromozytom vertreten, wohingegen bei 2 Patienten keine nähere Angabe zur benignen histologischen Tumorentität dokumentiert war. (Tab. 8)

	<b>Erwachsene</b>	<b>Minderjährige</b>
Tumordignität		
benigne	43 (24,4%)	9 (19,9%)
Angiomyolipom	22 (51,2%)	3 (33,3%)
Onkozytom	13 (30,2%)	-
Phäochromozytom	1 (2,3%)	2 (22,2%)
Angiolipom	1 (2,3%)	-
Lipoblastom	-	1 (11,1%)
Nephrom	-	2 (22,2%)
Teratom	-	1 (11,1%)
Andere	6 (14%)	-
Keine Angabe	2 (4,7%)	-

**Tabelle 8: Benigne Tumorentitäten**

Im zeitlichen Verlauf zeigt sich eine nahezu gleichbleibende Verteilung von malignen und benignen Nierentumoren. In den 60er Jahren betrug der Anteil benigner Tumore 20%, der sich bis zum gegenwärtigen Jahrzehnt mit ca. 30% kaum verändert hat. (Abb. 1)



**Abbildung 1: Verteilung der Tumordignität im Laufe der Zeit**

### 5.1.5 TNM-Verteilung

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen bei den erwachsenen Patienten die malignen Nierentumore bei 44 Patienten (33,1%) das Stadium pT1 und 56 Patienten (42,1%) das Stadium pT2 auf. Bei 21 (15,8%) Patienten lag ein pT3 und bei 2 (1,5%) weiteren ein pT4 Tumor vor. In 6 (4,5%) Fällen konnte seitens der pathologischen Untersuchung keine Unterscheidung getroffen werden und in 4 (3%) weiteren Fällen fehlte die T-Kategorie.

Bei 6 Patienten (4,5%) lag ein pN1-Stadium und in 8 Fälle (6%) wurde ein pN2-Stadium diagnostiziert. Bei einem Patienten (0,75%) lag ein pN3-Stadium vor.

Ein nicht metastasierter Nierentumor wurde bei 118 Erkrankten (88,7%) beschrieben, wohingegen in 11 Fällen (8,3%) zum Zeitpunkt der operativen Therapie bereits Metastasen vorlagen. Bei 6 Patienten (4,5%) fehlte die Angabe bezüglich des Vorliegens von Metastasen. (Tab. 9)

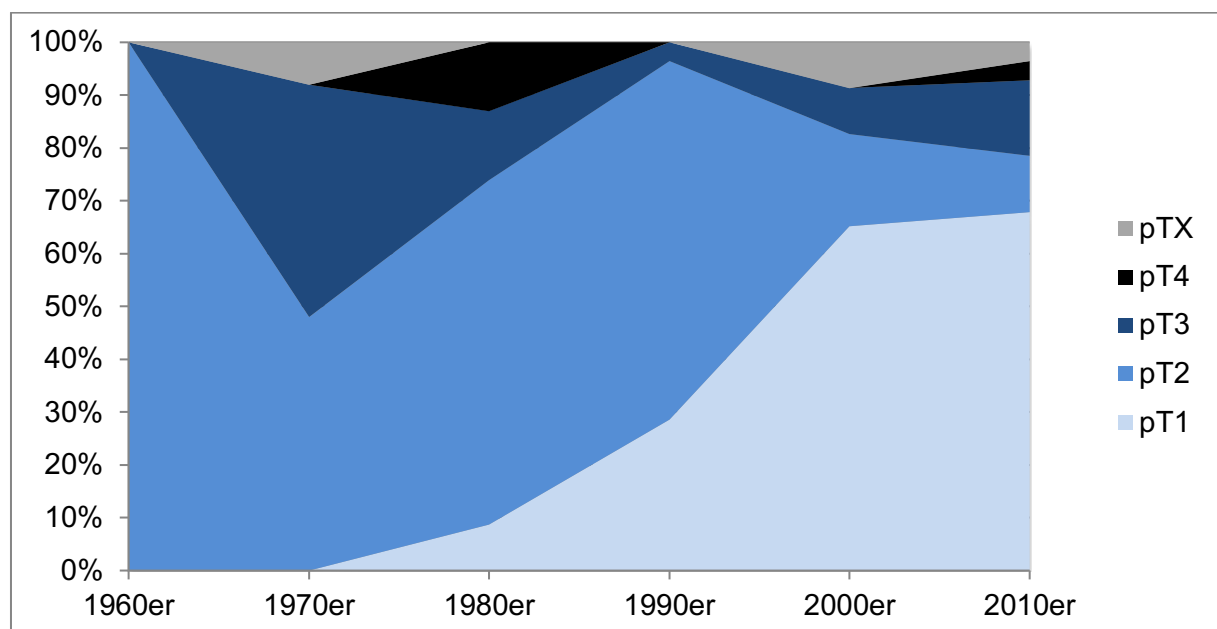
	Erwachsene	Minderjährige
T-Stadium		
pT1	44 (33,1%)	2 (5,3%)
pT2	56 (42,1%)	2 (5,3%)
pT3	21 (15,8%)	2 (5,3%)
pT4	2 (1,5%)	4 (10,5%)

## Ergebnisse

pTX	6 (4,5%)	26 (68,4%)
Keine Angabe	4 (3%)	4 (10,5%)
<b>N-Stadium</b>		
pN1	6 (4,5%)	-
pN2	8 (6%)	1 (2,6%)
pN3	1 (0,8%)	-
pN+	-	2 (5,3%)
<b>M-Stadium</b>		
pM0	118 (88,7%)	26 (68,4%)
pM1	11 (8,3%)	9 (23,7%)
Keine Angabe	6 (4,5%)	3 (7,9%)

**Tabelle 9: TNM Verteilung**

Im zeitlichen Verlauf lässt sich eine Veränderung der Verteilung der T-Kategorien feststellen. Während der Anteil an pT1-Tumoren in den 80er Jahren noch knapp 10% betrug, stieg er in den letzten drei Jahrzehnten auf über 60% im vergangenen Jahrzehnt an. Gegensätzlich dazu verhält sich der Anteil an pT2-Tumoren, der in den 70er Jahren noch etwa die Hälfte aller Tumore ausmachte und bis 2010 auf 10% absank. (Abb. 2)



**Abbildung 2: Verteilung der T-Kategorien im zeitlichen Verlauf**

Bei 69 Erwachsenen (51,9%) erfolgte die Tumorresektion im Gesunden. Demgegenüber stehen 7 Patienten (5,3%) mit einem mikroskopischen Tumorrest (R1). Der pathologische

## Ergebnisse

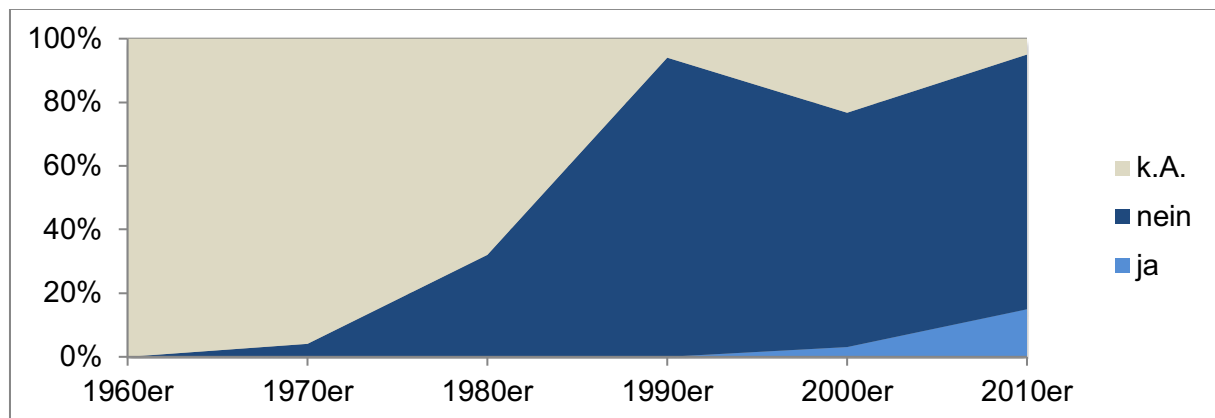
Befund eines Patienten ließ keinen genauen Rückschluss auf den R-Status zu (RX). Bei 58 Patienten (43,6%) ließ sich der R-Status nicht erheben. (Tab. 10)

	Erwachsene	Minderjährige
R-Status		
R0	69 (51,9%)	20 (52,6%)
R1	7 (5,3%)	-
RX	1 (0,8%)	1 (2,6%)
Keine Angabe	58 (43,6%)	17 (44,7%)

**Tabelle 10: R-Status Verteilung**

### 5.1.6 Referenzpathologie

Es wurden insgesamt 7 (4%) pathologische Befunde an ein zentrales Pathologieinstitut zur Einholung einer Referenzpathologie gesendet. In 100 (56,8%) Fällen erfolgte dies nicht. In den restlichen 69 (39,2%) Fällen, vorwiegend in den 80er und früheren Jahren, konnte diesbezüglich keine Angabe erhoben werden. Im Laufe der Zeit nahm der Anteil an Referenzpathologien deutlich zu bis auf zuletzt 14,6%, während diese in den vorherigen Jahrzehnten kaum bis gar nicht angefordert wurden. (Abb. 3)



**Abbildung 3: Verteilung der Referenzpathologien im Laufe der Zeit**

## 5.2 Symptomatik

85 (48,3%) erwachsene Patienten wiesen durch den Tumor verursachte Symptome auf, wohingegen 62 (35,2%) symptomlos waren. Bei den restlichen 28 (15,9%) Patienten konnte diesbezüglich keine Anamnese erhoben werden. Flankenschmerzen traten in 40 (47,1%) Fällen auf und waren damit das häufigste Symptom, gefolgt von 23 (27,1%) weiteren Fällen mit Hämaturie. Bei 6 (7,1%) Patienten lag ein palpabler Tumor vor, der zur Diagnose führte.

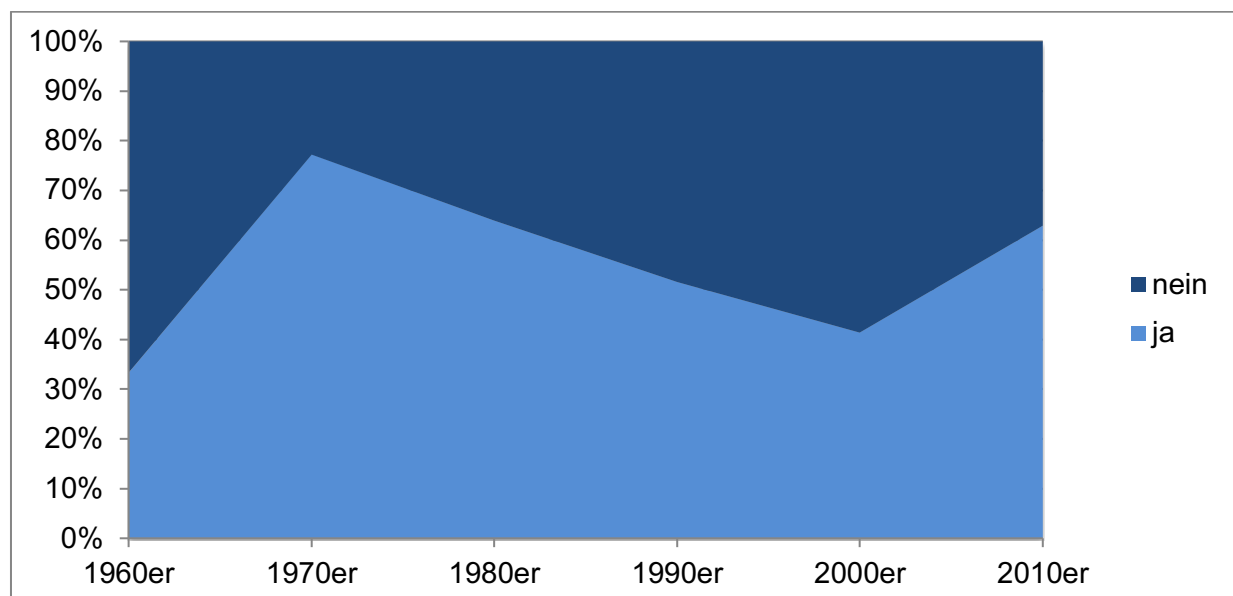
## Ergebnisse

Weitere unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Fieber und Rückenschmerzen lagen in einzelnen Fällen vor. (Tab. 11)

	Erwachsene	Minderjährige
Flankenschmerzen	40 (47,1%)	5 (19,2%)
Hämaturie	23 (27,1%)	6 (23,1%)
Palpabler Tumor	6 (7,1%)	9 (34,6%)
B-Symptomatik	1 (1,2%)	3 (3,5%)
Bauchschmerzen	4 (4,7%)	5 (5,9%)
Fieber	2 (2,4%)	2 (7,7%)
Übelkeit	3 (3,5%)	-
Rückenschmerzen	2 (2,4%)	-
Harnwegsinfekt	2 (2,4%)	-
andere	10 (11,8%)	4 (15,4%)

**Tabelle 11: Symptomatik**

In den 60er Jahren hatten knapp 40% der Patienten, zu denen diesbezüglich eine Angabe vorlag, tumorassoziierte Symptome. Mit Ausnahme der 70er Jahre, in denen bei 80% der Fälle Symptome auftraten, veränderte sich der Anteil der symptomatischen Patienten bis in die 2010er Jahre kaum. Dort wiesen 60% der Patienten Symptome auf. (Abb. 4)



**Abbildung 4: Verteilung der Symptomatik im Laufe der Zeit**

### 5.3 Vererbte Nierentumore

Im Vorfeld waren bereits bei 3 (1,7%) erwachsenen Patienten genetische Syndrome bekannt. 1 (0,5%) Patient hatte eine tuberöse Sklerose, das zu einem Angiomyolipom führte, an dem er operiert wurde. Weitere bekannte Syndrome waren jeweils ein Von-Hippel-Lindau-Syndrom, das ein klarzelliges Nierenzellkarzinom verursachte und ein Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, das zu einem Angiomyolipom führte. (Tab. 12)

Befunde wie Nierenzysten, Hodenzysten oder Hämangiome können den Verdacht auf ein Syndrom oder eine genetische Erkrankung nahelegen. In 7 (4%) Fällen wurden Nierenzysten und bei 3 (1,7%) Neben- beziehungsweise Hodenzysten diagnostiziert. 2 (1,1%) weitere Patienten wiesen Hämangiome der Leber auf, ein (0,6%) weiterer retinale Hämangiome und eine (0,6%) Patientin hatte ein Uterusmyom.

In lediglich 15 (8,5%) Fällen wurde eine Empfehlung zur genetischen Beratung mit entsprechender Diagnostik ausgesprochen.

In zwei dieser Fälle wurde letztlich eine genetische Veränderung gefunden. Dabei stellte sich ein sporadisches Translokations-Karzinom mit einer TFE-3-Mutation und ein klarzelliges Nierenzellkarzinom im Rahmen eines Von-Hippel-Lindau-Syndroms heraus. Hinweisend auf das Von-Hippel-Lindau-Syndrom war das Vorhandensein von Hämangiomen am Auge und das Vorliegen einer Nebenhodenzyste, die letztlich auch zur Diagnose führten. Mit 5 Fällen betrug der Anteil der Nierentumore im Rahmen einer vererbten Tumorerkrankung in dieser Kohorte 2,8% (5).

	<b>Erwachsene</b>	<b>Minderjährige</b>
Genetische Syndrome im Vorfeld bekannt	3 (1,7%)	3 (6,4%)
VHL-Syndrom	1 (0,6%)	-
Tuberöse Sklerose	1 (0,6%)	1 (2,1%)
BHD-Syndrom	1 (0,6%)	-
MEN-2a-Syndrom	-	1 (2,1%)
WAGR-Syndrom	-	1 (2,1%)
Neu diagnostiziertes genetisches Syndrom		
VHL	1 (0,6%)	-

**Tabelle 12: Genetische Syndrome**

#### **5.4 Vergleich mit minderjährigen Patienten**

Es erkrankten insgesamt 47 minderjährige (21,1%) Patienten an einem Nierentumor, davon 28 (59,6%) Mädchen und 19 (40,4%) Jungen. Somit verhält sich die Geschlechterverteilung gegensätzlich zu den erwachsenen Patienten, bei denen mit einem Anteil von 66% zu 25% mehr Männer betroffen waren. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug zwischen einem Monat und 17 Jahren, der Median 4 Jahre. Der BMI lag zwischen 12,6 kg/m<sup>2</sup> und 26,9 kg/m<sup>2</sup> bei einem Median von 15,1 kg/m<sup>2</sup>. (Tab. 4)

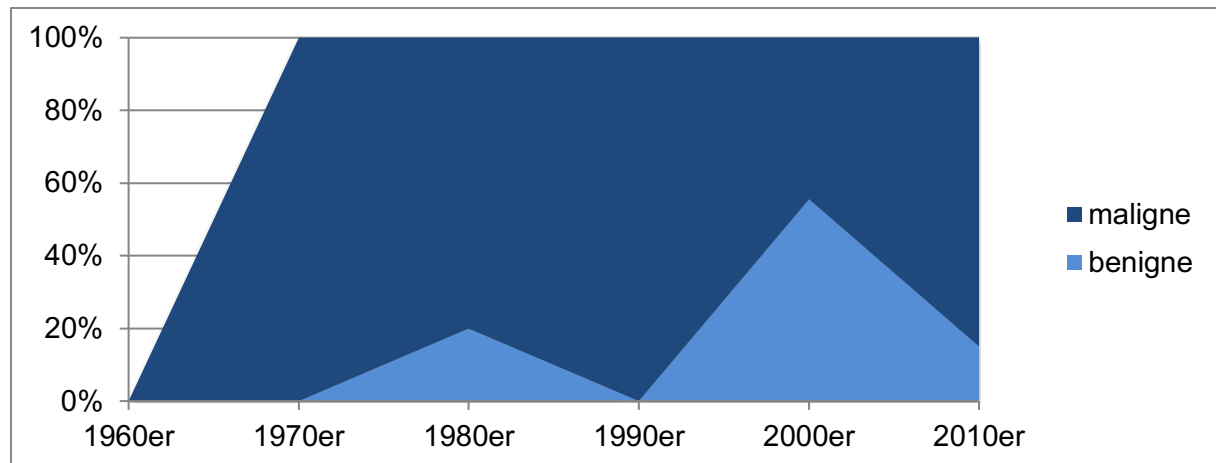
Wie bei den Erwachsenen waren 8 (17%) der minderjährigen Patienten abdominell voroperiert. Von den 2 (4,3%) bereits an einer Niere voroperierten Patienten erfolgte der Eingriff in beiden Fällen kontralateral. Es wurde einmal eine Nephrektomie und in dem anderen Fall eine Adrenalectomie durchgeführt. (Tab. 5)

In 21 (44,7%) Fällen erfolgte der Eingriff an der rechten Niere, wohingegen in 25 (53,2%) Fällen die linke Niere operiert wurde. Ähnlich wie bei den Erwachsenen wurde häufiger das offen-chirurgische Operationsverfahren gewählt, das bei 46 (97,9%) Patienten Anwendung fand. Lediglich 1 (2,1%) Patient wurde mit dem DaVinci®-System operiert. Der Flankenschnitt wurde bei 39 (83%) Patienten als häufigster Zugangsweg gewählt, transperitoneal wurden 3 (6,4%) Patienten operiert. Die Operationszeiten waren im Vergleich zu den Erwachsenen kürzer, sie betragen zwischen 67 und 250 Minuten, bei einem Median von 103 Minuten. Auch der intraoperative Blutverlust war mit 10 bis 600ml und einem Median von 50ml geringer. (Tab. 6)

Bei 38 (80,1%) Minderjährigen lag eine maligne Tumorentität vor, während bei 9 (19,9%) benigne Tumore diagnostiziert wurden. Der Anteil maligner Tumore lag bei Minderjährigen somit um 5% höher als bei Erwachsenen. (Tab. 7)

Während in den 70er und 90er Jahren ausschließlich maligne Tumore diagnostiziert wurden, war der Anteil maligner Tumore mit 56% in den 2000er Jahren bei Kindern am niedrigsten. Von den 2000er bis zu den 2010er Jahren stieg der Anteil wieder um ca. 40% an (Abb. 5). Im Vergleich dazu nahm der Anteil maligner Tumore bei erwachsenen Patienten im gleichen Zeitraum leicht ab (Abb. 1).





**Abbildung 5: Verteilung der Tumordignität im Laufe der Zeit bei Minderjährigen**

Der Anteil an Nierenzellkarzinomen war mit 13,2% im Vergleich zu 91% bei den Erwachsenen deutlich geringer (Tab. 7). Bei den Minderjährigen wiesen 3 (60%) den klarzelligen, einer (20%) den papillären und ein weiterer (20%) den chromophoben Subtypen auf. Die Mehrzahl aller Diagnosen umfasste 24 (63,2%) Nephroblastome. Darüber hinaus lagen 3 (7,9%) Ductus-Bellini-Karzinome und ein (2,6%) Neuroblastom vor.

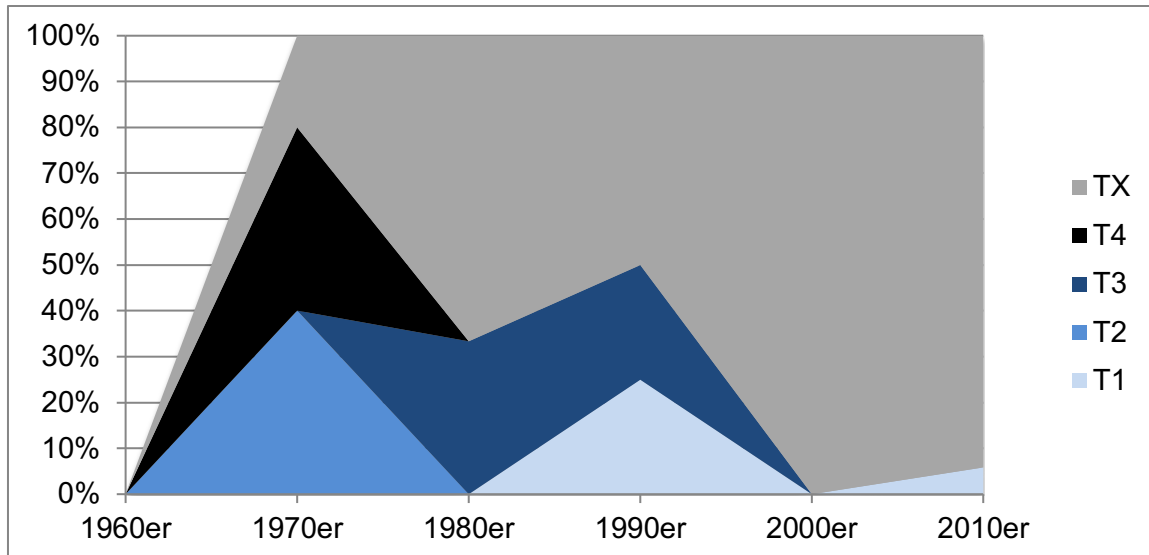
Angiomyolipome stellten auch bei den Minderjährigen den größten Anteil der benignen Tumore dar. Diese lagen in 3 (33,3%) Fällen vor. Unter anderem konnten 2 (22,2%) Phäochromozytome und 2 (22,2%) Nephrome diagnostiziert werden. (Tab. 8)

Bei den Minderjährigen wiesen jeweils 2 (5,3%) maligne Tumore ein pT1, pT2 und pT3 Stadium auf. In 4 (10,5%) Fällen konnte das pT4 Stadium festgestellt werden. Die Mehrheit (68,4%) aller malignen Tumoren wurden als TX Tumore klassifiziert.

Bei einem Patienten lag ein pN2 Stadium vor. Ein nicht-metastasierter Tumor lag in 26 (68,4%) Fällen vor. Metastasen wurden bei 9 (23,7%) Patienten festgestellt. (Tab. 9)

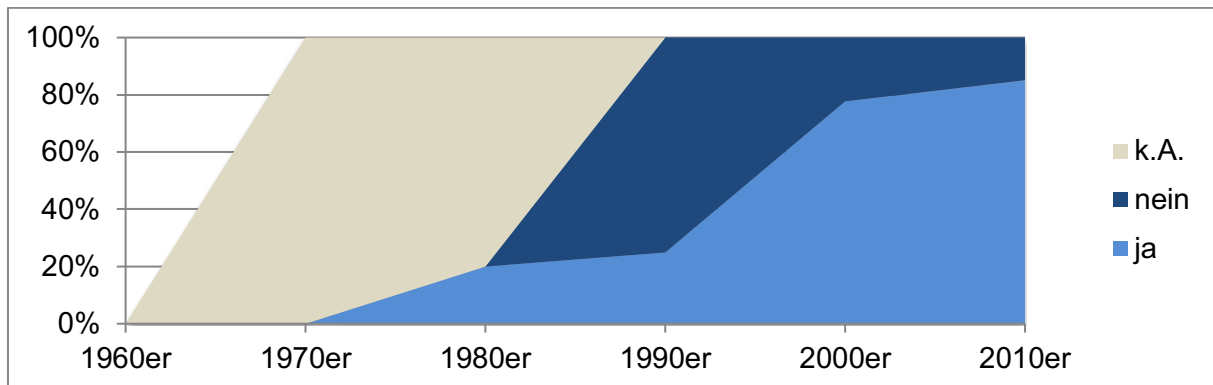
Alle als pT4 diagnostizierten Tumore wurden in den 70er Jahren festgestellt. Über die Jahrzehnte hinweg stieg der Anteil der pTX Tumore ausgehend von den 70er Jahren von 20% auf 94% in den 2010er Jahren an, was auf den hohen Anteil diagnostizierter Wilms-Tumore zurückzuführen ist, die nach SIOP klassifiziert werden. Die zwei diagnostizierten pT1 Tumore finden sich in den 90er und 2010er Jahren und die pT2 Tumore in den 70er Jahren. (Abb. 6)

## Ergebnisse



**Abbildung 6: Verteilung der T-Kategorien im Laufe der Zeit bei Minderjährigen**

Bei den Minderjährigen erfolgte in insgesamt 26 (55,3%) Fällen die Anforderung einer Referenzpathologie und damit deutlich häufiger als bei den Erwachsenen. Auch hier stieg im Laufe der Zeit der Anteil der Anforderungen von zunächst 20% in den 80er Jahren auf aktuell 85% in den 2010er Jahren an. (Abb. 7)



**Abbildung 7: Verteilung der Referenzpathologien im Laufe der Zeit bei Minderjährigen**

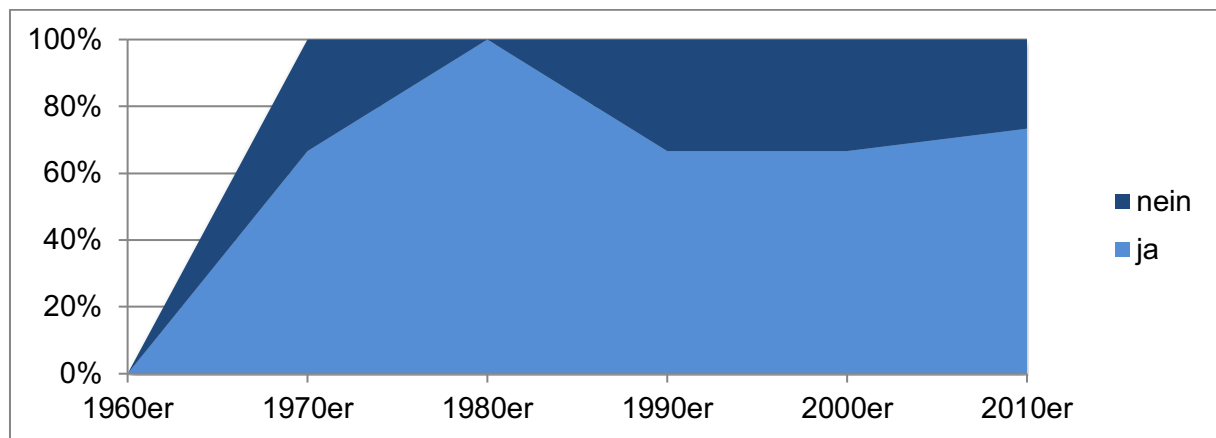
Von den 47 minderjährigen Patienten wiesen 26 (55,3%) tumorbezogene Symptome auf, 10 (21,3%) dagegen waren symptomlos. Bei den restlichen 12 (25,5%) Patienten konnten keine Angabe zur Anamnese erhoben werden.

In 9 (34,6%) Fällen konnte ein Tumor getastet werden und war somit im Gegensatz zu den Erwachsenen das häufigste Symptom unter den Minderjährigen. Von einer Hämaturie berichteten 6 (23,1%) Patienten und weitere 5 (19,2%) von Flankenschmerzen. (Tab. 11)

In jedem der betrachteten Zeiträume wies die Mehrzahl aller Patienten tumorbezogene Symptome auf. Mit Ausnahme der 80er Jahre betrug der Anteil symptomatischer Patienten in

## Ergebnisse

allen Jahrzehnten ca. 70% (Abb. 8). Damit liegt der Anteil symptomatischer Minderjähriger im neuesten Jahrzehnt um etwa 10% höher als bei den erwachsenen Patienten.



**Abbildung 8: Verteilung der Symptomatik im Laufe der Zeit bei Minderjährigen**

Bei 3 (6,4%) minderjährigen Patienten waren im Vorfeld genetisch bedingte Erkrankungen bekannt. Darunter litt ein Kind am WAGR-Syndrom, ein weiteres an der tuberösen Sklerose und ein anderes Kind am MEN-2a-Syndrom (Tab. 12). Es wurde in nur 4 (8,5%) Fällen eine Empfehlung zur genetischen Beratung ausgesprochen.

## **6 Diskussion**

In dieser unizentrischen Studie wurden retrospektiv insgesamt 223 Patienten, die von 1965 bis 2019 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes an einem Nierentumor operiert wurden, eingeschlossen. Es erfolgte zur Charakterisierung der prä-, intra- und postoperativen Phase die Erhebung demographischer, klinischer und histologischer Parameter. Diese wurden in ihrer prozentualen Verteilung innerhalb der einzelnen Jahrzehnte aufgeschlüsselt, Minderjährige den unter 40-jährigen Erwachsenen gegenübergestellt und im Folgenden mit publizierten Daten zu Nierentumoren mit durchschnittlicher Altersverteilung verglichen. Die Patienten wurden nach Alter zum Zeitpunkt der operativen Therapie in Erwachsene und Minderjährige aufgeteilt.

Obwohl der Altersgipfel von Nierentumoren in der 6. bis 7. Lebensdekade liegt, erkranken auch deutlich jüngere Patienten. Vor allem im Rahmen genetisch bedingter Erkrankungen kommt es zum Auftreten dieser Tumore bereits vor dem 40. Lebensjahr oder im Kindesalter. Es erkranken im Mittel Männer etwa 1,5 Mal so häufig an einem Nierentumor wie Frauen [4]. Dieses Geschlechterverhältnis spiegelt sich auch bei den in dieser Kohorte betrachteten erwachsenen Patienten unter 40 Jahren wider. Hier erkrankten zu etwa 2/3 Männer und 1/3 Frauen. Bei den Minderjährigen ist eine gegensätzliche Verteilung zu beobachten. 60% der erkrankten Kinder waren Mädchen und 40% waren Jungen.

An der Universität in Mainz wurden 2006 von Pahernik et al. [41] insgesamt 504 Patienten hinsichtlich der Tumorentität von Nierentumoren nach Nierenteilresektion untersucht. Die eingeschlossenen Patienten hatten ein Alter von 14 bis 86 Jahren. Der Anteil maligner Tumore betrug 75,6%, 24,4% waren benigne. Eine selbige Verteilung bei erwachsenen Patienten unter 40 Jahren konnte diese Arbeit aufzeigen. Andere Arbeiten, wie die von Fuji et al. [13] und McKiernan et al. [34] beschrieben einen ca. 12%igen Anteil benigner Nierentumore, der insofern etwas niedriger ist.

Nach Capitanio et al. [4] und Moch et al. [35] beträgt die relative Häufigkeit von Nierenzellkarzinomen an allen Nierentumoren ca. 90%, auch Cohen et al. [8] geben eine ähnliche Verteilung von ca. 85% an. Dieses Ergebnis spiegelt sich in dieser Arbeit wider, denn bei den hier untersuchten erwachsenen Patienten unter 40 Jahren liegt der prozentuale Anteil der Nierenzellkarzinome bei 91%. Shuch et al. [49] zeigten in einem 112 Manuskripte umfassenden systematischen Review unter anderem die relative Häufigkeitsverteilung histopathologischer Subtypen von Nierenzellkarzinomen auf. Während der klarzellige Subtyp ca. 75% und der papilläre 16% betrug, lag der chromophobe in 7% der Fälle vor. Auch Moch et al. [35] und Störkel et al. [53] geben ähnliche Verteilungen an (Tab. 13). Verglichen mit diesen Kohorten wird deutlich, dass der prozentuale Anteil der klarzelligen Nierenzellkarzinome in etwa mit dem der hier untersuchten erwachsenen Patienten unter 40 Jahren übereinstimmt. Gleiches gilt auch für die klarzellig-papillären und chromophoben

## Diskussion

Subtypen. Störkel et al. gibt eine Verteilungsspanne der papillären Nierenzellkarzinome an, in die sich auch die Daten der unter 40jährigen Erwachsenen einfügen. Lediglich zu den Daten von Moch et al. und Shuch et al. lässt sich eine deutliche Abweichung mit 11,6% in dem hier untersuchten Patientenkollektiv und 18,5% beziehungsweise 16% in den Vergleichskohorten, was möglicherweise an der kleineren Patientenzahl liegt, erkennen. (Tab. 13)

	<b>Homburg, Erwachsene &lt;40 Jahren</b>	<b>Moch et al. [35]</b>	<b>Shuch et al. [49]</b>	<b>Störkel et al. [53]</b>
NZK	91%	90%		
Klarzellig	72,7%	65 – 70%	75%	70%
Papillär	11,6%	18,5%	16%	10-15%
Klarzellig-papillär	0,8%	1 – 4%		
chromophob	9,1%	5 – 7%	7%	5%

**Tabelle 13: Vergleich NZK mit Vergleichskohorten**

Auffällig bei der Betrachtung der benignen Tumorentitäten sind die unterschiedlichen Ergebnisse im direkten Vergleich mit der Vergleichskohorte von Pahernik et al. [41], die Patienten bis zu einem Alter von 86 Jahren einschloss. Während das Angiomyolipom 6,5% aller Nierentumore in deren Kohorte ausmachte, war dieser Tumor zu 12,5% im Homburger Kollektiv zu beobachten. In der Kohorte von McKiernan et al. [34] zeigte sich ein Anteil von 4,5%. Fuji et al. [13] beschreibt in der 176 Patienten umfassenden Studie bei Patienten, die ≤55 Jahren alt sind, einen 8,8%igen Anteil der Angiomyolipome an Nierentumoren. Bei Patienten ≥56 Jahre wurde ein geringerer Anteil mit 3,7% beobachtet. Die Daten von Fuji et al. zeigen eine Tendenz, dass bei jüngeren Patienten der Anteil diagnostizierter Angiomyolipome höher ist, als bei älteren Patienten. Diese Tendenz bestätigt sich auch in unserer Arbeit. Onkozytome hingegen zeigten in den Studien von Pahernik et al. und McKiernan et al. mit einem prozentualen Anteil von 10,5% beziehungsweise 11% einen höheren Anteil als in unserer Studie. Basierend auf diesen Ergebnissen kommen Onkozytome bei jüngeren Patienten seltener vor als bei älteren. Fuji et al. beschreibt lediglich einen 2,8-2,9% Anteil, was auf die niedrige Inzidenz von Onkozytomen in der japanischen Bevölkerung zurückgeführt wird. (Tab. 14)

	<b>Homburg, Erwachsene &lt;40 Jahren</b>	<b>Pahernik et al. [41]</b>	<b>Fuji et al. [13]</b>	<b>McKiernan et al. [34]</b>
Angiomyolipom	12,5%	6,5%	≤55 Jahre: 8,8% ≥56 Jahre: 3,7%	4,1%
Onkozytom	7,4%	10,5%	≤55 Jahre: 2,9% ≥56 Jahre: 2,8%	11%

**Tabelle 14: Vergleich benigne Tumorentitäten mit Vergleichskohorten**

Bezüglich der T-Stadien der Tumore existieren deutliche Unterschiede der erwachsenen Patienten unter 40 Jahren zu den Daten von Kuijpers et al. [23] und Novara et al.. In den letzten Jahrzehnten änderte sich die Klassifikation der T-Kategorie mehrmals. Im Hinblick darauf, dass hier das Patientenkollektiv rückwirkend über 50 Jahre analysiert wurde, können die in früheren Jahren histologisch bestimmten Tumore nach der aktuell gültigen TNM-Klassifikation eine andere T-Kategorie aufweisen. Aus diesem Grund erfolgte die Zusammenführung der pT1 und pT2 Tumoren in eine organbegrenzte und der pT3 und pT4 Tumoren in eine organüberschreitende Kategorie, da sich hierbei im Laufe der Jahre keine Änderung ergeben hat.

Die Studie von Novara et al. [39] umfasste 1897 Patienten mit dem Ziel, die 2009 gültige TNM-Klassifikation zu validieren. In 73,5% der beobachteten Fälle wurde ein organbegrenztes Wachstum festgestellt, während 26,5% bereits organüberschreitend waren. Auch die Studie von Kuijpers et al. im Jahre 2016, die Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2011 analysierte, kam diesbezüglich zu einem nahezu gleichen Ergebnis. Im hier untersuchten jungen Patientenkollektiv lag ein organbegrenztes Wachstum bei den Patienten, bei denen eine Angabe vorlag, mit 81,3% häufiger vor. Dementsprechend kam der organüberschreitende Befund bei erwachsenen Patienten unter 40 Jahren mit 18,7% seltener vor als in 26,5% beziehungsweise 27,4% der Vergleichskohorten. (Tab. 15)

	<b>Homburg, Erwachsene &lt;40 Jahren</b>	<b>Novara et al. [39]</b>	<b>Kuijpers et al. [23]</b>
pT1	33,1%	62,5%	52,6%
pT2	42,1%	11%	20,1%
pT3	15,8%	22,5%	26,5%
pT4	1,5%	4%	0,9%
organbegrenzt	81,3%	73,5%	72,7%
organüberschreitend	18,7%	26,5%	27,4%

**Tabelle 15: Vergleich T-Kategorie mit Vergleichskohorten**

## Diskussion

Über die letzten Jahrzehnte stieg in unserem Kollektiv der Anteil der pT1 Tumore stetig von 10% in den 80er Jahren auf über 60% im vergangenen Jahrzehnt an. Gleichzeitig sank der prozentuale Anteil der T2 Tumore. Dies lässt sich auf die stetige Verbesserung technischer Hilfsmittel, wie Ultraschall und Computertomographie und somit auf die effizientere Früherkennung zurückführen [52]. Insgesamt wurden trotzdem bei den Erwachsenen in diesem Kollektiv mehr pT2 (42,1%) als pT1 (33,1%) Tumore diagnostiziert.

Sierra et al. [50] haben das Outcome von an Nierentumoren erkrankten Personen untersucht. Dabei verglichen sie das Gesamtüberleben nach 2 und 5 Jahren und das progressionsfreie Überleben von 104 Patienten jünger als 40 Jahre mit Patienten zwischen 41 und 55 Jahren. Die jüngeren Patienten hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben sowohl nach 2 als auch nach 5 Jahren, während es für das progressionsfreie Überleben keinen Unterschied gab. Neben Metastasen wurden ein Tumorstadium größer/gleich pT2 und ein junges Erkrankungsalter als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert. In der Studie von Sierra et al. wird weiter angeführt, dass bei jungen Patienten häufiger nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome als bei älteren vorkamen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich zwischen diesen Personengruppen bezogen auf die Tumorentität aber keinen Unterschied. Vielmehr wurde der Grund des schlechten Gesamtüberlebens junger Patienten im fortgeschrittenen Stadium des Nierentumors gesehen. Dies wiederum kann daran liegen, dass bei jungen Patienten keine regulären Vorsorgeuntersuchungen zur Tumorerkennung durchgeführt werden und somit der Tumor länger unerkant bleibt. Es ist umso wichtiger, jungen Patienten bei Auftreten von Nierentumoren eine genetische Beratung zu empfehlen. Nur so kann das Vorkommen innerhalb genetisch bedingter Grunderkrankungen bei Verwandten in Betracht gezogen werden, um hier gezielt Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen und bei jungen Patienten frühzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können, um ihre Lebenserwartung zu verbessern.

Wie oben beschrieben stieg der Anteil der pT1 Tumore über die letzten Jahrzehnte hinweg stetig an. Damit verbunden wäre die Annahme, dass im Gegenzug der Anteil symptomatischer Patienten aufgrund des früheren Tumorstadiums und der geringeren Tumorgröße zurückginge. Dies lässt sich basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit jedoch nicht feststellen. Sowohl in den 80er Jahren, in denen die meisten pT2 Tumore vorkamen, als auch in den 2010er Jahren mit dem geringsten Vorkommen von pT2 Tumoren, war der prozentuale Anteil symptomatischer Patienten mit 64% und 62,9% nahezu identisch. Dies legt die Vermutung nahe, dass Nierentumore bereits in den frühen Stadien, also pT1, für den Patienten Symptome verursachen, sodass hier eine gezielte Diagnostik unumgänglich ist.

## Diskussion

In einer von Jayson et al. [21] 1998 durchgeführten Studie wurden 131 an einem Nierenzellkarzinom erkrankte Patienten hinsichtlich ihrer Symptome untersucht. Dabei waren in dieser Kohorte insgesamt 61% symptomlos. 31% wiesen eine Makrohämaturie und 13% Flankenschmerzen auf. Dies bestätigt auch die Studie von Novara et al. [39], in der 62% der Nierentumore zufällig entdeckt wurden. Im Gegensatz dazu, war in dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit 57,8% der Patienten, zu denen diesbezüglich eine Angabe vorlag, die Mehrzahl der erwachsenen Patienten unter 40 Jahren symptomatisch. Auch die Mehrheit der Minderjährigen (72,2%), zu deren Symptomatik eine Angabe vorlag, hatte tumorbezogene Symptome. Des Weiteren war der prozentuale Anteil an erwachsenen Patienten mit Flankenschmerzen im Homburger Kollektiv mit 47,1% erheblich höher als bei Jayson et al.. Eine Makrohämaturie war bei den unter 40jährigen Erwachsenen mit 27,1% seltener zu beobachten. Auch wenn die klassischen Symptome wie Makrohämaturie oder Flankenschmerzen auf eine Tumorerkrankung der Nieren hinweisen können, ist die Mehrzahl der Patienten der verglichenen Kohorten und mehr als 40% der hier untersuchten unter 40-Jährigen symptomlos. Somit ist hier der Anteil symptomatischer Patienten höher als bei älteren Patienten. Wie bereits diskutiert, kann dies darin begründet sein, dass in dieser jungen Altersgruppe selten Routineuntersuchungen wie Ultraschall oder Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden.

In 5 (2,8%) Fällen der unter 40-jährigen Erwachsenen wurde in unserer Untersuchung ein Zusammenhang mit einer genetischen Prädisposition dargestellt. Adeniran et al. [1] beschreiben, dass ca. 4% aller analysierten Nierentumore einen genetischen Erkrankungshintergrund besitzen, vor allem bei jüngeren Patienten. Vor diesem Hintergrund erscheint der in dieser Arbeit erhobene Anteil zu gering. Dies kann zum einen daran liegen, dass in lediglich 8,5% der Fälle eine genetische Beratung empfohlen wurde. Somit wurde bei über 90% der Patienten kein genetisches Geschehen in Betracht gezogen. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass Patienten, die trotz einer Empfehlung keine genetische Beratung in Anspruch nahmen. Möglicherweise liegt also der tatsächliche Anteil von Nierentumoren, die innerhalb einer genetisch bedingten Grunderkrankung auftraten, auch in diesem Kollektiv höher. Es sollte Patienten unter 40 Jahren, die an einem Nierentumor erkrankt sind, dazu geraten werden, sich einer genetischen Beratung zu unterziehen. Dies ist einerseits notwendig, um die Therapie der Erkrankung zu optimieren, andererseits um die Patienten darüber aufzuklären, dass auch Verwandte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Im Zuge dessen könnten sich frühzeitige Tumurvorsorgeuntersuchungen bei den Verwandten anschließen, um ein Auftreten von Nierentumoren in frühen Stadien zu diagnostizieren und zu therapieren. Kritisch muss die Datenerhebung bezüglich der Empfehlungen zu einer genetischen Beratung gesehen werden. Das Ergebnis basiert auf der schriftlichen Empfehlung, die innerhalb des Arztbriefes dokumentiert wurde. Mündlich



## Diskussion

ausgesprochene oder in anderer Schriftform übermittelte Empfehlungen konnten hier nicht berücksichtigt werden.

Bei zwei Patienten war im Vorfeld eine genetisch bedingte Erkrankung bekannt, in dessen Rahmen klarzellige Nierenzellkarzinome typischerweise gehäuft auftreten. Ein klarzelliges Nierenzellkarzinom bestätigte sich jedoch nur für den am Von-Hippel-Lindau-Syndrom erkrankten Patienten. Im Falle des Birt-Hogg-Dubé-Syndroms wurde ein Angiomyolipom diagnostiziert. Bei dem an einer vorbekannten tuberösen Sklerose erkrankten Patienten bestätigte sich die Annahme eines Angiomyolipoms. Obwohl klassische Tumorentitäten bestimmte genetische Syndrome charakterisieren, können auch andere Tumore bei diesen Patienten vorkommen. Das Vorliegen eines genetischen Syndroms kann somit nur hinweisend auf die Entität des Tumors sein, eine definitive Bestimmung kann nur mittels histologischer Bestimmung durch Biopsie oder Tumorexzision erfolgen.

In einer Studie von Pastore et al. [42] wurden mehr als 5.000 Kinder, die an einem malignen Nierentumor erkrankt waren, untersucht, wobei der Anteil von Wilms-Tumoren ca. 93% betrug. In unserer Arbeit wurde bei 63,2% der Minderjährigen ein Wilms-Tumor diagnostiziert. Damit liegt der Anteil in unserem Patientenkollektiv um ca. 30% niedriger. Gründe hierfür könnten in der unterschiedlichen Altersverteilung des betrachteten Patientenkollektivs liegen, da der Altersgipfel von Wilms-Tumoren zwischen dem 2. und dem 5. Lebensjahr [17] auftritt. Die Studie von Pastore et al. schließt nur Kinder unter einem Lebensjahr von 15 Jahren ein, während unsere Gruppe minderjährige Patienten bis zum 17. Lebensjahr umfasst. Darüber hinaus beträgt der Median des Patientenalters bei Pastore et al. 2 Jahre (Mädchen) beziehungsweise 3 Jahre (Jungen), während der Median unseres Patientenkollektivs bei 4 Jahren liegt.

Im Vergleich zu den hier untersuchten erwachsenen Patienten wird der Wilms-Tumor als häufigste kindliche Tumorerkrankung deutlich. Bei den Erwachsenen macht das Nephroblastom lediglich 1,5% der malignen Nierentumore aus, bei den Kindern hingegen stellte es mit 63,2% die häufigste maligne Tumorentität der Niere dar. Gegensätzlich dazu verhält sich das Auftreten der Nierenzellkarzinome. Diese wurden bei den hier untersuchten Kindern nur selten beobachtet, was den höheren Altersgipfel der Nierenzellkarzinome im Erwachsenenalter unterstreicht.

Bei den Minderjährigen führte die Erkrankung häufiger zu Symptomen als bei den Erwachsenen. Das Verhältnis betrug hier 7 zu 10, während es bei den Erwachsenen im letzten Jahrzehnt 6 zu 10 betrug. Ein weiterer Unterschied besteht in dem Vorkommen einzelner Symptome. Das häufigste Symptom, der palpable Tumor, trat bei Minderjährigen häufiger auf als bei Erwachsenen. Dies kann in dem geringeren Körpervolumen der Kinder begründet sein. Aufgrund dessen werden Tumore bei bereits geringer Zunahme der Tumormasse bei Kindern früh auffällig. Das größere Körpervolumen von Erwachsenen führt

## Diskussion

dazu, dass Nierentumore bevor sie eine palpable Größe erreichen, eher durch Symptome wie Flankenschmerzen beziehungsweise Hämaturie auffällig werden.

Bei dieser Arbeit müssen einige Limitationen berücksichtigt werden. Bei insgesamt 72 Patienten, die vor 1987 operiert wurden, lagen keine Anamnesebögen beziehungsweise Arztbriefe mehr vor. Die Erhebung der Daten dieser Patienten basiert auf der Datenabfrage der Klinik für Urologie und Kinderurologie. Dies ist unter anderem darin begründet, dass die gesetzliche Aufbewahrungspflicht von Patientenakten lediglich 10 Jahre beträgt und die hier eingeschlossenen Patienten teilweise vor 50 Jahren operiert wurden. Des Weiteren bestehen Einschränkungen in den Zugriffsrechten der Patientenakten, wenn diese sich in einem anderen Fachbereich befinden. Bei Betrachtung der einzelnen Zeiträume ist anzumerken, dass eine unterschiedliche Gruppenstärke innerhalb der einzelnen Jahrzehnte besteht.

Limitiert wird diese Arbeit weiterhin durch fehlende beziehungsweise nicht eindeutig klassifizierte TNM-Stadien der Tumore.

Weitere Limitationen ergeben sich aus der unizentrischen Untersuchung einer Universitätsklinik. Es könnte ein Selektionsbias vorliegen, weil Patienten womöglich im Vorfeld die Empfehlung erhalten hatten, sich bei aggressiveren oder fortgeschrittenen Tumoren an einem großen urologischen Zentrum therapieren zu lassen. Patienten mit kleineren oder vermeintlich weniger aggressiven Tumoren haben sich eventuell in anderen Kliniken vorgestellt und sind insofern unterrepräsentiert. Verglichen mit den anderen Vergleichskohorten liegen in dieser Arbeit eher zu wenige pT1 Tumore vor, was die Annahme eines Selektionsbias erhärtet.

Die Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes besitzt auch überregional ein hohes Ansehen, sodass sich Patienten gezielt in unserer Klinik für ihre Behandlung vorstellten. Dies hat zum Vorteil, dass in dieser Studie nicht nur regionale Patienten betrachtet wurden. Dennoch konnten etwaige regionale oder länderspezifische Unterschiede nicht einzeln aufgeschlüsselt und bewertet werden. Die Ergebnisse spiegeln keine allgemeingültigen Beobachtungen wider, sondern sind weiterhin an demografische Grenzen gebunden.

Eine Stärke unserer Arbeit besteht darin, dass sie sich entgegen vieler anderer Studien, die sich mit Nierentumoren befassen, auf die retrospektive Analyse von Nierentumoren bei Patienten, die ein untypisches Erkrankungsalter aufweisen, fokussiert.

Ein weiterer Vorteil ist der betrachtete Zeitraum, der mit 50 Jahren sehr groß gewählt wurde, um möglichst viele Patienten einzuschließen und repräsentative Aussagen treffen zu können. Des Weiteren konnten dadurch die erhobenen Parameter wie Tumorstadium und Symptomatik im Laufe der Zeit betrachtet und analysiert werden.

## **7 Ausblick und Schlussfolgerungen**

Unsere Ergebnisse belegen eine ähnliche Häufigkeit von malignen und benignen Nierentumoren bei unter 40-jährigen erwachsenen Patienten wie bei älteren Patienten. Auch das Nierenzellkarzinom ist als häufigste maligne Nierentumorentität sowohl unter jungen als auch unter älteren Patienten zu beobachten.

Mehr als die Hälfte der Diagnosen wurde aufgrund von tumorbezogenen Symptomen gestellt, wobei Symptome bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen auftraten. Dies ist sicher auf häufigere Vorsorge- und Routineuntersuchungen im höheren Lebensalter und damit verbundene Zufallsbefunde zurückzuführen. Flankenschmerzen und Hämaturie stellten die häufigsten Symptome dar.

Das Vorkommen von Nierentumoren im Rahmen genetisch bedingter Grunderkrankungen der erwachsenen Patienten wurde seltener als erwartet festgestellt, was auch auf eine seltene Empfehlung zur genetischen Beratung zurückzuführen ist.

Der Wilms-Tumor wird als häufigste Tumorentität im Kindesalter bestätigt. Bei den Minderjährigen wies die Mehrzahl aller Patienten tumorbedingte Symptome auf, darunter war der palpable Tumor das am häufigsten beobachtete Symptom. Bei Kindern konnte in 6,4% der Fälle eine genetische Grunderkrankung festgestellt werden. Auch hier erfolgte die Empfehlung zur genetischen Beratung nur sehr selten.

Um die Therapie bei Patienten mit vererbten Nierentumoren zu optimieren, sollte bei jungem Erkrankungsalter eine ausführliche Familienanamnese und Diagnostik bezüglich weiterer Symptome sowie gegebenenfalls die Empfehlung zur genetischen Beratung erfolgen.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Adeniran AJ, Shuch B, Humphrey PA (2015) Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndromes: Clinical, Pathologic, and Genetic Features. *Am J Surg Pathol* 39:e1–e18
2. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM (1993) Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 21:172–181
3. Buhagen M, Grønskog A, Ragde SF, Hilt B (2016) Association Between Kidney Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene: *J Occup Environ Med* 58:957–959
4. Capitanio U, Montorsi F (2016) Renal cancer. *The Lancet* 387:894–906
5. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S (2012) Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clin Oncol* 24:112–124
6. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järholm B (2000) Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N Engl J Med* 343:1305–1311
7. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM (2003) Hereditary Renal Cancers. *Radiology* 226:33–46
8. Cohen HT, McGovern FJ (2005) Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 353:2477–2490
9. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP (2006) The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med* 355:1345–1356
10. Davidoff AM (2012) Wilms Tumor. *Adv Pediatr* 59:247–267
11. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD (2014) The Somatic Genomic Landscape of Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell* 26:319–330
12. Dziggel L, Segedin B, Podvrsnik NH, Oblak I, Schild SE, Rades D (2014) A survival score for patients with brain metastases from less radiosensitive tumors treated with whole-brain radiotherapy alone. *Strahlenther Onkol* 190:54–58
13. Fujii Y, Komai Y, Saito K, Iimura Y, Yonese J, Kawakami S, Ishikawa Y, Kumagai J, Kihara K, Fukui I (2008) Incidence of Benign Pathologic Lesions at Partial Nephrectomy for Presumed RCC Renal Masses: Japanese Dual-Center Experience with 176 Consecutive Patients. *Urology* 72:598–602
14. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, Yu MC (2001) Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 10:1001–1004
15. Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME (2009) The Accuracy of Multidetector Computerized Tomography for Evaluating Tumor Thrombus in Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 181:486–491
16. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, Soder

- M, Noeldge G (2004) Diagnostic Accuracy of Staging Renal Cell Carcinomas Using Multidetector-Row Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Study With Histopathologic Correlation. *J Comput Assist Tomogr* 28:333–339
17. Hartman DJ, MacLennan GT (2005) WILMS TUMOR. *J Urol* 173:2147–2147
  18. Hartmann JT, Bokemeyer C (1999) Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 19:1541–1543
  19. Heidenreich A, Doehn C, Schenck M, Jakse G (2014) Nierenzellkarzinom. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-44637-9\\_20](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-44637-9_20)
  20. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP (2007) Laparoscopic Versus Open Radical Nephrectomy for Large Renal Tumors: A Long-Term Prospective Comparison. *J Urol* 177:862–866
  21. Jayson M, Sanders H (1998) Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 51:203–205
  22. Junker K, Weirich G, Moravek P, Podhola M, Ilse B, Hartmann A, Schubert J (2001) Familial and Sporadic Renal Oncocytomas &ndash; A Comparative Molecular&ndash;Genetic Analysis. *Eur Urol* 40:330–336
  23. Kuijpers YAM, Meijer RP, Jonges GN, de Jong J, Bosch JLHR, Horenblas S, Bex A (2016) Potentially curable recurrent disease after surgically managed non-metastatic renal cell carcinoma in low-, intermediate- and high-risk patients. *World J Urol* 34:1073–1079
  24. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F, Orcutt M, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260:1317–1320
  25. Lehtonen HJ (2011) Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 10:397–411
  26. Liu X, Peveri G, Bosetti C, Bagnardi V, Specchia C, Gallus S, Lugo A (2019) Dose-response relationships between cigarette smoking and kidney cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 142:86–93
  27. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, Walther MM, Choyke P, Linehan WM, Zbar B (1999) Hereditary and Sporadic Papillary Renal Carcinomas with c-met Mutations Share a Distinct Morphological Phenotype. *Am J Pathol* 155:517–526
  28. Lui ST, Shuch B (2019) Genetic Testing in Kidney Cancer Patients: Who, When, and How? *Eur Urol Focus* 5:973–976
  29. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J, Williams A, Ferguson-Smith MA, Morton N (1991) Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 28:443–447
  30. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC (2010) Hypoxia-Inducible Factors and the

Response to Hypoxic Stress. *Mol Cell* 40:294–309

31. Manski D (2018) *Urologielehrbuch.de*. Ausgabe 2019 edition. Dirk Manski, Stadtbergen
32. Mathieu J, Detraux D, Kupperts D, Wang Y, Cavanaugh C, Sidhu S, Levy S, Robitaille AM, Ferreccio A, Bottorff T, McAlister A, Somasundaram L, Artoni F, Battle S, Hawkins RD, Moon RT, Ware CB, Paddison PJ, Ruohola-Baker H (2019) Folliculin regulates mTORC1/2 and WNT pathways in early human pluripotency. *Nat Commun* 10:632
33. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang G-W, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ (1999) The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399:271–275
34. McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW, Simmons R, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P (2002) Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. *Urology* 60:1003–1009
35. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, Herausgeber (2016) WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs: ... consensus and editorial meeting at the University Hospital Zürich, Zürich, 11-13 March, 2015. IARC Press, Lyon
36. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (2016) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70:93–105
37. Moosajee M, Hingorani M, Moore AT (1993) PAX6-Related Aniridia. University of Washington, Seattle, Seattle (WA). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1360/>
38. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, Duray P, Merino M, Choyke P, Pavlovich CP, Sharma N, Walther M, Munroe D, Hill R, Maher E, Greenberg C, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B, Schmidt LS (2002) Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2:157–164
39. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, Cosciani Cunico S, Imbimbo C, Longo N, Martignoni G, Martorana G, Minervini A, Mirone V, Montorsi F, Schiavina R, Simeone C, Serni S, Simonato A, Siracusano S, Volpe A, Carmignani G (2010) Validation of the 2009 TNM Version in a Large Multi-Institutional Cohort of Patients Treated for Renal Cell Carcinoma: Are Further Improvements Needed? *Eur Urol* 58:588–595
40. Osborne JP, Fryer A, Webb D (1991) Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 615:125–127
41. Pahernik S, Roos F, Hampel C, Gillitzer R, Melchior SW, Thüroff JW (2006) Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma With Normal Contralateral Kidney: 25 Years of Experience. *J Urol* 175:2027–2031

42. Pastore G, Znaor A, Spreafico F, Graf N, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E (2006) Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42:2103–2114
43. Robert-Koch-Institut (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016.
44. Russo P (2012) End Stage and Chronic Kidney Disease: Associations with Renal Cancer. *Front Oncol* 2:
45. Sattler EC, Steinlein OK (1993) Birt-Hogg-Dubé Syndrome. University of Washington, Seattle, Seattle (WA). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
46. Schmidt L, Duh F-M, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, Scherer SW, Zhuang Z, Lubensky I, Dean M, Allikmets R, Chidambaram A, Bergerheim UR, Feltis JT, Casadevall C, Zamarron A, Bernues M, Richard S, Lips CJM, Walther MM, Tsui L-C, Geil L, Orcutt ML, Stackhouse T, Lipan J, Slife L, Brauch H, Decker J, Niehans G, Hughson MD, Moch H, Storkel S, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 16:68–73
47. Schmidt LS, Linehan WM (2016) Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol* 43:566–574
48. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, Pan Y, Simon MC, Thompson CB, Gottlieb E (2005) Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- $\alpha$  prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 7:77–85
49. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Rini BI, Kutikov A (2015) Understanding Pathologic Variants of Renal Cell Carcinoma: Distilling Therapeutic Opportunities from Biologic Complexity. *Eur Urol* 67:85–97
50. Sierra PS, Cordeiro MD, Albuquerque EV, Bastos DA, Bonadio RC, Sarkis AS, Cavalcante A, Pontes J, Coelho RF, Nahas WC (2019) Oncologic Outcomes in Young Adults With Kidney Cancer Treated During the Targeted Therapy Era. *Clin Genitourin Cancer* S1558767319302812
51. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, Wegener G, Thüroff JW, Hofmann R, Stöckle M, Siemer S, Schrader M, Hartmann A, Kuczyk MA, Junker K, Schrader AJ (2012) Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma – A multicentre study. *Eur J Cancer* 48:2347–2352
52. Stock KF, Slotta-Huspenina J, Kübler H, Autenrieth M (2019) Innovative Ultraschalldiagnostik bei Nierentumoren. *Urol* 58:1418–1428
53. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K (1997) Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer

(AJCC). Cancer 80:987–989

54. The Cancer Genome Atlas Research Network (2016) Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 374:135–145
  55. Thillai K, Allan S, Powles T, Rudman S, Chowdhury S (2012) Neoadjuvant and adjuvant treatment of renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 12:765–776
  56. Tsai T-H, Lee W-Y (2019) Succinate Dehydrogenase–Deficient Renal Cell Carcinoma. Arch Pathol Lab Med 143:643–647
  57. Wilson KM, Cho E (2016) Obesity and Kidney Cancer. Springer International Publishing, Cham. URL: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-42542-9\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-42542-9_5)
  58. (2017) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
  59. (2018) Ljungberg, B., et al., Guidelines on renal cell carcinoma. 2018, European Association of Urology (EAU): Arnhem, The Netherlands.
  60. (2020) Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms Langversion 2.01 - Februar 2020 AWMF-Registernummer: 043/017-OL.
- pa



## **9 Danksagung**

Meinen größten Dank möchte ich Frau Prof. Dr. med. Kerstin Junker aussprechen. Dank ihres großen Wissensschatzes und ihrer Erfahrung in der klinischen Forschung, hat sie den Weg für den erfolgreichen Abschluss dieser Doktorarbeit mit ihren konstruktiven Anregungen entscheidend geebnet.

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Michael Stöckle bedanken, der sich die Zeit genommen hat, mir die Vorzüge der Urologie darzulegen und mir die Möglichkeit bot über dieses überaus interessante Thema meine Doktorarbeit zu verfassen.

Ganz besonders möchte ich Dr. med. Philip Zeuschner danken. Selbst sein Urlaub hat ihn nicht davon abgehalten, mir weitere Ideen und Unterstützung für meine Arbeit zu leisten.

Ein von Herzen großes Dankeschön geht an meine Eltern Jutta und Wolfgang, meine Freundin Céline und all meine Freunde, die mich während meines Studiums mit allem unterstützt, immer an mich geglaubt und mir den Rücken freigehalten haben.

Lebenslauf

## **10 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.