
Aus der
Klinik für Urologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Stöckle

**VERGLEICH DER PARTIELLEN UND
RADIKALEN NEPHREKTOMIE NACH
PROPENSITY SCORE MATCHING: ÄLTERE
PATIENTEN UND HYPERTONIKER
PROFITIEREN VON EINER
NIERENERHALTENDEN OPERATION**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT HOMBURG

2020

vorgelegt von David Mihai Pop

geboren am 07.05.1987 in Baia Mare

Tag der Promotion: 17.12.2020

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Stöckle

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Zusammenfassung	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
1.2 Englische Zusammenfassung (Abstract):	2
2 Einleitung	4
2.1 Epidemiologie:.....	4
2.2 Risikofaktoren:	5
2.3 Klassifikation:	7
2.4 Diagnose:.....	9
2.5 Differentialdiagnose:.....	13
2.6 Metastasierung:.....	14
2.7 Therapie:.....	15
2.7.1 Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms:.....	15
2.7.2 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms:.....	21
3 Fragestellung	23
4 Material und Methoden	24
4.1 Statistische Auswertung	24
4.1.1 Propensity-Score Matching.....	24
4.1.2 Kaplan-Meier-Schätzer	25
4.1.3 Überlebensraten	25
4.1.4 Multivariate Datenanalyse nach der Cox-Regression.....	26
5 Ergebnisse	28
5.1 Patientenanzahl und Ergebnisse der Datenbankabfrage.....	28
5.2 Charakterisierung des Studienkollektivs	28
5.2.1 Geschlecht der Patienten.....	28
5.2.2 Alter der Patienten	29
5.2.3 Symptomatik bei Diagnosestellung	30
5.2.4 Diagnosestellung bei Patienten ohne Symptomatik	31
5.2.5 Hypertonie	32
5.2.6 TumorgroÙe.....	34

5.2.7	Histologie.....	36
5.2.8	pT-Stadienverteilung.....	38
5.2.9	pN-Stadienverteilung	39
5.2.10	pM-Stadienverteilung und Metastasenlokalisation	39
5.2.11	Grading/ Differenzierungsgrad.....	40
5.2.12	Operative Versorgung.....	40
5.2.13	Komplikationen	41
5.3	Überlebensrate aller Patienten	43
5.3.1	Gesamtüberleben aller Patienten.....	43
5.3.2	Tumorspezifisches Überleben aller Patienten	44
5.4	PSM und Vergleich der Operationsarten nach Parametern	45
5.4.1	Überlebensrate in Abhängigkeit der Operationsart	45
5.4.2	Überlebensrate nach Geschlecht in Abhängigkeit der OP-Art.....	47
5.4.3	Überlebensrate nach Alter in Abhängigkeit der OP-Art	53
5.4.4	Überlebensrate nach Tumorgröße in Abhängigkeit der OP-Art.....	58
5.4.5	Überlebensrate nach Hypertonie-Status in Abhängigkeit der OP-Art	64
5.5	Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim gesamten Studienkollektiv nach PSM zur Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben	70
5.5.1	Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim OS.....	70
5.5.2	Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim CSS.....	73
6	Diskussion.....	75
6.1	Vergleich der radikalen bzw. partiellen Nephrektomie in Bezug auf das Überleben 75	
6.1.1	Vergleich der RN mit der PN in Bezug auf das OS	75
6.1.2	Vergleich der RN mit der PN in Bezug auf das CSS	78
6.1.3	Einfluss der Operationsart auf die Überlebensraten in Abhängigkeit ausgewählter Parameter	82
6.1.4	Einfluss ausgewählter Parameter auf die Überlebensraten.....	89
6.2	Multivariate Analyse unterschiedlicher Parameter auf das Gesamtüberleben.....	92
6.3	Schlussfolgerung.....	93
7	Anhang	94
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	94
7.2	Tabellenverzeichnis.....	96

8	Publikation und Dank	99
9	Lebenslauf.....	100
10	Literaturverzeichnis	101

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die partielle Nephrektomie ist der radikalen Nephrektomie bezüglich des tumorspezifischen Überlebens gleichwertig, bietet jedoch den Vorteil des Organerhalts. Die partielle Nephrektomie ist daher nach der Leitlinie der „European Association of Urology“ und der „Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.“ der Goldstandard für Nierentumore bis 7 cm.

Das Ziel dieser Studie ist den Einfluss der partiellen Nephrektomie auf Gesamt- und tumorspezifisches Überleben in angeglichenen Patientengruppen im Vergleich zur radikalen Nephrektomie zu untersuchen und mögliche Risikofaktoren zu finden.

Material und Methoden: Zwischen Januar 1990 und Dezember 2010 wurden an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Saarlandes 2225 Patienten mit einem Nierentumor operiert. Mit Hilfe einer prospektiv angelegten Datenbank konnte eine retrospektive Analyse von 1761 Patienten und ein Propensity Score Matching durchgeführt werden. Dieses ergab zwei Patientenkollektive mit jeweils 632 Patienten. Die Gruppen gleichen sich nach den Vorgaben des Propensity Score Matching in den Parametern Patientengeschlecht, Patientenalter, Tumorgöße und Hypertonie-Status. Die beiden Operationsarten wurden zusätzlich nach diesen Parametern stratifiziert und verglichen. Die Gesamt- und tumorspezifischen Überlebensraten der beiden Kollektive wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Logistische Regression wurde angewandt, um den Einfluss bestimmter Parameter auf die Überlebensraten zu testen. Anhand der Cox-Regression wurde eine multivariate Analyse der Parameter bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebensraten durchgeführt.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter betrug 61,9 Jahre, 54,4 % der Patienten wiesen einen Hypertonus auf, die durchschnittliche Tumorgöße betrug 4,88 cm und 92,6 % der Tumoren waren maligne. Im tumorspezifischen Überleben konnte in keiner Untergruppe ein Unterschied zwischen der partiellen Nephrektomie und der radikalen Nephrektomie gezeigt werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten waren 89,5 % und 86,2 % bei der partiellen Nephrektomie bzw. radikalen Nephrektomie. Signifikante Unterschiede ergaben sich im Gesamtüberleben: Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen 78,5 % bzw. 69,7 % für die partielle bzw. radikale Nephrektomie ($p = 0,015$). Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen

80,9 % bzw. 66,2 % bei der Untergruppe der Männer ($p = 0,002$), 72,2 % bzw. 61,7 % bei den über 60-Jährigen ($p = 0,023$), 63,5 % bzw. 46,4 % bei einer Tumorgroße von über 7 cm ($p = 0,019$) und 76,1 % bzw. 64,1 % bei Hypertonikern ($p = 0,005$), jeweils für die partielle Nephrektomie und radikale Nephrektomie.

Schlussfolgerung: Auch nach Propensity Score Matching zeigt die partielle Nephrektomie bei gleichwertiger Tumorkontrolle ein verbessertes Gesamtüberleben im gesamten Patientenkollektiv. Vor allem ältere und zumeist kränkere Patienten und solche mit Hypertonie profitierten stark von einer Einsparung an Nierengewebe. Somit sollte bei der Therapieentscheidung ein besonderes Augenmerk auf eventuelle kardiovaskuläre Risikofaktoren gelegt werden. Außerdem ergeben unsere Daten, dass auch für größere Tumoren von über 7 cm Größe ein Gesamtüberlebensvorteil auf Seiten der partiellen Nephrektomie liegt, sodass die Indikation der partiellen Nephrektomie in dieser Gruppe durch weitere Studien geprüft werden sollte. Dass Männer im Vergleich zu Frauen in unserem Kollektiv von einer partiellen Nephrektomie stärker profitieren, könnte mit epidemiologischen Effekten zu erklären sein. Diesbezüglich, sind weitere Studien notwendig (Pop 2016).

1.2 Englische Zusammenfassung (Abstract):

Partial nephrectomy is equal to radical nephrectomy in terms of cancer-specific survival, but saves healthy kidney parenchyma and offers a better overall survival for tumors up to 7 cm size. The purpose of this study is to compare cancer-specific survival and overall survival of partial nephrectomy and radical nephrectomy considering chosen parameters and to find out which groups of patients profit the most off of partial nephrectomy.

Material and Methods: Between 1990 and 2010 2225 patients suffering from renal carcinoma where operated on in the university hospital of urology in Homburg/Saar. Complete data from 1761 patient were matched using the propensity score. Two patient groups - each measuring 632 patients – resulted, which differed only in operation technique and resembled each other in parameters such as age, tumor size, gender and arterial hypertension. Both operation techniques were stratified by those parameters and compared. Overall survival and cancer-specific survival were calculated according to the

Kaplan-Meier method. Logistic regression was used in order to identify the influence of those parameters on overall survival and cancer-specific survival. Using cox-regression a multivariate analysis of the parameters was conducted to determine their effects on overall survival and cancer-specific survival.

Results: The average age of all patients was 61,9 years, 54,4 % of all patients were suffering from arterial hypertension, mean tumor size was 4,88 cm and 92,6 % of all tumors were malignant. Concerning cancer-specific survival, radical nephrectomy and partial nephrectomy showed no significant difference in any subgroup: 5-year cancer-specific survival was 89,5 % and 86,2 % in partial nephrectomy respectively radical nephrectomy. However, there were several significant differences in overall survival: 5-year overall survival was 78,5 % and 69,7 % for partial nephrectomy respectively radical nephrectomy ($p = 0,015$). 5-year overall survival was 80,9 % and 66,2 % in the male subgroup ($p = 0,002$), 72,2 % and 61,7 % in patients over 60 years of age ($p = 0,023$), 63,5 % and 46,4 % in tumors over 7 cm of size ($p = 0,019$) and 76,1 % and 64,1 % in patients with arterial hypertension ($p = 0,005$), for partial nephrectomy and radical nephrectomy respectively.

Conclusions: Partial nephrectomy showed equal cancer-specific survival, while demonstrating a better overall survival in the whole patient collective. Especially elderly and therefore statistically sicker patients and patients suffering from arterial hypertension benefit greatly from nephron sparing nephrectomy. Thus, the presence of cardiovascular risk factors and comorbidities should be a main criterion for decision making ahead of surgery. Furthermore, our data suggest a survival advantage for partial nephrectomy in tumors larger than 7 cm, so partial nephrectomy should be preferred, whenever technically feasible. Concerning the advantage of partial nephrectomy in men more studies are needed (Pop 2016).

2 Einleitung

Weltweit stellt das Nierenzellkarzinom (NZK) etwa 2 % aller diagnostizierten malignen Tumoren dar (Serafin 2007). Es ist somit das dreizehnt-häufigste Malignom und mit 90 % der häufigste maligne Tumor der Niere (WHO 2016) (Eichelberg, Junker et al. 2009). Das NZK ist ein epithelialer Tumor, der aus dem renalen Parenchym der Tubulus Zellen entsteht und eine heterogene Gruppe von Tumoren umfasst, die sich aus histopathologisch, klinisch, molekular und zytogenetisch differenzierbaren Entitäten zusammensetzt (Zhao, Ljungberg et al. 2006, Seliger, Dressler et al. 2007). Zytomorphologisch lässt es sich in klarzellige, chromophobe, papilläre (basophil = Typ I, eosinophil = Typ II) und spindelzellige Nierenzellkarzinome und Ductus-Bellini-Karzinom einteilen (WHO-Klassifikation 2016) (Moch 2016).

2.1 Epidemiologie:

Die Inzidenz des NZK variiert geographisch: Es besteht ein Nord-Süd-Gefälle, wobei Europa, Nordamerika und Australien die höchsten Raten aufweisen, wohingegen in Afrika und in Asien geringe Raten beschrieben werden (Stafford, Saltzstein et al. 2008). Bis vor wenigen Jahren stieg die weltweite Inzidenz des NZK um etwa 2 % jährlich an (Lipworth, Tarone et al. 2006), wobei folgenden Gründe angenommen werden:

- 1.) Zum einen – und maßgeblich - werden durch Fortschritte in der apparativen Diagnostik mittels Ultraschall, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) auch kleine lokale NZK, sogenannte small renal masses (SRM – Tumoren < 4 cm) in asymptomatischen Patienten aufgefunden (Leveridge, Bostrom et al. 2010).
- 2.) Zum anderen bedingt der demographische Wandel immer ältere Patienten und somit auch ein steigendes Auftreten von chronischen Niereninsuffizienzen, die mittels Dialysetherapie behandelt werden. Die terminale Niereninsuffizienz führt neben vielen anderen expositionellen Risikofaktoren zur Entstehung von Nierenzellkarzinomen (Nagy, Walter et al. 2016).

Generell kann das NZK in allen Altersschichten auftreten, wobei die Inzidenz mit dem Alter steigt (Moore, Brennan et al. 2009) und der Häufigkeitsgipfel zwischen 65-80 Jahren liegt (Robert-Koch-Institut 2012). In der Bundesrepublik Deutschland werden pro Jahr knapp 15.000 Neuerkrankungen registriert und die Inzidenz liegt bei 25/100.000 (Krebsregister des Robert Koch Instituts 2012). In Europa und in Deutschland sind Männer mit einer Inzidenz von 15,8/100.000 mehr als doppelt so häufig betroffen als Frauen 7,1/100.000 (Ljungberg, Campbell et al. 2011). Dementsprechend sind die Mortalitätsraten von Männern verglichen mit denen von Frauen etwa doppelt so hoch (Stafford, Saltzstein et al. 2008). Zusätzlich lässt sich auch eine unterschiedliche Inzidenz unter verschiedenen Populationen im Sinne eines Nord-Süd-Gefälles feststellen: am häufigsten betroffen sind Afroamerikaner, gefolgt von Europäern und weißen Nordamerikanern (Sun, Thuret et al. 2011). Asiaten und Afrikaner sind weltweit am seltensten betroffen (Stafford, Saltzstein et al. 2008). Die höchsten europäischen Inzidenzraten finden sich in Tschechien, Polen und den baltischen Ländern; die niedrigsten in Portugal und Rumänien (Stafford, Saltzstein et al. 2008).

2.2 Risikofaktoren:

Neben den Risikofaktoren Geschlecht, Alter und Ethnie gibt es noch zahlreiche genetische und veränderliche, expositionelle Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Adipositas. Im Folgenden sind die bisher bekannten Risikofaktoren je nach ihrer Zugehörigkeit in chemischen, genetischen und sozioökonomischen Gruppen eingeteilt:

- Chemisch:
 - Nikotinkonsum (Rauchen) (Ljungberg, Campbell et al. 2011)
 - Exposition zu Asbest, Kadmium und Ölderivaten (Karami, Boffetta et al. 2011)
 - Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Daniel, Cross et al. 2012)
 - Trichlorethylene (kontrovers) (Lipworth, Tarone et al. 2009)
 - Pestizide (Karami, Boffetta et al. 2008)

- Genetisch:
 - Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL): 40-50 % aller Betroffenen entwickeln ein klarzelliges NZK (Genlokation: 3p 25-26) (Pfaffenroth and Linehan 2008)
 - Hereditäres-papilläres Nierenzellkarzinom: führt zu papillärem NZK Typ 1 (Genlokation: 7q31) (Coleman 2008)
 - Hereditäre Leiomyomatose: führt zu aggressivem papillärem NZK Typ II (Genlokation: 1q42) (Coleman 2008)
 - Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD): führt zu chromophobem NZK, Onkozytom, klarzelliges NZK, hybrid onkozytistischem NZK. Penetranz ca. 20-40 % (Genlokation: 17p11.2) (Rosner, Bratslavsky et al. 2009)
 - Tuberöse Sklerose (Kulkarni, Uddar et al. 2000)

- Sozioökonomisch:
 - Übergewicht, Körperfett-Verteilung (Taille-Hüft-Quotient $> 0,9$ bei Männern und $> 0,85$ bei Frauen), häufige Gewichtsschwankungen vor allem bei Frauen (Haggstrom, Rapp et al. 2013)
 - Arterielle Hypertonie (Chow, Gridley et al. 2000, Haggstrom, Rapp et al. 2013)
 - Langzeitdialyse, End stage renal disease (ESRD), acquired renal cystic disease (ARCD) (Ishikawa, Saito et al. 1980, Hofmann, Schwartz et al. 2013)
 - Diabetes mellitus (kontrovers) (Lindblad, Chow et al. 1999)
 - Eiweiß- und fettreiche Diät: insbesondere „rotes Fleisch“ (Armstrong and Doll 1975)

2.3 Klassifikation:

Maligne Tumoren der Niere lassen sich anhand klinischer Untersuchung und bildgebender Verfahren in TNM-Kategorien einteilen. Aktuell gilt für das Nierenzellkarzinom die europäische Klassifikation der „International Unit Against Cancer“ (UICC) beziehungsweise die des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) in der überarbeiteten Version von 2010 (7.Edition) (siehe Tabelle 1) (Edge and Compton 2010).

Nach der WHO-Klassifikation von 2016 werden NZK histopathologisch in unterschiedliche Tumorzelltypen (klarzellig, chromophob, papillär, onkozytisch, spindelzellig usw.) eingeteilt (siehe Tabelle 2) (Moch 2016).

Das Grading maligner Tumoren der Niere erfolgt nach dem ISUP-Grading-System, das für klarzellige und papilläre, nicht jedoch für chromophobe NZK angewendet wird. Dieses System basiert auf der Beurteilung der Nukleolen und teilt die Tumoren in die Grade G1, G2, G3 und G4 ein. Der Differenzierungsgrad bei klarzelligen und papillären NZK korreliert mit der Prognose (Delahunt, Cheville et al. 2013).

Durch die Vielzahl der unterschiedlichen Klassifikationssysteme, wie zum Beispiel der histopathologischen Einteilung nach Thoenes wird der Vergleich von Ergebnissen verschiedener Studien allerdings erschwert.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach dem „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC 2010) (Edge and Compton 2010).

TNM-Klassifikation UICC 2010		Stadieneinteilung
<i>T Primärtumor</i>		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Tumor ≤ 7 cm/ auf Niere begrenzt	I (falls N0, M0)
→ T1a	≤ 4 cm	III (falls N1, M0)
→ T1b	> 4 cm, ≤ 7 cm	
T2	Tumor > 7 cm/ auf Niere begrenzt	II (falls N0, M0)
→ T2a	> 7 cm, ≤ 10 cm	III (falls N1, M0)
→ T2b	> 10 cm	
T3	Ausbreitung in Venen, Perireinalgewebe, Nebenniere, nicht über Gerota-Faszie	III (falls N0-1, M0)
→ T3a	Nebenniere und Perireinalgewebe	
→ T3b	Nierenvenen/ V.cava unterhalb des Zwerchfells	
→ T3c	V.cava oberhalb des Zwerchfells	
T4	Tumor durchbricht Gerota-Faszie	IV
<i>N Regionäre Lymphknoten (hilär, abdominal, aortal, parakaval)</i>		
NX	Nicht beurteilbar	III (falls T1-3, M0)
N0	Keine Lymphknoten befallen	
N1	Solitäre Lymphknotenmetastase	
N2	Multiple Lymphknotenmetastasen	IV
<i>M Fernmetastasen</i>		
MX	Nicht beurteilbar	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	IV

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der histologischen Typen des NZK (Moch 2016)

- Papilläres Adenom
- Onkozytom
- Klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Papilläres Nierenzellkarzinom
- Chromophobes Nierenzellkarzinom
- Sammelgang-Karzinom
- Renales medulläres Nierenzellkarzinom
- MiT-assoziiertes Translokations-Nierenzellkarzinom
- Neuroblastom assoziiertes Nierenzellkarzinom
- Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Nierenzellkarzinom
- Tubulozystisches Nierenzellkarzinom
- Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung
- Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom
- Nierenzellkarzinom assoziiert mit hereditärer Leiomyomatose
- SDH-B-Defizienz-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom

2.4 Diagnose:

Das NZK kann in mannigfaltiger Ausprägung symptomatisch werden: Die Klinik reicht von symptomlosen Verläufen bis hin zu paraneoplastischen Syndromen und der charakteristischen Trias aus Hämaturie, Flankenschmerz und palpablem Tumor, die jedoch selten und meistens in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung auftritt. Über 50% der NZK werden inzidentell sonographisch oder mittels CT diagnostiziert (Lawrentschuk, Davis et al. 2010).

Seit längerem wird versucht Tumormarker für das NZK zu identifizieren, wie zum Beispiel Ki-67, VEGF („vascular endothelial growth factor“) und Survivin. Diese erwiesen sich als vielversprechende Marker, ohne dass ihre klinische Relevanz vollständig geklärt werden konnte (Junker 2014).

Tabelle 3: Mögliche Symptome beim NZK (Marshall and Walsh 1977, Staehler and Brkovic 1997, Jayson and Sanders 1998)

Klassische Symptomtrias:	Hämaturie, Flankenschmerz, palpabler Tumor
Weitere Symptome:	Koliken/ Druck- oder Klopfeschmerz, dysurische Beschwerden
Allgemeinsymptomatik:	Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß
Symptome durch Tumorinvasion in die V.renalis und V.cava inf.	Varikozele (v.a. linksseitige Obstruktion der V.testicularis), Fußödem, nephrotisches Syndrom, Malabsorptionsbeschwerden, Lungenödem
Invasion der Vv.hepaticae	Budd-Chiari-Syndrom
Invasion des rechten Vorhofs	Progrediente Herzinsuffizienz
Endokrine und paraneoplastische Syndrome	Hyperkalzämie (Parathormon, Vit. D, Knochenmetastasen), Hypertonus (Renin), Cushing-Syndrom, Hyperkaliämie (ACTH), Gynäkomastie, Galaktorrhö (Prolaktin) Erythrozytose (Erythropoetin), Thrombozytose, renale Anämie Nicht-metastatische Leberdysfunktion („Stauffer-Syndrom“) (AP↑, γGT↑, Transaminasen↑, Prothrombin↓) Polymyalgia Rheumatica, AA Amyloidose
Symptome durch Metastasen	Neuropathische Schmerzen, pathologische Frakturen, etc.

Da noch keine spezifischen Tumormarker für das NZK etabliert werden konnten, und auch sonstige Laborparameterveränderungen recht unspezifisch sind, erfolgt die Diagnose in mehreren Schritten, wobei bildgebende Untersuchungen wie Sonographie und Kontrastmittel-CT neben der ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung einen großen Stellenwert einnehmen.

Nach der klinischen und vor den bildgebenden Untersuchungen dienen die Harnanalyse und eine Harnkultur zur Abklärung einer Hämaturie und zu differentialdiagnostischen Abwägungen. Ein zusätzlicher Laborparameter mit wichtiger Aussagekraft stellt das Serumkreatinin dar, da es eine Evaluation auf die erwartete postoperative Nierenfunktion erlaubt (Tanaka, Fujimoto et al. 2004).

Ein bildgebendes Verfahren welches obligat bei der Diagnose einzusetzen ist stellt die Sonographie dar. Hier stellen sich Nierentumoren echoarm, echoreich oder auch isoechogen dar. Außerdem können auch etwaige Lebermetastasen gefunden werden. Das Verfahren erreicht mit einer Sensitivität und Spezifität von 93-98 % bzw. 90-98 % ab einer Tumorgroße von 2,5 cm fast die Genauigkeit der modernen CT-Diagnostik. Von Vorteil hierbei sind die weitaus geringeren Material- und Unterhaltskosten bei besserer Verfügbarkeit. Bei unklarem Befund einer suspekten Raumforderung sollte eine weitergehende Abklärung durch eine CT oder eine MRT erfolgen. (Siemer and Uder 2002, Bazan and Busto 2014).

Eine CT des Abdomens von der Leberkuppe bis Symphyse mit früharterieller und venöser Phase wird zum lokalen Staging und zur Operationsplanung durchgeführt (Israel, Hecht et al. 2006). Zudem sollte eine CT des Thorax bei Tumoren > 3 cm erfolgen, da sie eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität zur Diagnose von pulmonalen Metastasen hat (Sheth, Scatarige et al. 2001).

Die Doppler- bzw. Duplexsonographie stellt eine gute Alternative zur MRT dar, um die Tumorthromben-Ausbreitung in die venösen Gefäße (V.renalis, V. cava), besonders zur präoperativen Abklärung zu beurteilen. Trotz der kostengünstigeren Durchführung bleibt die MRT die Untersuchungsmethode der Wahl zur Darstellung von Cavathromben (Guzzo, Pierorazio et al. 2009).

Die Urographie ist der Sonographie und der CT unterlegen und wird von der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und anderen Fachgesellschaften daher nicht mehr

empfohlen. Eine Ausnahme stellen Patienten mit Hämaturie dar: Hier wird die Urographie zur Abgrenzung eines möglichen Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts angewandt (Wang, Wong et al. 2010).

Die CT und die MRT sind die Verfahren der Wahl, um die präoperative Stadieneinteilung zu ermitteln. Zur Tumorstadium-Bestimmung sind sie nahezu gleichwertig. Vorteile der CT sind die Messung der Funktionstüchtigkeit der kontralateralen Niere, die Möglichkeit durch freie Anordnung der Schnittebenen Infiltrationen im perirenal Fettgewebe besser erfassen zu können und sehr gute Detektion von Lymphadenopathien ab ca. 1 cm Größe. Um Raumforderungen besser vom gesunden Nierenparenchym abgrenzen zu können wird die CT mit Kontrastmittel durchgeführt und somit eine Kontrastierung („Enhancement“) des Tumors zur restlichen Niere ermöglicht. Eine MRT-Untersuchung ist indiziert bei Niereninsuffizienz, Kontrastmittelallergie und bei unklarem CT-Befund. Zur differentialdiagnostischen Befundung ist die MRT der CT-Bildgebung v.a. bei soliden Befunden zwar nicht überlegen, bei Staging insbesondere zur Beurteilung der Beteiligung von Nierenvene oder Vena cava, zeigt die MRT deutliche Vorteile (Krajewski, Giardino et al. 2011).

Eine Knochenszintigraphie zur Diagnose von ossären Metastasen wird zu Gunsten der Ganzkörper-CT (Low-Dose) und -MRT nicht mehr empfohlen (Sheth, Scatarige et al. 2001). Bei Verdacht auf cerebrale Metastasen ist die cerebrale MRT indiziert (Prando, Prando et al. 2006)

Gegenstand aktueller Forschung ist das Positronen-Emissions-Tomographie/CT. Aktuell besteht noch keine Empfehlung für dessen Anwendung, jedoch konnte gezeigt werden, dass es als Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Prognose und frühen Therapieansprechens auf Tyrosinkinase Inhibitoren in Betracht gezogen werden kann (Ueno, Yao et al. 2012).

Eine Stanzbiopsie ist zur histologischen Sicherung und Klassifikation von Nierentumoren mit unklarer Dignität und bei Tumoren unter 4 cm (small renal masses) indiziert, da letztere zu 20-30 % aus benignen Tumoren bestehen und somit die Anzahl der Operationen bei nicht malignen NZK reduziert werden kann (Lane, Tobert et al. 2012, Phe, Yates et al. 2012). Zudem wird eine Biopsie vor einer systemischen Therapie empfohlen.

Bei organerhaltenden Nierenoperationen sollten demnach alle Möglichkeiten der modernen

Bildgebung ausgeschöpft werden, da der Operateur hier mehr Informationen bezüglich der Tumorumlage, Tumorausdehnung und individuellen Anatomie der Niere benötigt. Dabei muss das diagnostische Vorgehen genau an die Komplexität der Behandlung angepasst werden ohne dabei den finanziellen Rahmen zu sprengen (Siemer and Uder 2002). Folgende Tabelle fasst die obligaten und fakultativen Diagnoseverfahren vor Nierentumoroperationen zusammen:

Tabelle 4: Bildgebende Diagnostik vor Nierentumoroperationen (n. Sankineni, Brown et al. 2015)

Obligat	Sonographie Kontrastmittel-CT/MRT des Abdomens
Fakultativ	Duplex-/Dopplersonographie (Tumorthrombus) CT-Thorax (Tumor > 3 cm) / MRT-Schädel (Symptomatik) Stanzbiopsie (< 4 cm, unklare Dignität)

2.5 Differentialdiagnose:

Sobald sonographisch eine Raumforderung der Niere festgestellt wurde, müssen zahlreiche benigne als auch maligne Differentialdiagnosen zum Nierenzellkarzinom ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 5). Meistens kann man mittels moderner diagnostischer Verfahren wie der CT und der MRT bereits präoperativ mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit voraussagen um welche Differentialdiagnose es sich handelt (Sankineni, Brown et al. 2015). Falls noch Zweifel bestehen, lässt sich letztendlich durch eine Biopsie und anschließender histologischer Befundung eine sichere Diagnose stellen (Phe, Yates et al. 2012).

Tabelle 5: Differentialdiagnosen einer Raumforderung der Niere (Liedl, Liedl et al. 1992)

Benigne Tumoren	Onkozytome, Lipome, Fibrome, Angiomyolipome Nierenzysten Lymphangiome, Hämangiome Juxtaglomeruläre Tumoren Nierenkarbunkel Xanthogranulomatöse Pyelonephritis
Potentiell maligne Tumoren	Adenome
Maligne Tumoren - Epithelial - Mesenchymal - Mischtumore	Nierenzellkarzinome Liposarkome Myosarkome Angioendotheliome Hämangioperizytome Osteogene Sarkome Wilms-Tumor
Sekundär maligne Tumoren	Maligne Lymphome, Metastasen anderer Tumore

2.6 Metastasierung:

Dank der immer besser werdenden Diagnostik lassen sich Nierenzellkarzinome heute häufig bereits in den Frühstadien erkennen. Dennoch sind 25-30 % aller Erstdiagnosen durch spätes Erkennen der Nierenzellkarzinome bereits metastasiert (Sunela, Lehtinen et al. 2013). Tabelle 6 zeigt die häufigsten Lokalisationen von Metastasen.

Tabelle 6: Lokalisationen der häufigsten Nierenzellkarzinom Metastasen (Stockle, Steinbach et al. 1992, Flanigan, Campbell et al. 2003)

Lymphogene Metastasen	Paraaortal/ parakaval
Hämatogene Metastasen	Lunge 50-60 % Leber 30-40 % Skelettsystem 30-40 % Ipsilaterale Nebenniere 19 % Kontralaterale Niere 2-11 % Gehirn 5 %

Neben diesen häufigen Lokalisationen treten auch ungewöhnlichere Zielorgane für Metastasen in Erscheinung. So werden in der Literatur außerdem auch Pankreas, Dünndarm, Magen, Haut, Mediastinum und Schilddrüse als Lokalisationen beschrieben (Haffner, Morel et al. 2007, Anzalone, Cohen et al. 2013, Corwin, Lamba et al. 2013, Zamarron, Abdulkader et al. 2013).

2.7 Therapie:

2.7.1 Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms:

Durch die verbesserten diagnostischen Techniken wie Sonographie, CT und MRT werden heute vermehrt kleine Nierentumore (small renal masses = SRM) inzidentell entdeckt. Diese SRM sind häufig asymptomatisch und auf die Niere begrenzte Raumforderungen ≤ 4 cm, die für 50-60 % aller NZK-Diagnosen verantwortlich sind (Hollingsworth, Miller et al. 2006). Der heutige Therapiestandard für SRM ist die organerhaltende Nierentumorresektion (Partielle Nephrektomie = PN). Daneben existiert die Möglichkeit der radikalen Nephrektomie (RN), der „Aktiven Überwachung“ (englisch: Active Surveillance = AS) und der minimalinvasiven ablativen Techniken. Die Entscheidung zu einer speziellen

Therapie sollte individuell auf den Patienten zugeschnitten sein, um den Erhalt von Nierenparenchym zu gewährleisten, ohne dabei das onkologische Ergebnis zu vernachlässigen (Van Poppel, Becker et al. 2011)

a) Aktive Überwachung (Active Surveillance):

Die Aktive Überwachung wird bei besonders ausgesuchten Patienten angewandt: vor allem bei älteren Patienten mit mehreren Komorbiditäten und entsprechend verkürzter Lebenserwartung und Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko (Van Poppel and Joniau 2007, Beisland, Hjelle et al. 2009). Da 20-30 % aller SRM benigne sind, sollte eine Biopsie bei Tumoren < 4 cm immer durchgeführt werden (Phe, Yates et al. 2012). Nach der Diagnose erhalten Patienten im ersten Jahr alle drei Monate eine CT/MRT-Untersuchung, in den darauffolgenden zwei Jahren alle sechs Monate und danach einmal pro Jahr, um eine etwaige Progression zu entdecken. SRM haben meist eine langsame Wachstumsrate und metastasieren nur selten (in 1 % der Fälle) (Jewett and Zuniga 2008). Bei Progression des Tumors sollte eine operative Therapie in Erwägung gezogen werden, jedoch gibt es dazu bisher noch keine aktuelle Leitlinie, die besagt wann die Indikation gegeben ist (Beisland, Hjelle et al. 2009). Verschiedene Studien schlagen eine Operation bei Tumoren über 3-4 cm Durchmesser oder bei Verdopplung des Tumolvolumens innerhalb eines Jahres vor (Remzi, Ozsoy et al. 2006, Ozsoy, Klatte et al. 2008). Demnach fehlen bisher aussagekräftige Studien, die ein Schema der AS etablieren konnten, sodass die klinische Umsetzung dieser Therapieoption erschwert wird (Ljungberg, Bensalah et al. 2015).

b) Radikale Nephrektomie (RN):

Die Radikale Nephrektomie galt lange Zeit als Goldstandard für die operative Therapie des NZK bei gesunder kontralateraler Niere (Robson, Churchill et al. 1969). Dabei wird die gesamte Niere mitsamt des Tumors entfernt, zusätzlich kann auch eine regionale Lymphadenektomie und eine Adrenalektomie durchgeführt werden (Robson, Churchill et al. 1969).

Seit dem Ende der neunziger Jahre wurde die RN bei Tumoren ≤ 4 cm und 4-7 cm zugunsten der organerhaltenden Nierentumorresektion (PN) verlassen. Die PN zeigt in

diesen Patientengruppen vergleichbare Ergebnisse in Hinsicht des tumorspezifischen Überlebens und ein längeres Gesamtüberleben als die RN (Lau, Blute et al. 2000, Lee, Katz et al. 2000, Dash, Vickers et al. 2006, Thompson, Boorjian et al. 2008, MacLennan, Imamura et al. 2012). Das verbesserte Gesamtüberleben wird vor allem auf die Bewahrung der Nierenfunktion bei PN zurückgeführt. Eine verminderte Nierenfunktion im Falle einer RN erhöht das Risiko einer chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease = CKD), sodass kardiovaskuläre Ereignisse wahrscheinlicher werden und somit auch die Mortalität steigt (Hyams and Huang 2009). Nach heutiger Ansicht sollte eine RN nur noch dann durchgeführt werden, wenn eine PN technisch nicht möglich ist (Huang, Levey et al. 2006, Lucas, Stern et al. 2008, Russo 2008).

Die RN lässt sich sowohl offen (ORN) als auch laparoskopisch/robotergestützt (LRN) durchführen, wobei sie sich nur darin unterscheiden, dass bei der LRN weniger postoperative Schmerzen beobachtet wurden (Burgess, Koo et al. 2007, Hemal, Kumar et al. 2007). Die LRN ist heute für T1-2N0M0 indiziert, falls es in einem laparoskopischen Zentrum durchgeführt wird und falls die PN nicht anwendbar ist.

Die RN kann entweder transperitoneal/abdominal oder extraperitoneal über einen Flankenschnitt durchgeführt werden. Generell wird die gesamte Niere mitsamt Tumor, das perirenale Fettgewebe, der obere Harnleiter und die umgebende Gerota-Faszie entfernt. Je nach Lokalisation kann eine Adrenaektomie in Erwägung gezogen werden. Über den Sinn einer Lymphadenektomie gibt es keine einheitliche Lehrmeinung. Aktuell wird eine systematische oder extendierte Lymphadenektomie bei unauffälligem Befund der Lymphknoten nicht empfohlen (Blom, van Poppel et al. 2009).

c) organerhaltende Nierentumorresektion (Partielle Nephrektomie = PN):

Bei der PN wird das lokalisierte NZK mit Sicherheitssaum unter Erhaltung von so viel Nierenparenchym wie möglich exzidiert, gegebenenfalls sogar entlang der Pseudokapsel des Nierentumors im Sinne einer Resekto-Enukleation.

Noch bis vor circa 15 Jahren wurde die PN nur bei imperativen beziehungsweise relativ imperativen Indikationen durchgeführt. Diese umfassten: anatomische oder funktionelle Einzelniere, vorbestehende eingeschränkte Nierenfunktion und bilaterale Tumoren. Heutzutage wird die PN auch bei elektiver Indikation, also bei gesunder kontralateraler

Niere angewendet. Dieser Wandel ist Studien zu verdanken, die zeigten, dass sich ein Erhalt von Nierenparenchym positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt und die Wahrscheinlichkeit eines Neuauftretens einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) oder Verschlechterung einer vorbestehenden CKD im Vergleich zur RN verringert wird (McKiernan, Simmons et al. 2002). Viele Studien konnten auch vergleichbare Ergebnisse in Hinsicht auf Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben von PN und RN bei NZK mit T1N0M0 zeigen (Lee, Katz et al. 2000, Leibovich, Blute et al. 2004, Patard, Shvarts et al. 2004, Becker, Siemer et al. 2006, Dash, Vickers et al. 2006, Ljungberg, Hanbury et al. 2007, Antonelli, Cozzoli et al. 2008). In Tabelle 7 sind die Vor- und Nachteile der PN gegenüber der RN zusammengefasst.

Tabelle 7: PN - Pro und Contra (Van Poppel, Da Pozzo et al. 2007, Becker, Siemer et al. 2009, Lowrance, Yee et al. 2010)

Pro	- Erhaltung von gesundem Nierenparenchym bei gleichwertigen onkologischen Ergebnissen
Contra	- Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> o insgesamt zwischen 4-30 % o häufigste: Schwere Blutungen 3,4 %, Urinäre Fisteln 4 %

Auch die PN kann entweder offen (OPN) oder laparoskopisch/robotergestützt (LPN) durchgeführt werden. Lange Jahre galt die OPN als Standard bei organerhaltender Therapie, doch haben sich die LPN und roboterassistierte Techniken in Zentren mit großer laparoskopischer Erfahrung als Routineverfahren etabliert, da geringere Komplikationsraten erreicht wurden (Turna, Aron et al. 2008, Marszalek, Meixl et al. 2009, Gill, Kamoi et al. 2010, Aboumarzouk, Stein et al. 2012). Aktuell ist die PN Goldstandard für NZK ≤ 4 cm und Standard für NZK zwischen 4-7 cm, falls die Operation technisch durchführbar ist und der Tumor komplett reseziert werden kann. Dabei sollte eine LPN nur in erfahrenen laparoskopischen/robotischen Zentren, oder wenn dies nicht möglich ist eine OPN durchgeführt werden (Ljungberg, Cowan et al. 2010).

Bei der OPN erfolgt zunächst der Zugang extraperitoneal durch einen Flankenschnitt im 11.-12. Interkostalraum, dann wird die Gerota-Faszie eröffnet. Bei der LPN kann ein retroperitonealer oder ein transperitonealer Zugang gewählt werden. Die Niere kann nun auf eventuelle Sekundärtumoren inspiziert werden. Um das Blutungsrisiko bei der Operation zu verringern wird der Gefäßhilus abgeklemmt und somit eine passagere Ischämie der Niere herbeigeführt. Sie sollte jedoch zeitlich begrenzt sein, da proportional zur Ischämiezeit auch der Parenchymschaden zunimmt. Man unterscheidet zwei Varianten zum Erreichen einer Ischämie:

- Warme Ischämie: wenn die geplante Dauer der benötigten Ischämie unter 20 Minuten liegt. Sie kann bei allen Operationstechniken angewandt werden.
- Kalte Ischämie (KI): wenn die geplante Dauer der benötigten Ischämie über 20 Minuten liegt. Dabei wird abhängig von präoperativem Befund, Operationstechnik und Erfahrung des Operateurs die Niere entweder von außen mittels „Ice slush“, arteriell mit kalter Ringer-Laktat-Lösung oder retrograd mittels kalter Kalix-Perfusion abgekühlt. Trotz der Möglichkeit eine KI von 2-3 h durchzuführen, wird empfohlen 35 Minuten nicht zu überschreiten, um Parenchymschäden zu vermeiden. (Becker, Van Poppel et al. 2009).

Bei der darauffolgenden partiellen Nephrektomie sollte schon präoperativ die passende Technik vom Operateur gewählt werden: Exophytisch und teilweise intraparenchymal gelegene Tumoren sollten durch Tumorresektion entfernt werden. Dabei sollte eine Resektion im Gesunden mit Sicherheitsabstand von ca. 5 mm erfolgen, um tumorpositive Schnittränder zu vermeiden. Eine weitere Technik stellt die Segment- oder Teilnephrektomie dar, die zumeist bei großen, an den Nierenpolen gelegenen Tumoren zur Anwendung kommt. Dagegen wird ein großer zentral gelegener Tumor hauptsächlich mittels Querresektion der Niere entfernt. Für komplett intraparenchymal gelegene Massen wird die Keilresektion durchgeführt. Das extrakorporale „Werkbank“-Verfahren mit Autotransplantation wird nur noch in seltenen und komplexen Fällen als Alternative in Erwägung gezogen. Je nach intraoperativem Befund und Klinik kann das OP Verfahren angepasst werden (Martorana, Bertaccini et al. 2006, Janssen, Linxweiler et al. 2018).

d) Ablative Verfahren (AV):

Ablative Verfahren sind minimal-invasive Alternativen zur chirurgischen Resektion, bei denen entweder mittels thermischer Ablation, Kryoablation oder Radiofrequenzablation der Tumor in vivo zerstört wird. Vor einer AV sollte immer eine histologische Sicherung durch eine perkutane Biopsie erfolgen, da 20-30 % aller SRM benigne sind (El Dib, Touma et al. 2012). Die AV bieten eine reduzierte Morbidität, kürzere Krankenhausverweildauern, schnellere Rekonvaleszenz, Erhaltung von gesundem Nierenparenchym, geringere Kosten verglichen mit den operativen Verfahren und eine Therapieoption bei Kontraindikationen für eine Operation (Aron and Gill 2007). Allerdings sollte eine AV aufgrund der höheren Tumor Rezidivrate nur bei kleinen NZK und bei Patienten durchgeführt werden, bei denen relevante Komorbiditäten vorliegen oder die eine begrenzte Lebenserwartung haben (MacLennan, Imamura et al. 2012, Siva, Pham et al. 2012). Postablativ erfahren Patienten eine sorgfältige radiographische Nachsorge, wobei es aktuell noch keine Leitlinien dazu gibt (Matin, Ahrar et al. 2006). Die AV können offen, laparoskopisch oder perkutan durchgeführt werden (Hafron and Kaouk 2007).

Tabelle 8: Indikationen und Kontraindikationen ablativer Verfahren (Ljungberg, Hanbury et al. 2007)

Indikationen	Kortikale, leicht zugängliche Lokalisation Ältere, multimorbide Patienten Genetische Prädisposition zu multiplen NZK Bilaterale NZK
Kontraindikationen	Tumor > 4 cm Hilusnahe Tumoren Irreversible Koagulopathien/ Sepsis

In der aktuellen Literatur wird im Vergleich zu den operativen Verfahren eine höhere lokale Rezidivrate beschrieben und außerdem kann der postablativ Erfolg radiologisch nicht

zweifelsfrei bewiesen werden (Weld and Landman 2005, Kunkle, Egleston et al. 2008, Weight, Kaouk et al. 2008). Weitere Nachteile sind das Fehlen eines Resektats, sodass keine pathologische Tumorfreiheit gezeigt werden kann, und das erhöhte Risiko einer perinephritischen Fibrose (Nguyen, Campbell et al. 2008).

Zurzeit wird kontrovers darüber diskutiert wo die Grenze für AV zu ziehen ist; Einige Studien empfehlen 3 cm (Gervais, McGovern et al. 2005, Lehman, Hruby et al. 2008), andere 3,5 cm (Nguyen, Campbell et al. 2008) oder 4 cm (Wen and Nakada 2006). Der aktuelle Status der AV ist als Alternative zu den operativen Verfahren und der AS anzusehen und ist am besten für Hochrisikopatienten für eine OP bei Multimorbidität und für exophytisch wachsende NZK geeignet (Wen and Nakada 2006, Nguyen, Campbell et al. 2008).

2.7.2 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms:

Die früher verwendete unspezifische Immuntherapie des metastasierten klarzelliges NZK (mNZK) mit Interferon- α und Interleukin-2 zeigte lediglich bei 10 % aller Patienten ein Ansprechen (Yang, Sherry et al. 2003, Coppin, Porzolt et al. 2005). Mit der Einführung der targeted therapy (TT), die unterschiedliche Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und m-TOR-Inhibitoren umfasst, konnte die Prognose der betroffenen Patientengruppe verbessert werden. Das Ziel der TKI ist meist die Blockade im VEGF-Stoffwechselweg, womit vor allem die Tumorneoangiogenese negativ beeinflusst wird (Rathmell, Wright et al. 2005). Zu den VEGF-Rezeptor-Inhibitoren zählen die Multikinaseinhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Cabozantinib und Axitinib (Ljungberg, Hanbury et al. 2007, Escudier, Cosaert et al. 2008, Motzer, Escudier et al. 2008).

Ein weiterer Meilenstein in der Systemtherapie bildet die Einführung der spezifischen Immuntherapie, der sogenannten Immuncheckpoint-Blockade Therapie. Zu den Präparaten, die für das NZK zugelassen sind, zählen Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab. Diese Präparate beeinflussen die Zellinteraktion: Indem die Rezeptoren bzw. Liganden (PD-1 bzw. PDL-1) bzw. CTLA besetzt werden, werden negative feed-back Mechanismen zwischen T-Zellen und dendritischen Zellen oder T-Zellen und Tumorzellen unterbunden, mit dem Effekt, dass die T-Zellen nicht gehemmt werden, sondern den Tumor weiter bekämpfen können und so die tumorspezifische T-Zell Immunität hergestellt werden kann (Ribas 2012).

Patienten mit einem mNZK können anhand klinischer Parameter bezüglich ihrer Prognose nach unterschiedlichen Scoring-Systemen eingeteilt werden. Am häufigsten Anwendung findet der MSKCC-Score (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) und der IMDC-Score (The Metastatic Renal Cancer Database Consortium risk model) (Motzer, Mazumdar et al. 1999, Motzer, Bacik et al. 2002, Heng, Chi et al. 2009): Tabelle 9 zeigt die therapeutisch und prognostisch relevanten Untergruppen und die jeweilige Immunotherapie und TT dazu.

Tabelle 9: Behandlung des klarzelligen mNZK modifiziert nach der aktualisierten European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2019 (Albiges, Powles et al. 2019, Ljungberg, Albiges et al. 2019).

	Erstlinientherapie	Zweitlinientherapie	Drittlinientherapie
IMDC: günstige Prognose	Pembrolizumab + Axitinib	VEGF-TT außer Axitinib	VEGF-TT außer vorher verwendete
	Alternativ: Sunitinib/ Pazopanib	Nivolumab/ Cabozantinib	Axitinib
IMDC: mittlere und schlechte Prognose	Pembrolizumab + Axitinib/ Ipilimumab + Nivolumab	VEGF-TT außer Axitinib	VEGF-TT außer vorher verwendete
	Alternativ: Cabozantinib/ Sunitinib/ Pazopanib	Nivolumab/ Cabozantinib	Axitinib

3 Fragestellung

In der vorliegenden Studie soll ein eventueller Überlebensvorteil der PN gegenüber der RN untersucht werden und herausgearbeitet werden in welchen Patientenpopulationen dieser besonders ausgeprägt ist. Hier sind vor allem die Hypertonie, das Patientenalter, das Geschlecht und die Tumorgroße von Interesse. Das Ziel ist anhand dieser Parameter eine Empfehlung zur präoperativen Entscheidungsfindung zu der jeweiligen Operationsart abzugeben, damit die nachfolgende Therapie möglichst individuell empfohlen werden kann.

Im Vordergrund der Auswertung standen neben der Charakterisierung des Studienkollektivs insbesondere folgende Punkte:

1. Stratifizierung der ausgewählten Parameter wie z.B. Tumorgroße und Hypertonie-Status und deren jeweiliger Einfluss auf das Gesamt- bzw. tumorspezifische Überleben nach radikaler bzw. organerhaltender Resektion.
2. Vergleich der radikalen und partiellen Nephrektomie bezüglich ausgewählter Parameter wie z.B. Tumorgroße und Hypertonie-Status in Hinsicht auf das Gesamt- bzw. tumorspezifische Überleben.
3. Der Einfluss unterschiedlicher Parameter auf das Gesamtüberleben wurde in einer multivariaten Analyse mittels Cox-Regression ermittelt.

4 Material und Methoden

Zur Auswahl eines Studienkollektivs von Patienten, die an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar an einem Nierentumor operiert wurden, wählten wir den Betrachtungszeitraum 01.01.1990 bis 31.12.2010. Die Daten wurden einer prospektiv angelegten Datenbank (Ethikvotum 14/14) entnommen und um Follow-up Daten ergänzt. Fehlende Daten wurden so unter Zuhilfenahme von Patientenakten der Klinik und durch Anfragen beim saarländischen Krebsregister und den Hausärzten ergänzt. So konnten von insgesamt 2225 Patienten, die an einem Nierentumor operiert wurden 1761 vollständige Patientenfälle - davon 1057 Männer und 704 Frauen - eingeschlossen werden. Aus diesem Kollektiv wurde mittels eines Matching-Verfahrens, das anhand des berechneten Propensity-Scores dieser Patienten durchgeführt wurde, ein Patientenkollektiv mit Daten von 1264 Patienten erstellt.

4.1 Statistische Auswertung

4.1.1 Propensity-Score Matching

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, sodass eine Randomisierung der Daten nicht möglich war. Deswegen wurde auf den vorliegenden Datensatz das Propensity-Score Matching (PSM) angewandt, wodurch eine Stichprobenverzerrung reduziert und eine bessere Abschätzung des Behandlungs-Effekts ermöglicht wird. Der Propensity-Score (PS) ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Einheit angesichts einer Reihe von Co-Variablen zu einer bestimmten Behandlung zugeteilt wird. Es werden dadurch Probeneinheiten kreiert, die eine bestimmte Behandlung - hier die PN - erhalten haben und die in allen anderen Co-Variablen außer der Variablen „Behandlung“ mit den Probeneinheiten, die die Behandlung nicht bekommen haben – hier die RN - vergleichbar sind. Anhand des PS entstehen statistische Zwillinge, die eine Balance in beiden Behandlungsgruppen zur Folge haben und die miteinander in Bezug auf den Behandlungseffekt verglichen werden können (Austin 2008). Dadurch lässt sich auch bei retrospektiven Studien ein besserer Vergleich der beiden Operationsarme erreichen. Bei der vorliegenden Arbeit wurde der PS für die 1761 Patienten berechnet. Den Co-Variablen „Patientenalter“, „Geschlecht“, „Tumorgröße“ und

„Hypertonie-Status“ zufolge konnten anschließend die Patienten entweder der Behandlungsgruppe PN oder RN zugeteilt werden. Dieses Matching ergab eine Anzahl von 1264 Patienten, die im weiteren Verlauf zur Bestimmung der Überlebensraten untersucht wurden. Die Berechnung des PS erfolgte durch Herrn PD Dr. S. Gräber vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) der Universitätskliniken des Saarlandes.

4.1.2 Kaplan-Meier-Schätzer

Bei dem Kaplan-Meier-Schätzer handelt es sich um ein statistisches Verfahren, welches die Wahrscheinlichkeit angibt, dass ein Patient mindestens noch am Tag X lebt. Alle prozentual angegebenen kumulativen Überlebensraten geben somit lediglich Überlebenswahrscheinlichkeiten an.

Neben den allgemeinen und tumorspezifischen Überlebensraten aller Patienten wurden die Überlebensraten verschiedener Patientengruppen im Vergleich errechnet (z.B. Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit und ohne Hypertonie). Der Einfluss eines Parameters (hier im Beispiel der Hypertonie-Status) wurde auf die Überlebensrate untersucht, ohne Einflüsse anderer Parameter zu berücksichtigen (univariate Analyse). Zielgrößen bei der Berechnung nach Kaplan-Meier waren das allgemeine und das tumorspezifische Überleben. Zensiert wurden dabei bei der allgemeinen Überlebensrate alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung lebten, und bei der tumorspezifischen Überlebensrate, zusätzlich alle Patienten deren Tod nicht mit dem Tumorleiden in Zusammenhang stand. Der Vergleich von Kaplan-Meier-Schätzern erfolgte mit dem Log-Rank-Test. Dabei wurden Werte für $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

4.1.3 Überlebensraten

Bei der Betrachtung der Überlebensraten unterscheidet man zwischen Gesamtüberleben (englisch: overall survival = OS) und tumorspezifischem Überleben (englisch: cancer specific survival = CSS). Beim Gesamtüberleben wird die Todesursache des verstorbenen Patienten nicht berücksichtigt, vielmehr gehen alle Todesfälle unabhängig der Ursache mit

in die Analyse ein. Im Gegensatz dazu betrachtet das tumorspezifische Überleben lediglich alle direkt auf den Tumor oder auf seine Folgen zurückführbaren Todesfälle. Im Rahmen dieser Arbeit werden beide Überlebensraten betrachtet und die Wahrscheinlichkeiten errechnet.

4.1.4 Multivariate Datenanalyse nach der Cox-Regression

Im Gegensatz zur Kaplan-Meier-Methode, bei der ausschließlich der Einfluss eines Parameters auf die Überlebensrate untersucht wird (univariate Analyse) werden bei der multivariaten Datenanalyse nach der Cox-Regression die Einflüsse mehrerer ausgewählter Parameter bestimmt. Hierbei gingen nur diejenigen Parameter in die multivariate Analyse ein, deren Einfluss auf die Überlebensrate sich zuvor in den Kaplan-Meier-Schätzern als signifikant erwiesen hat. Eine Quantifizierung der einzelnen Einflüsse konnte somit ermittelt werden.

Alle Größen, die in mehr als zwei Untergruppen eingeteilt waren (Tumorgröße, Alter der Patienten), gingen als kategoriale Variablen in die Berechnung mit ein. Somit wurde für jede einzelne Untergruppe (Kategorie) ein anderes relatives Risiko bezogen auf eine vorgegebene Referenzgruppe geschätzt. Im Falle des Patientenalters wurde also die Auswirkung auf die Überlebensraten bei den 51 bis 60-Jährigen und über 60-Jährigen im Vergleich zu den unter 50-Jährigen untersucht.

Angegeben wurde der Wald-Chi-Quadrat-Test mit Freiheitsgraden und p-Wert (Die Anzahl der Freiheitsgrade entsprechen der Anzahl der Untergruppen minus 1). Damit wird jeweils die Nullhypothese geprüft, dass sich alle Kategorien eines Faktors prognostisch nicht unterscheiden. Je höher der Wald-Chi-Quadrat-Wert und je kleiner der p-Wert, desto höher die prognostische Aussagekraft des Parameters in diesem Modell. Außerdem wurden bei der Berechnung der Regressionskoeffizient, die Standard-Abweichung, die Hazard-Rate und das 95%-Konfidenzintervall der Hazard-Rate angegeben. Die Hazard-Rate gibt an, um das Wievielfache ein erhöhtes Risiko bei positivem Parameter besteht, zu versterben. Das Vorzeichen des Regressionskoeffizienten bestimmt, ob sich ein positiver Parameter proportional (positives Vorzeichen) oder umgekehrt proportional (negatives Vorzeichen) zur Überlebensrate verhält. Wenn der Regressionskoeffizient demnach negativ ist, gibt die Hazard-Rate an, um das Wievielfache ein erhöhtes Risiko bei positivem Parameter (z.B.

Hypertonie-Status) besteht, zu versterben.

Die Nierentumordatenbank der Universität des Saarlandes wurde prospektiv angelegt und für die vorliegende Studie retrospektiv ausgewertet. Die in den nachfolgenden Kapiteln gezeigten Auswertungen und Grafiken wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS 19 für Windows® (Jahr: 2010) berechnet und erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenanzahl und Ergebnisse der Datenbankabfrage

In den Jahren 1990 bis 2010 wurden 2225 Patienten an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes an einem Nierentumor behandelt. Operationsspezifische Daten dieser Patienten werden in eine prospektive Datenbank eingespeist (Ethikvotum 14/14). Von diesen 2225 Patienten gingen 1761 Patienten mit vollständigem Datensatz in diese Studie ein. Nach dem PSM konnten die Daten von 1264 Patienten analysiert werden und in zwei Gruppen mit jeweils 632 Patienten unterteilt werden: Eine Gruppe der Patienten wurde einer RN und die andere einer PN unterzogen.

Die folgenden Ergebnisse der Datenbankabfrage, Charakterisierung und Kaplan-Meier-Schätzer beziehen sich auf diese 1264 Patienten.

5.2 Charakterisierung des Studienkollektivs

Durch das PSM ergibt sich ein Patientenkollektiv von 1264 Patienten.

5.2.1 Geschlecht der Patienten

In die Studie gingen insgesamt Daten von 679 Männern (53,7 %) und 585 Frauen (46,3 %) ein. Die Nachbeobachtungszeit aller Patienten lag zwischen 0 (Tod innerhalb der ersten 30 Tage post OP) und 256 Monaten, mit einem Median von 45,0 Monaten (st dev: 69,3).

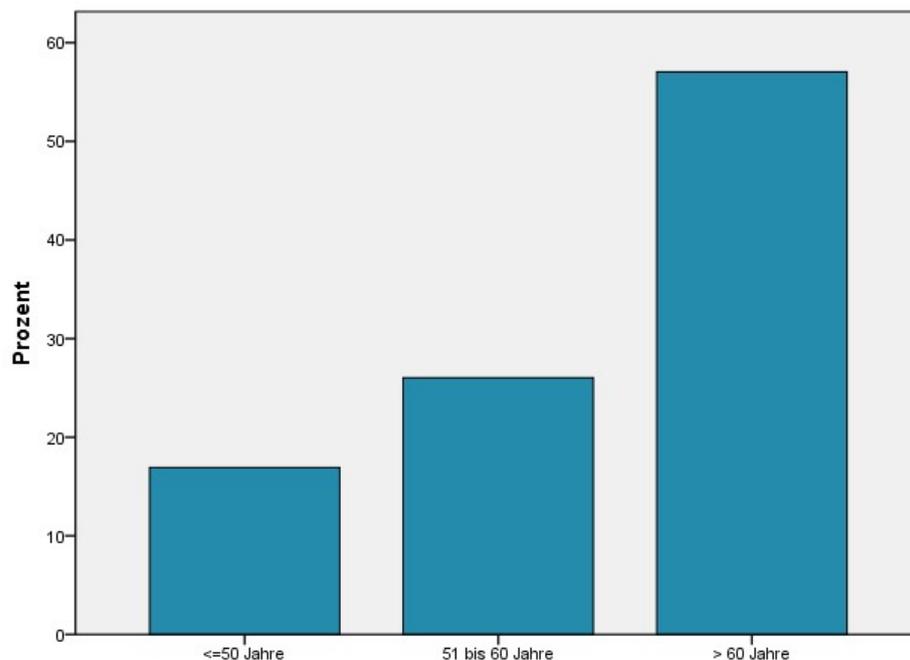
Die Co-Variable „Geschlecht der Patienten“ ging in das PSM ein und demnach wurden Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts jeweils auf die beiden Operationsarten aufgeteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 beschrieben.

Tabelle 10: Geschlechterverteilung auf die Operationsart nach PSM

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Art der Operation	RN	Anzahl	337	295	632
		% innerhalb von Art der Operation	53,3 %	46,7 %	100,0 %
	PN	Anzahl	342	290	632
		% innerhalb von Art der Operation	54,1 %	45,9 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	679	585	1264
		% innerhalb von Art der Operation	53,7 %	46,3 %	100,0 %

5.2.2 Alter der Patienten

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 17 Jahren beim Jüngsten und 93 Jahren beim Ältesten; der Median lag bei 63,0 Jahren (st dev: 11,8). Aus Abbildung 1 wird deutlich, dass die meisten Patienten zum Zeitpunkt der OP über 60 Jahre alt waren. Bei der RN lag der Median bei 63,3 Jahren, bei der PN bei 63,4 Jahren.

**Abbildung 1:** Altersverteilung der Patienten

Die Patienten wurden in 3 verschiedenen Altersklassen unterteilt (≤ 50 Jahre, 51-60 Jahre und ≥ 60 Jahre) und anschließend durch das PSM auf 2 Operationsarten (RN und PN) aufgeteilt. Epidemiologische Daten zeigen, dass das NZK gehäuft in der 6. Lebensdekade auftritt. Bei jüngeren Patienten mit einem NZK wird vermutet, dass sie tumorbiologisch einen aggressiveren Tumor haben und gleichzeitig weniger Komorbiditäten aufweisen. Daher erfolgte die Aufteilung unter 50 Jahre, 51 bis 60 Jahre und über 60 Jahre. Die Verteilung ist in Tabelle 11 veranschaulicht.

Tabelle 11: Verteilung der Altersklassen der Patienten auf die Operationsart nach PSM

			Alter			Gesamt
			bis 50 Jahre	51 bis 60 Jahre	über 60 Jahre	
Art der Operation	RN	Anzahl	105	164	363	632
		% innerhalb von Art der Operation	16,6 %	25,9 %	57,4 %	100,0 %
	PN	Anzahl	109	165	358	632
		% innerhalb von Art der Operation	17,2 %	26,1 %	56,6 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl		214	329	721	1264
	% innerhalb von Art der Operation		16,9 %	26,0 %	57,0 %	100,0 %

5.2.3 Symptomatik bei Diagnosestellung

9,7 % der Patienten klagten bei Diagnosestellung über Hämaturie als Hauptsymptom, 8,3 % wiesen Flankenschmerz auf, während ein palpabler Tumor nur bei 0,3 % der Patienten vorlag. Bei 3,7 % lagen andere Symptome wie z.B. Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß oder andere sekundäre Beschwerden vor. Bei 5,1 % der Patienten waren in der Datenbank keine Angaben zur Symptomatik enthalten. Die Mehrheit der Patienten (72,9 %) zeigte beim Zeitpunkt der Diagnose keinerlei Symptome auf, sodass die Diagnose des NZK zufällig gestellt wurde. Sie erfolgte meist durch bildgebende Verfahren, die entweder routinemäßig oder aus Gründen einer Diagnostik oder Behandlung anderer Erkrankungen durchgeführt worden waren.

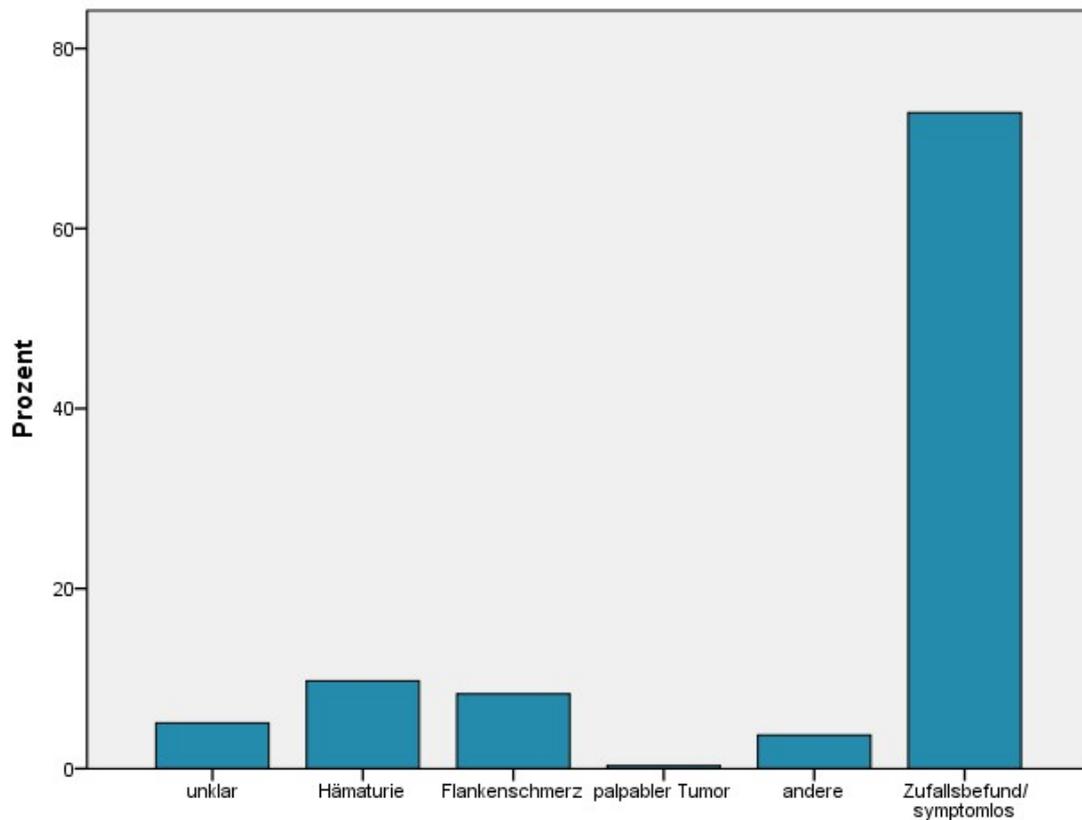


Abbildung 2: Art der Symptomatik bei Diagnosestellung

5.2.4 Diagnosestellung bei Patienten ohne Symptomatik

Von insgesamt 921 asymptomatischen Patienten bei der Diagnose wurde der Großteil mittels Sonographie diagnostiziert (79,6 %). Auf die Computertomographie entfielen 16,9 %, auf die Urographie 1,0 % und bei 2,5 % konnte der Tumor durch andere bildgebende Verfahren bzw. deren Kombination entdeckt werden.

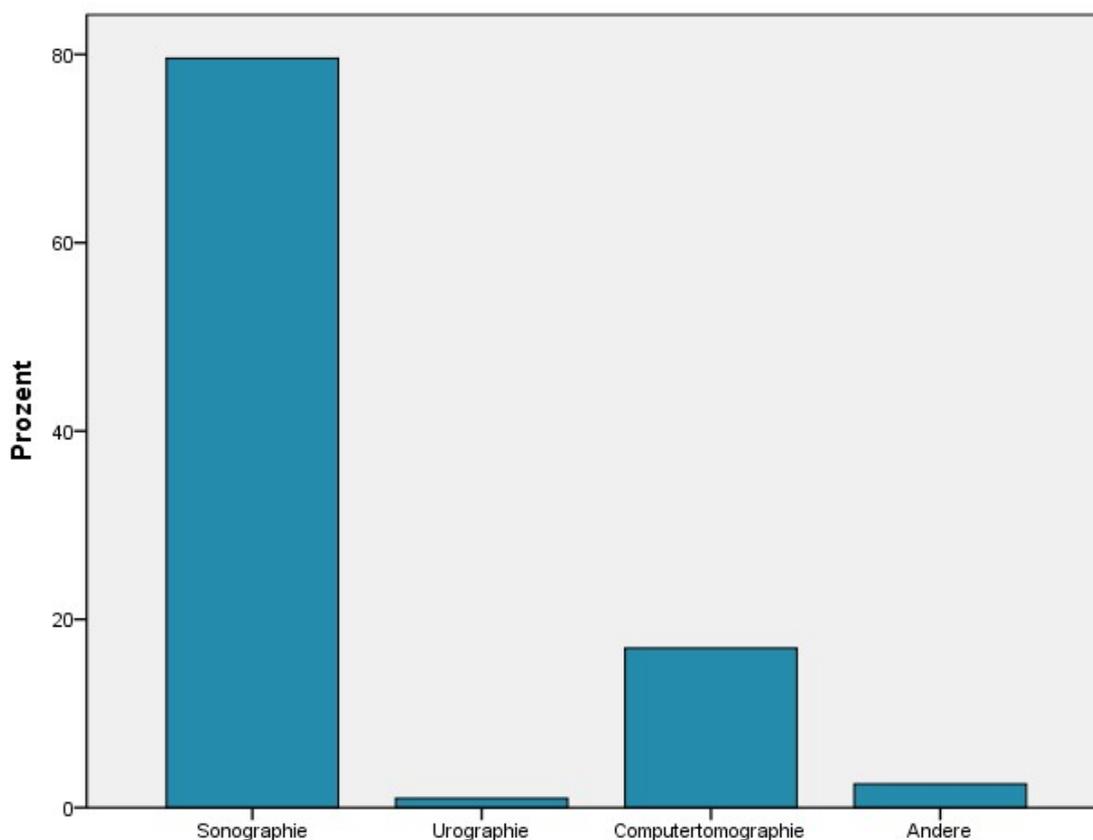


Abbildung 3: Diagnose bei asymptomatischen Patienten (n = 921)

5.2.5 Hypertonie

Die Patienten wurden bei Diagnosestellung hinsichtlich des Blutdruckes untersucht. Bekannte Einnahme von Antihypertensiva und ein bei Diagnosestellung des Nierentumors entdeckter arterieller Hypertonus gingen in die Datenbank ein. In dem untersuchten Kollektiv wiesen 54,4 % der Patienten einen Hypertonus auf.

In Abbildung 4 wird gezeigt, dass in der Gruppe der Patienten > 60 Jahre die Mehrheit der Patienten an einer Hypertonie leiden und dass in der Gruppe der 51 bis 60-Jährigen das Vorliegen einer Hypertonie nahezu gleichmäßig verteilt ist. Die Co-Variable „Hypertonie“ im PSM lieferte die in Tabelle 12 dargestellte Aufteilung der Patienten mit bzw. ohne Bluthochdruck in die Gruppen RN und PN:

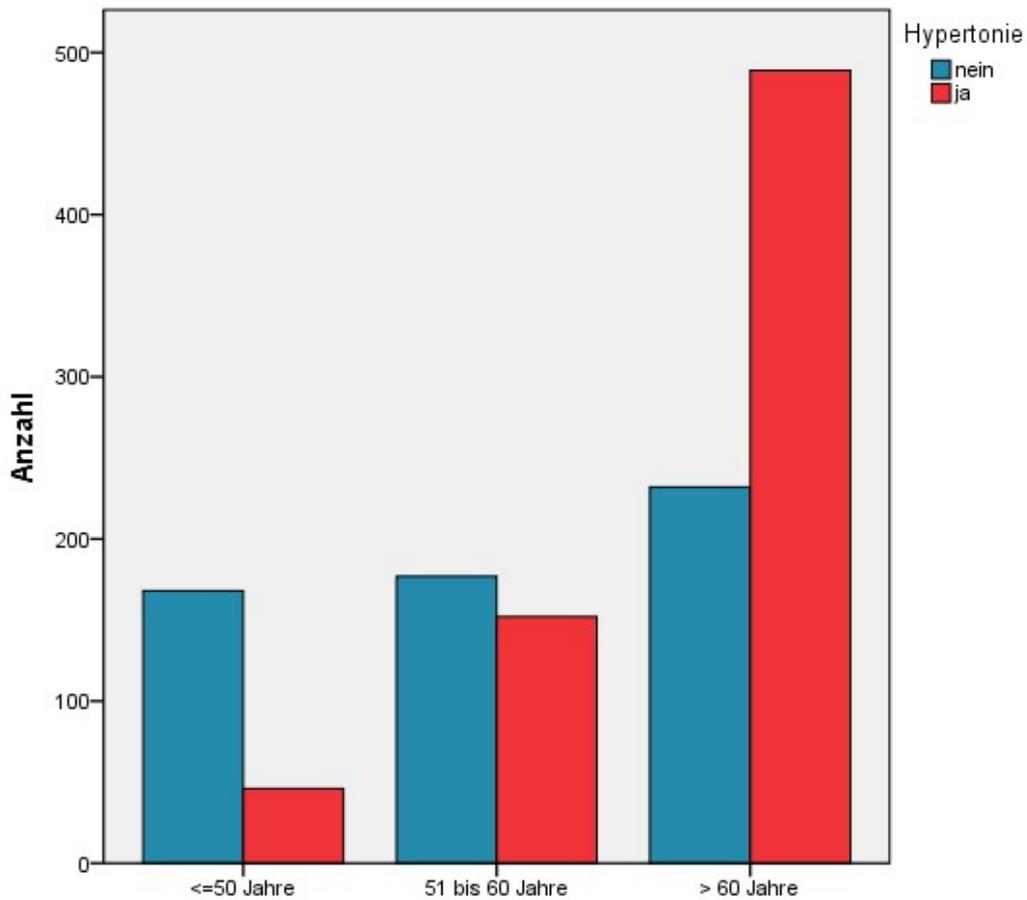


Abbildung 4: Hypertonie Status nach Altersverteilung

Tabelle 12: Verteilung des Hypertonie-Status auf die Operationsart nach PSM

		Hypertonie		Gesamt	
		nein	ja		
Art der Operation	RN	Anzahl	292	340	632
		% innerhalb von Art der Operation	46,2 %	53,8 %	100,0 %
	PN	Anzahl	285	347	632
		% innerhalb von Art der Operation	45,1 %	54,9 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	577	687	1264
		% innerhalb von Art der Operation	45,6 %	54,4 %	100,0 %

5.2.6 Tumorgröße

In diesem Patientenkollektiv betrug die mediane Tumorgröße 4,88 cm (st dev 2,94 cm). Der kleinste operierte Tumor betrug lediglich 0,2 cm (entartete Nierenzyste), während der größte Tumor 24 cm maß. Bei der RN betragen die Tumoren im Median 5,0 cm (st dev 2,92 cm), bei der PN ebenfalls 4,8 cm (st dev 2,96 cm).

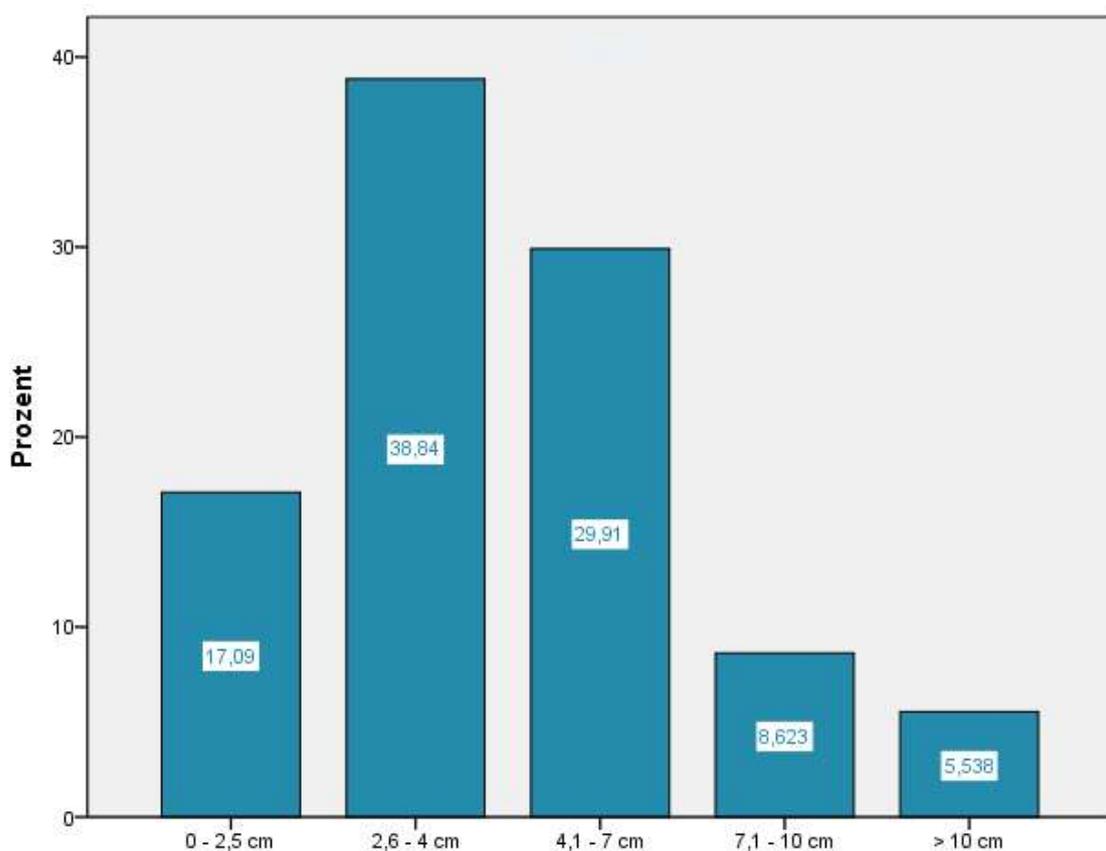


Abbildung 5: Größe der Tumoren in Gruppen

Die in Abbildung 5 vorgenommene Einteilung der Tumorgrößen dient dem Überblick. Im Folgenden wird eine der TNM-Klassifikation angelehnte Einteilung in 3 Gruppen gemäß dem T-Stadium verwendet (T1a \leq 4 cm, T1b 4,1 – 7 cm, T2 $>$ 7 cm).

Durch das PSM kommt eine in Tabelle 14 und Abbildung 6 dargestellte Verteilung zustande.

Tabelle 13: Verteilung der Tumorgrößen in Gruppen auf Operationsart nach PSM

			Tumorgröße			Gesamt
			≤ 4 cm	4,1-7 cm	> 7 cm	
Art der Operation	RN	Anzahl	354	170	108	632
		% innerhalb von Art der Operation	56,0 %	26,9 %	17,1 %	100,0 %
	PN	Anzahl	353	171	108	632
		% innerhalb von Art der Operation	55,9 %	27,1 %	17,1 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl		707	341	216	1264
	% innerhalb von Art der Operation		55,9 %	27,0 %	17,1 %	100,0 %

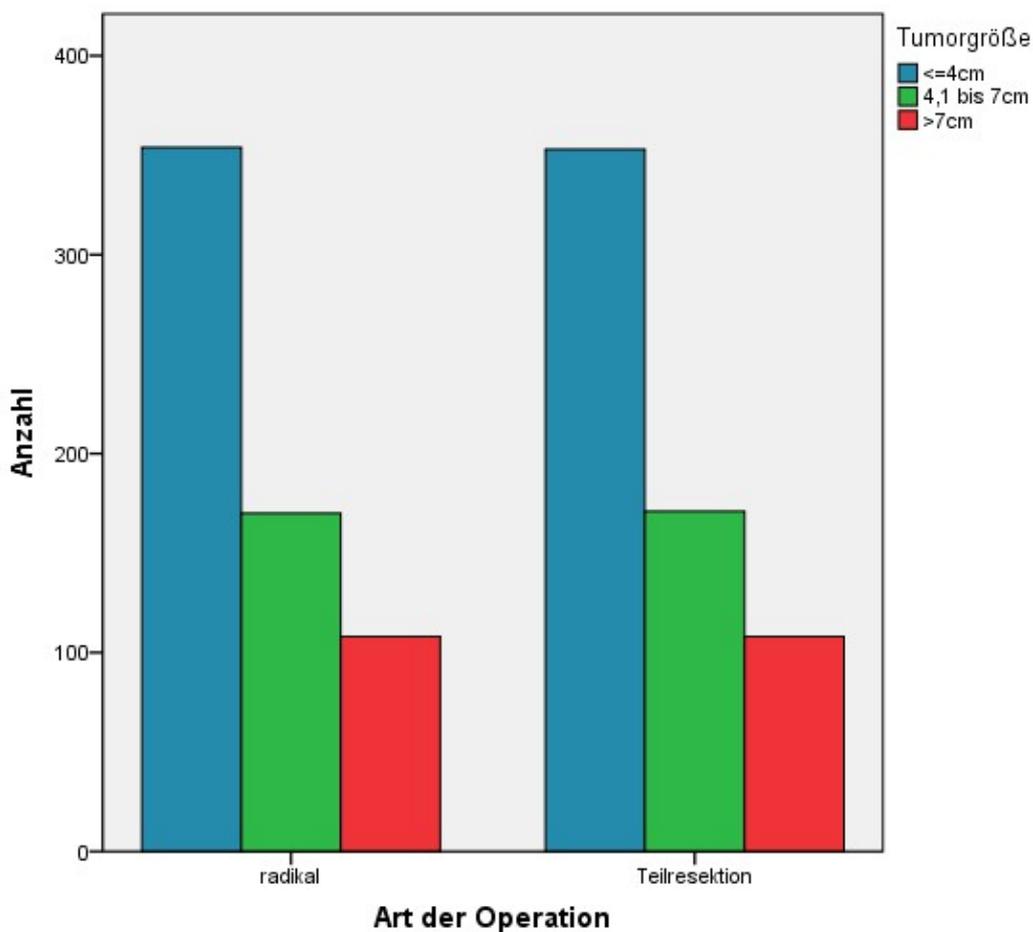


Abbildung 6: Verteilung der Tumorgröße in Gruppen auf Operationsart

5.2.7 Histologie

Am häufigsten unter allen Tumoren war das klarzellige NZK mit 73,7 % vertreten. Das papilläre, das chromophobe und das spindelzellige NZK waren mit 9,8 %, 3,8 % bzw. 0,7 % weit weniger häufig vorzufinden. Nur in 0,8 % der Patienten handelte es sich um das Ductus-Bellini-Karzinom. Die benignen Tumoren Onkozytom und Angiomyolipom machten zusammen einen Anteil von 7,4 % der Raumforderungen aus. Andere benigne Tumoren (Leiomyom, Pyelonephritis) und andere maligne Tumoren (Metastasen, andere Tumoren und Urothel-Ca) traten selten auf (2,0 % bzw. 1,6 %).

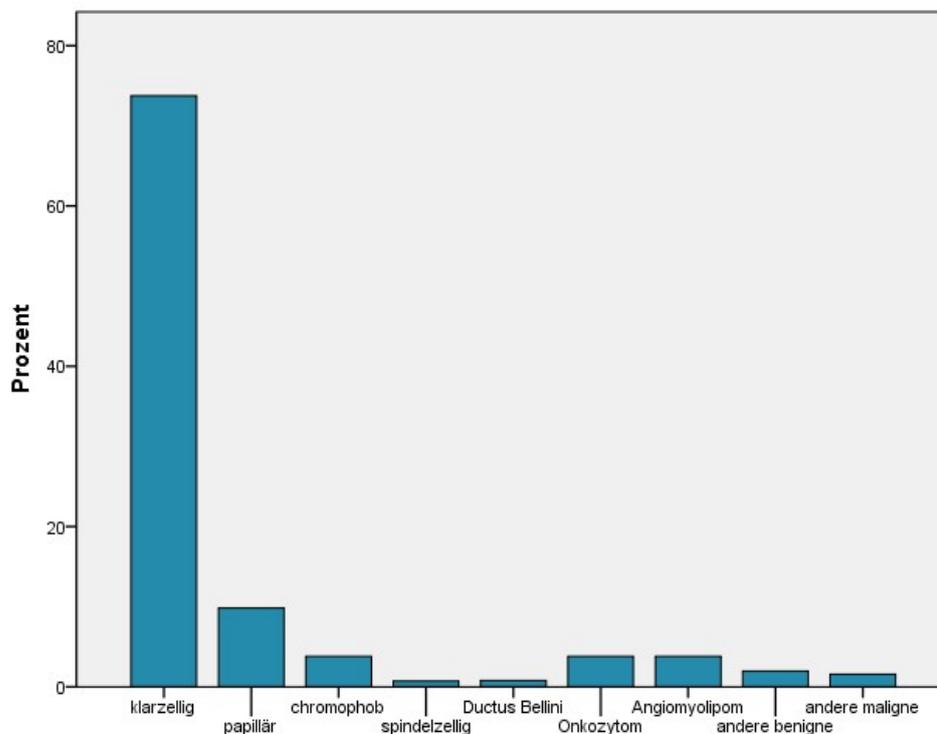


Abbildung 7: Histologische Befunde (n = 1264)

In der nachfolgenden Tabelle wird die unterschiedliche Verteilung der Tumorhistologien auf die PN und die RN gezeigt. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsarten in Bezug auf die einzelnen Histologien ($p = 0,197$) und auf die Anzahl der benignen Tumoren ($p = 0,064$).

Tabelle 14: Verteilung der Histologie auf die Operationsart

			Operationsart		Gesamt
			RN	PN	
Histologie	klarzellig	Anzahl	478	454	932
		% innerhalb der OP-Art	75,6 %	71,8 %	73,7 %
	papillär	Anzahl	58	66	124
		% innerhalb der OP-Art	9,2 %	10,4 %	9,8 %
	chromophob	Anzahl	24	24	48
		% innerhalb der OP-Art	3,8 %	3,8 %	3,8 %
	spindelzellig	Anzahl	5	4	9
		% innerhalb der OP-Art	0,8 %	0,6 %	0,7 %
	Ductus Bellini	Anzahl	8	2	10
		% innerhalb der OP-Art	1,3 %	0,3 %	0,8 %
	Onkozytom	Anzahl	18	30	48
		% innerhalb der OP-Art	2,8 %	4,7 %	3,8 %
	Angiomyolipom	Anzahl	19	29	48
		% innerhalb der OP-Art	3,0 %	4,6 %	3,8 %
	andere benigne Tumoren	Anzahl	14	11	25
		% innerhalb der OP-Art	2,2 %	1,7 %	2,0 %
	andere maligne Tumoren	Anzahl	8	12	20
		% innerhalb der OP-Art	1,3 %	1,9 %	1,6 %
	Gesamt	Anzahl	632	632	1264
		% innerhalb der OP-Art	100,0 %	100,0 %	100,0 %

5.2.8 pT-Stadienverteilung

Alle Nierenzellkarzinome (n = 1123) – auch jene die vor 2010 operiert wurden – wurden anhand der UICC-Klassifikation von 2010 anhand des Befundes des pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Homburg in pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation von 2010 nachträglich eingestuft (Waalkes, Becker et al. 2011). Bei 794 Patienten mit einem NZK (70,6 %) handelte es sich um das pT1-Stadium (davon 558 = 49,7 % pT1a und 235 = 20,9 % pT1b). Von den insgesamt 57 Patienten mit pT2-Stadium (5,1 %) entfielen 42 Patienten (3,7 %) auf das pT2a- und 15 Patienten (1,3 %) auf das pT2b-Stadium. Tumoren von 260 Patienten konnten dem Stadium pT3 zugeordnet werden (23,2 %); davon waren 91 Tumoren (8,1 %) im pT3a-, 159 (14,2 %) im pT3b- und 10 (0,9 %) im pT3c-Stadium. Lediglich 13 Patienten (1,2 %) wiesen ein NZK im Stadium pT4 auf. Patienten, die eine RN erhielten, hatten zu 67,7 % das Stadium pT1, zu 5,1 % das Stadium pT2 und zu 26,2 % und 1,1 % das Stadium pT3 bzw. pT4. Tumoren, die mit einer PN behandelt wurden befanden sich zu 73,6 % im Stadium pT1, zu 5,1 % im Stadium pT2 und zu 20 % und 1,3 % im Stadium pT3 bzw. pT4. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen RN und PN bezüglich der Anzahl der pT1-Tumoren ($p = 0,879$). Bei den Patienten mit pT4 zeigte sich präoperativ ein niedrigeres Stadium; erst postoperativ wurde ein pT4 diagnostiziert. 141 benigne Tumoren (11,2 %) wurden nicht nach TNM klassifiziert.

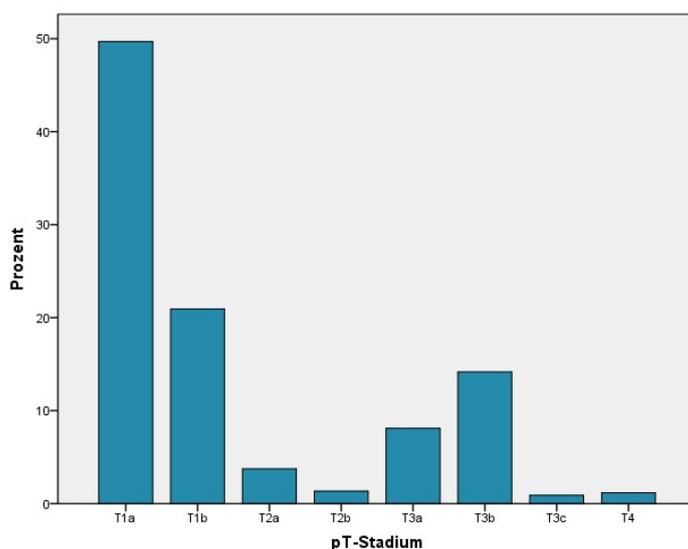


Abbildung 8: pT-Stadienverteilung nach der UICC-Klassifikation von 2010 (n = 1123); benigne Tumoren nicht klassifiziert

5.2.9 pN-Stadienverteilung

55 Patienten mit NZK wiesen intraoperativ auch einen Lymphknotenbefall auf (4,9 %), der präoperativ nicht bekannt war. Davon befanden sich 29 Patienten im Stadium pN1 und 26 im Stadium pN2. 60 % der Patienten mit Lymphknotenbefall erhielten eine RN und 30 % mit positivem N-Status erhielten eine PN, wobei der Unterschied keine statistische Relevanz erreicht ($p = 0,172$).

5.2.10 pM-Stadienverteilung und Metastasenlokalisierung

94 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation Metastasen auf. Die häufigste Lokalisation war die Lunge (30,9 %), gefolgt von Metastasen des Skelettsystems (21,3 %). In 25,5 % der Fälle waren multiple Metastasen zu finden (Lunge, Leber, Knochen etc.). Dabei fielen 51 (54,3 %) auf Patienten, die eine RN und 43 (45,7 %) auf Patienten, die eine PN erhielten ($p = 0,513$). Bei den Patienten mit PN waren die Metastasen intraoperativ festgestellt worden.

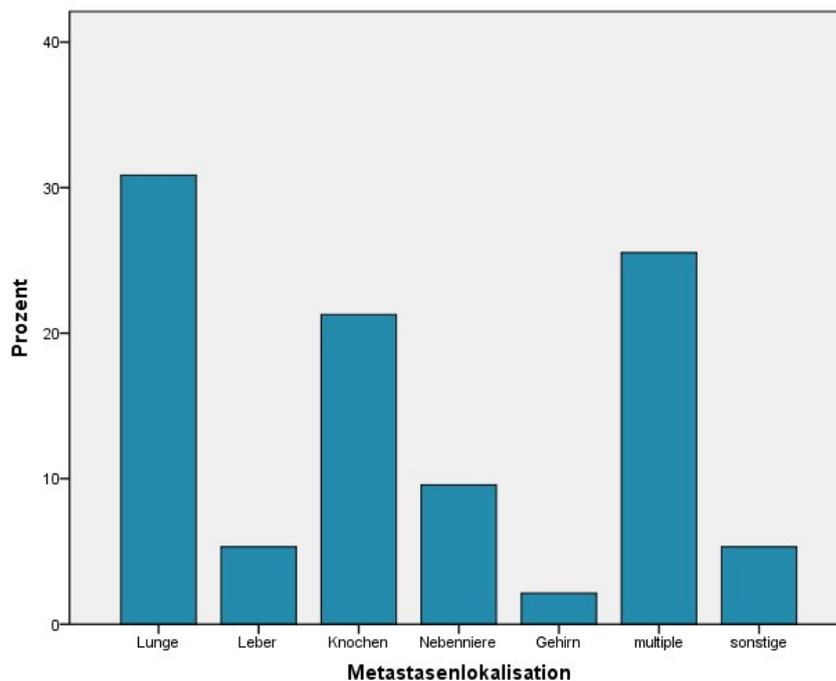


Abbildung 9: Metastasenlokalisierung (n = 94)

5.2.11 Grading/ Differenzierungsgrad

Die Verteilung der verschiedenen Differenzierungsgrade nach einem allgemeinen Grading der NZK ist in Tabelle 16 dargestellt. Von den 1264 Patienten in dieser Studie wiesen 1123 ein NZK auf. Davon wurden die meisten Tumoren (72,7 %) aufgrund ihrer histopathologischen Eigenschaften als mäßig differenziert (G II) und 9,5 % als gut (G I) eingestuft.

Tabelle 15: Allgemeines Grading der NZK (nicht signifikant)

		Operationsart		Gesamt
		RN	PN	
G I	Anzahl	38	69	107
	% innerhalb der Operationsart	6,6 %	12,5 %	9,5 %
G II	Anzahl	418	398	816
	% innerhalb der Operationsart	72,9 %	72,4 %	72,7 %
G III	Anzahl	104	78	182
	% innerhalb der Operationsart	18,2 %	14,2 %	16,2 %
G IV	Anzahl	13	5	18
	% innerhalb der Operationsart	2,3 %	0,9 %	1,6 %
Gesamt	Anzahl	573	550	1123
	% innerhalb der Operationsart	100 %	100 %	100%

5.2.12 Operative Versorgung

In 93,5 % (1182 Patienten) der Fälle wurde der Flankenschnitt als operativer Zugangsweg gewählt und nur in 4,4 % (56 Patienten) der Fälle ist der Operateur transperitoneal vorgegangen; andere Zugangswege wurden in 2,1 % (26 Patienten) der Fälle bevorzugt, unter anderem auch zur ex situ partiellen Nephrektomie mit anschließender Autotransplantation der Niere. Bei 429 Operationen (33,9 %) wurde die Nebenniere mit entfernt, davon die Mehrheit von 294 (68,5 %) bei der RN und bei 135 Fällen (31,5 %) der PN. Von allen entfernten Nebennieren konnte bei 27 Patienten (6,3 %) ein NZK entdeckt werden, davon waren 19 Metastasen und 8 Infiltrationen. In 9 Fällen konnten ein NN-Adenom gefunden werden (2,1 %). 392 entfernte Nebennieren (91,2 %) waren tumorfrei.

Eine Lymphadenektomie wurde bei 16,7 % aller Operationen durchgeführt, wobei sie deutlich häufiger bei der RN (66,8 %) durchgeführt wurde ($p < 0,000005$). Bei 18,0 % der Lymphadenektomien konnte ein Lymphknotenbefall histologisch diagnostiziert werden. Bei der RN waren in 14,9 % der Fälle die Lymphknoten vom Tumor befallen, während bei der PN in 24,3 % der Fälle die entfernten Lymphknoten Malignomgewebe aufwiesen. Dabei wurde bereits vor der Operation bei 4 Patienten ein Lymphknotenbefall angenommen, der sich aber nach der Lymphadenektomie nur noch bei 2 Patienten feststellen lassen konnte. In den anderen Fällen fielen intraoperativ vergrößerte bzw. suspekta Lymphknoten auf, die dann reseziert wurden.

5.2.13 Komplikationen

Von den 1264 Patienten traten bei 164 Operationen Komplikationen auf (10,3 %). Davon kam es am häufigsten zu mehrfachen Komplikationen (Nachblutung, Urinextravasation und Perfusionsstörungen – 63,8 %). Seltener waren alleiniges Auftreten von Perfusionsstörungen der Niere und Nachblutungen (11,5 % bzw. 2,3 %). Sonstige Komplikationen wie Wundheilungsstörungen traten bei 29 von allen Patienten mit Komplikationen auf (22,3 %).

Beim Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsarten ($p = 0,266$).

Tabelle 16: Peri- und postoperative Komplikationen (je nach Art der Operation)

			Art der Operation		Gesamt
			RN	PN	
Komplik.	Nachblutung	Anzahl	0	3	3
		% innerhalb der OP-Art	0,0 %	0,5 %	0,2 %
	Perfusionsstörungen	Anzahl	7	8	15
		% innerhalb der OP-Art	1,1 %	1,3 %	1,2 %
	mehrere	Anzahl	37	46	83
		% innerhalb der OP-Art	5,9 %	7,3 %	6,6 %
	sonstige	Anzahl	15	14	29
		% innerhalb der OP-Art	2,4 %	2,2 %	2,3 %
	keine	Anzahl	573	561	1134
		% innerhalb der OP-Art	90,7 %	88,8 %	89,7 %
	Gesamt	Anzahl	632	632	1264
		% innerhalb der OP-Art	100,0 %	100,0 %	100,0 %

In 319 Fällen (25,2 %) mussten Erythrozytenkonzentrate substituiert werden. In der Mehrzahl der Fälle (59,6 %) waren bis zu zwei Konzentrate ausreichend, in 28,2 % der Fälle wurden zwischen drei und fünf Einheiten transfundiert. Lediglich 39 Patienten (12,2 %) benötigten durch den Blutverlust mehr als fünf Erythrozytenkonzentrate. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Operationsart: Bei 156 Patienten, die eine RN und bei 163 Patienten, die eine PN erhielten wurde mindestens 1 Erythrozytenkonzentrat transfundiert ($p = 0,829$).

Tabelle 17: Notwendigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Keine Transfusion 74,8 % (n = 945)			
Transfusion 25,2 % (n = 319)	≤ 2 EK	3 – 5 EK	> 5 EK
	59,6 % (n = 190)	28,2 % (n = 90)	12,2 % (n = 39)

5.3 Überlebensrate aller Patienten

5.3.1 Gesamtüberleben aller Patienten

Beim Gesamtüberleben (Overall Survival = OS) aller mit in die Studie eingegangenen Patienten (n = 1264) zeigte sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 90 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 86,6 %. Die 10- und 15-Jahresüberlebensrate betrugen 79,5 % bzw. 73,5 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 67,2 Monate (st dev 69,3 Monate; Median 45,0 Monate). Die längste erreichte Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung betrug 21,33 Jahre. Für die 1-Jahresüberlebensrate lagen Daten von 1264 Patienten für die Berechnung vor, bei der 5-Jahresüberlebensrate Daten von 877 Patienten und für die Berechnung der 10- und 15-Jahresüberlebensrate noch 556 bzw. 297 Patienten.

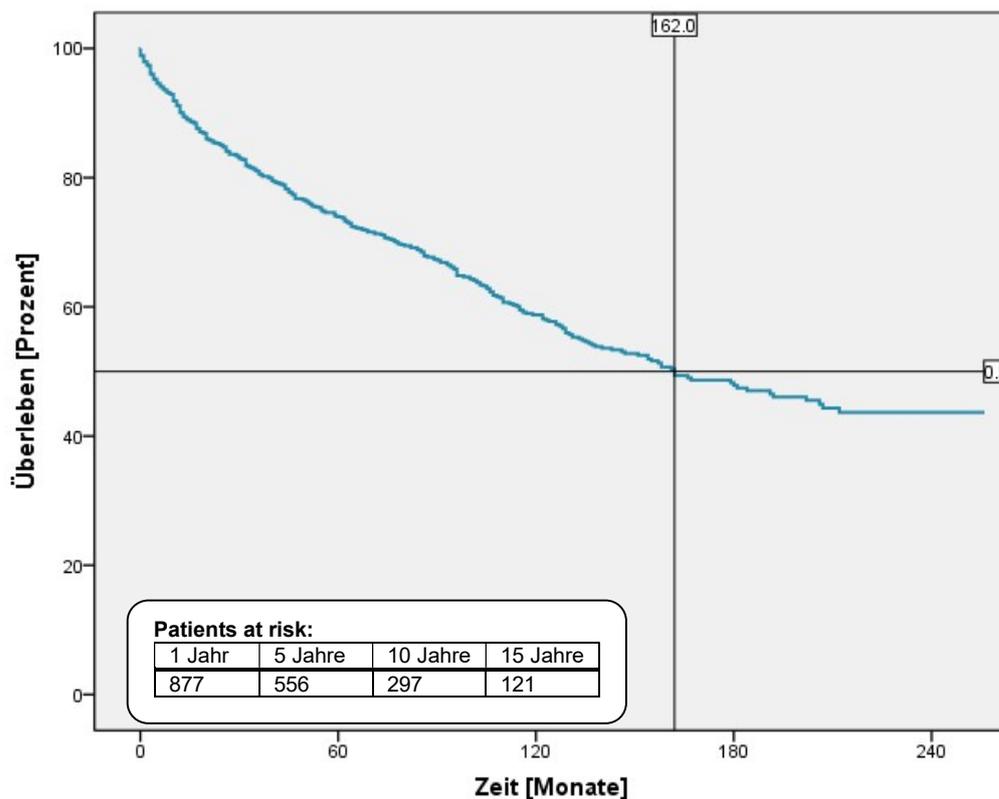


Abbildung 10: OS aller Patienten (Mittleres Gesamtüberleben 162 Monate = 13,5 Jahre)

5.3.2 Tumorspezifisches Überleben aller Patienten

Anders als beim Gesamtüberleben aller Patienten werden beim CSS nur die Todesfälle gewertet, die unmittelbar auf das Tumorleiden zurückzuführen sind, beziehungsweise als solche bewertet wurden. Alle Todesfälle anderer Ursachen werden zusammen mit den noch lebenden Patienten in der Kaplan-Meier Methode zensiert. Somit ergibt sich in der vorliegenden Studie für alle Patienten, bei denen ein primärer maligner Nierentumor festgestellt wurde ($n = 1123$) in der Berechnung des CSS eine 1-Jahresüberlebensrate von 94,9 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 87,8 %. Die 10- und die 15-Jahresüberlebensraten betragen 80,1 % bzw. 75,3 %. Auch bei der Berechnung der CSS gingen aufgrund der unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit der Patienten weniger Patienten für die jeweiligen Jahresüberlebensraten ein: Für die Berechnung der 1-Jahresüberlebensrate lagen Daten von 1123 Patienten vor, bei der 5-Jahresüberlebensrate Daten von 807 Patienten und bei der 10- und 15-Jahresüberlebensrate Daten von 512 bzw. 275 Patienten. 145 Patienten (12,9 %) waren am Tumor oder an seinen unmittelbaren Folgen gestorben. Die längste tumorfreie Überlebenszeit betrug zum Zeitpunkt der Auswertung 21,33 Jahre.

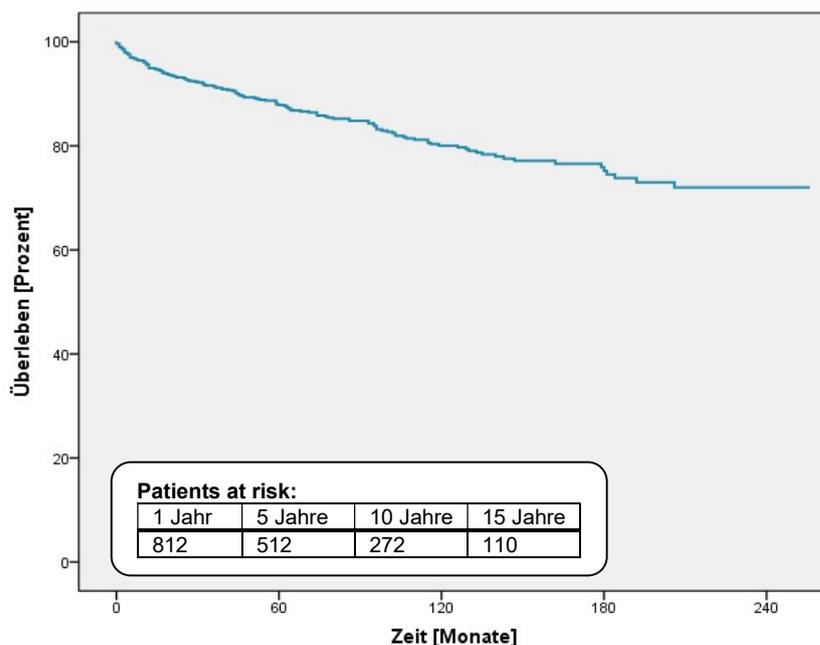


Abbildung 11: CSS aller Patienten mit primären malignen Nierentumoren, das mittlere CSS wurde noch nicht erreicht

5.4 PSM und Vergleich der Operationsarten nach Parametern

5.4.1 Überlebensrate in Abhängigkeit der Operationsart

5.4.1.1 OS in Abhängigkeit der Operationsart

Durch das PSM ergeben sich zwei gleichgroße Patientengruppen, die sich in den Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Tumorgröße und Hypertonie-Status ähneln und sich nur in der Behandlungsart unterscheiden ($n = 632$). In der Gruppe der Patienten, die mit der RN behandelt wurden starben insgesamt 35,0 % aller Patienten, während bei der PN Gruppe insgesamt 25,6 % verstarben. In der Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeiten konnte gezeigt werden, dass dieser Unterschied signifikant ist ($p = 0,015$).

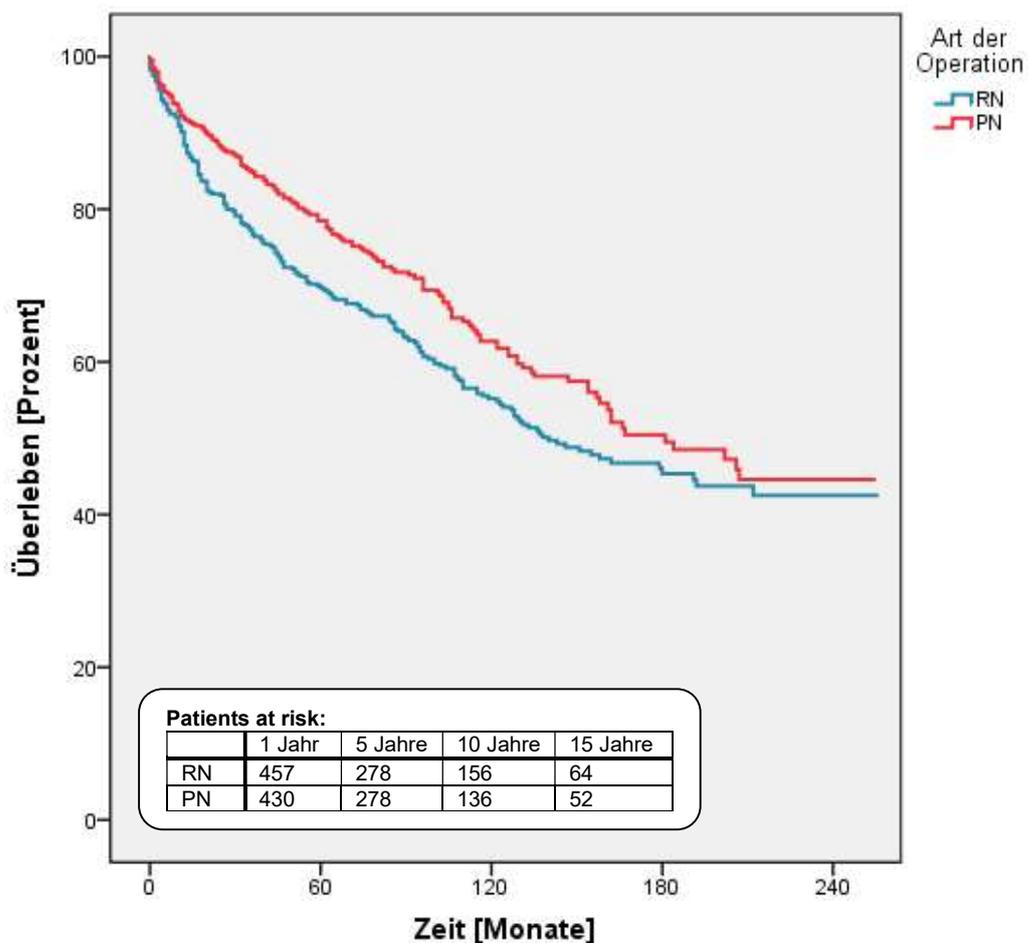


Abbildung 12: Kumulatives OS in Abhängigkeit der Behandlungsart ($p = 0,015$)

Tabelle 18: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN im Vergleich (Mediane Nachbeobachtungszeit RN: 44,5 Monate (st dev 71,0 Monate); Mediane Nachbeobachtungszeit PN: 45,0 Monate (st dev 67,4 Monate))

OP-Art	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Maximale Nachbeobachtung (Jahre)
RN	88,4	69,7	55,2	45,3	21,33
PN	91,8	78,5	62,7	50,4	21,25

5.4.1.2 CSS in Abhängigkeit der Operationsart

Betrachtet man das CSS der beiden Behandlungsarten ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,42$). Die Tumorsterblichkeit der Patienten, die eine RN erhalten hatten lag bei 14,1 % und bei 11,6 % bei Patienten, die eine PN erhalten hatten.

Tabelle 19: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN im Vergleich

OP-Art	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Maximale Nachbeobachtung (Jahre)
RN	94,8	86,2	79,0	73,4	21,33
PN	95,0	89,5	81,3	77,3	21,25

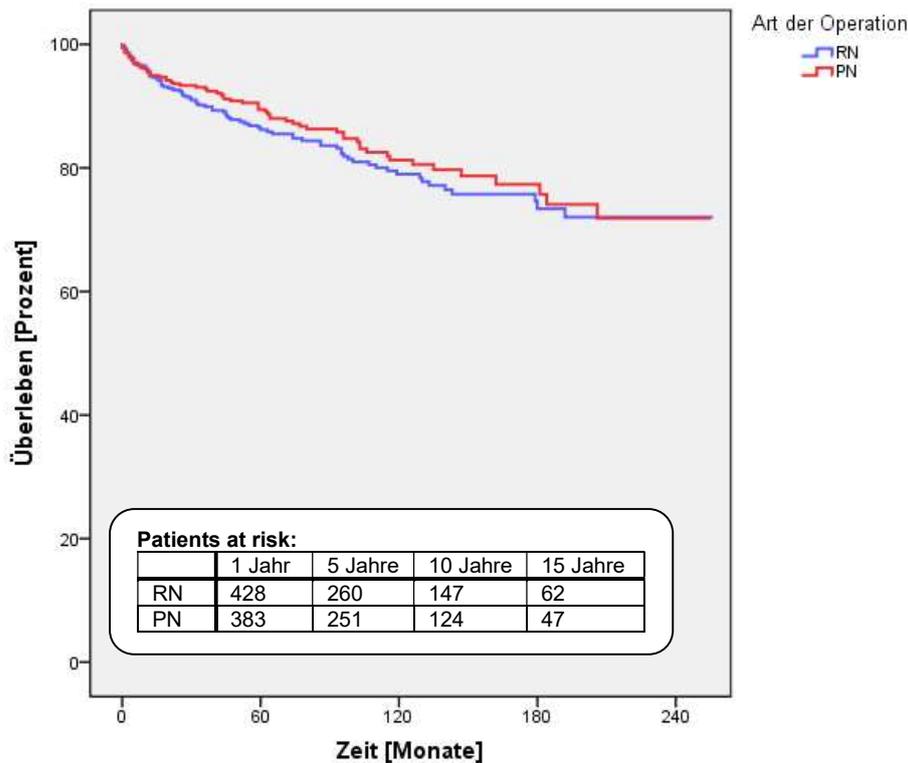


Abbildung 13: Kumulatives CSS in Abhängigkeit der Behandlungsart ($p = 0,43$)

5.4.2 Überlebensrate nach Geschlecht in Abhängigkeit der OP-Art

In den folgenden Kapiteln werden die Co-Variablen Geschlecht, Alter, Tumorgroße und Hypertonie-Status der Patienten nach deren operativer Behandlungsart verglichen. Somit soll der Einfluss der Operationsart auf die verschiedenen Variablen ermittelt werden.

5.4.2.1 OS nach Geschlecht in Abhängigkeit der OP-Art

Insgesamt wurden 337 Männer und 295 Frauen mit einer RN behandelt. Davon waren zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung 127 Männer (37,7 %) bzw. 94 Frauen (31,9 %) verstorben. Bei der PN starben von 342 Männern 84 (24,6 %) und von 290 Frauen 78 (26,9 %). Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen bei der RN ($p = 0,136$) und bei der PN ($p = 0,27$). Auch erwies sich ein Unterschied im OS zwischen weiblichen Patienten, die eine RN

und denen die eine PN erhalten hatten, als nicht signifikant ($p = 0,79$). Jedoch konnte ein höchst signifikanter Unterschied im OS zwischen RN und PN bei Männern aufgezeigt werden ($p = 0,002$). Männer die eine PN erhielten, hatten demnach eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als solche, die mit einer RN behandelt wurden, jedoch enthielt die Gruppe der Männer, die eine PN erhielt signifikant mehr benigne Tumoren ($p = 0,028$).

Tabelle 20: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Geschlechts im Vergleich

OP-Art und Geschlecht	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN Männer	88,2	66,2	52,2	42,4	21,33
RN Frauen	88,5	74,0	58,8	48,9	21,17
PN Männer	93,6	80,9	64,6	50,1	21,17
PN Frauen	89,6	75,5	60,3	50,8	21,25

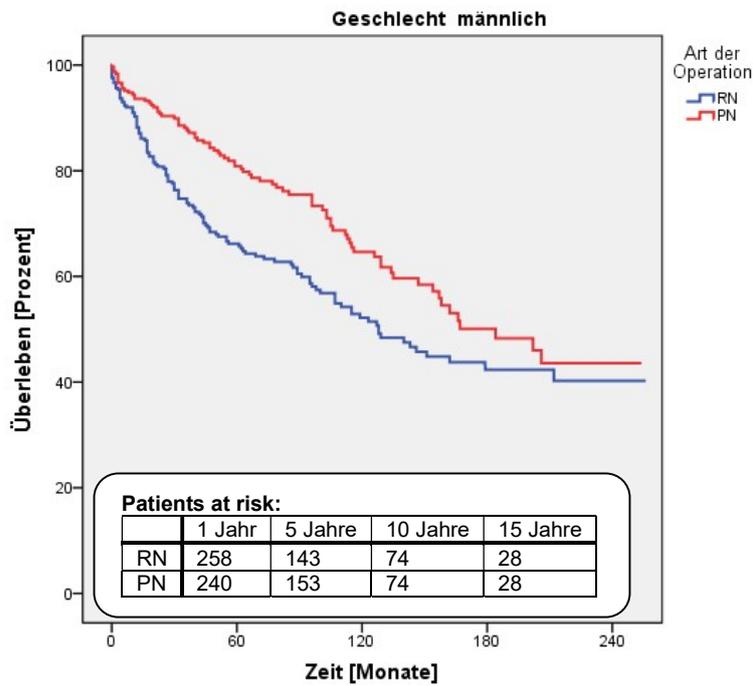


Abbildung 14: Kumulatives OS bei Männern in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,002$), Gruppe der Männer mit PN mit signifikant mehr benignen Tumoren ($p = 0,028$)

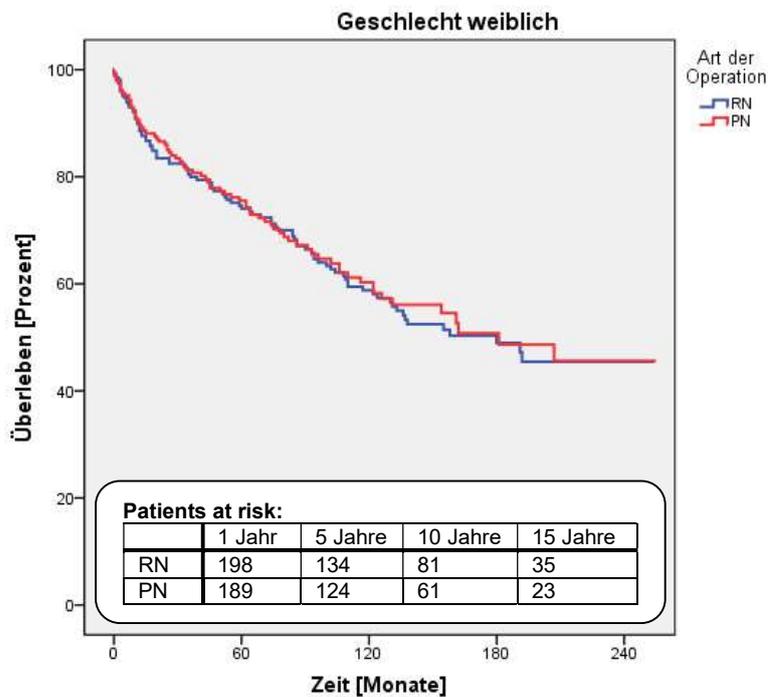


Abbildung 15: Kumulatives OS bei Frauen in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,79$)

5.4.2.2 CSS nach Geschlecht in Abhängigkeit der OP-Art

Wie bereits geschildert, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem CSS bei der RN und der PN sowie zwischen Männern und Frauen gefunden werden. Dieser Sachverhalt bestätigt sich auch, wenn man die OP-Arten nach den Geschlechtern getrennt beobachtet: Zwischen Männern und Frauen gibt es weder bei der RN noch bei der PN signifikante Unterschiede im CSS ($p = 0,82$ bzw. $p = 0,77$). Auch zwischen der RN und der PN gibt es keine signifikanten Unterschiede bei Männern bzw. Frauen ($p = 0,55$ bzw. $p = 0,56$).

Tabelle 21: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Geschlechts im Vergleich

OP-Art und Geschlecht	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN Männer	95,9	86,3	77,8	71,4	21,33
RN Frauen	93,3	86,0	80,2	75,5	21,17
PN Männer	95,2	89,0	80,9	75,3	21,17
PN Frauen	94,6	90,2	81,6	79,9	21,25

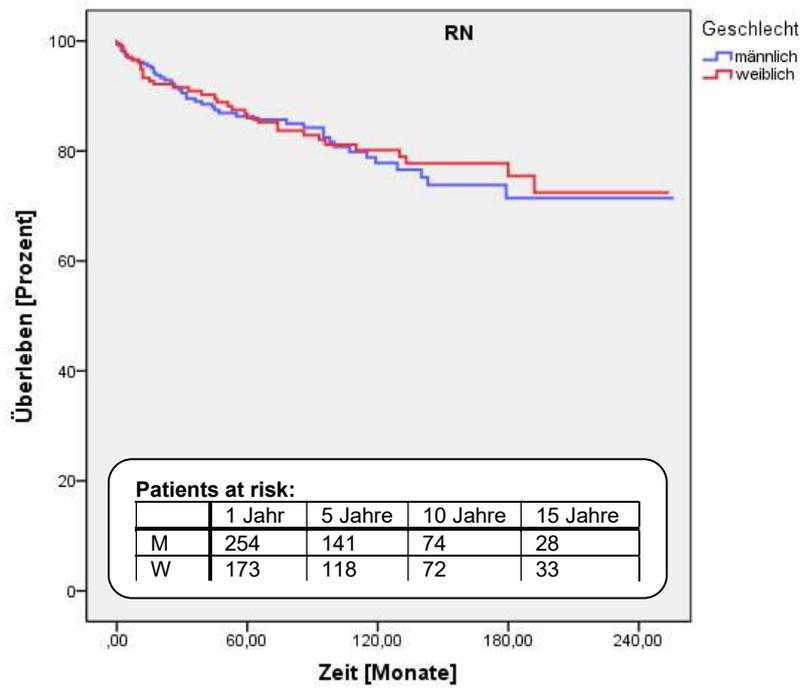


Abbildung 16: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit des Geschlechts ($p = 0,82$)

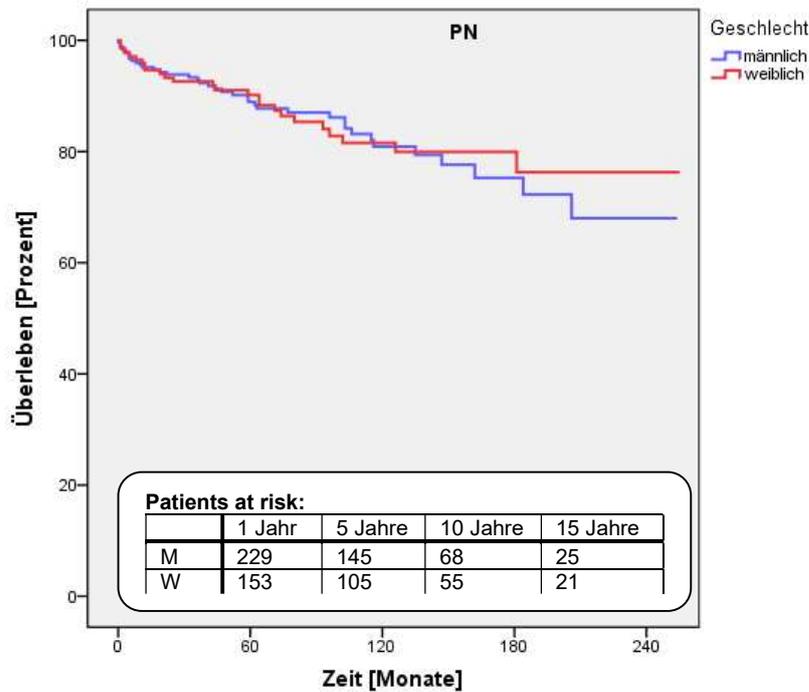


Abbildung 17: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit des Geschlechts ($p = 0,77$)

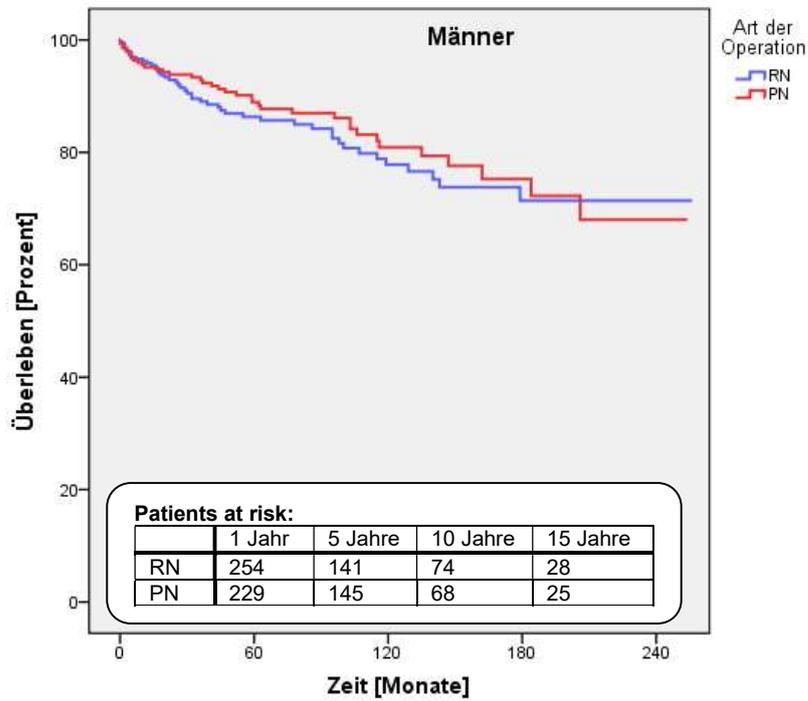


Abbildung 18: Kumulatives CSS bei Männern in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,55$)

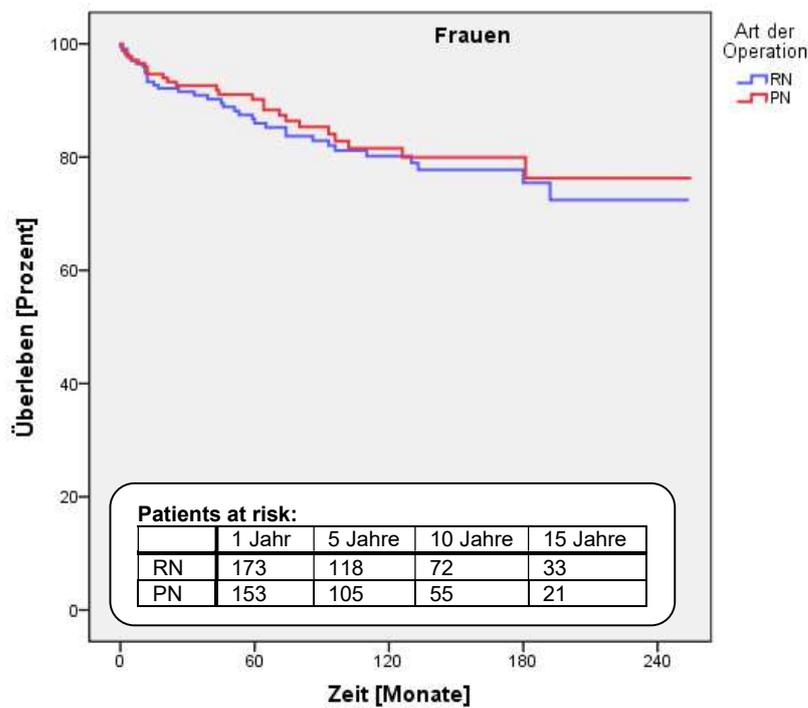


Abbildung 19: Kumulatives CSS bei Frauen in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,56$)

5.4.3 Überlebensrate nach Alter in Abhängigkeit der OP-Art

5.4.3.1 OS nach Alter in Abhängigkeit der OP-Art

Um den Einfluss des Patientenalters und der Operationsart zueinander auf das OS der Patienten zu untersuchen, wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Von den Patienten, die eine RN erhielten starben 15,2 % bei den unter 50-Jährigen, 28,0 % bei den 51 bis 60-Jährigen und 43,8 % bei den über 60-Jährigen. Im Gegensatz dazu verstarben von den Patienten mit einer PN bei der Gruppe der unter 50-Jährigen 11,0 %, bei den 51 bis 60-Jährigen 23,6 % und bei den über 60-Jährigen 31,0 %. Die Überlebensanalyse konnte signifikante Unterschiede zwischen jeweils allen 3 Altersgruppen innerhalb der RN und auch innerhalb der PN finden (bei RN: $p = 0,04$; $p < 0,00002$; $p < 0,000001$; bei PN: $p = 0,018$; $p = 0,001$; $p = 0,000002$). Vergleicht man die jeweiligen Altersgruppen bezüglich der Operationsart unterscheidet sich das Gesamtüberleben nur bei den über 60-Jährigen signifikant ($p = 0,023$), während jeweils bei den anderen beiden Altersgruppen kein signifikanter Unterschied zwischen RN und PN gefunden werden konnte ($p = 0,48$ bei ≤ 50 Jahre; $p = 0,62$ bei 51 bis 60 Jahre).

Tabelle 22: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der Altersgruppen im Vergleich

OP-Art und Altersgruppe	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN ≤ 50 Jahre	90,8	83,1	81,3	78,7	21,33
RN 51-60 J.	91,2	79,3	68,2	56,2	21,17
RN > 60 J.	86,4	61,7	42,1	30,4	20,83
PN ≤ 50 J.	97,7	91,9	87,4	80,3	20,00
PN 51-60 J.	94,1	83,3	71,2	57,9	20,75
PN > 60 J.	88,8	72,2	50,9	36,0	21,25

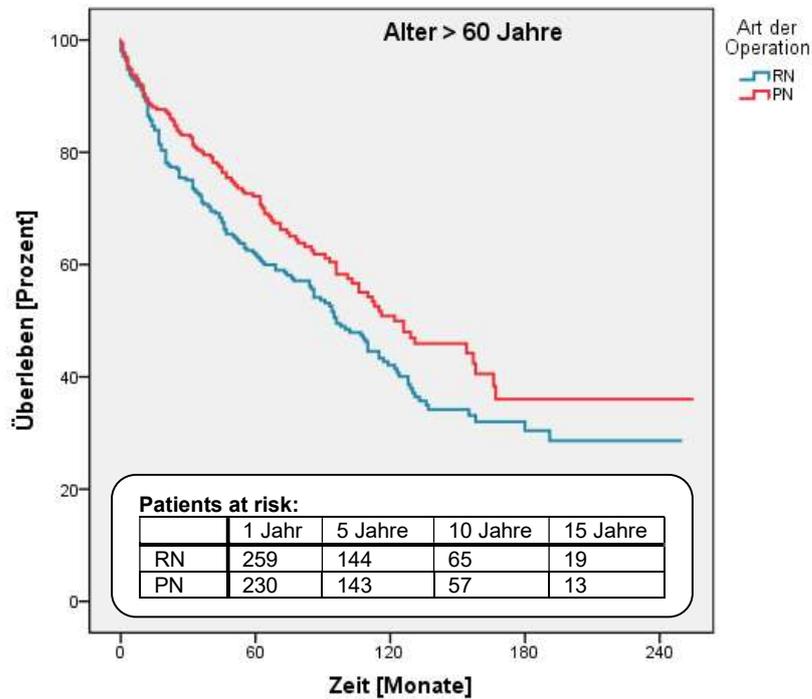


Abbildung 20: Kumulatives OS bei über 60-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart ($p=0,023$)

5.4.3.2 CSS nach Alter in Abhängigkeit der OP-Art

Von den Patienten die eine RN erhielten, starben 7,5 % der unter 50-Jährigen, 12,2 % der 51 bis 60-Jährigen und 16,9 % der über 60-Jährigen tumorbedingt. Das CSS bei Patienten die mit einer PN operiert wurden ist der der RN ähnlich: Unter 50-Jährige verstarben zu 7,9 %, 51 bis 60-Jährige zu 12,2 % und über 60-Jährige verstarben zu 12,5 % am Tumor. Durch die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier konnte gezeigt werden, dass es bei der RN einen signifikanten Unterschied zwischen unter 50-Jährigen bzw. 50 bis 60-Jährigen zu über 60-Jährigen gibt ($p = 0,009$ bzw. $p = 0,034$). Auch konnte ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen unter 50-jährigen und über 60-jährigen Patienten, die eine PN erhalten hatten, aufgezeigt werden ($p = 0,044$). Der Vergleich zwischen RN und PN in den verschiedenen Altersgruppen erbrachte keine signifikante Überlegenheit einer Operationsart im CSS ($p = 0,87$; $p = 0,9$; $p = 0,32$).

Tabelle 23: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der Altersgruppen im Vergleich

OP-Art und Altersgruppe	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN ≤ 50 Jahre	98,6	91,1	88,8	85,7	21,33
RN 51-60 J.	96,1	90,4	85,0	79,1	21,17
RN > 60 J.	93,3	82,9	72,7	65,0	20,83
PN ≤ 50 J.	97,3	95,6	93,2	88,3	20,00
PN 51-60 J.	97,5	90,2	82,5	77,5	20,75
PN > 60 J.	92,9	87,2	76,5	74,7	21,25

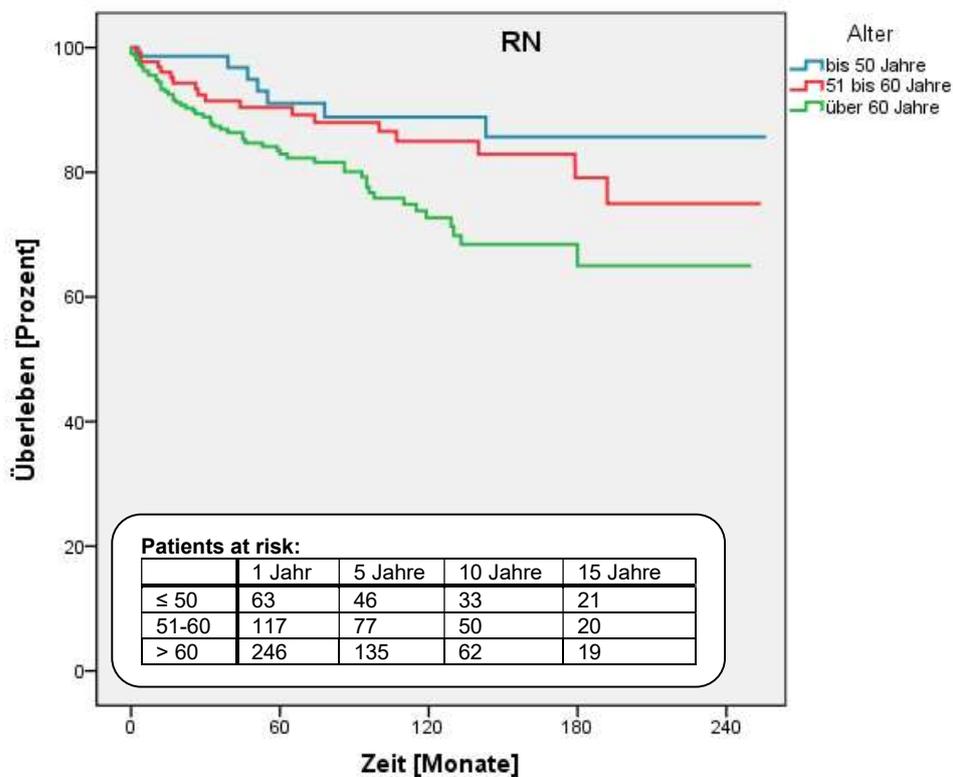


Abbildung 21: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit der Altersgruppe ($p = 0,3$; $p = 0,009$; $p = 0,034$)

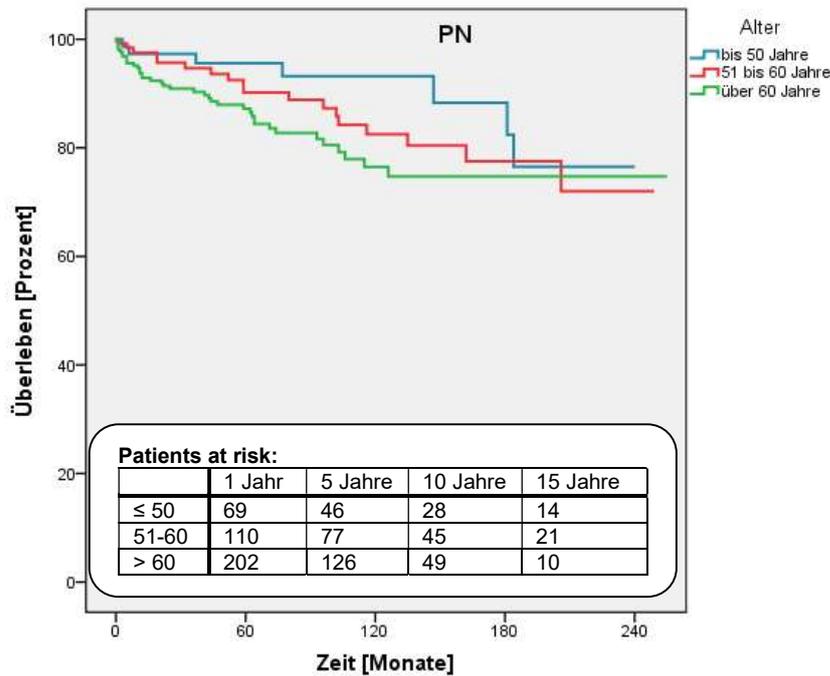


Abbildung 22: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit der Altersgruppen ($p = 0,3$; $p = 0,044$; $p = 0,23$)

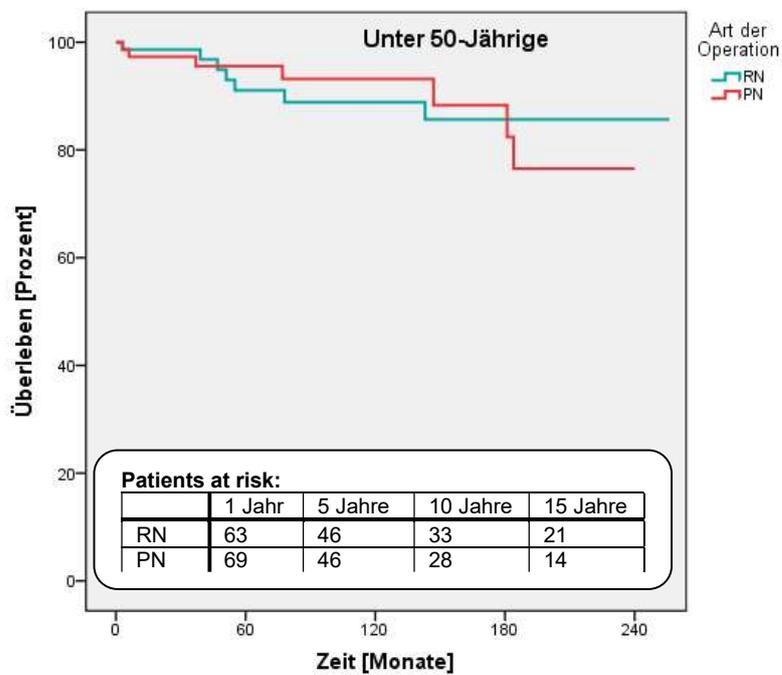


Abbildung 23: Kumulatives CSS bei unter 50-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart ($p = 0,87$)

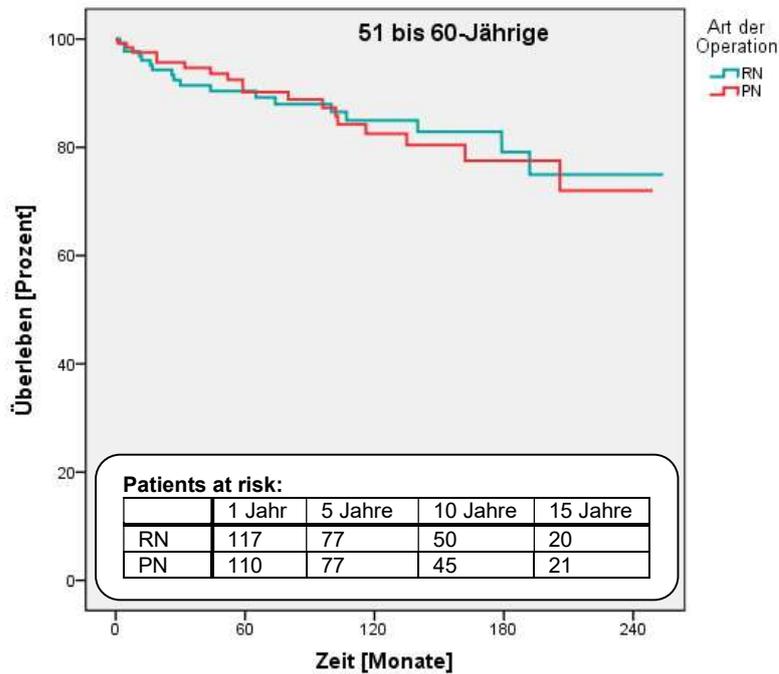


Abbildung 24: Kumulatives CSS bei 51 bis 60-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart ($p = 0,9$)

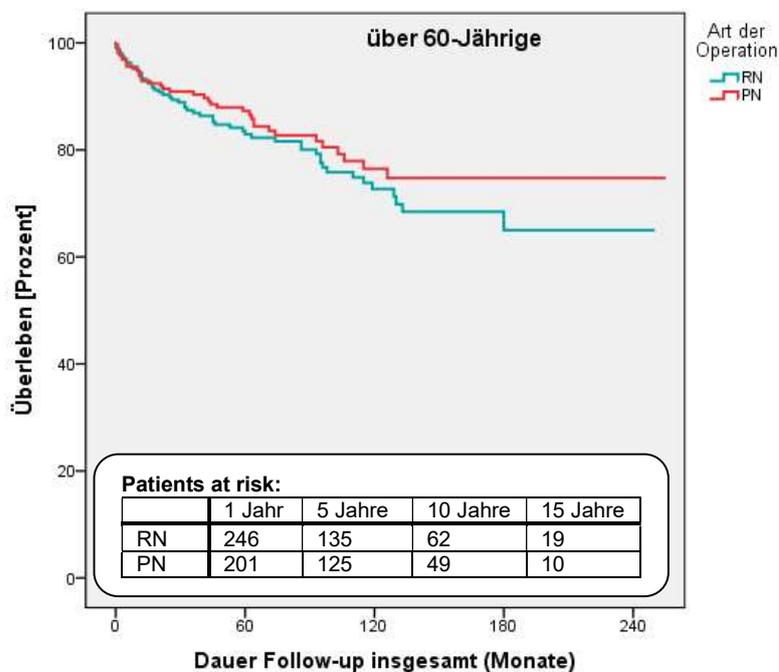


Abbildung 25: Kumulatives CSS bei über 60-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart ($p = 0,32$)

5.4.4 Überlebensrate nach Tumorgröße in Abhängigkeit der OP-Art

5.4.4.1 OS nach Tumorgröße in Abhängigkeit der OP-Art

Es wurde eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die verschiedenen Gruppen der Tumorgröße in Abhängigkeit von der Operationsart durchgeführt. 28,2 % der Patienten mit einem Tumor ≤ 4 cm und einer RN als Operationsart verstarben, während 35,9 % der Patienten mit einem Tumor zwischen 4,1 cm und 7 cm und 55,6 % mit einem Tumor > 7 cm (jeweils mit RN behandelt) zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung nicht mehr am Leben waren. In der Gruppe der Patienten, die mit einer PN operiert wurden, verstarben 22,7 % der Patienten in der Gruppe mit Tumoren ≤ 4 cm, 24,6 % der Patienten in der Gruppe mit Tumoren zwischen 4,1- und 7 cm und 37,0 % der Patienten in der Gruppe mit Tumoren > 7 cm. Es konnten daraus signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen der Tumorgröße innerhalb der RN gefunden werden ($p = 0,029$ bzw. $p < 0,000001$ bzw. $p = 0,001$). Ein signifikanter Unterschied im OS ergab sich bei der PN nur zwischen der Gruppe der Patienten mit einer Tumorgröße ≤ 4 cm und der Patientengruppe mit einer Tumorgröße > 7 cm ($p < 0,0005$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen der RN und der PN in der Patientengruppe mit Tumoren > 7 cm ($p = 0,019$). In den anderen beiden Gruppen war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,25$ bei ≤ 4 cm, $p = 0,197$ bei 4,1-7 cm).

Tabelle 24: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der Tumorgöße im Vergleich

OP-Art und Tumorgöße	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN ≤ 4 cm	92,5	78,8	64,1	53,0	21,00
RN 4,1-7 cm	86,6	65,5	50,2	45,9	21,33
RN > 7 cm	77,3	46,4	34,5	24,7	21,17
PN ≤ 4 cm	95,6	85,4	68,4	52,3	21,25
PN 4,1-7 cm	92,2	74,3	59,3	47,3	20,00
PN > 7 cm	80,1	63,5	50,3	50,3	20,67

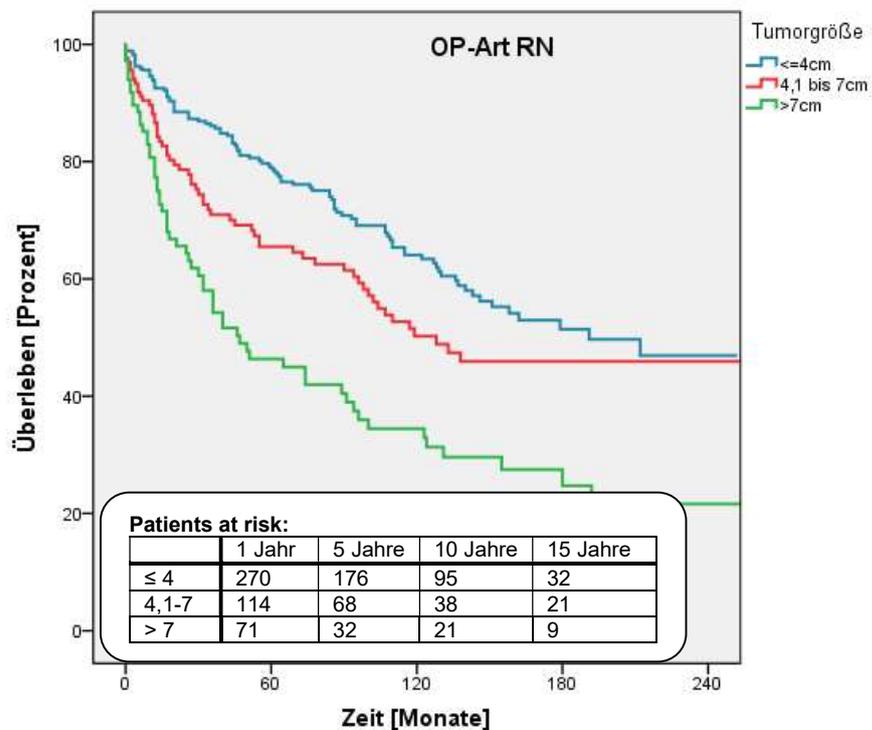


Abbildung 26: Kumulatives OS bei der RN in Abhängigkeit der Tumorgöße ($p = 0,029$; $p = 0,001$; $p < 0,000001$)

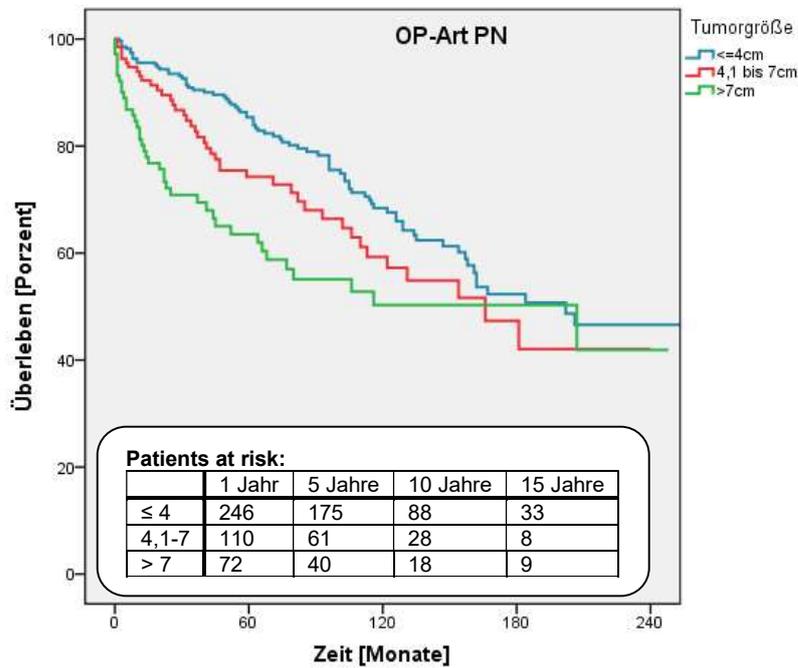


Abbildung 27: Kumulatives OS bei der PN in Abhängigkeit der Tumorgröße ($p = 0,07$; $p = 0,094$; $p < 0,0005$)

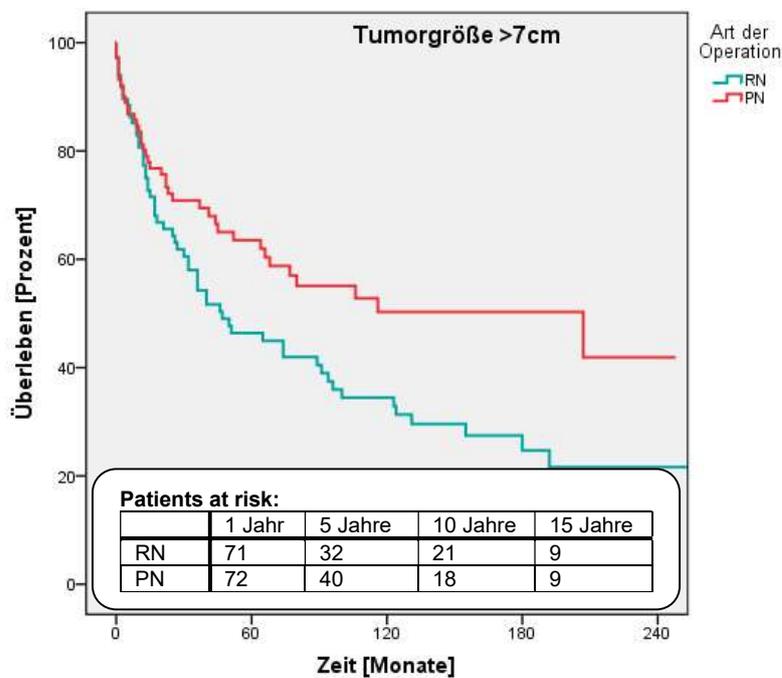


Abbildung 28: Kumulatives OS bei einer Tumorgröße > 7 cm in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,019$)

5.4.4.2 CSS nach Tumorgröße in Abhängigkeit der OP-Art

Von den Patienten, die eine RN erhalten hatten, starben 10,6 % in der Gruppe der Tumorgrößen unter 4 cm, 14,9 % mit einer Tumorgröße zwischen 4,1 und 7 cm und 24,7 % mit einer Tumorgröße größer 7 cm. Bei Patienten, die mit einer PN operiert wurden verstarben jeweils 8,1 %, 11,2 % und 24,7 % an dem Tumor oder seinen unmittelbaren Folgen. Signifikante Unterschiede im CSS ergaben sich bei der Kaplan-Meier-Analyse bei der RN jeweils zwischen der Gruppe ≤ 4 cm bzw. der Gruppe 4,1 – 7 cm zu der Gruppe > 7 cm ($p = 0,000008$ bzw. $p = 0,021$). Bei Betrachtung der Patienten, die eine PN erhielten unterschieden sich alle Gruppen von Tumorgrößen untereinander signifikant ($p = 0,041$; $p = 0,000004$; $p = 0,02$). Bei dem Vergleich der Operationsarten in den jeweiligen Gruppen von Tumorgrößen ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil einer Operationsmethode ($p = 0,4$ bei ≤ 4 cm; $p = 0,64$ bei 4,1-7 cm; $p = 0,8$ bei > 7 cm).

Tabelle 25: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der Tumorgröße im Vergleich

OP-Art und Tumorgröße	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN ≤ 4 cm	96,1	91,3	85,5	78,4	21,00
RN 4,1-7 cm	93,5	84,6	74,4	72,1	21,33
RN > 7 cm	92,1	68,7	61,5	55,4	21,17
PN ≤ 4 cm	98,7	95,5	87,3	81,0	21,25
PN 4,1-7 cm	94,7	86,3	79,7	79,7	20,00
PN > 7 cm	83,2	74,0	63,5	63,5	20,67

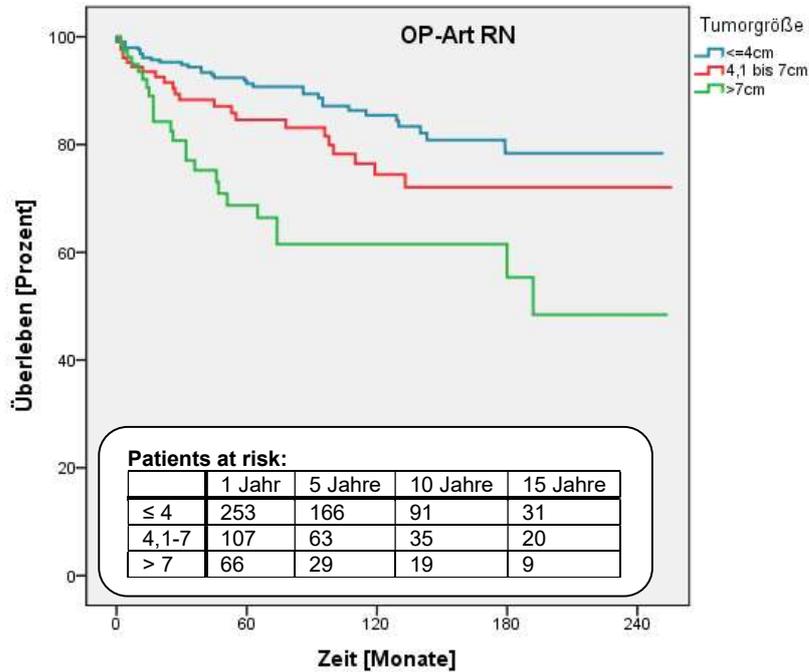


Abbildung 29: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit der Tumorgröße ($p = 0,078$; $p = 0,000008$; $p = 0,021$)

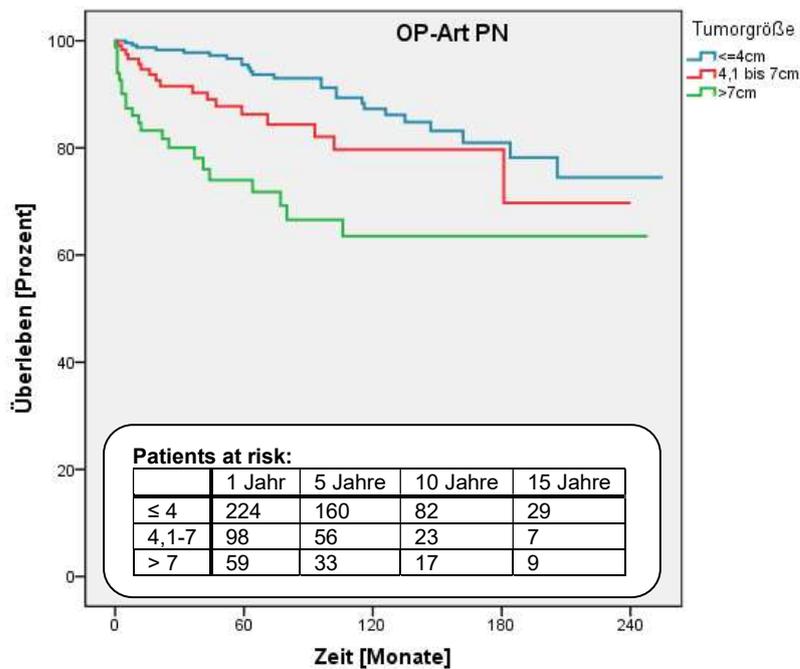


Abbildung 30: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit der Tumorgröße ($p = 0,041$; $p = 0,000004$; $p = 0,02$)

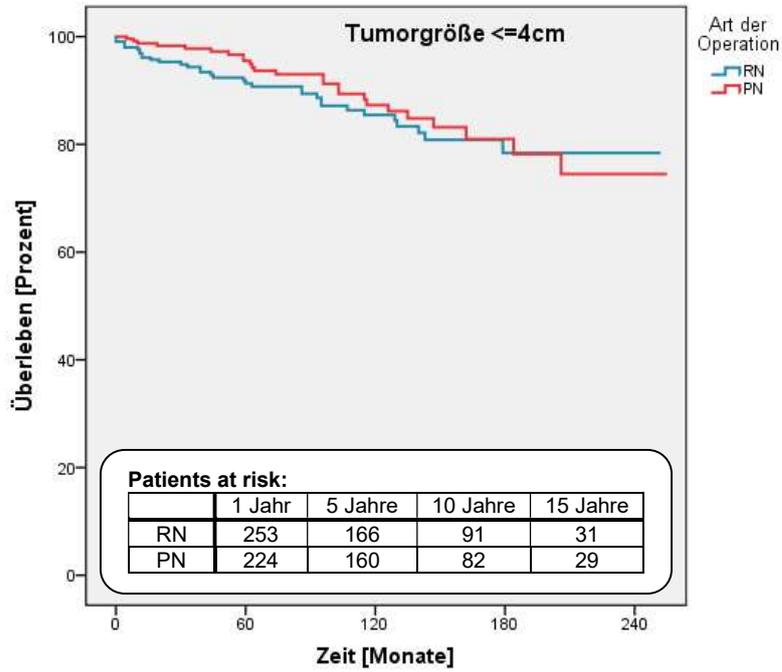


Abbildung 31: Kumulatives CSS bei Tumoren ≤ 4 cm in Abhängigkeit der Operationsart (p = 0,4)

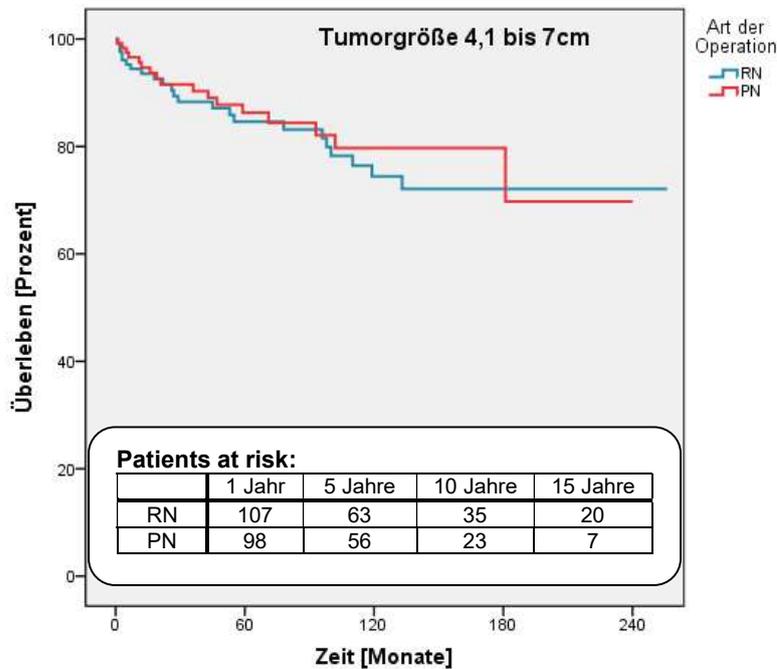


Abbildung 32: Kumulatives CSS bei Tumoren von 4,1 bis 7 cm in Abhängigkeit der Operationsart (p = 0,64)

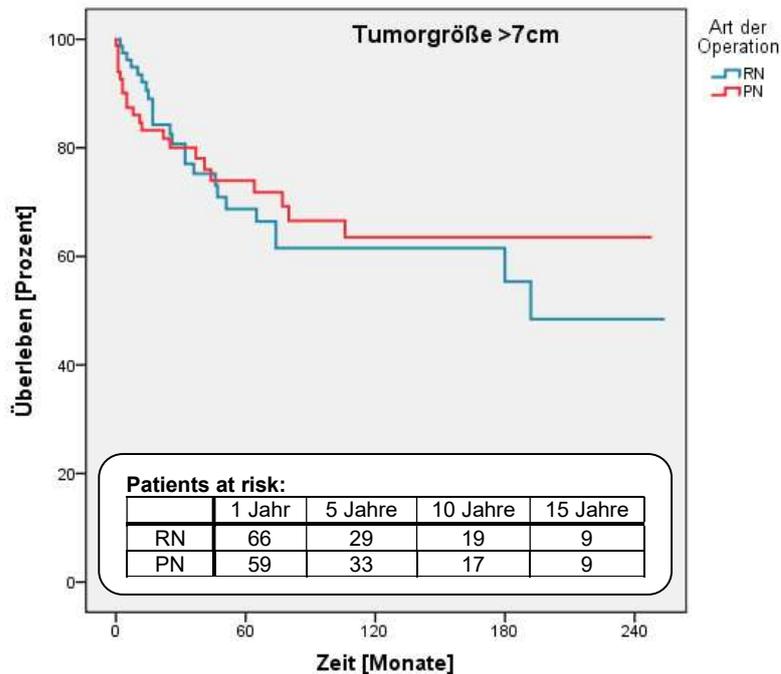


Abbildung 33: Kumulatives CSS bei Tumoren > 7 cm in Abhängigkeit der Operationsart ($p = 0,8$)

5.4.5 Überlebensrate nach Hypertonie-Status in Abhängigkeit der OP-Art

5.4.5.1 OS nach Hypertonie-Status in Abhängigkeit der OP-Art

Der Einfluss des Hypertonie-Status bei der RN und der PN auf das Gesamtüberleben wurde ebenfalls mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert. 26,4 % der RN-Patienten ohne Hypertonie und 42,4 % der RN-Patienten mit Hypertonie verstarben zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung. Bei der PN starben von den Patienten ohne Hypertonie 24,9 % und von den Hypertonikern 26,2 %. Es konnte ein höchst signifikanter Unterschied zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern bei der RN ($p < 0,00002$) und ein nur schwach signifikanter Unterschied im Hypertonie-Status bei der PN gefunden werden ($p = 0,042$). Außerdem ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsarten bei Hypertonikern: Mit einer PN operierte Hypertoniker, hatten ein signifikant verbessertes OS gegenüber Hypertonikern, die eine RN erhielten ($p = 0,005$). Dieser signifikante Unterschied konnte bei Patienten ohne Hypertonie nicht aufgezeigt werden ($p = 0,77$).

Tabelle 26: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status im Vergleich

OP-Art und Hypertonie	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN H. nein	87,9	76,3	66,4	59,3	21,33
RN H. ja	88,8	64,1	45,7	33,1	21,17
PN H. nein	91,7	80,9	68,8	57,2	21,08
PN H. ja	92,0	76,1	56,6	43,5	21,25

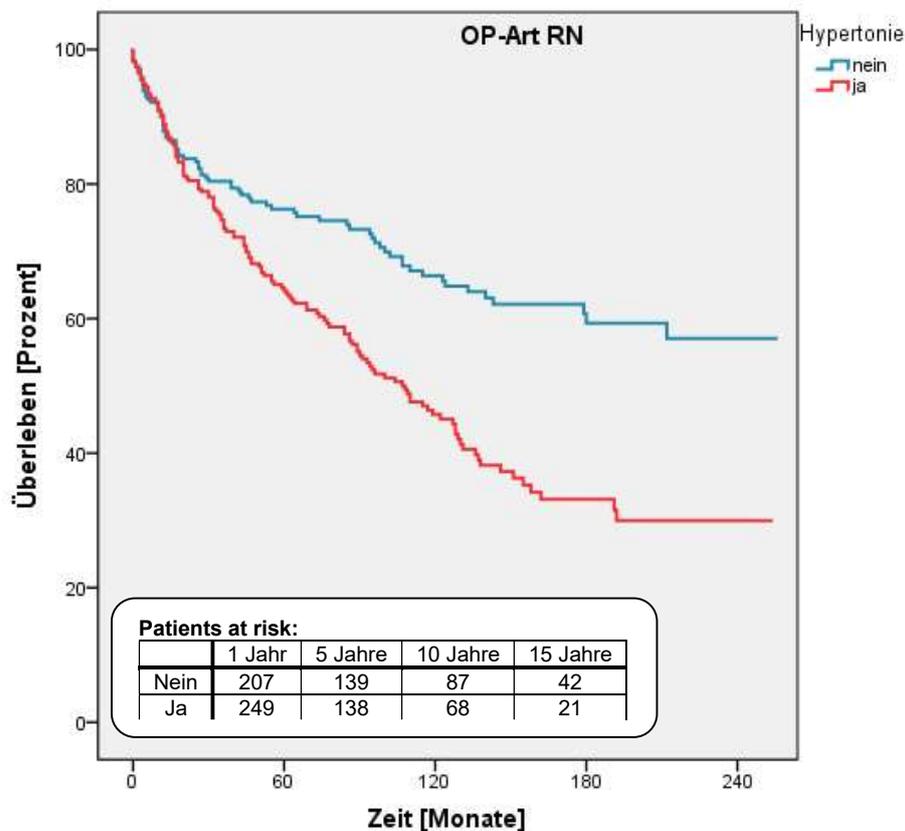


Abbildung 34: Kumulatives OS bei der RN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status ($p < 0,00002$)

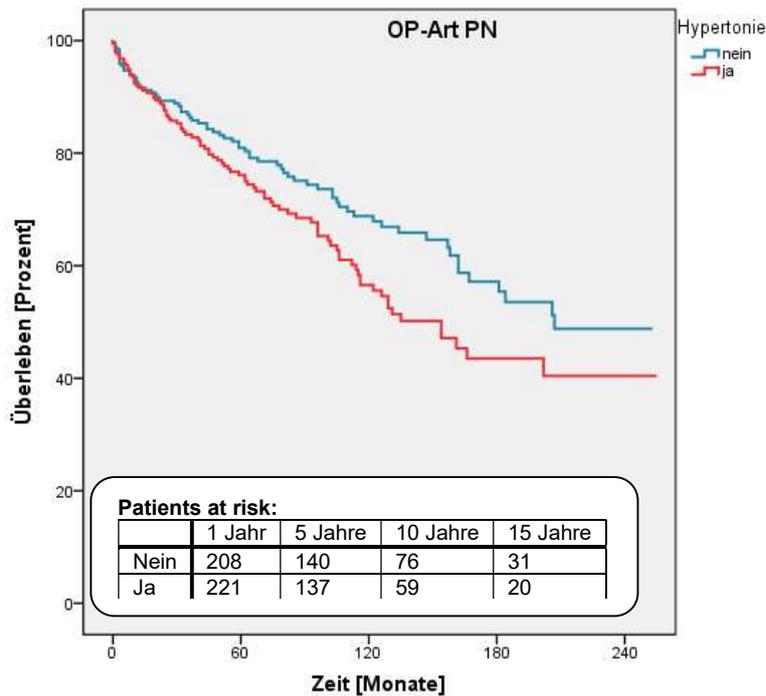


Abbildung 35: Kumulatives OS bei der PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status
 (p = 0,042)

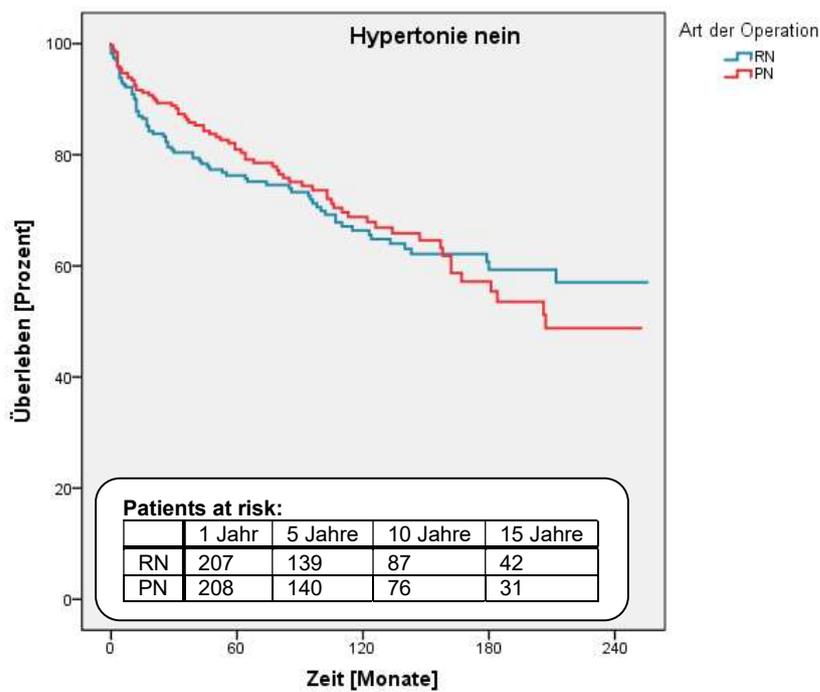


Abbildung 36: Kumulatives OS bei Nicht-Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art
 (p = 0,77)

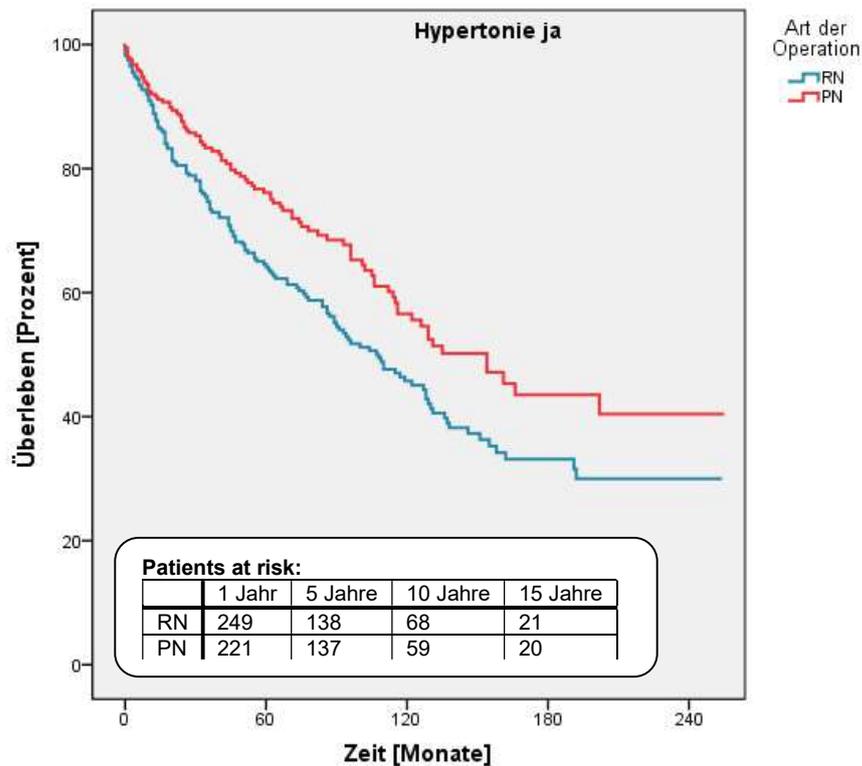


Abbildung 37: Kumulatives OS bei Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,005$)

5.4.5.2 CSS nach Hypertonie-Status in Abhängigkeit der OP-Art

Die tumorspezifische Todesrate lag nach der Kaplan-Meier-Analyse für RN-Patienten ohne Hypertonie bei 14,0 %, für RN-Patienten mit Hypertonie bei 14,2 %, für PN-Patienten ohne Hypertonie bei 14,2 % und für PN-Patienten mit Hypertonie bei 9,6 %. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der CSS, weder zwischen den OP-Arten in Abhängigkeit des Hypertonie-Status ($p = 0,58$; $p = 0,51$), noch zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,22$; $p = 0,91$).

Tabelle 27: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status im Vergleich

OP-Art und Hypertonie	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Max. Nachbeobachtung (Jahre)
RN H. nein	93,9	86,9	81,1	73,8	21,33
RN H. ja	95,5	85,4	76,8	74,1	21,17
PN H. nein	94,7	88,9	81,0	75,7	21,08
PN H. ja	95,2	90,0	81,5	79,5	21,25

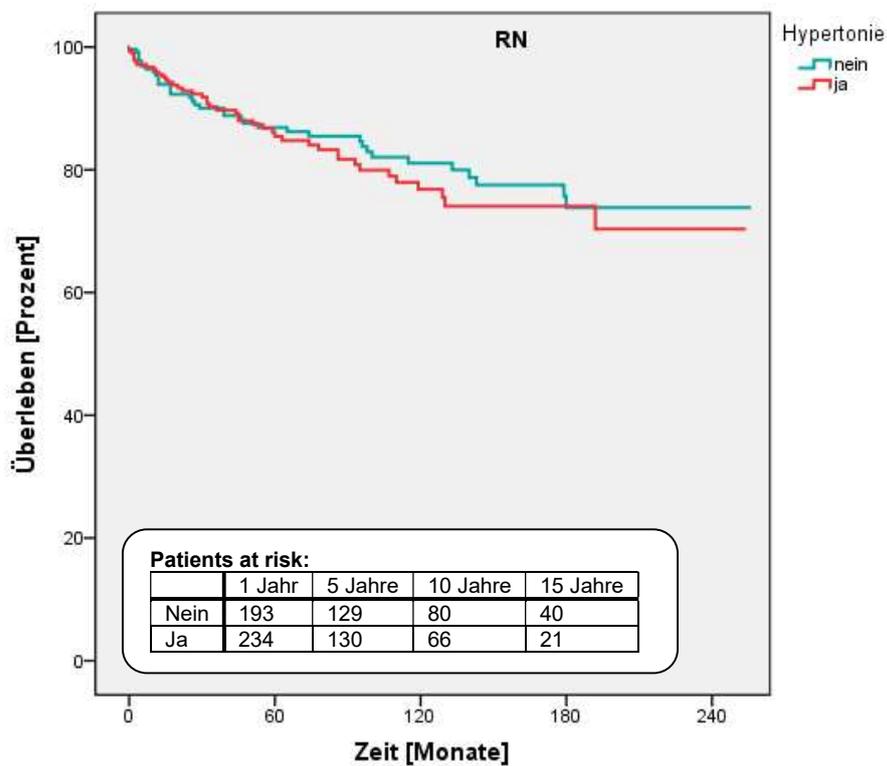


Abbildung 38: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status (p = 0,58)

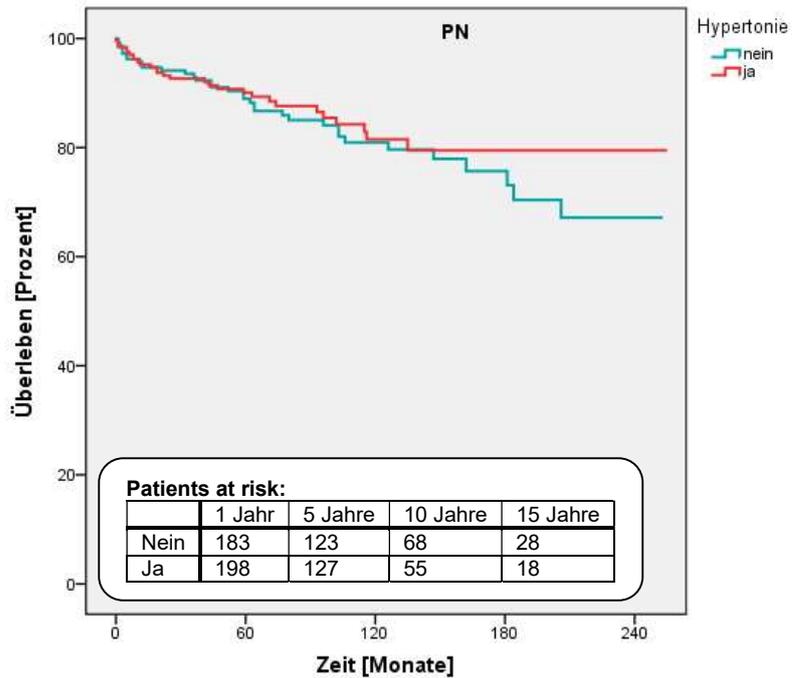


Abbildung 39: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status (p = 0,51)

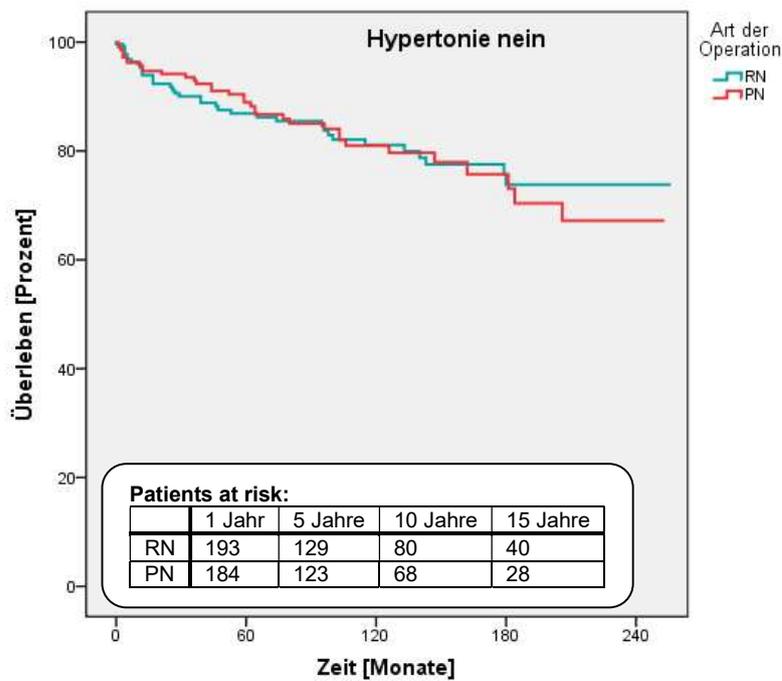


Abbildung 40: Kumulatives CSS bei Nicht-Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,91)

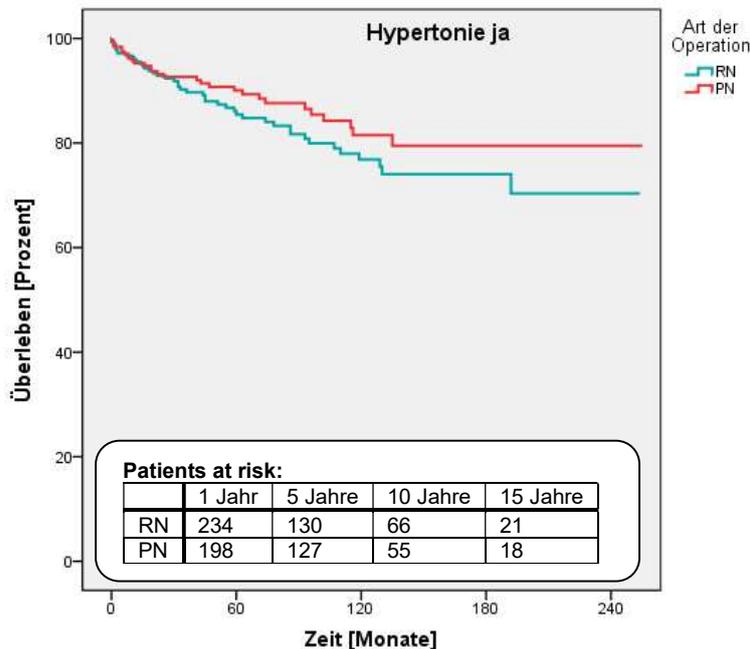


Abbildung 41: Kumulatives CSS bei Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art ($p = 0,22$)

5.5 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim gesamten Studienkollektiv nach PSM zur Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben

5.5.1 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim OS

Alle zuvor ermittelten, auf die Gesamtüberlebensrate signifikant Einfluss nehmenden Parameter (Art der Operation, Geschlecht der Patienten, Alter, Tumorgröße und Hypertonie-Status) wurden in einer multivariaten Datenanalyse nach der Cox-Regression analysiert, um eine Gewichtung der einzelnen Einflüsse möglich zu machen. In Tabelle 29 sind die sieben Variablen, die bei multivariater Betrachtung immer noch einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate haben, mit Angabe von Regressionskoeffizient, Standardabweichung, Wald-Statistik, p-Wert, Hazard-Rate und 95% Konfidenzintervall der Hazard-Rate angegeben. Dabei sind (wie auch in den nachfolgenden Tabellen) RN, vorhandener Hypertonie-Status, Alter > 60 Jahre und Tumoren > 7 cm jeweils Vergleichsvariablen, mit denen die jeweils anderen Parameter verglichen werden.

Tabelle 28: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für das OS

	Regressions- koeffizient	Standard- abweichung	Wald- Statistik	p- Wert	Hazard- Rate	95,0 % Konfidenzintervall der Hazard-Rate	
						Untere	Obere
Art der Operation	-0,251	0,104	5,88	0,015	0,78	0,64	0,95
Hypertonie- Status	0,266	0,109	5,88	0,015	1,3	1,05	1,62
Alter			54,41	0,000			
≤ 50 Jahre	-1,303	0,207	39,72	0,000	0,27	0,18	0,41
51-60 Jahre	-0,626	0,127	24,46	0,000	0,54	0,42	0,69
Tumorgröße			53,23	0,000			
≤ 4 cm	-0,915	0,126	52,78	0,000	0,4	0,31	0,51
4,1 – 7 cm	-0,507	0,141	12,98	0,000	0,6	0,46	0,79
Geschlecht	-0,222	0,104	4,57	0,033	0,8	0,65	0,98

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass Patienten, die eine PN als Behandlung erhalten haben ein auf 0,78 reduziertes Risiko haben zu versterben als Patienten, die eine RN erhalten haben. Unabhängig von der Operationsart haben Patienten mit Hypertonie ein auf 1,3 erhöhtes Risiko zu versterben als Nicht-Hypertoniker in unserem Studienkollektiv.

Außerdem wurden die Untergruppen der Parameter Geschlecht, Alter, Tumorgröße und Hypertonie-Status, die in Abhängigkeit der Operationsart nach den Kaplan-Meier-Schätzern eine statistische Signifikanz erreicht haben (OS bei Männern: PN vs. RN, OS bei > 60-Jährigen: PN vs. RN, OS bei Tumoren > 7 cm: PN vs. RN und OS bei Hypertonikern: PN vs. RN) mit einer multivariaten Datenanalyse nach der Cox-Regression analysiert, um deren signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zu quantifizieren. In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse dieser Analyse dargestellt.

Tabelle 29: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für Männer in Abhängigkeit der OP-Art

Geschlecht = männlich	Regr.- koeffizient	St. Dev.	Wald- Statistik	p- Wert	Hazard- Rate	95,0 % Konfidenzinterv. d. Hazard-Rate	
						Untere	Obere
Art der Operation	-0,43	0,14	9,27	0,002	0,65	0,5	0,86

Aus Tabelle 30 ergibt sich, dass eine PN bei Männern zu einem auf 0,65 reduziertem Risiko gegenüber einer RN führt.

Tabelle 30: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für über 60-Jährige in Abhängigkeit der OP-Art

Alter > 60 Jahre	Regr.- koeffizient	St. Dev.	Wald- Statistik	p- Wert	Hazard- Rate	95,0 % Konfidenzinterv. d. Hazard-Rate	
						Untere	Obere
Art der Operation	-0,28	0,12	5,09	0,024	0,76	0,59	0,96

Daraus ergibt sich für über 60-Jährige ein auf 0,76 reduziertes Todesrisiko, wenn sie statt einer RN eine PN erhalten haben.

Tabelle 31: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für Tumorgrößen größer 7 cm in Abhängigkeit der OP-Art

Tumorgröße > 7 cm	Regr.- koeffizient	St. Dev.	Wald- Statistik	p- Wert	Hazard- Rate	95,0 % Konfidenzinterv. d. Hazard-Rate	
						Untere	Obere
Art der Operation	-0,47	0,2	5,36	0,021	0,62	0,42	0,93

Aus Tabelle 32 lässt sich schlussfolgern, dass eine PN für Patienten mit einer Tumorgöße größer 7 cm gegenüber einer RN gleichbedeutend ist mit einer Risikoreduktion auf 0,62.

Tabelle 32: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für Hypertoniker in Abhängigkeit der OP-Art

Hypertoniker	Regr.- koeffizient	St. Dev.	Wald- Statistik	p- Wert	Hazard- Rate	95,0 % Konfidenzinterv. d. Hazard-Rate	
						Untere	Obere
Art der Operation	-0,37	0,13	7,66	0,006	0,69	0,53	0,9

Somit ist das Risiko für Hypertoniker zu sterben auf 0,69 reduziert, wenn sie eine PN als Therapie erhalten anstatt einer RN.

5.5.2 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim CSS

Neben dem Einfluss der verschiedenen Variablen auf das Gesamtüberleben wurde auch jener auf das tumorspezifische Überleben mittels einer multivariaten Datenanalyse nach der Cox-Regression ermittelt. Daraus ergibt sich, dass die Variablen „Alter der Patienten“ und „Tumorgöße“ nach der multivariaten Betrachtung immer noch einen signifikanten Einfluss auf das CSS.

Tabelle 33: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für das CSS

	Regressions- koeffizient	Standard- abweichung	Wald- Statistik	p- Wert	Hazard- Rate	95,0 % Konfidenzintervall der Hazard-Rate	
						Untere	Obere
Alter			18,67	0,000			
≤ 50 Jahre	-1,15	0,29	15,89	0,000	0,32	0,18	0,56
51-60 Jahre	-0,48	0,19	6,22	0,013	0,62	0,43	0,9
Tumorgröße			46,48	0,000			
≤ 4 cm	-1,29	0,19	46,48	0,000	0,27	0,19	0,4
4,1 – 7 cm	-0,69	0,21	11,27	0,001	0,5	0,34	0,75

Unter 50-Jährige und Patienten zwischen 51 und 60 Jahren haben ein auf 0,32 beziehungsweise auf 0,62 am Tumor oder an seinen unmittelbaren Folgen zu sterben als über 60-Jährige. Dementsprechend haben Patienten mit Tumoren kleiner gleich 4 cm und zwischen 4,1 und 7 cm um ein auf 0,27 bzw. 0,5 reduziertes Risiko eines tumorassoziierten Todes als Patienten mit Tumoren von über 7 cm Größe.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im CSS zwischen Patienten in Bezug auf die Operationsart und Geschlecht gefunden werden.

6 Diskussion

6.1 Vergleich der radikalen bzw. partiellen Nephrektomie in Bezug auf das Überleben

6.1.1 Vergleich der RN mit der PN in Bezug auf das OS

Das OS im eigenen Studienkollektiv wurde in den folgenden Tabellen mit Ergebnissen anderer Zentren verglichen. Zuerst wird das OS der Patienten, die mit einer RN behandelt wurden dargestellt.

Tabelle 34: Vergleich der kumulativen Gesamtüberlebensraten bei der RN in verschiedenen Studien

	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	n	Zeitraum
Eigene Daten	88,4	69,7	55,2	45,3	632	1990-2010
Weight; 2010	-	82,6	-	-	298	1999-2006
Huang; 2009	-	68,0	-	-	2435	1995-2002
Roos; 2011	-	86,0	76,0	62,0	100	1988-2007
Weight; 2010	-	78,0	-	-	480	1999-2006
Van Poppel; 2011	-	-	79,4	-	273	1992-2003
Zini, 2009	-	85,5	68,8	-	3166	1988-2004

Im internationalen Vergleich ist die OS bei der RN im eigenen Patientengut weniger gut. Jedoch konnte eine von der Universität in New York veröffentlichte Studie nach 5 Jahren vergleichbare Überlebensraten publizieren (Huang, Elkin et al. 2009). Hier wurden jedoch nur Daten von Patienten über 65 Jahren zum Zeitpunkt der Operation analysiert.

Als Ursache der Diskrepanz des OS unserer eigenen Daten im Vergleich zu dem einiger anderer Studien, kann die kleinere DurchschnittstumorgroÙe in den Studien von Zini et al. bzw. van Poppel et al. (5 cm vs. 2,8 cm bzw. 3 cm), die höhere Anzahl an NZK im pT1-Stadium in der Studie von Zini et al. (67,7 % in den eigenen Daten vs. 100 %) und die höhere Anzahl an benignen Tumoren (8 % in den eigenen Daten vs. 10,6 % bzw. 10,0 %) in beiden Studien von Weight et al. diskutiert werden.

AuÙerdem wurden in allen Studien auÙer der von Huang et al., Patienten mit Metastasen, Lymphknotenbefall, Veneninfiltration und mit befallener kontralateraler Niere nicht in die Analyse mit aufgenommen. Aufgrund dieser Stichprobenverzerrung der anderen Studien ergibt sich – im Gegensatz zu den eigenen Daten – eine deutlich bessere OS, da Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren nicht in die Berechnung mit eingehen. In unserer Studie waren neben den fortgeschrittenen und metastasierten Patienten auch benigne Tumoren enthalten, was ebenfalls als Stichprobenverzerrung gewertet werden kann, aber die klinische Situation eher widerspiegelt, da in den weitaus meisten Fällen vor der OP nicht histologisch gesichert ist, ob der Nierentumor maligne oder benigne ist.

Auch bei der PN zeigen die eigenen Daten ein etwas schlechteres OS als die anderen Studien (siehe Tabelle 36). Wie oben erwähnt können folgende Gründe diskutiert werden: Unser Studienkollektiv weist grÙere und fortgeschrittenere Tumoren und auch weniger benigne Tumoren auf als in fünf von sechs der verglichenen Studien. AuÙerdem wurden auch Patienten mit Metastasen, Lymphknotenbefall, Veneninfiltration und Befall der kontralateralen Niere in die vorliegende Studie aufgenommen. In unserer Studie waren bei der RN und bei der PN die Metastasen präoperativ nicht bekannt.

Zusätzlich wurden in der Studie von Roos und der zweiten Studie von Weight et al. nur elektive Nierenteilresektionen betrachtet, und somit die technisch meist kompliziertere und komplikationsreichere imperative Nierenteilresektion nicht einbezogen.

Die Patientenselektion in unserer Studie ist anderen Studien überlegen, da bei vielen Nierenteilresektionen in unserem Zentrum erst intraoperativ entschieden wurde, ob eine Nierenteilresektion technisch durchführbar ist, sodass mehr Patienten einer PN zugeführt werden konnten.

Zudem konnten wir die Güte unserer retrospektiven Studie durch das Propensity Score Matching verbessern: Beide Operationsarten konnten besser miteinander verglichen

werden und es konnte eine größere Kohorte an Patienten untersucht werden.

Unsere Studie konnte zeigen, dass Patienten, die eine PN erhielten ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben hatten als solche, die eine RN erhielten. Als Hauptgrund für diesen Unterschied kann angenommen werden, dass eine PN, die gesundes Gewebe schont, ein geringeres Risiko für ein Neuauftreten oder für eine Verschlechterung einer vorbestehenden chronischen Nierenerkrankung mit den nachfolgenden kardiovaskulären Folgeerscheinungen birgt als die RN. Dieser Überlebensunterschied konnte in dieser Studie – mit weitaus fortgeschrittenen und auch metastasierten Tumoren – gezeigt werden. Auch in der aktuellen Literatur werden diese Ergebnisse bestätigt (Huang, Elkin et al. 2009, Zini, Perrotte et al. 2009, Weight, Larson et al. 2010, Weight, Larson et al. 2010, Roos, Brenner et al. 2011, Van Poppel, Da Pozzo et al. 2011).

Tabelle 35: Vergleich der kumulativen Gesamtüberlebensraten bei der PN in verschiedenen Studien

	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	n	Zeitraum
Eigene Daten	91,8	78,5	62,7	50,4	632	1990-2010
Weight; 2010	-	94,5	-	-	212	1999-2006
Huang; 2009	-	74,0	-	-	556	1995-2002
Roos; 2011	-	83,0	67,0	44,0	73	1988-2007
Weight; 2010	-	85,0	-	-	524	1999-2006
Van Poppel; 2011	-	-	75,2	-	268	1992-2003
Zini, 2009	-	88,9	70,9	-	1283	1988-2004

Zusammenfassend kann behauptet werden, dass unsere Daten etwas ungünstigere Gesamtüberlebensraten als aktuelle Studien aufzeigen. Diese enthielten – verglichen mit der vorliegenden Studie - deutlich weniger fortgeschrittene und zum Teil auch kleinere Durchschnittstumorgößen. Durch die geringere Selektion des Patientenkollektivs in dieser Studie lässt sich jedoch eine, dem klinischen Alltag außerhalb klinischer Studien ähnlichere

Situation abbilden. Zudem wurde vor der Operation keine Biopsie etabliert, sodass die Dignität des zu operierenden Tumors nicht gesichert werden konnte.

Trotz robusterer Selektion des Patientenkollektivs und fehlender präoperativer Sicherheit über die Dignität des Tumors konnte die vorliegende Studie nach PSM einen klaren Überlebensvorteil zugunsten der PN zeigen. In Bezug auf die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen RN und PN zugunsten der PN sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie vergleichbar mit denen in anderen Studien.

Vergleichbare Studien in denen auch Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien und größeren durchschnittlichen Tumorgrößen untersucht werden fehlen und wären zum Vergleich wünschenswert.

6.1.2 Vergleich der RN mit der PN in Bezug auf das CSS

Das CSS der vorliegenden Studie ist mit dem von anderen aktuellen Studien vergleichbar. Jedoch zeigen einige Studien günstigere Raten auf. Folgende Gründe können dafür ursächlich sein: In der Studie von Patard et al. wurden nur Tumoren im Stadium cT1N0M0 analysiert und Tumoren mit einem Grading von I und II waren häufiger anzufinden (81,9 % vs. 79,5 %). In der Studie von Roos et al. wurden Patienten mit Metastasen und Lymphknotenbefall ausgeschlossen, es wurden weniger Patienten im Stadium pT3 operiert (6,0 % vs. 26,2 %) und Tumoren mit einem Grading von I und II waren häufiger anzufinden (84,0 % vs. 79,5 %). Die Durchschnittstumorgröße in der Studie von Zini et al. lag bei 3,7 cm (vs. 5 cm) und der Altersdurchschnitt bei 60,5 Jahren (vs. 62 Jahre). Antonelli et al. Studie enthielt keine Patienten mit Metastasen oder Lymphknotenbefall und weniger Patienten im Stadium pT3 (18,3 % vs. 26,2 %).

In der folgenden Tabelle wird das CSS für die RN in der vorliegenden Studie mit denen von anderen aktuellen Studien verglichen.

Tabelle 36: Vergleich des kumulativen CSS bei der RN in verschiedenen Studien

	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	n	Zeitraum
Eigene Daten	94,8	86,2	79,0	73,4	573	1990-2010
Weight; 2010	-	87,9	-	-	268	1999-2006
Leibovich; 2004	-	86,0	-	-	841	1970-2000
Patard; 2004	-	91,0	-	-	1075	1984-2001
Roos; 2011	-	97,0	95,0	88,0	100	1988-2007
Weight; 2010	-	89,2	-	-	429	1999-2006
Zini, 2009	99,0	99,0	-	-	112	1987-2007
Antonelli, 2012	98,8	92,6	87,0	-	1426	1995-2007

Bei dem CSS bei der PN ergab die vorliegende Studie etwas ungünstigere Raten als die Vergleichsstudien. Als mögliche erklärende Ursachen dafür sind die gleichen wie bei der RN anzunehmen: Viele Studien betrachten keine Patienten mit Lymphknotenbefall und Veneninfiltrationen, haben kleinere Durchschnittstumorgößen und analysieren weniger fortgeschrittene Tumoren. Hinzu kommt, dass in einigen Studien nur elektive Teilresektionen betrachtet werden, die technisch weniger anspruchsvoll und komplikationsärmer sind als die imperative Nierenteilresektion und somit zu einer Verbesserung der CSS kommen (Kural, Demirkesen et al. 2003, Berg, Tomaszewski et al. 2017).

Der Vergleich des CSS erbrachte keinen signifikanten Vorteil einer Operationsart gegenüber der anderen. Beide Verfahren liefern in der vorliegenden Studie bezüglich der Tumorkontrolle gleichwertig gute Ergebnisse. In anderen Studien konnte dieser Sachverhalt ebenfalls demonstriert werden (Leibovich, Blute et al. 2004, Patard, Shvarts et al. 2004, Zini, Patard et al. 2009, Weight, Larson et al. 2010, Weight, Larson et al. 2010, Antonelli, Ficarra et al. 2012, MacLennan, Imamura et al. 2012).

Tabelle 37: Vergleich des kumulativen CSS bei der PN in verschiedenen Studien

	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	n	Zeitraum
Eigene Daten	95,0	89,5	81,3	77,3	573	1990-2010
Weight; 2010	-	97,8	-	-	169	1999-2006
Leibovich; 2004	-	98,0	-	-	91	1970-2000
Patard; 2004	-	93,8	-	-	379	1984-2001
Roos; 2011	-	95,0	91,0	82,0	73	1988-2007
Weight; 2010	-	94,3	-	-	438	1999-2006
Zini; 2009	-	97,9	-	-	339	1987-2007
Antonelli; 2012	99,5	90,0	90,0	-	198	1995-2007

Tabelle 38: Selektionskriterien der einzelnen Studien

Studie	Op-Art	Alter (Jahre)	Männer (%)	Path. Tu-Größe (cm)	Klarzellige NZK (%)	Beningne (%)	pT1+2 (%)	pT3+4 (%)	Fuhrmann Grad I+II (%)	Fuhrmann Grad III+IV (%)
Eigene Daten	PN	62,0	54,1	4,8	71,8	11,2	78,7	21,2	84,9	15,1
	RN	61,8	53,3	5,0	75,6	8,0	72,8	27,3	79,5	20,5
Weight, 2010	PN	58,0	66,0	4,1	75,0	20,0	89,0	11,0	67,0	33,0
	RN	63,0	59,0	5,0	79,0	10,0	74,0	26,0	48,0	52,0
Leibovich, 2004	PN	63,4	73,6	4,9	63,7	-	98,9	1,1	74,7	25,3
	RN	63,7	64,0	5,4	83,0	-	79,5	20,5	66,2	36,8
Patard, 2004	PN	59,7	66,8	4,0	82,7	-	26,1	0	-	-
	RN	60,0	64,4	4,0	85,8	-	73,9	0	-	-
Roos, 2011	PN	60,4	65,8	5,0	53,4	-	91,8	8,2	86,3	13,7
	RN	61,1	62,0	5,5	80,0	-	94,0	6,0	84,0	16,0
Weight, 2010	PN	65,0	69,0	4,3	74,5	16,4	88,1	11,9	59,8	40,2
	RN	63,0	61,0	5,0	79,2	10,6	71,7	28,3	47,5	52,5
Zini, 2009	PN, RN	60,5	67,0	3,7	-	-	100	0	69,2	30,8
Antonelli, 2012	PN	60,1	69,5	3,1	-	-	95,7	4,3	80,9	15,1
	RN	62,5	64,2	4,8	-	-	85,5	14,5	68,9	28,9

Auch bei dem CSS demonstriert unsere Studie etwas schlechtere Raten im Vergleich zu den anderen Studien, die jedoch weniger fortgeschrittene Tumoren mit besserer Prognose untersuchen. In der aktuellen Literatur fehlen Studien mit ähnlicherem Patientenkollektiv, mit denen sich die Überlebensraten unserer Studie besser vergleichen ließen.

6.1.3 Einfluss der Operationsart auf die Überlebensraten in Abhängigkeit ausgewählter Parameter

Die folgenden Abschnitte beleuchten den Einfluss der Operationsarten in Abhängigkeit der oben genannten Parameter auf das OS und CSS.

Geschlecht der Patienten:

Die Ergebnisse bei Frauen sind in der RN und PN Gruppe sowohl im OS als auch im CSS nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Auch bei Männern gab es hinsichtlich des CSS keine Unterschiede zwischen den Operationsarten. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied im OS zwischen RN und PN zugunsten der Teilresektion. Demnach profitieren nur Männer von einer PN. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Liek et al., in der ein Überlebensvorteil der PN gegenüber der RN alleinig für Männer mit einem T1 NZK gezeigt werden konnte (Liek, Elsebach et al. 2018).

Als Schwäche der vorliegenden Studie können die folgenden Punkte gesehen werden: In der Gruppe der Männer, die nierenerhaltend operiert wurden, sind mehr Hypertoniker und weniger metastasierte Tumore zu finden, jedoch ohne, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RN- und der PN-Gruppe besteht. Es ist also nicht von einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit der teilresezierten Männer aufgrund der Faktoren Hypertonie und Verteilung der metastasierten Tumoren auszugehen. Zudem befinden sich trotz des PSM in der Gruppe der Männer mit RN signifikant mehr maligne, weniger benigne Tumoren und ein signifikant häufigerer Lymphknotenbefall. Unter diesen Gesichtspunkten sollte eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit der PN für Männer kritisch betrachtet werden. Hierzu wären randomisierte-prospektive Studien, bei denen RN und PN bei Männern als auch bei Frauen separat im OS verglichen werden wünschenswert.

Tabelle 39: Verteilung der metastasierten Tumoren (7,4 % aller Tumoren) in Abhängigkeit von Geschlecht und Operationsart

Metastasierte Tumoren				
		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Art der Operation	RN	30	21	51
	PN	26	17	43
Gesamt		56	38	94

Tabelle 40: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit von Geschlecht und Operationsart

Benigne Tumoren				
		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Art der Operation	RN	7	44	51
	PN	18	52	70
Gesamt		25	96	121

Alter der Patienten:

Im Vergleich der beiden Operationsarten in Abhängigkeit der Altersgruppen konnte ein signifikanter Unterschied bei der Gruppe der über 60-jährigen Patienten in der OS gezeigt werden. Dabei gehen die Überlebenskurven erst nach 6 Monaten auseinander, was durch zwei Tatsachen begründet werden kann: Erstens liegt bei einigen Patienten eine geringe Nachbeobachtungszeit vor und somit werden diese Fälle bei der Kaplan-Meier-Berechnung zensiert. Zweitens ist das Risiko für ältere Patienten an Peri- und Postoperationskomplikationen zu sterben höher, sodass sich erst nach einem gewissen Zeitraum der Effekt der jeweiligen Operationsart herausbilden kann.

Tabelle 41: Verteilung der metastasierten Tumoren in Abhängigkeit der Altersgruppe und Operationsart

Metastasierte Tumoren					
		Alter			Gesamt
		bis 50 Jahre	51 bis 60 Jahre	über 60 Jahre	
Art der Operation	RN	5	17	29	51
	PN	7	9	27	43
Gesamt		12	26	56	94

Tabelle 42: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit der Altersgruppe und Operationsart

Benigne Tumoren					
		Alter			Gesamt
		bis 50 Jahre	51 bis 60 Jahre	über 60 Jahre	
Art der Operation	RN	9	14	28	51
	PN	19	13	38	70
Gesamt		28	27	66	121

Bei den über 60-jährigen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Anzahl der metastasierten Tumore in den beiden Operationsarten. Allerdings ist die Anzahl benigner Tumore in der PN größer, was eine mögliche Fehlerquelle darstellen könnte.

Es profitieren vor allem ältere Patienten von einer PN, die gesundes Nierengewebe schont und somit ein geringeres Risiko des Neuauftretens oder Verschlechterung einer vorbestehenden chronischen Nierenerkrankung mit den nachfolgenden kardiovaskulären Folgeerscheinungen als die RN birgt. In unserem Patientenkollektiv waren mit 67,8 % aller über 60-jährigen Patienten von einem Hypertonus, der als eine der Ursachen für eine chronische Nierenerkrankung gilt, betroffen als in der Gruppe der unter 60-Jährigen Patienten (36,5 %). Diese Tatsache kann als Grund dafür angesehen werden, dass in der vorliegenden Studie die Gruppe der Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren besonders von einer Nierenteilresektion profitiert.

Vergleicht man die mittlere Überlebensdauer unseres Patientenkollektivs mit der der

Allgemeinbevölkerung Deutschlands zwischen 1994-1996 erhält man folgende Ergebnisse: Von den Patienten unter 50 Jahren lebten 71,5 %, die eine RN erhalten hatten noch zum Ende der Nachbeobachtungszeit (20,8 Jahre für RN und 20,0 Jahre für PN) und 70,5 %, die eine PN erhalten hatten. Patienten zwischen 50-60 Jahren, hatten eine mittlere Überlebensdauer von 17,25 Jahren nach PN; 53,5% der Patienten, die eine RN erhalten hatten lebten nach 20,8 Jahren noch. In der Gruppe der über 60-Jährigen lag die mittlere Überlebensdauer bei RN bei 8,0 Jahren und bei PN bei 10,2 Jahren. Im Vergleich dazu hatte die Allgemeinbevölkerung bei 50 Jahren eine mittlere Überlebensdauer von 29,0 Jahren (Männer 26,4 Jahre, Frauen 31,6 Jahre), bei 60 Jahren von 20,5 Jahren (Männer 18,3 Jahre, Frauen 22,6 Jahre) und bei 70 Jahren von 13,1 Jahren (Männer 11,6 Jahre, Frauen 14,6 Jahre) (Statistisches Bundesamt 2012). Bei der Gruppe der unter 50-Jährigen kann man annehmen, dass die mittlere Überlebensdauer an die der Allgemeinbevölkerung heranreicht. Diese ist auch bei den 50 bis 60-Jährigen ähnlich lange wie bei der Allgemeinbevölkerung. In der Gruppe der über 60-jährigen Patienten zeigen unsere Daten ein etwas geringeres mittleres Überleben verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, wobei das Überleben der PN Gruppe signifikant besser ist als das der RN Gruppe und um lediglich 2,9 Jahre niedriger ist als das der Allgemeinbevölkerung (5,1 Jahre bei RN). Eine gleichlange mittlere Überlebensdauer wie die Allgemeinbevölkerung lässt sich nach Nierentumchirurgie demnach nur bei unter 60-Jährigen erreichen, wobei eine PN bei über 60-Jährigen mit einer weniger verringerten Überlebensdauer als die RN einhergeht. Tabelle 44 vergleicht die mittlere Überlebensdauer unserer Patienten mit der der Allgemeinbevölkerung von 1994-1996.

Tabelle 43: Vergleich der mittleren Überlebensdauer unserer Patienten mit denen der Allgemeinbevölkerung Deutschlands von 1994-1996

	< 50-Jährige	50-60-Jährige	> 60-Jährige
RN	71,5% (20,8 Jahre)	53,5% (20,8 Jahre)	8,0 Jahre
PN	70,5% (20,0 Jahre)	17,25 Jahre	10,2 Jahre
Allgemeinbevölkerung	50-Jährige	60-Jährige	70-Jährige
	29,0 Jahre	20,5 Jahre	13,1 Jahre

Eine Studie von Marchioni et al. und Preisser et al., die RN und PN bei Patienten über 75 Jahren mit pT1a Tumoren verglich, zeigte ebenfalls ein verbessertes OS bei gleichem CSS, zugunsten von Patienten, die einer PN unterzogen wurden (Marchioni, Preisser et al. 2018). Ein Vergleich unserer Daten mit denen anderer Studien bei größeren Tumoren > pT1a kann aufgrund mangelnder solcher Studien nicht erfolgen.

In Bezug auf die CSS in den verschiedenen Altersgruppen unterscheiden sich RN und PN nicht signifikant, sodass daraus geschlossen werden kann, dass die beiden Operationsverfahren in allen Altersklassen gleichwertige Ergebnisse in Bezug auf die Tumorthherapie erzielen.

Aus den Ergebnissen unserer Daten lässt sich schlussfolgern, dass ein fortgeschrittenes Alter per se kein Kriterium gegen eine PN darstellen sollte, sondern auch ältere Patienten von einer PN profitieren können. Zur Beurteilung eines möglichen Benefits zugunsten der PN bei pT1b und größeren Tumoren bei älteren Patienten sind weitere Studien wünschenswert.

Tumorgröße der Patienten:

Unsere Datenanalyse ergab einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einem Tumor von über 7 cm Größe zugunsten der PN. In dieser Gruppe gehen wie auch bei der Gruppe der über 60-jährigen die beiden Kaplan-Meier-Schätzer erst nach 6 Monaten auseinander, was durch die gleichen Tatsachen wie auch bei der Gruppe der über 60-jährigen erklärt werden kann. In den anderen Tumorgößengruppen konnte sich dieser Sachverhalt nicht bestätigen. Zwischen der RN und der PN konnten in der Gruppe der Tumoren über 7 cm Größe keine signifikanten Unterschiede bezüglich Hypertonie, Alter, pathologisches Grading, Anteil der malignen Tumoren und pTNM-Stadium gefunden werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Entfernung eines großen Tumors mittels PN zu einer Verbesserung der Funktion des Restparenchyms führt, das vorher durch den großen Tumor verdrängt wurde und somit eine verminderte Funktionsfähigkeit aufwies. Die kompensatorische Hypertrophie der gesunden kontralateralen Niere nach RN wird dagegen nur als marginal eingeschätzt (Mir, Ercole et al. 2015).

In der Gruppe der kleiner gleich 4 cm und der 4,1-7 cm großen Tumoren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen RN und PN in der OS. In der Gruppe der kleiner gleich

4 cm großen Tumoren waren auf Seite der RN mehr metastasierte und weniger benigne Tumoren. Somit wäre mit einem Vorteil für das OS in der Gruppe der PN zu rechnen. Unsere Ergebnisse stehen zwar in Widerspruch zu der aktuellen Studienlage, in der ein Vorteil der PN bei kleiner gleich 4 cm großen Tumoren beschrieben wird, sprechen aber für die gute Balance in der Auswahl der Studiengruppe der Patienten in der die Komorbidität einen nicht zu unterschätzenden Einfluss hat.

Tabelle 44: Verteilung der metastasierten Tumoren in Abhängigkeit von Tumorgröße und Operationsart

Metastasierte Tumoren					
		Tumorgröße			Gesamt
		≤ 4 cm	4,1 bis 7 cm	> 7 cm	
Art der Operation	RN	16	11	24	51
	PN	6	12	25	43
Gesamt		22	23	49	94

Tabelle 45: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit von Tumorgröße und Operationsart

Benigne Tumoren					
		Tumorgröße			Gesamt
		≤ 4 cm	4,1 bis 7 cm	> 7 cm	
Art der Operation	RN	29	12	10	51
	PN	42	16	12	70
Gesamt		71	28	22	121

Das CSS betreffend konnten keine Unterschiede in den jeweiligen Gruppen zwischen den beiden Operationsarten gefunden werden, was sich mit der deutlich höheren Frequenz an metastasierten kleinen Tumoren erklären lässt. Für Tumoren kleiner gleich 7 cm Größe gibt es viele Studien, die diese Ergebnisse bestätigen, sodass die PN als Verfahren der Wahl für Tumoren bis 4 cm Größe etabliert wurde; und als gleichwertige Option zur RN bei Tumoren von 4,1 bis 7 cm Tumorgröße angesehen wird (Leibovich, Blute et al. 2004,

Patard, Shvarts et al. 2004, Roos, Brenner et al. 2011, Antonelli, Ficarra et al. 2012). Bei Tumoren mit einer Größe von über 7 cm gibt es bisher erst wenige Studien: Zwei Studien bestätigen die vorliegenden Ergebnisse und empfehlen aufgrund gleich gutem CSS zwischen RN und PN auch in dieser Patientengruppe eine PN in Erwägung zu ziehen (Becker, Roos et al. 2011, Janssen, Linxweiler et al. 2018).

Hypertonie-Status:

Die Betrachtung des OS bei Patienten mit Hypertonie ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der PN. Demnach profitieren Patienten, die bereits kardiovaskulär vorbelastet sind und einen Risikofaktor für eine chronische Nierenerkrankung haben deutlich von einer nierenerhaltenden Operation. Das im Vergleich zur RN eingesparte Nierengewebe hilft den Progress der Hypertonie und das Auftreten der chronischen Nierenerkrankung zu verlangsamen bzw. hinauszuzögern und ermöglicht somit ein längeres Überleben als bei komplettem Verlust einer Niere (Takagi, Kondo et al. 2016, Streja, Kalantar-Zadeh et al. 2018). Da der Unterschied zwischen den Operationsmöglichkeiten bei Nicht-Hypertonikern keine statistische Signifikanz erreicht, könnte man schlussfolgern, dass die Einsparung von funktionellem Nierengewebe für Patienten mit bereits vorhandenen Risikofaktoren einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. einer chronischen Nierenerkrankung wichtiger ist als bei nicht vorbelasteten Patienten.

In der Gruppe der teilresezierten Hypertoniker waren mehr benigne Tumoren, während sich kein Unterschied in der Anzahl der metastasierten Tumoren ergab.

Tabelle 46: Verteilung der metastasierten Tumoren in Abhängigkeit von Hypertonie-Status und Operationsart

Metastasierte Tumoren				
		Hypertonie		Gesamt
		nein	ja	
Art der Operation	RN	23	28	51
	PN	23	20	43
Gesamt		46	48	94

Tabelle 47: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit von Hypertonie-Status und Operationsart

Benigne Tumoren				
		Hypertonie		Gesamt
		nein	ja	
Art der Operation	RN	24	27	51
	PN	29	41	70
Gesamt		53	68	121

Eine Studie von Laguna et. al zeigt, dass zwei Drittel aller Patienten mit NZK relevante Komorbiditäten aufweisen und etwa die Hälfte aller Patienten (48,5 %) unter einem arteriellen Hypertonus leiden (Laguna, Algaba et al. 2014). In unserer Studie sind 54,4 % aller Patienten Hypertoniker. Unter dem Gesichtspunkt, dass gerade diese Patientengruppe von einer PN besonders profitiert, sollten in Zukunft das Vorhandensein von kardiovaskulären Komorbiditäten und vor allem die arterielle Hypertonie wichtige präoperative Entscheidungskriterien darstellen. Aus unseren Daten lässt sich ableiten, dass die arterielle Hypertonie zum Zeitpunkt der OP als eigenständiger Risikofaktor für das OS angesehen werden kann.

Van Poppel et. al postulierten schon 2011, dass die Wahl der operativen Therapie des NZK individualisiert werden sollte und dass das wichtigste Entscheidungskriterium der Erhalt von gesundem Nierengewebe sein sollte, ohne dabei das CSS zu kompromittieren (Van Poppel, Becker et al. 2011). Unsere Studie zeigt, dass RN und PN in Bezug auf das CSS gleichwertig sind, sodass sich daraus ergibt, dass die PN aufgrund der besseren Prognose bei Vorhandensein von arterieller Hypertonie zu einem besseren OS als die RN führt und somit den Vorzug erhalten sollte.

6.1.4 Einfluss ausgewählter Parameter auf die Überlebensraten

In den folgenden Abschnitten werden ausgewählte Parameter verglichen und ihr Einfluss auf die Überlebensrate diskutiert.

Geschlecht der Patienten:

Das in den verglichenen Studien angegebene Geschlechterverhältnis bei Patienten mit NZK liegt zwischen 1,4 bis 2,8:1 (Männer : Frauen) (Leibovich, Blute et al. 2004, Patard, Shvarts et al. 2004, Zini, Patard et al. 2009, Zini, Perrotte et al. 2009, Weight, Larson et al. 2010, Weight, Larson et al. 2010, Roos, Brenner et al. 2011, Van Poppel, Da Pozzo et al. 2011, Antonelli, Ficarra et al. 2012). In der dargestellten Untersuchung lag das Verhältnis bei 1,2:1 und somit niedriger als in oben genannten Studien. Dieses Verhältnis wird durch das Propensity-Score Matching erreicht, bei dem das Patientenkollektiv auch nach der Variable Geschlecht aufgeteilt wurde. Dadurch erreichen wir deutlich aussagekräftigere Ergebnisse in Bezug auf das Geschlecht.

Die geschlechtsspezifische OS in der vorliegenden Studie ergab allein einen statistisch signifikanten Vorteil für Männer, die eine PN erhielten; für Frauen ergab sich kein Unterschied zwischen RN und PN. Die geschlechtsspezifische CSS, sowohl bei der RN als auch der PN, ergaben in unseren Berechnungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten eines Geschlechts. Es gibt in der Literatur unterschiedliche Aussagen, inwieweit das Geschlecht einen Einfluss auf das Überleben hat. Eine These lautet, dass die Östrogenwirkung möglicherweise protektiv sei. Eine Studie zeigte ein verringertes Risiko bei Langzeiteinnahme von Kontrazeptiva und ein erhöhtes Risiko nach Hysterektomie und Adnektomie (Lindblad, Mellempgaard et al. 1995), jedoch wurden diese Parameter nicht einzeln untersucht. In unserer Studie konnte kein Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die Überlebensraten nachgewiesen werden.

Alter der Patienten:

Das Durchschnittsalter der Patienten in der vorliegenden Studie lag bei 61,9 Jahren, was vergleichbar ist mit Daten der oben verglichenen Publikationen (Durchschnitt zwischen 58- und 65 Jahren) (Leibovich, Blute et al. 2004, Patard, Shvarts et al. 2004, Zini, Patard et al. 2009, Zini, Perrotte et al. 2009, Weight, Larson et al. 2010, Weight, Larson et al. 2010, Roos, Brenner et al. 2011, Van Poppel, Da Pozzo et al. 2011, Antonelli, Ficarra et al. 2012).

Das Patientenalter zeigte statistisch signifikante Einflüsse auf das OS zwischen allen Altersgruppen zugunsten der jüngeren Patienten. Beim CSS konnte der Einfluss des Patientenalters auf das Überleben nur zwischen der Gruppe der über 60-jährigen Patienten

zu den Gruppen jüngerer Patienten dargestellt werden.

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens könnte der Überlebensunterschied zwischen den Gruppen durch die Tatsache erklärt werden, dass mit steigendem Alter auch die Anzahl der Erkrankungen zunimmt und somit die Restlebenszeit mit dem Alter sinkt. Die Unterschiede im CSS könnten durch die vermehrte Anzahl an Tumoren > Stadium T1 (43,8 % vs. 24,2 % bzw. 23 %), dem häufigeren Lymphknotenbefall (6,2 % vs. 2,7 % bzw. 3,4 %) und der geringeren Anzahl an Tumoren in Grading-Stadium GI und GII (80,6 % vs. 75,8 % bzw. 77 %) der Gruppe über 60-Jähriger erklärt werden.

Eine Aufteilung der Altersgruppen und die Frage nach einem Einfluss dieser Gruppen auf die Überlebensraten wurden in den anderen Studien nicht erwähnt oder durchgeführt, sodass vergleichbare Ergebnisse fehlen.

Tumorgröße der Patienten:

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte eine durchschnittliche Tumorgröße von 4,88 cm festgestellt werden. In den anderen Studien lag die Durchschnittstumorgröße vergleichbar zwischen 2,5 bis 5,7 cm (Leibovich, Blute et al. 2004, Patard, Shvarts et al. 2004, Zini, Patard et al. 2009, Zini, Perrotte et al. 2009, Weight, Larson et al. 2010, Weight, Larson et al. 2010, Roos, Brenner et al. 2011, Van Poppel, Da Pozzo et al. 2011, Antonelli, Ficarra et al. 2012). Tumoren, die in unserer Studie mit einer PN behandelt wurden waren dabei mit 4,8 cm im Durchschnitt etwas kleiner als Tumoren, die mit einer RN therapiert wurden (5,0 cm). Als Grund dafür kann angenommen werden, dass die PN in den 90er Jahren meist bei imperativer Indikation durchgeführt wurde und später vor allem bei Tumoren im Stadium T1a und somit bei kleineren Tumoren Anwendung fand als die RN. Da sich die Indikation der PN in den letzten Jahren auch auf Tumoren im Stadium T1b ausgeweitet hat, liegen die durchschnittlichen Tumorgrößen der beiden Operationsarten lediglich 0,2 cm auseinander.

In unserer Studie sind alle Gruppen zueinander im OS als auch im CSS zugunsten der kleineren Tumoren statistisch signifikant unterschiedlich. Je größer der Tumor desto höher ist die Wahrscheinlichkeit an dem Tumor selbst oder an seinen unmittelbaren Folgen zu versterben. Die Tatsache, dass 53,7 % der Patienten mit einem Tumor > 7 cm Hypertoniker sind (vs. 43,4 % bei ≤ 4cm bzw. 45,2 % bei 4,1-7 cm) könnte ursächlich dafür sein, dass Patienten mit größerem Tumor im Gesamtüberleben eine ungünstigere Prognose haben.

In den anderen Studien wurde keine Aufteilung der Tumorgrößen in Gruppen und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben durchgeführt, sodass ein Vergleich nicht möglich ist.

Hypertonie-Status:

Nur eine Studie konnte zum Vergleich herangezogen werden. Diese enthielt Daten über den Hypertonie-Status der Patienten: Darin waren 22,8 % der Patienten Hypertoniker (Huang, Elkin et al. 2009). Das Studienkollektiv der vorliegenden Studie enthielt 54,4 % Hypertoniker. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern, sowohl bei der RN, als auch bei der PN demonstriert werden. Auf das CSS konnte kein Einfluss des Hypertonie-Status gefunden werden. Dieser Befund unterstreicht den massiven Einfluss der Komorbiditäten auf das Outcome der Patienten und sollte daher in der Therapieentscheidung mehr gewichtet werden.

In der Studie von Huang wurde der isolierte Einfluss der Hypertonie nicht berechnet. Damit fehlen Studien, deren Ergebnisse sich mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen ließen.

6.2 Multivariate Analyse unterschiedlicher Parameter auf das Gesamtüberleben

Die Einflüsse ausgewählter Parameter auf das OS, die in der Kaplan-Meier Analyse aufgezeigt wurden, wurden auch durch die Multivariate Analyse nach der Cox-Regression bestätigt. Demnach haben die Operationsart, das Patientenalter, die Tumorgröße, das Geschlecht und der Hypertonie-Status relevante Einflüsse auf das Gesamtüberleben auch in der multivariaten Analyse. Außerdem ergab die multivariate Analyse, dass die PN gegenüber der RN eine signifikante Risikoreduktion bei Männern, bei über 60-jährigen Patienten, bei Tumoren über 7 cm Durchmesser und bei Hypertonikern zufolge hat.

Für das CSS konnten das Patientenalter und die Tumorgröße als Risikofaktoren ausgemacht werden.

6.3 Schlussfolgerung

Die partielle Nephrektomie zeigt bei gleichwertiger Tumorkontrolle ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur radikalen Nephrektomie im gesamten Patientenkollektiv. Vor allem ältere und zumeist kränkere Patienten und solche mit Hypertonie profitierten stark von einer Einsparung an Nierengewebe. Somit sollte bei der Therapieentscheidung ein besonderes Augenmerk auf eventuelle kardiovaskuläre Risikofaktoren gelegt werden. Liegen diese vor, sollte, falls technisch durchführbar, eine Nierenteilresektion durchgeführt werden. Außerdem ergeben unsere Daten, dass auch für größere Tumoren von über 7 cm Größe ein Gesamtüberlebensvorteil auf Seiten der partiellen Nephrektomie liegt, sodass die Ausdehnung ihrer Indikation auf diese Gruppe diskutiert werden sollte. Bezüglich der Tatsache, dass Männer von einer partiellen Nephrektomie profitieren sind unsere Daten nur bedingt aussagekräftig, sodass zur Klärung dieses Sachverhaltes weitere Studien vonnöten sind. Aufgrund der älter werdenden Gesellschaft mit steigender Anzahl an kardiovaskulären Komorbiditäten und einer möglichen Indikationsausweitung der Teilresektion auf größere Tumoren wird in Zukunft die Therapieentscheidung häufiger zu Gunsten der partiellen Nephrektomie fallen müssen. Zusammen mit der technischen Entwicklung und der steigenden Erfahrung unter den Urologen sollte somit eine weitere Prognoseverbesserung für Patienten mit einem Nierenzellkarzinom erreicht werden.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten.....	29
Abbildung 2: Art der Symptomatik bei Diagnosestellung	31
Abbildung 3: Diagnose bei asymptomatischen Patienten (n = 921).....	32
Abbildung 4: Hypertonie Status nach Altersverteilung	33
Abbildung 5: Größe der Tumoren in Gruppen	34
Abbildung 6: Verteilung der Tumorgöße in Gruppen auf Operationsart.....	35
Abbildung 7: Histologische Befunde (n = 1264).....	36
Abbildung 8: pT-Stadienverteilung nach der UICC-Klassifikation von 2010 (n = 1123); benigne Tumoren nicht klassifiziert	38
Abbildung 9: Metastasenlokalisierung (n = 94).....	39
Abbildung 10: OS aller Patienten (Mittleres Gesamtüberleben 162 Monate = 13,5 Jahre) 43	
Abbildung 11: CSS aller Patienten mit primären malignen Nierentumoren, das mittlere CSS wurde noch nicht erreicht.....	44
Abbildung 12: Kumulatives OS in Abhängigkeit der Behandlungsart (p = 0,015).....	45
Abbildung 13: Kumulatives CSS in Abhängigkeit der Behandlungsart (p = 0,43)	47
Abbildung 14: Kumulatives OS bei Männern in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,002), Gruppe der Männer mit PN mit signifikant mehr benignen Tumoren (p = 0,028).....	49
Abbildung 15: Kumulatives OS bei Frauen in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,79).....	49
Abbildung 16: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit des Geschlechts (p = 0,82) 51	
Abbildung 17: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit des Geschlechts (p = 0,77) 51	
Abbildung 18: Kumulatives CSS bei Männern in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,55)...	52
Abbildung 19: Kumulatives CSS bei Frauen in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,56).....	52
Abbildung 20: Kumulatives OS bei über 60-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart (p=0,023)	54
Abbildung 21: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit der Altersgruppe (p = 0,3; p = 0,009; p = 0,034).....	55
Abbildung 22: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit der Altersgruppen (p = 0,3; p = 0,044; p = 0,23).....	56
Abbildung 23: Kumulatives CSS bei unter 50-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart (p = 0,87)	56
Abbildung 24: Kumulatives CSS bei 51 bis 60-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart	

(p = 0,9)	57
Abbildung 25: Kumulatives CSS bei über 60-Jährigen in Abhängigkeit der Operationsart (p = 0,32)	57
Abbildung 26: Kumulatives OS bei der RN in Abhängigkeit der Tumorgröße (p = 0,029; p = 0,001; p < 0,000001).....	59
Abbildung 27: Kumulatives OS bei der PN in Abhängigkeit der Tumorgröße (p = 0,07; p = 0,094; p < 0,0005).....	60
Abbildung 28: Kumulatives OS bei einer Tumorgröße ≥ 7 cm in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,019)	60
Abbildung 29: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit der Tumorgröße (p = 0,078; p = 0,000008; p = 0,021).....	62
Abbildung 30: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit der Tumorgröße (p = 0,041; p = 0,000004; p = 0,02).....	62
Abbildung 31: Kumulatives CSS bei Tumoren ≤ 4 cm in Abhängigkeit der Operationsart (p = 0,4)	63
Abbildung 32: Kumulatives CSS bei Tumoren von 4,1 bis 7 cm in Abhängigkeit der Operationsart (p = 0,64).....	63
Abbildung 33: Kumulatives CSS bei Tumoren > 7 cm in Abhängigkeit der Operationsart (p = 0,8)	64
Abbildung 34: Kumulatives OS bei der RN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status (p < 0,00002)	65
Abbildung 35: Kumulatives OS bei der PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status (p = 0,042)	66
Abbildung 36: Kumulatives OS bei Nicht-Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,77)	66
Abbildung 37: Kumulatives OS bei Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,005)	67
Abbildung 38: Kumulatives CSS bei der RN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status (p = 0,58)	68
Abbildung 39: Kumulatives CSS bei der PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status (p = 0,51)	69
Abbildung 40: Kumulatives CSS bei Nicht-Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,91)	69
Abbildung 41: Kumulatives CSS bei Hypertonikern in Abhängigkeit der OP-Art (p = 0,22)	70

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach dem „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC 2010) (Edge and Compton 2010).....	8
Tabelle 2: WHO-Klassifikation der histologischen Typen des NZK (Moch 2016).....	9
Tabelle 3: Mögliche Symptome beim NZK (Marshall and Walsh 1977, Staehler and Brkovic 1997, Jayson and Sanders 1998).....	10
Tabelle 4: Bildgebende Diagnostik vor Nierentumoroperationen (n. Sankineni, Brown et al. 2015).....	13
Tabelle 5: Differentialdiagnosen einer Raumforderung der Niere (Liedl, Liedl et al. 1992) 14	
Tabelle 6: Lokalisationen der häufigsten Nierenzellkarzinom Metastasen (Stockle, Steinbach et al. 1992, Flanigan, Campbell et al. 2003)	15
Tabelle 7: PN - Pro und Contra (Van Poppel, Da Pozzo et al. 2007, Becker, Siemer et al. 2009, Lowrance, Yee et al. 2010)	18
Tabelle 8: Indikationen und Kontraindikationen ablativer Verfahren (Ljungberg, Hanbury et al. 2007).....	20
Tabelle 9: Behandlung des klarzelligen mNZK modifiziert nach der aktualisierten European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2019 (Albiges, Powles et al. 2019, Ljungberg, Albiges et al. 2019).....	22
Tabelle 10: Geschlechterverteilung auf die Operationsart nach PSM.....	29
Tabelle 11: Verteilung der Altersklassen der Patienten auf die Operationsart nach PSM 30	
Tabelle 12: Verteilung des Hypertonie-Status auf die Operationsart nach PSM	33
Tabelle 14: Verteilung der Tumorgrößen in Gruppen auf Operationsart nach PSM.....	35
Tabelle 15: Verteilung der Histologie auf die Operationsart.....	37
Tabelle 16: Allgemeines Grading der NZK (nicht signifikant).....	40
Tabelle 17: Peri- und postoperative Komplikationen (je nach Art der Operation.....	42
Tabelle 18: Notwendigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	42
Tabelle 19: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN im Vergleich (Mediane Nachbeobachtungszeit RN: 44,5 Monate (st dev 71,0 Monate); Mediane Nachbeobachtungszeit PN: 45,0 Monate (st dev 67,4 Monate)).....	46
Tabelle 20: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN im Vergleich.....	46
Tabelle 21: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Geschlechts im Vergleich.....	48
Tabelle 22: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Geschlechts im Vergleich.....	50
Tabelle 23: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der Altersgruppen im Vergleich	53
Tabelle 24: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der	

Altersgruppen im Vergleich	55
Tabelle 25: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der Tumorgroße im Vergleich.....	59
Tabelle 26: Prozentuales CSS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit der Tumorgroße im Vergleich.....	61
Tabelle 27: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status im Vergleich.....	65
Tabelle 28: Prozentuales OS nach Kaplan-Meier bei RN und PN in Abhängigkeit des Hypertonie-Status im Vergleich.....	68
Tabelle 29: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für das OS	71
Tabelle 30: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für Männer in Abhängigkeit der OP-Art	72
Tabelle 31: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für über 60-Jährige in Abhängigkeit der OP-Art	72
Tabelle 32: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für Tumorgroßen größer 7 cm in Abhängigkeit der OP-Art.....	72
Tabelle 33: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für Hypertoniker in Abhängigkeit der OP-Art	73
Tabelle 34: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression für das CSS	74
Tabelle 35: Vergleich der kumulativen Gesamtüberlebensraten bei der RN in verschiedenen Studien.....	75
Tabelle 36: Vergleich der kumulativen Gesamtüberlebensraten bei der PN in verschiedenen Studien.....	77
Tabelle 37: Vergleich des kumulativen CSS bei der RN in verschiedenen Studien	79
Tabelle 38: Vergleich des kumulativen CSS bei der PN in verschiedenen Studien	80
Tabelle 39: Selektionskriterien der einzelnen Studien	81
Tabelle 40: Verteilung der metastasierten Tumoren (7,4 % aller Tumoren) in Abhängigkeit von Geschlecht und Operationsart.....	83
Tabelle 41: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit von Geschlecht und Operationsart	83
Tabelle 42: Verteilung der metastasierten Tumoren in Abhängigkeit der Altersgruppe und Operationsart	84
Tabelle 43: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit der Altersgruppe und Operationsart	84
Tabelle 44: Vergleich der mittleren Überlebensdauer unserer Patienten mit denen der Allgemeinbevölkerung Deutschlands von 1994-1996	85
Tabelle 45: Verteilung der metastasierten Tumoren in Abhängigkeit von Tumorgroße und Operationsart	87
Tabelle 46: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit von Tumorgroße und Operationsart	87
Tabelle 47: Verteilung der metastasierten Tumoren in Abhängigkeit von Hypertonie-	

Status und Operationsart88
Tabelle 48: Verteilung der benignen Tumoren in Abhängigkeit von Hypertonie-Status und
Operationsart89

8 Publikation und Dank

Die vorliegende Arbeit wurde anlässlich des 67. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. vom 23.-26.9.2015 in Hamburg und des 31. Kongress der European Association of Urology vom 11.-15.3.2016 in München vorgestellt (Pop 2015, Pop 2016).

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei meiner Ehefrau Gelareh und meinem Sohn Sami bedanken. Gelareh danke ich für die gemeinsame Zeit, die wir miteinander verbringen können, für ihre langjährige Unterstützung in allen Lebensmomenten, für all das was ich von ihr lernen konnte und für ihre Liebe.

Ein spezieller Dank gilt auch meinen Eltern Delia und Marius Pop für ihre Liebe und ihre Unterstützung in meiner Ausbildung und meinem beruflichen Werdegang.

Abschließend möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Dr. Martin Janssen für die enge und freundschaftliche Betreuung bedanken.

9 Lebenslauf

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

10 Literaturverzeichnis

Aboumarzouk, O. M., R. J. Stein, R. Eyraud, G. P. Haber, P. L. Chlosta, B. K. Somani and J. H. Kaouk (2012). "Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis." Eur Urol **62**(6): 1023-1033.

AJCC (2010). "AJCC 7th Ed Cancer Staging Manual."

Albiges, L., T. Powles, M. Staehler, K. Bensalah, R. H. Giles, M. Hora, M. A. Kuczyk, T. B. Lam, B. Ljungberg, L. Marconi, A. S. Merseburger, A. Volpe, Y. Abu-Ghanem, S. Dabestani, S. Fernandez-Pello, F. Hofmann, T. Kuusk, R. Tahbaz and A. Bex (2019). "Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma." Eur Urol **76**(2): 151-156.

Antonelli, A., A. Cozzoli, M. Nicolai, D. Zani, T. Zanotelli, L. Perucchini, S. C. Cunico and C. Simeone (2008). "Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7cm." Eur Urol **53**(4): 803-809.

Antonelli, A., V. Ficarra, R. Bertini, M. Carini, G. Carmignani, S. Corti, N. Longo, G. Martorana, A. Minervini, V. Mirone, G. Novara, S. Serni, C. Simeone, A. Simonato, S. Siracusano, A. Volpe, F. Zattoni, S. C. Cunico and S. P. L. F. members of the (2012). "Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study." BJU Int **109**(7): 1013-1018.

Anzalone, C. L., P. R. Cohen, M. R. Migden and N. M. Tannir (2013). "Mohs surgery in metastatic cancer: renal cell carcinoma solitary cutaneous metastasis and visceral tumor metastases to skin treated with microscopically controlled surgical excision." Int J Dermatol **52**(7): 856-861.

Armstrong, B. and R. Doll (1975). "Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices." Int J Cancer **15**(4): 617-631.

Aron, M. and I. S. Gill (2007). "Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy." Eur Urol **51**(2): 348-357.

Austin, P. C. (2008). "A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003." Stat Med **27**(12): 2037-2049.

Bazan, F. and M. Busto (2014). "[Imaging renal cell carcinoma]." Radiologia **56**(1): 61-75.

Becker, F., F. C. Roos, M. Janssen, W. Brenner, C. Hampel, S. Siemer, J. W. Thuroff and M. Stockle (2011). "Short-term functional and oncologic outcomes of

nephron-sparing surgery for renal tumours ≥ 7 cm." Eur Urol **59**(6): 931-937.

Becker, F., S. Siemer, M. Hack, U. Humke, M. Ziegler and M. Stockle (2006). "Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm." Eur Urol **49**(6): 1058-1063; discussion 1063-1054.

Becker, F., S. Siemer, J. Kamradt, U. Zwergel and M. Stockle (2009). "Important aspects of organ-preserving surgery for renal tumors: indications, new standards, and oncological outcomes." Dtsch Arztebl Int **106**(8): 117-122.

Becker, F., H. Van Poppel, O. W. Hakenberg, C. Stief, I. Gill, G. Guazzoni, F. Montorsi, P. Russo and M. Stockle (2009). "Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy." Eur Urol **56**(4): 625-634.

Beisland, C., K. M. Hjelle, L. A. Reisaeter and L. Bostad (2009). "Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients." Eur Urol **55**(6): 1419-1427.

Berg, W. T., J. J. Tomaszewski, H. Yang and A. Corcoran (2017). "Complications of Renal Surgery." Urol Clin North Am **44**(2): 275-288.

Blom, J. H., H. van Poppel, J. M. Marechal, D. Jacqmin, F. H. Schroder, L. de Prijck, R. Sylvester and E. G. T. C. Group (2009). "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 **55**(1): 28-34.

Burgess, N. A., B. C. Koo, R. C. Calvert, A. Hindmarsh, P. J. Donaldson and M. Rhodes (2007). "Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy." J Endourol **21**(6): 610-613.

Chow, W. H., G. Gridley, J. F. Fraumeni, Jr. and B. Jarvholm (2000). "Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men." N Engl J Med **343**(18): 1305-1311.

Coleman, J. A. (2008). "Familial and hereditary renal cancer syndromes." Urol Clin North Am **35**(4): 563-572; v.

Coppin, C., F. Porzolt, A. Awa, J. Kumpf, A. Coldman and T. Wilt (2005). "Immunotherapy for advanced renal cell cancer." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001425.

Corwin, M. T., R. Lamba, M. Wilson and J. P. McGahan (2013). "Renal cell carcinoma metastases to the pancreas: value of arterial phase imaging at MDCT." Acta Radiol **54**(3): 349-354.

Daniel, C. R., A. J. Cross, B. I. Graubard, Y. Park, M. H. Ward, N. Rothman, A. R. Hollenbeck, W. H. Chow and R. Sinha (2012). "Large prospective investigation of

meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma." Am J Clin Nutr **95**(1): 155-162.

Dash, A., A. J. Vickers, L. R. Schachter, A. M. Bach, M. E. Snyder and P. Russo (2006). "Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm." BJU Int **97**(5): 939-945.

Delahunt, B., J. C. Cheville, G. Martignoni, P. A. Humphrey, C. Magi-Galluzzi, J. McKenney, L. Egevad, F. Algaba, H. Moch, D. J. Grignon, R. Montironi, J. R. Srigley and I. R. T. P. The Members of the (2013). "The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters." Am J Surg Pathol **37**(10): 1490-1504.

Edge, S. B. and C. C. Compton (2010). "The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM." Ann Surg Oncol **17**(6): 1471-1474.

Eichelberg, C., K. Junker, B. Ljungberg and H. Moch (2009). "Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability." Eur Urol **55**(4): 851-863.

El Dib, R., N. J. Touma and A. Kapoor (2012). "Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies." BJU Int **110**(4): 510-516.

Escudier, B., J. Cosaert and P. Pisa (2008). "Bevacizumab: direct anti-VEGF therapy in renal cell carcinoma." Expert Rev Anticancer Ther **8**(10): 1545-1557.

Gervais, D. A., F. J. McGovern, R. S. Arellano, W. S. McDougal and P. R. Mueller (2005). "Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors." AJR Am J Roentgenol **185**(1): 64-71.

Gill, I. S., K. Kamoi, M. Aron and M. M. Desai (2010). "800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series." J Urol **183**(1): 34-41.

Guzzo, T. J., P. M. Pierorazio, E. M. Schaeffer, E. K. Fishman and M. E. Allaf (2009). "The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma." J Urol **181**(2): 486-490; discussion 491.

Haffner, J., J. F. Morel, V. Maunoury, A. Caty, J. Biserte and A. Villers (2007). "[Gastric or duodenal metastases from clear cell renal cell carcinoma. Report of two cases and review of the literature]." Prog Urol **17**(7): 1305-1309.

Hafron, J. and J. H. Kaouk (2007). "Ablative techniques for the management of kidney cancer." Nat Clin Pract Urol **4**(5): 261-269.

Haggstrom, C., K. Rapp, T. Stocks, J. Manjer, T. Bjorge, H. Ulmer, A. Engeland, M.

- Almqvist, H. Concin, R. Selmer, B. Ljungberg, S. Tretli, G. Nagel, G. Hallmans, H. Jonsson and P. Stattin (2013). "Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma." PLoS One **8**(2): e57475.
- Hemal, A. K., A. Kumar, R. Kumar, P. Wadhwa, A. Seth and N. P. Gupta (2007). "Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison." J Urol **177**(3): 862-866.
- Heng, D. Y., K. N. Chi, N. Murray, T. Jin, J. A. Garcia, R. M. Bukowski, B. I. Rini and C. Kollmannsberger (2009). "A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer." Cancer **115**(4): 776-783.
- Hofmann, J. N., K. Schwartz, W. H. Chow, J. J. Ruterbusch, B. M. Shuch, S. Karami, N. Rothman, S. Wacholder, B. I. Graubard, J. S. Colt and M. P. Purdue (2013). "The association between chronic renal failure and renal cell carcinoma may differ between black and white Americans." Cancer Causes Control **24**(1): 167-174.
- Hollingsworth, J. M., D. C. Miller, S. Daignault and B. K. Hollenbeck (2006). "Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect." J Natl Cancer Inst **98**(18): 1331-1334.
- Huang, W. C., E. B. Elkin, A. S. Levey, T. L. Jang and P. Russo (2009). "Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?" J Urol **181**(1): 55-61; discussion 61-52.
- Huang, W. C., A. S. Levey, A. M. Serio, M. Snyder, A. J. Vickers, G. V. Raj, P. T. Scardino and P. Russo (2006). "Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study." Lancet Oncol **7**(9): 735-740.
- Hyams, E. S. and W. C. Huang (2009). "The impact of renal surgery on global renal function and non-oncologic morbidity." Curr Urol Rep **10**(1): 17-22.
- Ishikawa, I., Y. Saito, Z. Onouchi, H. Kitada, S. Suzuki, S. Kurihara, T. Yuri and A. Shinoda (1980). "Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients." Clin Nephrol **14**(1): 1-6.
- Israel, G. M., E. Hecht and M. A. Bosniak (2006). "CT and MR imaging of complications of partial nephrectomy." Radiographics **26**(5): 1419-1429.
- Janssen, M. W. W., J. Linxweiler, S. Terwey, S. Ruge, C. H. Ohlmann, F. Becker, C. Thomas, A. Neisius, J. W. Thuroff, S. Siemer, M. Stockle and F. C. Roos (2018). "Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up." PLoS One **13**(5): e0196427.

Jewett, M. A. and A. Zuniga (2008). "Renal tumor natural history: the rationale and role for active surveillance." Urol Clin North Am **35**(4): 627-634; vii.

Junker, K. (2014). "[Possibilities of molecular diagnosis of renal cell carcinoma]." Aktuelle Urol **45**(5): 370-373.

Karami, S., P. Boffetta, N. Rothman, R. J. Hung, T. Stewart, D. Zaridze, M. Navritalova, D. Mates, V. Janout, H. Kollarova, V. Bencko, N. Szeszenia-Dabrowska, I. Holcatova, A. Mukeria, J. Gromiec, S. J. Chanock, P. Brennan, W. H. Chow and L. E. Moore (2008). "Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms." Carcinogenesis **29**(8): 1567-1571.

Karami, S., P. Boffetta, P. S. Stewart, P. Brennan, D. Zaridze, V. Matveev, V. Janout, H. Kollarova, V. Bencko, M. Navratilova, N. Szeszenia-Dabrowska, D. Mates, J. Gromiec, A. Slamova, W. H. Chow, N. Rothman and L. E. Moore (2011). "Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma." Br J Cancer **104**(11): 1797-1803.

Krajewski, K. M., A. A. Giardino, K. Zukotynski, A. D. Van den Abbeele and I. Pedrosa (2011). "Imaging in renal cell carcinoma." Hematol Oncol Clin North Am **25**(4): 687-715.

Kulkarni, S., M. Uddar, S. G. Deshpande, S. Vaid and R. S. Wadia (2000). "Renal cell carcinoma as significant manifestation of tuberous sclerosis complex." J Assoc Physicians India **48**(3): 351-353.

Kunkle, D. A., B. L. Egleston and R. G. Uzzo (2008). "Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review." J Urol **179**(4): 1227-1233; discussion 1233-1224.

Kural, A. R., O. Demirkesen, B. Onal, C. Obek, B. Tunc, A. U. Onder, V. Yalcin and V. Solok (2003). "Outcome of nephron-sparing surgery: elective versus imperative indications." Urol Int **71**(2): 190-196.

Laguna, M. P., F. Algaba, J. Cadeddu, R. Clayman, I. Gill, G. Gueglio, M. Hohenfellner, A. Joyce, J. Landman, B. Lee, H. van Poppel and S. Clinical Research Office of the Endourological Society Renal Mass (2014). "Current patterns of presentation and treatment of renal masses: a clinical research office of the endourological society prospective study." J Endourol **28**(7): 861-870.

Lane, B. R., C. M. Tobert and C. B. Riedinger (2012). "Growth kinetics and active surveillance for small renal masses." Curr Opin Urol **22**(5): 353-359.

Lau, W. K., M. L. Blute, A. L. Weaver, V. E. Torres and H. Zincke (2000). "Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney." Mayo Clin Proc **75**(12): 1236-1242.

- Lawrentschuk, N., I. D. Davis, D. M. Bolton and A. M. Scott (2010). "Functional imaging of renal cell carcinoma." Nat Rev Urol **7**(5): 258-266.
- Lee, C. T., J. Katz, W. Shi, H. T. Thaler, V. E. Reuter and P. Russo (2000). "Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort." J Urol **163**(3): 730-736.
- Lehman, D. S., G. W. Hruby, C. K. Phillips, J. M. McKiernan, M. C. Benson and J. Landman (2008). "First Prize (tie): Laparoscopic renal cryoablation: efficacy and complications for larger renal masses." J Endourol **22**(6): 1123-1127.
- Leibovich, B. C., M. L. Blute, J. C. Cheville, C. M. Lohse, A. L. Weaver and H. Zincke (2004). "Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy." J Urol **171**(3): 1066-1070.
- Leveridge, M. J., P. J. Bostrom, G. Koulouris, A. Finelli and N. Lawrentschuk (2010). "Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI." Nat Rev Urol **7**(6): 311-325.
- Liedl, B., T. Liedl and A. G. Hofstetter (1992). "[Renal cell carcinoma--diagnosis, differential diagnosis and prognosis]." Fortschr Med **110**(24): 431-434.
- Liek, E., K. Elsebach, H. Gobel, X. Krahn, A. W. Krautschick-Wilkens, J. Schweiger, G. Steiner, T. Steiner and H. Wunderlich (2018). "The Overall Survival Benefit for Patients with T1 Renal Cell Carcinoma after Nephron-Sparing Surgery Depends on Gender and Age." Urol Int **100**(3): 309-316.
- Lindblad, P., W. H. Chow, J. Chan, A. Bergstrom, A. Wolk, G. Gridley, J. K. McLaughlin, O. Nyren and H. O. Adami (1999). "The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer." Diabetologia **42**(1): 107-112.
- Lindblad, P., A. Mellempgaard, B. Schlehofer, H. O. Adami, M. McCredie, J. K. McLaughlin and J. S. Mandel (1995). "International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones." Int J Cancer **61**(2): 192-198.
- Lipworth, L., R. E. Tarone, L. Lund and J. K. McLaughlin (2009). "Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer." Clin Epidemiol **1**: 33-43.
- Lipworth, L., R. E. Tarone and J. K. McLaughlin (2006). "The epidemiology of renal cell carcinoma." J Urol **176**(6 Pt 1): 2353-2358.
- Ljungberg, B., L. Albiges, Y. Abu-Ghanem, K. Bensalah, S. Dabestani, S. Fernandez-Pello, R. H. Giles, F. Hofmann, M. Hora, M. A. Kuczyk, T. Kuusk, T. B. Lam, L. Marconi, A. S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, R. Tahbaz, A. Volpe and A. Bex (2019). "European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update." Eur Urol **75**(5): 799-810.

Ljungberg, B., K. Bensalah, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M. A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A. S. Merseburger, P. Mulders, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe and A. Bex (2015). "EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update." Eur Urol **67**(5): 913-924.

Ljungberg, B., S. C. Campbell, H. Y. Choi, D. Jacqmin, J. E. Lee, S. Weikert and L. A. Kiemeny (2011). "The epidemiology of renal cell carcinoma." Eur Urol **60**(4): 615-621.

Ljungberg, B., N. C. Cowan, D. C. Hanbury, M. Hora, M. A. Kuczyk, A. S. Merseburger, J. J. Patard, P. F. Mulders, I. C. Sinescu and G. European Association of Urology Guideline (2010). "EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update." Eur Urol **58**(3): 398-406.

Ljungberg, B., D. C. Hanbury, M. A. Kuczyk, A. S. Merseburger, P. F. Mulders, J. J. Patard and I. C. Sinescu (2007). "Renal cell carcinoma guideline." Eur Urol **51**(6): 1502-1510.

Lowrance, W. T., D. S. Yee, C. Savage, A. M. Cronin, M. F. O'Brien, S. M. Donat, A. Vickers and P. Russo (2010). "Complications after radical and partial nephrectomy as a function of age." J Urol **183**(5): 1725-1730.

Lucas, S. M., J. M. Stern, M. Adibi, I. S. Zeltser, J. A. Cadeddu and G. V. Raj (2008). "Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques." J Urol **179**(1): 75-79; discussion 79-80.

MacLennan, S., M. Imamura, M. C. Lapitan, M. I. Omar, T. B. Lam, A. M. Hilvano-Cabungcal, P. Royle, F. Stewart, G. MacLennan, S. J. MacLennan, S. E. Canfield, S. McClinton, T. R. Griffiths, B. Ljungberg, J. N'Dow, U. S. R. R. Group and E. A. U. R. C. G. Panel (2012). "Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer." Eur Urol **61**(5): 972-993.

MacLennan, S., M. Imamura, M. C. Lapitan, M. I. Omar, T. B. Lam, A. M. Hilvano-Cabungcal, P. Royle, F. Stewart, G. MacLennan, S. J. MacLennan, P. Dahm, S. E. Canfield, S. McClinton, T. R. Griffiths, B. Ljungberg, J. N'Dow, U. S. R. R. Group and E. A. U. R. C. G. Panel (2012). "Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer." Eur Urol **62**(6): 1097-1117.

Marchioni, M., F. Preisser, M. Bandini, S. Nazzani, Z. Tian, A. Kapoor, L. Cindolo, F. Abdollah, D. Tilki, A. Briganti, F. Montorsi, S. F. Shariat, L. Schips and P. I. Karakiewicz (2018). "Comparison of Partial Versus Radical Nephrectomy Effect on Other-cause Mortality, Cancer-specific Mortality, and 30-day Mortality in Patients Older Than 75 Years." Eur Urol Focus.

Marszalek, M., H. Meixl, M. Polajnar, M. Rauchenwald, K. Jeschke and S. Madersbacher (2009). "Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients." Eur Urol **55**(5): 1171-1178.

- Martorana, G., A. Bertaccini, S. Concetti, A. Franceschelli, R. Schiavina, E. Severini, F. Sanguedolce, C. Giberti, E. Belgrano and G. Carmignani (2006). "Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: State of the Art and 10 years of Multicentric Experience." eur Urol **5**: 10.
- Matin, S. F., K. Ahrar, J. A. Cadeddu, D. A. Gervais, F. J. McGovern, R. J. Zagoria, R. G. Uzzo, J. Haaga, M. I. Resnick, J. Kaouk and I. S. Gill (2006). "Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study." J Urol **176**(5): 1973-1977.
- McKiernan, J., R. Simmons, J. Katz and P. Russo (2002). "Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy." Urology **59**(6): 816-820.
- Mir, M. C., C. Ercole, T. Takagi, Z. Zhang, L. Velet, E. M. Remer, S. Demirjian and S. C. Campbell (2015). "Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention." J Urol **193**(6): 1889-1898.
- Moch, H. (2016). "[The WHO/ISUP grading system for renal carcinoma]." Pathologie **37**(4): 355-360.
- Moore, L. E., P. Brennan, S. Karami, I. Menashe, S. I. Berndt, L. M. Dong, A. Meisner, M. Yeager, S. Chanock, J. Colt, K. Schwartz, F. Davis, D. Zaridze, V. Mattveev, V. Janout, H. Kollarova, V. Bencko, M. Navratilova, N. Szeszenia-Dabrowska, D. Mates, I. Holcatova, P. Boffetta, W. H. Chow, P. S. Rosenberg and N. Rothman (2009). "Apolipoprotein E/C1 locus variants modify renal cell carcinoma risk." Cancer Res **69**(20): 8001-8008.
- Motzer, R. J., J. Bacik, B. A. Murphy, P. Russo and M. Mazumdar (2002). "Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma." J Clin Oncol **20**(1): 289-296.
- Motzer, R. J., B. Escudier, S. Oudard, T. E. Hutson, C. Porta, S. Bracarda, V. Grunwald, J. A. Thompson, R. A. Figlin, N. Hollaender, G. Urbanowitz, W. J. Berg, A. Kay, D. Lebwohl and A. Ravaud (2008). "Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial." Lancet **372**(9637): 449-456.
- Motzer, R. J., M. Mazumdar, J. Bacik, W. Berg, A. Amsterdam and J. Ferrara (1999). "Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma." J Clin Oncol **17**(8): 2530-2540.
- Nagy, A., E. Walter, D. Zubakov and G. Kovacs (2016). "High risk of development of renal cell tumor in end-stage kidney disease: the role of microenvironment." Tumour Biol **37**(7): 9511-9519.
- Nguyen, C. T., S. C. Campbell and A. C. Novick (2008). "Choice of operation for clinically localized renal tumor." Urol Clin North Am **35**(4): 645-655; vii.
- Ozsoy, M., T. Klatte, M. Waldert and M. Remzi (2008). "Surveillance for the

management of small renal masses." Adv Urol: 196701.

Patard, J. J., O. Shvarts, J. S. Lam, A. J. Pantuck, H. L. Kim, V. Ficarra, L. Cindolo, K. R. Han, A. De La Taille, J. Tostain, W. Artibani, C. C. Abbou, B. Lobel, D. K. Chopin, R. A. Figlin, P. F. Mulders and A. S. Belldegrun (2004). "Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience." J Urol **171**(6 Pt 1): 2181-2185, quiz 2435.

Pfaffenroth, E. C. and W. M. Linehan (2008). "Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy." Expert Opin Biol Ther **8**(6): 779-790.

Phe, V., D. R. Yates, R. Renard-Penna, O. Cussenot and M. Roupret (2012). "Is there a contemporary role for percutaneous needle biopsy in the era of small renal masses?" BJU Int **109**(6): 867-872.

Pop, D. (2015). "Partielle Nephrektomie versus radikale Nephrektomie." Urologische Nachrichten DGU-Kongressausgabe 67. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. **2**: 6.

Pop, D., Z. Bütow, J. Elsässer, M. Saar, J. Heinzelbecker, C. Ohlmann, S. Siemer, S. Gräber, M. Stöckle, and M. Janssen (2016). "984 Partial nephrectomy shows significant benefit over radical nephrectomy in older patient and patients with arterial hypertension." European Urology Supplements **15**(3): e984.

Prando, A., D. Prando and P. Prando (2006). "Renal cell carcinoma: unusual imaging manifestations." Radiographics **26**(1): 233-244.

Rathmell, W. K., T. M. Wright and B. I. Rini (2005). "Molecularly targeted therapy in renal cell carcinoma." Expert Rev Anticancer Ther **5**(6): 1031-1040.

Remzi, M., M. Ozsoy, H. C. Klingler, M. Susani, M. Waldert, C. Seitz, J. Schmidbauer and M. Marberger (2006). "Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter." J Urol **176**(3): 896-899.

Ribas, A. (2012). "Tumor immunotherapy directed at PD-1." N Engl J Med **366**(26): 2517-2519.

Robert-Koch-Institut (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin, Gesellschaft der epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V.

Robson, C. J., B. M. Churchill and W. Anderson (1969). "The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma." J Urol **101**(3): 297-301.

Roos, F. C., W. Brenner, M. Muller, C. Schubert, W. J. Jager, J. W. Thuroff and C. Hampel (2011). "Oncologic long-term outcome of elective nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma stage pT1b or greater in a matched-pair cohort." Urology **77**(4): 803-808.

- Rosner, I., G. Bratslavsky, P. A. Pinto and W. M. Linehan (2009). "The clinical implications of the genetics of renal cell carcinoma." Urol Oncol **27**(2): 131-136.
- Russo, P. (2008). "Functional preservation in patients with renal cortical tumors: the rationale for partial nephrectomy." Curr Urol Rep **9**(1): 15-21.
- Sankineni, S., A. Brown, M. Cieciera, P. L. Choyke and B. Turkbey (2015). "Imaging of renal cell carcinoma." Urol Oncol.
- Seliger, B., S. P. Dressler, R. Lichtenfels and R. Kellner (2007). "Candidate biomarkers in renal cell carcinoma." Proteomics **7**(24): 4601-4612.
- Serafin, Z. (2007). "Palliative percutaneous kidney embolization with enbucrilate in patients with renal cell carcinoma: safety and symptom control." Med Sci Monit **13 Suppl 1**: 98-104.
- Sheth, S., J. C. Scatarige, K. M. Horton, F. M. Corl and E. K. Fishman (2001). "Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT." Radiographics **21 Spec No**: S237-254.
- Siemer, S. and M. Uder (2002). "[Diagnostic imaging before kidney tumor operations]." Urologe A **41**(3): 289-295; quiz 296-287.
- Siva, S., D. Pham, S. Gill, N. M. Corcoran and F. Foroudi (2012). "A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma." BJU Int **110**(11 Pt B): E737-743.
- Stafford, H. S., S. L. Saltzstein, S. Shimasaki, C. Sanders, T. M. Downs and G. R. Sadler (2008). "Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival." J Urol **179**(5): 1704-1708.
- Statistisches Bundesamt. (2012). "Periodensterbetafeln für Deutschland Allgemeine Sterbetafeln, abgekürzte Sterbetafeln und Sterbetafeln." Retrieved 08.03.2019, from https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelnPDF_5126202.pdf?__blob=publicationFile.
- Streja, E., K. Kalantar-Zadeh, M. Z. Molnar, J. Landman, O. A. Arah and C. P. Kovesdy (2018). "Radical versus partial nephrectomy, chronic kidney disease progression and mortality in US veterans." Nephrol Dial Transplant **33**(1): 95-101.
- Sun, M., R. Thuret, F. Abdollah, G. Lughezzani, J. Schmitges, Z. Tian, S. F. Shariat, F. Montorsi, J. J. Patard, P. Perrotte and P. I. Karakiewicz (2011). "Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis." Eur Urol **59**(1): 135-141.
- Sunela, K. L., E. T. Lehtinen, M. J. Kataja, P. M. Kujala, S. Soimakallio and P. L. Kellokumpu-Lehtinen (2013). "Development of renal cell carcinoma (RCC) diagnostics and impact on prognosis." BJU Int.

- Takagi, T., T. Kondo, K. Omae, J. Iizuka, H. Kobayashi, K. Yoshida, Y. Hashimoto and K. Tanabe (2016). "Comparison of progression to end-stage renal disease requiring dialysis after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma in patients with severe chronic kidney disease." Int Urol Nephrol **48**(9): 1421-1427.
- Tanaka, N., K. Fujimoto, M. Tani, M. Yoshii, K. Yoshida, Y. Hirao and S. Ozono (2004). "Prediction of postoperative renal function by preoperative serum creatinine level and three-dimensional diagnostic image reconstruction in patients with renal cell carcinoma." Urology **64**(5): 904-908.
- Thompson, R. H., S. A. Boorjian, C. M. Lohse, B. C. Leibovich, E. D. Kwon, J. C. Cheville and M. L. Blute (2008). "Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy." J Urol **179**(2): 468-471; discussion 472-463.
- Turna, B., M. Aron and I. S. Gill (2008). "Expanding indications for laparoscopic partial nephrectomy." Urology **72**(3): 481-487.
- Ueno, D., M. Yao, U. Tateishi, R. Minamimoto, K. Makiyama, N. Hayashi, F. Sano, T. Murakami, T. Kishida, T. Miura, K. Kobayashi, S. Noguchi, I. Ikeda, Y. Ohgo, T. Inoue, Y. Kubota and N. Nakaigawa (2012). "Early assessment by FDG-PET/CT of patients with advanced renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors is predictive of disease course." BMC Cancer **12**: 162.
- Van Poppel, H., F. Becker, J. A. Cadeddu, I. S. Gill, G. Janetschek, M. A. Jewett, M. P. Laguna, M. Marberger, F. Montorsi, T. J. Polascik, O. Ukimura and G. Zhu (2011). "Treatment of localised renal cell carcinoma." Eur Urol **60**(4): 662-672.
- Van Poppel, H., L. Da Pozzo, W. Albrecht, V. Matveev, A. Bono, A. Borkowski, M. Colombel, L. Klotz, E. Skinner, T. Keane, S. Marreaud, S. Collette and R. Sylvester (2011). "A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma." Eur Urol **59**(4): 543-552.
- Van Poppel, H., L. Da Pozzo, W. Albrecht, V. Matveev, A. Bono, A. Borkowski, J. M. Marechal, L. Klotz, E. Skinner, T. Keane, I. Claessens and R. Sylvester (2007). "A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma." Eur Urol **51**(6): 1606-1615.
- Van Poppel, H. and S. Joniau (2007). "Is surveillance an option for the treatment of small renal masses?" Eur Urol **52**(5): 1323-1330.
- Waalkes, S., F. Becker, A. J. Schrader, M. Janssen, G. Wegener, A. S. Merseburger, M. Schrader, R. Hofmann, M. Stockle and M. A. Kuczyk (2011). "Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version?" Eur Urol **59**(2): 258-263.

- Wang, L. J., Y. C. Wong, K. F. Ng, C. K. Chuang, S. Y. Lee and Y. L. Wan (2010). "Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography." J Urol **183**(6): 2154-2160.
- Weight, C. J., J. H. Kaouk, N. J. Hegarty, E. M. Remer, C. M. O'Malley, B. R. Lane, I. S. Gill and A. C. Novick (2008). "Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors." J Urol **179**(4): 1277-1281; discussion 1281-1273.
- Weight, C. J., B. T. Larson, A. F. Fergany, T. Gao, B. R. Lane, S. C. Campbell, J. H. Kaouk, E. A. Klein and A. C. Novick (2010). "Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses." J Urol **183**(4): 1317-1323.
- Weight, C. J., B. T. Larson, T. Gao, S. C. Campbell, B. R. Lane, J. H. Kaouk, I. S. Gill, E. A. Klein and A. F. Fergany (2010). "Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival." Urology **76**(3): 631-637.
- Weld, K. J. and J. Landman (2005). "Comparison of cryoablation, radiofrequency ablation and high-intensity focused ultrasound for treating small renal tumours." BJU Int **96**(9): 1224-1229.
- Wen, C. C. and S. Y. Nakada (2006). "Energy ablative techniques for treatment of small renal tumors." Curr Opin Urol **16**(5): 321-326.
- Yang, J. C., R. M. Sherry, S. M. Steinberg, S. L. Topalian, D. J. Schwartzentruber, P. Hwu, C. A. Seipp, L. Rogers-Freezer, K. E. Morton, D. E. White, D. J. Liewehr, M. J. Merino and S. A. Rosenberg (2003). "Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer." J Clin Oncol **21**(16): 3127-3132.
- Zamarron, C., I. Abdulkader, M. C. Areses, V. Garcia-Paz, L. Leon and J. Cameselle-Teijeiro (2013). "Metastases of renal cell carcinoma to the thyroid gland with synchronous benign and malignant follicular cell-derived neoplasms." Case Rep Oncol Med **2013**: 485025.
- Zhao, H., B. Ljungberg, K. Grankvist, T. Rasmuson, R. Tibshirani and J. D. Brooks (2006). "Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma." PLoS Med **3**(1): e13.
- Zini, L., J. J. Patard, U. Capitanio, M. Crepel, A. de La Taille, J. Tostain, V. Ficarra, J. C. Bernhard, J. M. Ferriere, C. Pfister, A. Villers, F. Montorsi and P. I. Karakiewicz (2009). "Cancer-specific and non-cancer-related mortality rates in European patients with T1a and T1b renal cell carcinoma." BJU Int **103**(7): 894-898.
- Zini, L., P. Perrotte, U. Capitanio, C. Jeldres, S. F. Shariat, E. Antebi, F. Saad, J. J.

Patard, F. Montorsi and P. I. Karakiewicz (2009). "Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality." Cancer **115**(7): 1465-1471.