

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

Der prognosedeterminierende Einfluss des Lebensalters bei Patienten  
mit Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie

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

vorgelegt von

Fabian Fenske

aus Cottbus

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Sabine Brookmann-May

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Patrick J. Bastian

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rolf Muschter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1 Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms .....	10
1.2 Ätiologie des Nierenzellkarzinoms .....	12
1.3 Klassifikation des Nierenzellkarzinoms .....	12
1.4 Stadien des Nierenzellkarzinoms .....	15
1.5 Histologie des Nierenzellkarzinoms .....	17
1.6 Diagnostik und Klinik der Nierenzellkarzinom-Patienten.....	17
1.7 Therapie der Nierenzellkarzinom-Patienten.....	19
1.8 Prognose des Nierenzellkarzinoms.....	21
1.9 Nachsorge der Nierenzellkarzinom-Patienten.....	24
1.10 Ziele der Arbeit.....	25
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>26</b>
2.1 Patientenkollektiv der Studien.....	26
2.2 Datenerhebung .....	28
2.3 Onkologische Nachsorge des Patientenkollektivs .....	29
2.4 Statistische Analyse der erhobenen Daten .....	29
2.4.1 Erfassung des prognosedeterminierenden Einflusses von jungem Lebensalter bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie .....	30
2.4.2 Erfassung des prognosedeterminierenden Einflusses von hohem Lebensalter bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie .....	31
2.4.3 Datenanalyse .....	32
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
3.1 Prognostischer Stellenwert des jungen Alters in Bezug auf karzinomspezifische Mortalität und Gesamtmortalität.....	33

3.1.1	Deskriptive Kriterien .....	33
3.1.2	Univariate Überlebensanalysen .....	36
3.1.3	Multivariate Überlebensanalysen .....	39
3.2	Prognostischer Stellenwert des hohen Alters in Bezug auf karzinomspezifische Mortalität und karzinomunabhängige Mortalität.....	41
3.2.1	Deskriptive Kriterien .....	41
3.2.2	Univariate Überlebensanalysen .....	43
3.2.3	Multivariate Überlebensanalysen .....	46
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Methodendiskussion und Studienlimitierungen.....	52
4.2	Diskussion der Studienergebnisse junger Nierenzellkarzinom-Patienten vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage.....	53
4.3	Diskussion der Studienergebnisse älterer Nierenzellkarzinom-Patienten vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage.....	58
<b>5.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>64</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	alkalische Phosphatase
AUC	<i>area under the curve</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
Charlson CI	Charlson Comorbidity Index
chNZK	chromophobes Nierenzellkarzinom
CORONA	<i>Collaborative Research on Renal Neoplasms Association</i>
CSM	<i>cancer-specific mortality</i> (karzinomspezifische Mortalität)
CSS	<i>cancer-specific survival</i> (karzinomspezifisches Überleben)
CT	Computertomographie
CVE	cardiovascular events (kardiovaskuläres Ereignis)
DSS	<i>disease-specific-survival</i> , karzinomspezifisches Überleben
EAU	<i>European Association of Urology</i> (Europäische Urologische Gesellschaft)
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
et al.	et alii
etc.	et cetera
f.	für
FG	Fuhrman-Grading
G	Grading
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
inkl.	inklusive
IL-2	Interleukin 2
IQR	<i>interquartile range</i> (Interquartilsabstand)
J.	Jahre
kA	keine Angaben
kNZK	klarzelliges Nierenzellkarzinom
kU	kein Unterschied

LDH	Laktat-Dehydrogenase
LKE	Lymphknotenentfernung
M	Metastase
MRT	Magnetresonanztomographie
mv	multivariate Überlebensanalyse
N	<i>node</i> , Lymphknoten
n	Anzahl
nkNZK	nicht-klarzelliges NZK
NN	Nebenniere
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSS	<i>nephron-sparing-surgery</i> (Nephron-sparende-Operation)
NZK	Nierenzellkarzinom
OCM	<i>other cause mortality</i>
OP	Operation
OS	<i>overall-survival</i> , Gesamtüberleben
p	<i>probability</i> , Wahrscheinlichkeit
PA	prädiktive Genauigkeit
Pat.	Patienten
PDGF	<i>platelet derived growth factor</i>
PFS	<i>progression-free-survival</i> (progressfreies Überleben)
pM	pathologischer Metastasenstatus
PN	partielle Nephrektomie
pN	pathologischer Lymphknotenstatus
pT	pathologisches Tumorstadium
Ref.	Referenz
rLKE	regionäre Lymphknotenentfernung
RN	radikale Nephrektomie
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
SATURN	<i>Surveillance And Treatment Update on Renal Neoplasm</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
signif.	signifikant
T	Tumor
Tab.	Tabelle
TGF- $\alpha$	<i>transforming growth factor <math>\alpha</math></i>
Th.	Therapie

TP	Tumorprogression
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
unabh.	unabhängig
uv	univariate Überlebensanalyse
V.	Vena
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
vs.	versus
weibl.	weiblich
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
ZR	Zeitraum

## Publikationsverzeichnis des Doktoranden hinsichtlich jener Arbeiten, die dieser Doktorarbeit zugrunde liegen

1. M. May, L. Cindolo, R. Zigeuner, O. De Cobelli, B. Rocco, C. De Nunzio, A. Tubaro, I. Coman, M. Truss, O. Dalpiaz, I. Wolff, B. Feciche, **F. Fenske**, M. Pichler, L. Schips, R. S. Figenshau, K. Madison, M. Sánchez-Chapado, M. D. Santiago Martin, L. Salzano, G. Lotrecchiano, R. Waidelich, C. Stief, P. Sountoulides, S. Brookman-May; Members of the CORONA project and the Young Academic Urologists Renal Cancer Group: Results of a comparative study analyzing octogenarians with renal cell carcinoma in a competing risk analysis with patients in the seventh decade of life, *Urol Oncol*, 08/2014, S1078-1439(14)00155-0.

2. A. Aziz, M. May, R. Zigeuner, M. Pichler, T. Chromecki, L. Cindolo, L. Schips, O. De Cobelli, B. Rocco, C. De Nunzio, A. Tubaro, I. Coman, M. Truss, O. Dalpiaz, B. Hoschke, C. Gilfrich, B. Feciche, **F. Fenske**, P. Sountoulides, R. S. Figenshau, K. Madison, M. Sánchez-Chapado, M. Del Carmen Santiago Martin, W. F. Wieland, L. Salzano, G. Lotrecchiano, R. Waidelich, C. Stief, S. Brookman-May; Members of the CORONA Project and the Young Academic Urologists Renal Cancer Group: Do young patients with renal cell carcinoma feature a distinct outcome after surgery? A comparative analysis of patient age based on the multinational CORONA database, *J Urol*, 02/2014, 191(2):310-5.

## Weitere Publikationen des Doktoranden

3. M. May, R. Zigeuner, A. Aziz, L. Cindolo, C. Gilfrich, L. Schips, O. De Cobelli, B. Rocco, C. De Nunzio, A. Tubaro, I. Coman, B. Feciche, M. Truss, B. Hoschke, O. Dalpiaz, A. Stoltze, **F. Fenske**, H. M. Fritsche, T. Chromecki, S. Lebentrau, R. S. Figenshau, K. Madison, M. Sánchez-Chapado, M. Del Carmen Santiago Martin, L. Salzano, G. Lotrecchiano, S. Joniau, R. Waidelich, C. G. Stief, S. Brookman-May; Mitglieder des "CORONA projects"; Projektgruppe "Young Academic Urologists Renal Cancer Group" der European Association of Urology (EAU): Postoperative prognosis of chromophobic renal cell carcinoma: comparative analysis of the multinational CORONA database, *Urologe A*, 02/2014, 53(2):228-35.



4. S. Brookman-May, M. May, S. F. Shariat, R. Zigeuner, T. Chromecki, L. Cindolo, L. Schips, O. De Cobelli, B. Rocco, C. De Nunzio, A. Tubaro, B. Feciche, I. Coman, M. Truss, S. Pahernik, M. P. Wirth, S. Zastrow, O. Dalpiaz, **F. Fenske**, R. Waidelich, C. Stief, S. Gunia; Members of the CORONA Project: Prognostic effect of sarcomatoid dedifferentiation in patients with surgically treated renal cell carcinoma: a matched-pair analysis, *Clin Genitourin Cancer*. 12/2013, 11(4):465-70.

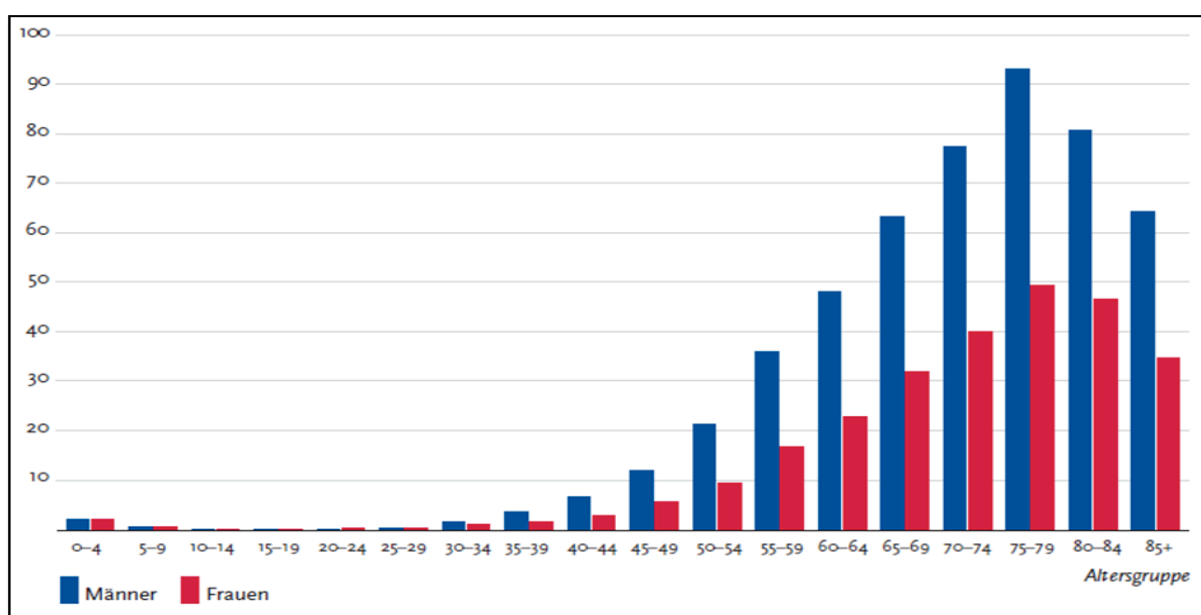
5. M. May, A. Aziz, R. Zigeuner, T. Chromecki, L. Cindolo, L. Schips, O. De Cobelli, B. Rocco, C. De Nunzio, A. Tubaro, I. Coman, M. Truss, O. Dalpiaz, B. Hoschke, C. Gilfrich, B. Feciche, A. Stoltze, **F. Fenske**, H. M. Fritsche, R. S. Figenshau, K. Madison, M. Sánchez-Chapado, C. Martin Mdel, L. Salzano, G. Lotrecchiano, S. Joniau, R. Waidelich, C. Stief, S. Brookman-May; Members of the CORONA project the Young Academic Urologists Renal Cancer Group: Gender differences in clinicopathological features and survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma: an analysis of the multicenter CORONA database, *World J Urol*, 10/2013, 31(5):1073-80.

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms

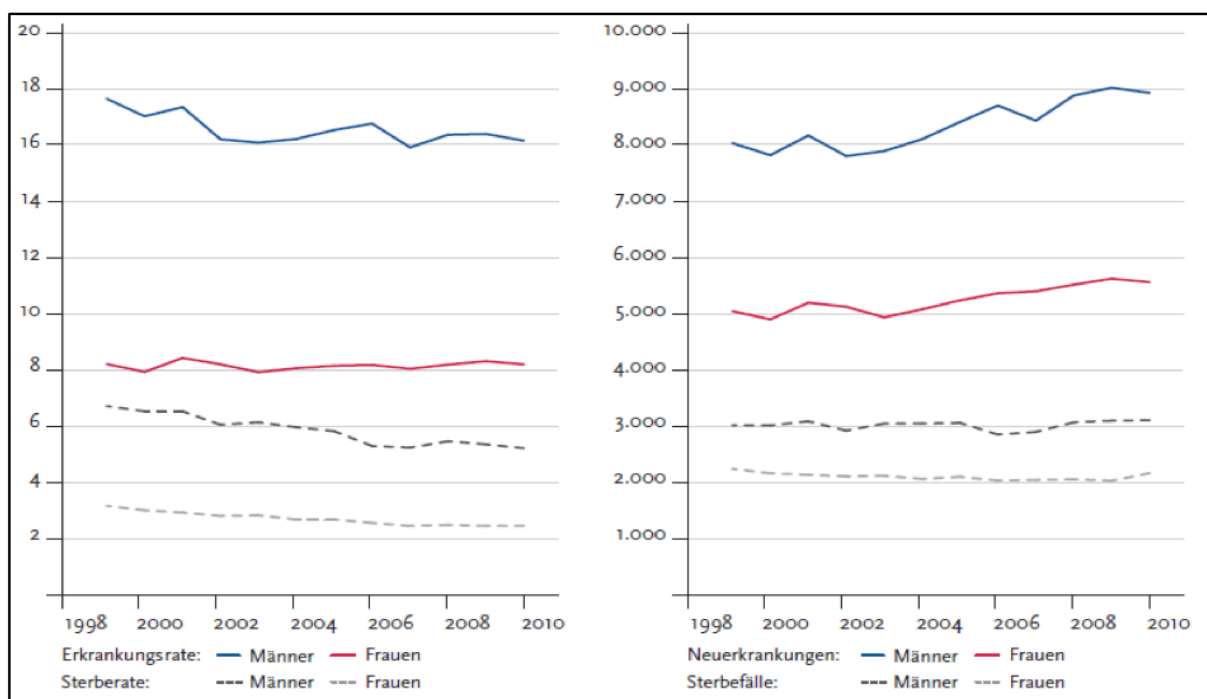
Nach dem Prostatakarzinom und dem Harnblasenkarzinom ist das Nierenzellkarzinom (NZK) das dritthäufigste urologische Malignom in Deutschland. Unter den Tumorerkrankungen macht das Nierenzellkarzinom etwa 3% der Erkrankungen aus, während es unter den Raumforderungen der Niere mit 85% den häufigsten Tumor darstellt [1,2]. Die einzige kurative Behandlung bei organbegrenzten NZK mit Empfehlungsgrad A ist die chirurgische Therapie [3]. Der Häufigkeitsgipfel des Erkrankungsbeginns liegt im 7. Lebensjahrzehnt [4]. Ein Erkrankungsbeginn unter 40 Jahren ist mit etwa 5% der Fälle ausgesprochen selten, so dass die spezifische Tumorprognose dieser Patienten bislang nur unzureichend untersucht worden ist [5]. Des Weiteren existieren nur wenige OP-Serien mit Nachweis der individuellen prognostischen Signatur bei NZK-Patienten oberhalb von 80 Jahren [6]. Die bisherigen Ergebnisse deuten jedoch an, dass NZK-Patienten über 80 Jahren eine höhere karzinomspezifische Mortalität als jüngere Patienten aufweisen [7].

**Abb. 1: Altersspezifische Erkrankungsraten des NZK nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2009 – 2010, je 100000 [4]**



Die Inzidenz des NZK ist in Europa am höchsten, während sie in Nordamerika niedriger ist und in Asien den niedrigsten Wert vorweist [8]. In den USA liegt die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen bei etwa 31000 [9,10]. Hierzulande erkranken jährlich 8950 Männer sowie 5570 Frauen, was einer Geschlechtsverteilung von etwa 3:2 entspricht [4]. Folglich liegt auch das Lebenszeitrisiko an einem NZK zu erkranken für Männer mit 1,8% höher als für Frauen mit 1,1% [4]. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate liegt seit Ende der 1990er Jahre auf konstant hohem Niveau. Die absolute Neuerkrankungsrate ist jedoch in den letzten 10 Jahren um über 10% gestiegen [4].

**Abb. 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten je 100000 (links) und absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle (rechts) des NZK, nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999 – 2010 [4]**



Dass die Inzidenz auf einem hohen Niveau liegt, begründet sich auch auf einer Verbesserung der bildgebenden Verfahren im Bereich der MRT- und CT-Diagnostik in der Vergangenheit. Aber auch der flächendeckende Einsatz der Sonographie und die daraus resultierende verbesserte Frühdiagnostik tragen zu dieser Konstanz bei. Nach Diagnosestellung liegt die Mortalität des NZK bei über 40% innerhalb der ersten 5 Jahre [11,9]. Damit weist das NZK die höchste relative Mortalität unter den urologischen Tumoren auf. Bei bis zu 60% der Patienten wird im Krankheitsverlauf

eine Metastasierung festgestellt [12]. Bei 10-20% dieser Patienten zeigen sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen, wohingegen bei weiteren 20-40% die Metastasen erst im weiteren Krankheitsverlauf auftreten [13].

## **1.2 Ätiologie des Nierenzellkarzinoms**

Die sporadische Form des NZK überwiegt. Nur ca. 4% der Fälle kommen familiär gehäuft vor [14]. Die genauen Komponenten der Karzinogenese sind nicht bekannt. Als gesicherte Risikofaktoren werden Adipositas, Hypertonus, Nikotinabusus, polyzystische Nierendegeneration und Diabetes mellitus angesehen [15]. Keine gesicherte Korrelation besteht für folgende Umweltfaktoren: Blei, Asbest, Arsen und aromatische Kohlenwasserstoff-Verbindungen. Eine genetische Disposition liegt bei der tuberösen Sklerose (Erkrankungsrisiko eines NZK ca. 10%) und dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (Erkrankungsrisiko eines NZK ca. 45%) vor. Bei erkrankten Verwandten 1. Grades ist das relative Risiko um den Faktor 1,1-1,7 erhöht. Die Tumorentstehung geht beim klarzelligen und papillären NZK vom proximalen Tubulus aus. Das chromophobe NZK und das Sammelrohr NZK (Ductus-Bellini-Karzinom) haben ihren Ursprung im distalen Tubulus bzw. im Sammelrohr [14].

## **1.3 Klassifikation des Nierenzellkarzinoms**

Im Jahre 1968 wurde die TNM-Klassifikation erstmals vorgestellt und im Laufe der Jahre stetig weiterentwickelt [16]. Heute richtet sich diese Klassifikation nach der 7. Auflage der Union International Contre le Cancer (UICC), welche im Jahre 2009 erschien [17].

**T:** Tumor bezeichnet die Ausbreitung des Primärtumors. Im Stadium T1 ist der Tumor  $\leq 7$  cm und auf die Niere begrenzt. Im Stadium T2 finden sich Tumore mit einer Größe von  $\geq 7$  cm, welche ebenfalls auf die Niere begrenzt sind. Ab dem Stadium T3 werden das umliegende Gewebe oder auch größere Venen infiltriert, die Fascia renalis (Gerota) jedoch nicht überschritten. Tumore ab dem T4-Stadium überschreiten die Fascia renalis.

**Tab. 1: T-Stadien des Nierenzellkarzinoms nach UICC 2010 [3]**

<b>Tx</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>	kein Primärtumor vorhanden
<b>T1</b>	Primärtumor $\leq 7$ cm, begrenzt auf die Niere
<b>T1a</b>	Primärtumor $\leq 4$ cm in größter Ausdehnung
<b>T1b</b>	Primärtumor $> 4$ cm, aber $\leq 7$ cm in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Primärtumor $> 7$ cm, begrenzt auf die Niere
<b>T2a</b>	Primärtumor $> 7$ , aber $\leq 10$ cm, begrenzt auf die Niere
<b>T2b</b>	Primärtumor $> 10$ cm, begrenzt auf die Niere
<b>T3</b>	Primärtumor infiltrierte größere Venen oder perirenales Gewebe, nicht jedoch die ipsilaterale Nebenniere (NN) oder über die Gerota-Faszie hinaus
<b>T3a</b>	Infiltration in die Nierenvene oder deren Segmente oder in das perirenale Gewebe, nicht jedoch über die Gerota-Faszie hinaus
<b>T3b</b>	Tumor mit makroskopischer Ausdehnung in die V. cava unterhalb des Zwerchfells
<b>T3c</b>	Tumor mit makroskopischer Ausdehnung in die V. cava oberhalb des Zwerchfells
<b>T4</b>	Tumor infiltrierte über die Gerota-Faszie hinaus, einschließlich einer kontinuierlichen Ausbreitung in die ipsilaterale NN

**N:** Node bezieht sich auf die lymphogene Metastasierung [3].

**Tab. 2: N-Stadien des Nierenzellkarzinoms nach UICC 2010 [3]**

<b>Nx</b>	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknoten-Metastasen
<b>N1</b>	Metastasen in einem regionären Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten

**M:** Metastasen, bezeichnen in der TNM Klassifikation das Auftreten von Fernmetastasen. Dies ist prognostisch das ungünstigste Zeichen und entspricht dem UICC-Stadium IV [14].

**Tab. 3: M-Stadien des Nierenzellkarzinoms nach UICC 2010 [3]**

<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden

**G:** Grading beschreibt den Grad der Differenzierung eines Tumors. Gemäß WHO unterscheidet man zwischen drei verschiedenen Malignitätsgraden [18]. Eine weitere Möglichkeit der zytologischen Einteilung, welche weitaus häufiger angewandt wird, stellt das prognostisch bedeutsame Fuhrman-Grading dar. Diese Graduierung berücksichtigt sowohl die Größe und Form der Zellkerne als auch die Größe der Nukleoli [19].

**Tab. 4: WHO Grading [18]**

<b>G1</b>	gut differenziert
<b>G2</b>	mäßig differenziert
<b>G3</b>	schlecht differenziert oder undifferenziert

**Tab. 5: Fuhrman-Grading [19]**

Grad 1	Runde, gleichmäßige Zellkerne mit einem Durchmesser von etwa 10µm, sehr kleiner oder fehlender Nukleolus
Grad 2	Leicht irreguläre Konturen mit einem Durchmesser von etwa 15 µm, Nukleoli sichtbar bei 400-facher Vergrößerung
Grad 3	Mäßig bis deutlich irreguläre Kernkonturen mit einem Durchmesser von etwa 20 µm und großen Nukleoli (sichtbar bei 100-facher Vergrößerung)
Grad 4	Zellkerne vergleichbar mit Grad 3, zusätzlich multilobuläre oder multiple oder bizarr geformte Kerne und große Chromatin-Knäuel

## **1.4 Stadien des Nierenzellkarzinoms**

1958 wurde das erste Staging-System für das NZK von Flocks und Kadesky erstellt, welches 1969 durch Robson überarbeitet wurde [20]. Derzeit werden zur pathologischen Einteilung am häufigsten die UICC-Stadien von 2009 in der 7. Auflage herangezogen. Hier werden neben Größe und Ausdehnung des Primärtumors, Metastasen und Lymphknotenbefall für die Einteilung berücksichtigt [21].

**Tab. 6: Stadieneinteilung nach UICC [14,21]**

<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium III</b>	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
<b>Stadium IV</b>	T4 jedes T jedes T	jedes N N2 jedes N	M0 M0 M1

In der Vergangenheit fand vor allem in den Vereinigten Staaten die Robson-Klassifikation Verwendung [22]. Die Robson-Klassifikation ist einerseits unkompliziert, kombiniert jedoch unterschiedliche Tumorstadien, die dann verschiedene Überlebensprognosen aufweisen. So werden beispielsweise Patienten, bei denen ein Einbruch in die V. Cava nachweisbar ist, dem Tumor Stadium IIIa zugeordnet. Wohingegen Patienten, bei denen es zu einer Lymphknotenmetastasierung kommt, dem Stadion IIIb zugewiesen werden [23].

**Tab. 7: Klassifikation nach Robson [24]**

<u>Robson</u>	<u>TNM</u>
I	T1/2
II	T3a
IIIa	T3b/T3c
IIIb	N1/2
IVa	T4
IVb	M1



## **1.5 Histologie des Nierenzellkarzinoms**

Bei dem NZK handelt es sich um ein Adenokarzinom, welches sich in verschiedenen Entitäten (Subtypen) zeigt. Aus diesem Grund wurden in der Heidelberg-Klassifikation fünf verschiedene Subtypen festgelegt [25]. Diese unterscheiden sich sowohl zytogenetisch als auch morphologisch voneinander. Des Weiteren haben die Subtypen ihren Ursprung in unterschiedlichen Abschnitten des Tubulussystems. Das klarzellige NZK stellt mit einer Häufigkeit von ca. 83% den häufigsten Subtyp dar. Dieser hat seinen Ursprung im Bereich der proximalen Tubuluszellen und zeichnet sich durch ein helles Zytoplasma aus, was auf einen hohen Lipid- und Glykogengehalt zurückzuführen ist [21]. Prognostisch bedeutsam ist, dass dieser Subtyp häufig zur Metastasierung neigt [26]. Das papilläre (ehemals: chromophile) NZK ist der zweithäufigste Subtyp. Er kommt bei ca. 11% der Patienten vor und wird häufiger beim männlichen Geschlecht diagnostiziert [27]. Dieser Subtyp entsteht ebenfalls im Bereich der proximalen Tubuluszellen, tritt multiple auf und ist charakterisiert durch bereits makroskopisch sichtbare Nekrosen. Hier können zwei Typen mit distinkter Prognose unterschieden werden. Der dritthäufigste Subtyp ist das solide wachsende chromophobe NZK, welches eine Assoziation zum weiblichen Geschlecht zeigt [27]. Es entsteht im distalen Tubulussystem und repräsentiert ca. 5% aller Fälle [21]. Dieses NZK ist durch ein feingräuliches und nicht transparentes Zytoplasma gekennzeichnet. Das Sammelrohrkarzinom (auch Ductus-Bellini-Karzinom) sowie das unklassifizierte NZK machen jeweils nur unter 1% aller NZK aus. Hierbei zeigt das Ductus-Bellini-NZK ein hochaggressives Wachstum und ist histologisch durch dilatierte Tubuli und papilläre Strukturen charakterisiert [28,29].

## **1.6 Diagnostik und Klinik der Nierenzellkarzinom-Patienten**

Gegenwärtig werden ca. 50% der NZK im asymptomatischen Stadium als Zufallsbefunde im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik erkannt. Ursächlich hierfür ist unter anderem die Verbesserung bildgebender Verfahren. Die klassische Symptomtrias mit Flankenschmerzen, Hämaturie und palpablem Tumor tritt heute nur noch bei weniger als 10% der Patienten auf und ist in der Regel mit weit fortgeschrittenen Befunden assoziiert [3]. Einzeln kommen die Symptome jedoch

häufiger vor: so präsentieren 35% der Patienten als Erstsymptom eine Hämaturie und etwa 20% stellen sich mit Flankenschmerzen vor [22]. Weiterhin können systemische Symptome wie Anämie, Gewichtsverlust, Hypalbuminämie, Hyperkalzämie oder hepatische Dysfunktion (Stauffer-Syndrom) auftreten. Eine häufige Ursache dieser Erscheinungen stellt eine ektope Hormonbildung im Tumor (paraneoplastisches Syndrom) dar. Als mögliche diagnostische Maßnahmen stehen die körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren sowie Laboruntersuchungen zur Verfügung [14,18,3]. Zur Labordiagnostik gehören Blutbild, Gerinnungsstatus, alkalische Phosphatase (AP), Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Laktatdehydrogenase (LDH), Kalzium sowie eine Urinanalyse [3]. Tumormarker konnten sich bisher weder in der Diagnostik noch in der Therapieüberwachung etablieren [22]. Zu den obligaten bildgebenden Verfahren gehören die Sonographie, die Computertomographie (CT) und der Röntgenthorax. Bei Kontrastmittelallergie oder Niereninsuffizienz sollte jedoch eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Diese ist dem CT in Sensitivität und Spezifität gleichwertig (bei der Abgrenzung von Cavathromben sogar überlegen) [14]. Mittels Sonographie können Lymphknoten und Tumore mit einer Größe von mehr als 2-2,5 cm beurteilt werden. Bei Raumforderungen kleiner als 2,5 cm ist das CT der Sonographie überlegen. Bei nicht eindeutig bildgebender Diagnostik kann eine Feinnadelbiopsie indiziert sein. Hierbei sollte jedoch das Risiko eines falsch negativen Befundes und Schwierigkeiten in der exakten Definition von Subtyp bzw. Grading berücksichtigt werden [30,31]. Sollte die Dignität der Raumforderung weiterhin nicht eindeutig zu klären sein, ist im Zweifel eine operative Freilegung indiziert. Hierbei kann mittels Schnellschnitt eine sichere Diagnosestellung erfolgen [14]. In Bezug auf das Staging ist zu berücksichtigen, dass das NZK in absteigender Häufigkeit in die Lunge, den Knochen, das Gehirn und die Leber hämatogen, aber auch lymphogen in regionäre Lymphknoten metastasiert [22]. Zur Komplettierung der Umfelddiagnostik sollte ein CT, zumindest aber ein Röntgen des Thorax erfolgen. Bei Nachweis entsprechender Symptome oder erhöhter AP können auch eine Knochenszintigraphie bzw. ein Schädel-CT angezeigt sein [3].

## **1.7 Therapie der Nierenzellkarzinom-Patienten**

Laut der Europäischen Urologischen Gesellschaft (EUA) ist die chirurgische Therapie sowohl Standardtherapie als auch die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit des NZK [32,3]. Die operative Therapie richtet sich nach der Größe des Malignoms. Tumore bis 7 cm (Stadium T1) können mittels partieller Nephrektomie operiert werden. Die Teilresektion, auch Nephron-sparende-Operation (NSS) genannt, kann sowohl offen als auch laparoskopisch durchgeführt werden. Das Outcome der Teilresektion ist im Stadium T1 in Bezug auf die Mortalität günstiger als die Überlebensraten nach totaler (radikaler) Nephrektomie [33]. Eine Erklärung hierfür wird in der vergleichsweise höheren Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit radikaler Nephrektomie gesehen, die sich auf der Grundlage der deutlicheren Einschränkung der renalen Leistungsreserve entwickelt. Die NSS wird aufgrund des häufigeren Vorkommens günstigerer Tumorstadien, insbesondere bei jüngeren Patienten durchgeführt [34]. Sollte der Tumor ungünstig gelegen sein oder das Stadium T1 überschreiten, wird regulär eine radikale Nephrektomie durchgeführt. Diese erfolgt standardmäßig laparoskopisch, wobei nach Ligatur der renalen Gefäße die gesamte Niere, die Fascia renalis sowie häufig auch die Hiluslymphknoten entfernt werden. Die offene radikale Nephrektomie ist den Tumorstadien >T3b bzw. gesicherten simultanen Lymphknotenmetastasen vorbehalten. Der exakte prognostische Benefit einer standardmäßigen regionalen Lymphadenektomie ist weiterhin nicht gesichert. Aus diesem Grund wird in den aktuellen Leitlinien der EAU von 2013 die routinemäßige Lymphknotenentfernung aufgrund mangelnder Verbesserung des Überlebens nicht mehr empfohlen. Auch die standardmäßige Adrenalektomie ist heute obsolet. Bei großen Tumoren, Metastasenverdacht und Tumoren am oberen Nierenpol wird jedoch weiterhin eine Adrenalektomie in Betracht gezogen. Eine klare Indikation hierfür besteht jedoch nur in der metastasensuspekten adrenalen Läsion bzw. in einer kontinuierlichen Infiltration durch den Primärtumor. Weitere Therapiemöglichkeiten, die insbesondere bei sehr kleinen Tumoren oder Patienten mit mangelnder OP-Fähigkeit alternative Methoden darstellen, sind die Radiofrequenzablation und Kryoablation [3].

Sollten beim Staging Metastasen gefunden werden, ist unter Berücksichtigung der chirurgischen Machbarkeit eine komplette Resektion indiziert. Dies gilt insbesondere für Patienten mit solitären Metastasen oder geringer Metastasenlast. Das beste Outcome liegt für die Resektion von Lungenmetastasen vor, aber auch die Resektion

von Knochenmetastasen mit nachfolgender Stabilisierung kann indiziert sein [3,35]. Des Weiteren erzielt die Metastasektomie für Nebenniere, Leber sowie Pankreas gute Ergebnisse. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei vollständiger Resektion liegt abhängig von der Metastasenlokalisation zwischen 21-37% [14]. Verschiedene Parameter haben einen positiven Einfluss auf das Outcome einer Metastasenresektion. Dazu gehören ein Zeitintervall zwischen Nephrektomie und Metastasierung >1 Jahr, ein Patientenalter unter 60 Jahren sowie der Resektions- und Lymphknotenstatus [22]. Beim Vorliegen von Hirnmetastasen sollte die Therapie individuell gestaltet werden. Hierfür stehen sowohl die Metastasektomie mit anschließender Ganzhirnbestrahlung als auch die herkömmlichen Verfahren der Radiotherapie zur Verfügung. Beide zeigen hinsichtlich der Mortalität vergleichbare Ergebnisse [3]. Inoperable Hirn- und Knochenmetastasen können auch palliativ mittels Strahlentherapie behandelt werden. Dies kann zum Beispiel bei frakturgefährdeten Metastasen oder ausgeprägter Schmerzsymptomatik durchgeführt werden. Dadurch lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten eine Reduktion der Symptomatik erreichen [22,36]. Auch unter palliativem Gesichtspunkt können NZK noch chirurgisch therapiert werden, um Symptomen wie Schmerzen oder einer rezidivierenden Hämaturie entgegenzuwirken [37]. Bei nicht OP-fähigen Patienten kann alternativ eine Tumorembolisation eingesetzt werden.

Da das Nierenzellkarzinom wenig strahlensensibel ist und regulär refraktär auf eine Chemotherapie reagiert, werden diese beiden Therapieansätze weder kurativ noch in der adjuvanten Indikation empfohlen. Die Strahlentherapie ist somit ausschließlich beim metastasierten NZK palliativ indiziert [22]. Einzig das 5-Fluorouracil (5-FU) zeigt einen eingeschränkten Effekt auf das metastasierte klarzellige NZK, wird jedoch weder als Erst-, noch als Zweitlinien-Therapie angewandt [3].

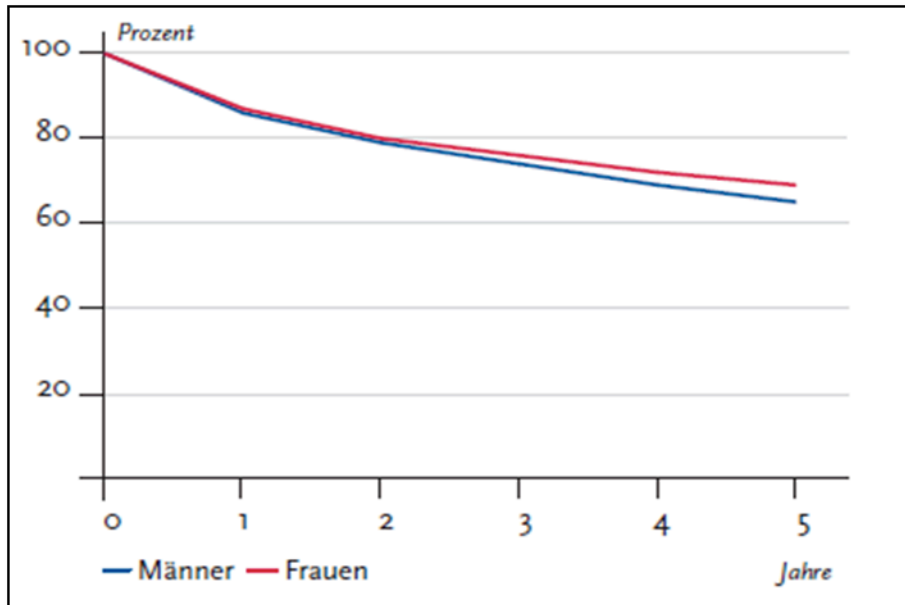
Aktuell werden beim metastasierten NZK die (gerichteten) Target-Therapeutika empfohlen. Hierbei werden monoklonale Antikörper oder Enzyminhibitoren verwendet. Zu diesen zählen die Tyrosinkinaseinhibitoren und die mTOR-Inhibitoren, welche über eine Blockade des Tumorwachstums wirken. Zu den Tyrosinkinaseinhibitoren gehören Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Pazopanib und Axitinib (allesamt zugelassen nach Phase-3-Studien). Diese führen zu einer Hemmung der Wachstumsfaktorrezeptoren, wie beispielsweise dem EGF (epidermal growth factor), TGF- $\alpha$  (transforming growth factor alpha), PDGF (platelet derived growth factor) und VEGF (vascular endothelial growth factor). Mittels dieser Inhibition wirken sie der Neoangiogenese sowie der Zellproliferation entgegen. Temsirolimus

und Everolimus stellen Vertreter der mTOR-Inhibitoren dar. Sie führen über eine Hemmung der Phosphatidylinositol-3-Kinase zu einer Hemmung des Zellwachstums und des Zellzyklus. Für Patienten mit geringem und mittlerem Risiko nach Motzer et al. werden als Erstlinie die Medikamente Sunitinib (mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von 11 Monaten versus 5 Monaten unter IFN-Therapie), Bevacizumab in Kombination mit IFN- $\alpha$  sowie Pazopanib empfohlen [3]. Als Monotherapie finden Zytokine heute regulär keine Anwendung mehr, da sie nur einen geringen Überlebensvorteil erbringen und darüber hinaus mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden sind [38,39]. Sollte ein Patient mehrere Risikokriterien erfüllen und somit ein hohes Risiko aufweisen, stellt Temsirolimus (medianes Überleben 10,9 Monate) die Therapie der Wahl dar [3,14]. Im Falle eines mangelhaften Therapieansprechens werden für alle Risikogruppen als Zweitlinie die Medikamente Sorafinib, Everolimus oder Axitinib empfohlen [3]. Gesicherte komplette Remissionen unter der Target-Therapie können nicht nachgewiesen werden. Everolimus und Sorafinib stehen je nach vorangegangener erfolgloser Therapie als Drittlinientherapeutika zur Verfügung.

## **1.8 Prognose des Nierenzellkarzinoms**

Unter den urologischen Malignomen hat das NZK trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten die schlechteste Prognose. Während die 5-Jahres-Überlebensrate im Jahre 1960 nur bei etwa 40% lag, konnte sie im Verlauf der letzten Jahrzehnte auf 64% gesteigert werden [1].

**Abb. 3: Absolute Überlebensraten des NZK bis 5 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2009 - 2010 [4]**



Für die Prognoseabschätzung spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Zu diesen gehören die Größe des Tumors, das Grading, das Tumorstadium, die klinische Symptomatik, der Allgemeinzustand des Patienten sowie der histologische Subtyp des NZK. Das Vorliegen von Metastasen zeigt sich als generell ungünstig. Bei einem Befall regionärer Lymphknoten sinkt die Fünfjahresüberlebensrate bereits auf 10-30%. Sollten Fernmetastasen vorhanden sein, ist nur noch mit einer 5-Jahresüberlebensrate von unter 10% zu rechnen.

**Tab. 8: TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und Prognose [40]**

Stadium	TNM-Gruppen	Prognose (5-Jahres-Überlebensrate)
I	T1 N0 M0	70–90%
II	T2 N0 M0	50–60%
III	T1/2 N1 M0	20–30%
	T3 N0 M0	30–50%
	T3 N1 M0	10–20%
IV	T4 jedes N jedes M Jedes T N2 jedes M Jedes T jedes N M1	0–10%

Ein weiterer Einfluss auf die Prognose geht vom Patientenalter aus. Die meisten bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien suggerieren, dass jüngere Patienten häufiger ein günstigeres Tumorstadium aufweisen und folglich eher mit einer NSS therapiert werden [34,41,42]. Einige Autoren beschreiben auch ein insgesamt günstigeres Überleben jüngerer Patienten, andere hingegen konnten keine altersspezifischen Unterschiede im Outcome beobachten [43-50]. Darüber hinaus ist bei der Prognoseabschätzung zu bedenken, dass das Outcome älterer Patienten (>80 Jahre) aufgrund der zusätzlich vorhandenen Komorbiditäten beeinflusst wird. Folglich sollten die häufig ungünstigen Prognoseabschätzungen für ältere Patienten noch einmal überprüft werden [3].

Des Weiteren ergeben sich unterschiedliche Prognosen für die in der Heidelberger Klassifikation festgelegten Subtypen. Das klarzellige NZK zeigt im Vergleich zum papillären Subtypen sowohl häufiger viszerale Metastasen, als auch häufiger ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Folglich liegt die krankheitsspezifische Mortalität beim klarzelligen NZK höher. Dies zeigt sich allerdings lediglich bei organbegrenzten Tumoren. Andererseits wirkt sich ein fortgeschrittenes Tumorstadium des papillären NZK (dann meist Typ-2) prognostisch negativ aus [51].

Die krankheitsspezifische Mortalität liegt beim chromophoben Subtyp im Vergleich zum klarzelligen Subtypen ebenfalls niedriger. Hierbei spielen ein in der Regel günstigeres Tumorstadium bei Erstdiagnose, ein jüngeres Erkrankungsalter und das seltenere Auftreten von Fernmetastasen eine Rolle [25]. Im Gegensatz dazu werden dem unklassifizierten NZK und dem Sammelrohrkarzinom eine schlechtere Prognose zugeordnet [52].

Neben den tumorspezifischen Parametern gibt es allgemeine Faktoren, welche das Überleben beeinflussen. Bereits 1997 belegten Citterio et al., dass eine Anämie und ein schlechter Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Überlebensrate senken [53]. Mit diesen Zusammenhängen befassten sich auch Motzer et al. und erstellten im Jahre 1999 die Motzer-Kriterien für die Prognoseabschätzung von NZK-Patienten im metastasierten Setting (auch MSKCC genannt). Hierbei handelt es sich um Faktoren, die das Überleben im Falle einer Metastasierung beeinflussen. In den Motzer-Kriterien werden der Karnofsky-Status, ein erhöhter Lactatdehydrogenasespiegel, ein erhöhtes korrigiertes Serumkalzium, ein erniedrigtes Hämoglobin und eine Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn der Metastasen von unter einem Jahr als negative Parameter für das Überleben berücksichtigt [39]. Sollte keiner dieser Faktoren nachweisbar sein, liegt

die mediane Überlebenszeit bei 30 Monaten. Wenn ein bis zwei Risikofaktoren zutreffend sind, sinkt die mediane Überlebenszeit auf 14 Monate. Bei drei oder mehr Kriterien ist nur noch eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten zu erwarten [52]. Aktuell wurden diese Kriterien von Heng et al. modifiziert [54].

## **1.9 Nachsorge der Nierenzellkarzinom-Patienten**

Ziel der Nachsorge ist die Überwachung der Nierenfunktion sowie der frühe Nachweis von Rezidiven und Metastasen. Zurzeit besteht keine einheitliche Empfehlung, die ein bestimmtes Nachsorgeschema favorisiert. Im klinischen Alltag findet jedoch hauptsächlich die Empfehlung der EUA von 2013 Anwendung. Hierbei werden Patienten in low-risk, intermediate-risk und high-risk Gruppen eingeteilt. Die high-risk Gruppe erhält im ersten postoperativen Jahr alle 6 Monate ein CT des Abdomens sowie des Thorax, im Anschluss daran wiederholt sich dieses Vorgehen jährlich. Nach 5 Jahren wird bei den Hochrisiko-Patienten alle 2 Jahre ein CT Thorax/Abdomen durchgeführt. Patienten mit einem mittleren Risikoprofil erhalten 6 Monate, 1, 2, 4 und 5 Jahre nach der Operation ein CT des Thorax und Abdomens sowie nach 3 Jahren eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und des Abdomens. Im Anschluss daran wird den intermediate-risk Patienten ebenfalls alle 2 Jahre zu einem CT des Thorax und Abdomens geraten. Für Patienten der low-risk Gruppe wird nach 6 Monaten, 2 und 4 Jahren ein Ultraschall der Nieren und des Abdomens empfohlen. 1, 3 und 5 Jahre postoperativ sollte ein CT des Thorax und Abdomens durchgeführt werden. Anschließend sind hier keine weiteren Nachsorgenuntersuchungen nötig [3].

Neben den genannten bildgebenden Verfahren können noch weitere Parameter erhoben werden. Hierzu gehören der klinische Befund und Laboruntersuchungen. In der Laboruntersuchung wird die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase, des Hämoglobingehaltes und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) empfohlen [14,55].



## **1.10 Ziele der Arbeit**

Da das NZK seinen Häufigkeitsgipfel in der 7. Lebensdekade hat und ca. 5% der Patienten unter 40 Jahre sind, ist die Altersgruppe der über 70-jährigen in den meisten Studien in Bezug auf klinisch-pathologische Eigenschaften und das Überleben überrepräsentiert [27,56,41]. Folglich haben sich bisher nur sehr wenige Studien mit dem Einfluss eines jüngeren Patientenalters (<40 Jahren) befasst. Hinzu kommt, dass sich diese Ergebnisse uneinheitlich und statistisch wenig robust darstellen [34,7,57,41-50,58-60]. Somit analysierten wir in der vorliegenden Studie die klinisch-pathologischen Faktoren sowie das Überleben der Patienten mit NZK bis 40 Jahre verglichen mit der Referenz-Altersgruppe von 60-70 Jahren.

Ähnlich verhält sich die Studienlage in der Patientengruppe über 80 Jahren. Auch hier wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, welche lediglich Ergebnisse mit geringen Fallzahlen liefern [7,57]. Des Weiteren ist bisher für diese Altersgruppe nicht erwiesen, ob die etablierten prognostisch-onkologischen Parameter auch bei älteren Patienten in gleichem Maße anwendbar sind, da das Überleben dieser Patienten zusätzlich durch die Wechselwirkung der höheren Komorbiditäten beeinflusst wird [3]. Daher bildete das zweite Studienziel den Einfluss klinischer, pathologischer und histologischer Faktoren auf das Outcome von Patienten über 80 Jahren, im Vergleich zur Referenzgruppe der 60-70-jährigen NZK-Patienten, zu analysieren. Dieses wurde mithilfe einer multizentrischen und von der Fallzahl repräsentativen Studie durchgeführt.

Die Überlebensraten der jungen NZK-Patienten (<40 Jahre) und der älteren NZK-Patienten (>80 Jahre) werden abschließend, neben dem Vergleich mit unserer Referenzgruppe (NZK-Patienten zwischen 60 und 70 Jahren), auch im Kontext der existierenden internationalen Datenlage auf der Basis eines systematischen Reviews diskutiert.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv der Studien**

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Datenanalyse dar. Hierfür wurden die klinischen sowie pathologischen Daten von 6234 Patienten erfasst, welche die operative Primärtherapie eines unilateralen NZK erhielten. Diese Daten entstammen zwölf nationalen sowie internationalen Kliniken, die allesamt Teil des CORONA (Collaborative Research on Renal Neoplasms Association)-Projekts sind. Sämtliche Patienten unterzogen sich zwischen 1992 und 2010 einer radikalen oder partiellen Nephrektomie. Im Vorfeld wurden von diesem Patientenkollektiv 82 Patienten ausgeschlossen, da diese ein simultan-beidseitiges NZK aufwiesen und dies nicht sicher von einer bereits stattgehabten Metastasierung in die kontralaterale Niere unterschieden werden konnte. Um den unabhängigen Einfluss des Alters in exponierten Altersbereichen auf das Überleben zu überprüfen, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. 297 (4,8% der Gesamtpopulation) Patienten ließen sich der Kohorte  $\leq 40$  Jahren zuordnen, 2275 Patienten gehörten der Referenzvergleichsgruppe zwischen 60 und 70 Jahren (36,5%) an und 241 (3,9%) Patienten waren  $\geq 80$  Jahren alt. Die übrigen 3421 Patienten wurden gemäß der Aufgabenstellung dieser Dissertation ausgeschlossen, da sie keiner der drei Altersgruppen zuzuordnen waren.

**Tab. 9: Zwölf Zentren des CORONA - Projektes**

<b>Zentrum</b>	<b>Land</b>
Pio Da Pietrelcina Hospital, Klinik für Urologie, Vasto	Italien
Medizinische Universität Graz	Österreich
Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Klinik für Urologie, Milan	Italien
Faculty of Health Sciences, University "La Sapienza", Ospedale Sant'Andrea, Klinik für Urologie, Rome	Italien
Clinical Municipal Hospital, Klinik für Urologie, Cluj-Napoca	Rumänien
Klinikum Dortmund, Klinik für Urologie, Dortmund	Deutschland
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Klinik für Urologie, Cottbus	Deutschland
Emergency Hospital Satu Mare, Klinik für Urologie, Satu Mare	Rumänien
Washington University School of Medicine, Klinik für Urologie, Abteilung für Urochirurgie, St. Louis, Washington	USA
Hospital Universitario Principe de Asturias, Alcala de Henares, Klinik für Urologie, Madrid	Spanien
G. Rummo Hospital, Klinik für Urologie	Italien
University Hospitals Leuven, Klinik für Urologie, Klinik für Entwicklung und Regeneration, Leuven	Belgien

## **2.2 Datenerhebung**

Bei sämtlichen Patienten der elf Kliniken wurde präoperativ ein Staging durchgeführt. Dieses beinhaltete eine abdominelle Computertomographie (CT), eine Bildgebung des Thorax (Röntgen in 2 Ebenen oder MRT/CT) sowie ein erweitertes Routinelabor (u.a. mit Überprüfung der Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktion). Zusätzlich erhielten Patienten, bei denen ein bereits lokal fortgeschrittenes NZK vorlag oder klinische Symptome hierfür aufwiesen, eine weiterführende Diagnostik im Sinne einer Knochenszintigrafie bzw. eines Schädel-CTs.

Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie wurde bei keinem der Studienpatienten durchgeführt.

### Verwendete klinische Daten:

- Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs
- Geschlecht
- Lokalisation (Seite) des NZK
- Art der Operation (radikale oder partielle Nephrektomie)
- Vorhandensein von Fernmetastasen

Alle Tumorpräparate wurden durch die teilnehmenden Kliniken gemäß den pathologischen Standardverfahren analysiert sowie durch erfahrene Uropathologen bearbeitet. Das Tumorstadium wurde mittels TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer aus dem Jahre 2009 festgelegt (7. Edition) [61]. Des Weiteren wurde zur Bestimmung des Differenzierungsgrades das nukleäre Grading nach Fuhrman angewandt und die Identifikation des histologischen Subtyps erfolgte anhand der Heidelberg-Klassifikationen [62,63].

Zu erwähnen ist, dass sich die Indikation zur Durchführung einer partiellen Nephrektomie während des Beobachtungszeitraumes geändert hat. Darüber hinaus war die Indikationsstellung zur simultanen Adrenalektomie sowie zur regionären Lymphknotenentfernung nicht nur von individuellen Eigenschaften des Patienten, sondern auch von der spezifischen Entscheidung des Operateurs abhängig.

### **2.3 Onkologische Nachsorge des Patientenkollektivs**

Die Nachsorge erfolgte nach Protokollen, die jede Klinik individuell erstellte. Dabei orientierten sich die Protokolle an den aktuellen Leitlinien der EAU [3].

Die Todesursache wurde durch den behandelnden Arzt, durch Überprüfung der Krankenakte, bestätigt durch den Totenschein, oder allein anhand des Totenscheines festgelegt. Dabei wurde zwischen karzinomabhängiger und karzinomunabhängiger Todesursache unterschieden. Um die Unsicherheit bei der Zuordnung der Todesursachen zu minimieren und deutlich zwischen karzinombedingtem Tod und anderen Todesursachen zu unterscheiden, wurden ausschließlich die Patienten dem karzinomspezifischen Tod zugeordnet, bei denen das NZK als Todesursache auf dem Totenschein vermerkt war und gleichzeitig ein zuvor bereits metastasierter Krankheitsverlauf beobachtet wurde. Die Datenbank wurde im Juni 2012 letztmalig aktualisiert. Für die Dauer des Nachbeobachtungszeitraumes (Follow-ups) wurde der Zeitraum zwischen OP und der letzten Untersuchung definiert. Folglich determinierten wir die karzinomspezifische Mortalität und die karzinomunabhängige Mortalität als Endpunkte der Studie.

### **2.4 Statistische Analyse der erhobenen Daten**

Für sämtliche Analysen der vorliegenden Arbeit wurde zur Beurteilung der Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Des Weiteren wurden kontinuierlich verteilte Variablen als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben und relevante Merkmale beider Altersgruppen ausgewertet. Für den Gruppenvergleich von nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Verteilung sämtlicher kategorialer Variablen wurde mittels Fisher's Exakt-Test und Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Sowohl die Gesamt- als auch die karzinomspezifische Überlebensrate wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt; zum Vergleich verschiedener Überlebenskurven wurde der Log-rank-Test verwendet.

### **2.4.1 Erfassung des prognosedeterminierenden Einflusses von jungem Lebensalter bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie**

Um den Einfluss klinischer und pathologischer Parameter auf die karzinomunabhängige Mortalität sowie die karzinomspezifische Mortalität zu beurteilen, wurden univariate und multivariate Analysen mittels Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Sämtliche Annahmen der Cox-Modelle wurden mittels Grambsch-Therneau-Test überprüft. Der klinische Einfluss der festgelegten Altersgruppen wurde in multivariaten Modellen mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) analysiert. Um die prädiktive Genauigkeit zu bewerten, wurde die Abschätzung der AUC-Werte (c-Indizes) nach Harrell durchgeführt [64]. Um den Anstieg des diskriminativen Wertes des multivariaten Modells durch Integration der Altersvariable analysieren zu können, wurde der AUC-Wert für das Modell mit und ohne Altersvariable vergleichend gegenübergestellt. Insgesamt zeigt ein c-Index von 1,0 eine fehlerfreie Risikounterscheidung durch das multivariate Modell an, während ein Wert von 0,5 bedeutet, dass die prädiktive Diskriminierung des Modells einem Münzwurf entspricht.

Die c-Indizes wurden mittels Mantel-Haenszel Test verglichen und die interne Validität des Vorhersagemodells mittels Bootstrap-Technik überprüft. Anhand von 1.000 Stichproben wurden die Koeffizienten des Regressionsmodells berechnet und durch die originale Stichprobe überprüft. Die Differenz zwischen den Koeffizienten der originalen Stichprobe und den Bootstrap-Stichproben, welche durch den Slope-Index widergespiegelt wird, stellt ein Maß für die Überschätzung dar. Der Slope-Index liegt grundsätzlich zwischen 0 und 1, wobei ein Wert von 1 eine Überschätzung des Faktors ausschließt.

#### **2.4.2 Erfassung des prognosedeterminierenden Einflusses von hohem Lebensalter bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie**

Bei der Analyse des Einflusses des hohen Lebensalters auf das Überleben von Patienten mit NZK konnte der Effekt der konkurrierenden Mortalität mithilfe eines einfachen Cox-Regressionsmodells nicht ermittelt werden. Um diese Limitierung zu beseitigen, wurden multivariate konkurrierende Risikoregressionsmodelle (competing risk) angewandt, um den Einfluss der klinischen und pathologischen Parameter auf die karzinomabhängige und karzinomunabhängige Mortalität zu berechnen [65].

Um die Signifikanz der Prädiktoren für die karzinomspezifische Mortalität unter Berücksichtigung der karzinomunabhängigen Mortalität sowie auch umgekehrt zu testen, wurde die konkurrierende multivariate Regressionsanalyse verwendet.

Um verbleibende Störfaktoren aufgrund nicht gemessener/erfasster Patienten oder anderer relevanter Merkmale (z.B. fehlende Informationen bezüglich Komorbiditäten in unserem Datensatz) zu reduzieren, stützen wir uns zudem auf die Instrumentenvariablen-Analysen [66]. Die gewählte Instrumentenvariable wurde entsprechend des dichotomisierten Operationszeitpunktes (1992-2002 versus 2003-2010) gebildet. Vor ihrer Verwendung beurteilten wir die Validität der Instrumentenvariable. Dabei folgten wir der Annahmebedingung, dass die Instrumentenvariable (dichotomisiertes Operationsjahr) eine hohe Korrelation mit der Ziel-Variable (Altersgruppevariable) aufzuweisen hat (hier:  $\chi^2$  mit  $p < 0.001$ , multivariable F-Statistik  $> 10$ ), jedoch in multivariaten Verfahren nicht mit dem Überleben assoziiert war (karzinomspezifische Mortalität/CSM, HR: 0.92,  $p = 0.49$ ; karzinomunabhängige Mortalität/OCM, HR: 0.95,  $p = 0.71$ ). Des Weiteren wurden Subanalysen im Sinne von Sensitivitätstests durchgeführt, bei welchen ausschließlich Patienten ohne Metastasen (M0 und pN0/x) einbezogen wurden, um das Potential eines nicht messbaren Störfaktors auf den Zusammenhang zwischen Altersgruppen ( $\geq 80$  Jahre versus 60-70 Jahren) und Mortalität (CSM und OCM) zu bestimmen. Zur Bewertung der prädiktiven Genauigkeit wurde die Abschätzung der AUC-Werte (c-Indizes) nach Harrell durchgeführt [64]. In diesem Zusammenhang repräsentiert ein c-Index von 1,0 eine fehlerfreie Risikounterscheidung durch das multivariate Modell an, während ein Wert von 0,5 bedeutet, dass die prädiktive Diskriminierung des Modells einem Münzwurf entspricht. Letztlich wurde erneut die Abweichung des c-Index in einem Cox-Modell ohne Einbeziehung der

Interessenvariable einem Cox-Modell mit Integration dieser Variable gegenübergestellt. Die c-Indizes wurden mittels Mantel-Haenszel-Test verglichen.

### **2.4.3 Datenanalyse**

Die Analyse der Daten wurde unter Verwendung des R statistical package (v.2.12.2) sowie SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die aufgeführten p-Werte sind stets zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde bei einer maximalen Fehlertoleranz von 5 %, entsprechend einem  $p \leq 0,05$ , angesetzt [62,63].



## 3. Ergebnisse

Um den individuellen prognostischen Einfluss der exponierten Altersgruppen ( $\leq 40$  Jahre und  $\geq 80$  Jahre) im Vergleich zur Referenzgruppe der 60-70-jährigen Patienten mit Nierenzellkarzinom ermitteln zu können, wurden die jeweiligen Vergleiche vollständig separat durchgeführt (so wie es auch im Kapitel 2 Material und Methoden ausgeführt wurde).

### 3.1 Prognostischer Stellenwert des jungen Alters in Bezug auf karzinomspezifische Mortalität und Gesamtmortalität

#### 3.1.1 Deskriptive Kriterien

Die Studiengruppe umfasst insgesamt 2572 Patienten und setzt sich aus 297 Patienten unter 40 Jahren (4,8%) sowie 2275 Patienten zwischen 60-70 Jahren (36,5%) zusammen. Die klinischen und histopathologischen Kriterien dieser Patientenpopulation sind in Tabelle 10 dargestellt. In beiden Altersgruppen überwog das männliche Geschlecht (57,9% beziehungsweise 60,1%). Die jüngeren Patienten erhielten signifikant häufiger eine NSS (26,9% vs. 20,0%;  $p=0,008$ ) und eine Lymphknotenentfernung (38,4% vs. 31,9%). Darüber hinaus wurde bei Patienten unter 40 Jahren häufiger eine kleinere mediane Tumorgöße (4,5 cm vs. 4,7 cm;  $p=0,014$ ) und auch ein höherer Anteil organbegrenzter Tumoren (80,5% vs. 69,9%;  $p<0,001$ ) festgestellt. Hinsichtlich des histologischen Subtyps wurde bei jüngeren Patienten signifikant häufiger das chromophobe NZK (10,4% vs. 3,8%;  $p<0,001$ ) diagnostiziert. Das mediane Follow-up der Patienten, die zum Endpunkt der Studie noch lebten, betrug 59 Monate (IQR, 32,9-106,9; Mittelwert: 74 Monate).

**Tab. 10: Beschreibende Merkmale von 2572 Patienten mit NZK, die mit radikaler Nephrektomie oder NSS therapiert wurden, gemäß der Verteilung in den Altersgruppen ≤40 Jahre und 60-70 Jahre**

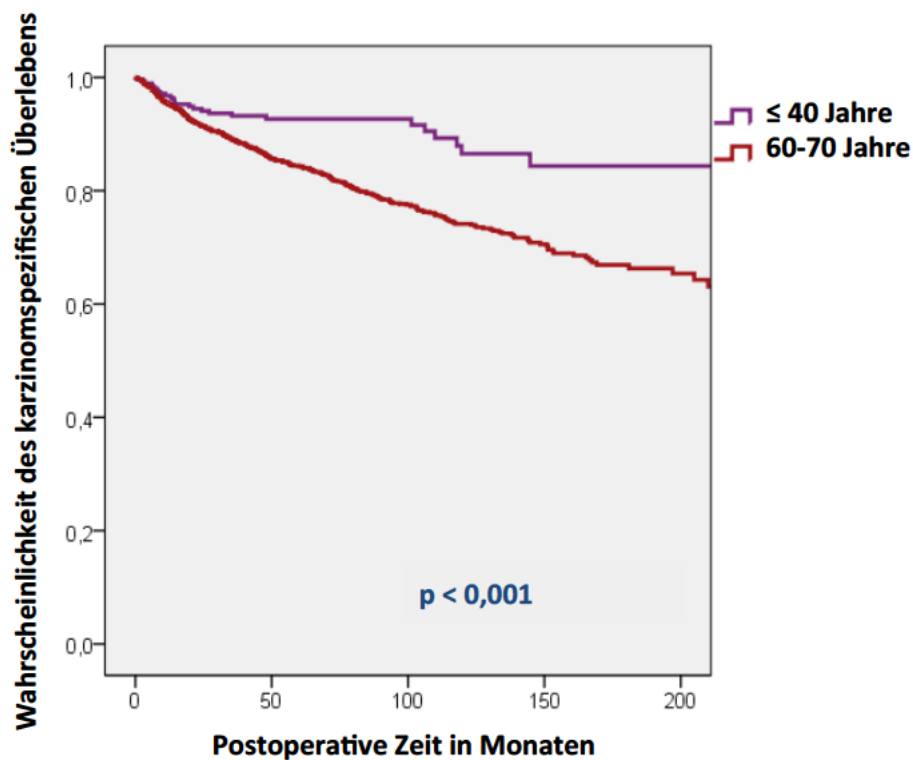
<b>Variable</b>	<b>Alter ≤40 Jahre (n=297)</b>	<b>Alter 60-70 Jahre (n=2,275)</b>	<b>P</b>
<b>Alter zum OP-Zeitpunkt, Jahre; Median (IQR)</b>	36,6 (32,6-39,0)	65,4 (62,8-68,0)	p<0,001
<b>Geschlecht</b>			p=0,489
männlich	172 (57,9%)	1368 (60,1%)	
weiblich	125 (42,1%)	907 (39,9%)	
<b>OP-Jahr</b>			p=0,017
1992 – 1996	59 (19,9%)	615 (27,0%)	(dichotomisiert in 1992-2002 und 2003-2010 mit p = 0,036)
1997 – 2002	77 (25,9%)	578 (25,4%)	
2003 – 2006	96 (32,3%)	713 (31,3%)	
2007 – 2010	65 (21,9%)	369 (16,2%)	
<b>Art der OP</b>			p=0,008
Radikale Nephrektomie	217 (73,1%)	1821 (80,0%)	
NSS	80 (26,9%)	454 (20,0%)	
<b>Lymphknotenentfernung</b>			p=0,025
durchgeführt	114 (38,4%)	725 (31,9%)	
nicht durchgeführt	183 (61,6%)	1550 (68,1%)	
<b>Seite des NZK</b>			p=0,537
Rechts	146 (49,2%)	1146 (51,2%)	
Links	151 (50,8%)	1111 (48,8%)	
<b>Histologischer Subtyp</b>			p=0,168
Klarzelliges NZK	227 (76,4%)	1820 (80,0%)	
Nicht-klarzelliges NZK	70 (23,6%)	455 (20,0%)	
<b>Tumorgröße, cm; Median (IQR)</b>	4,5 (2,6-6,4)	4,7 (3,0-7,0)	p=0,014
<b>Fuhrman Grading</b>			p=0,404
G1-2	241 (81,1%)	1794 (78,9%)	
G3-4	56 (18,9%)	481 (21,1%)	

<b>pT-Stadium</b>			p<0,001
pT1-2	239 (80,5%)	1591 (69,9%)	
pT3-4	58 (19,5%)	684 (30,1%)	
<b>pN-Stadium</b>			p=1,000
pN0/x	287 (96,6%)	2196 (96,5%)	
pN1-2	10 (3,4%)	79 (3,5%)	
<b>M-Stadium</b>			p=0,812
M0	277 (93,3%)	2107 (92,6%)	
M1	10 (6,7%)	168 (7,4%)	
<i>Weitere Analysen</i>			
<b>Histologischer Subtyp</b>			
Klarzelliges NZK	227 (76,4%)	1820 (80,0%)	p=0,168
Papilläres NZK	31 (10,4%)	309 (13,6%)	p=0,145
Chromophobes NZK	31 (10,4%)	86 (3,8%)	p<0,001
andere NZK	8 (2,7%)	60 (2,6%)	p=0,849
<b>pT-Stadium</b>			
pT1a	129 (43,4%)	896 (39,4%)	p=0,186
pT1b	78 (26,3%)	513 (22,5%)	p=0,163
pT2a	23 (7,7%)	140 (6,2%)	p=0,310
pT2b	9 (3,0%)	42 (1,8%)	p=0,181
pT3a	44 (14,8%)	407 (17,9%)	p=0,223
pT3b-c	13 (4,4%)	243 (10,6%)	p<0,001
pT4	1 (0,3%)	34 (1,5%)	p=0,175
<b>pN-Stadium</b>			
pN0	104 (35,0%)	646 (28,4%)	p=0,021
pN1	4 (1,3%)	39 (1,7%)	p=0,812
pN2	6 (2,0%)	40 (1,8%)	p=0,646
pNx	183 (61,6%)	1550 (68,1%)	p=0,025

### 3.1.2 Univariate Überlebensanalysen

Das karzinomspezifische Überleben der Studienpopulation betrug nach 5 und 10 Jahren 92% bzw. 86% bei den jungen Patienten und 84% bzw. 74% in der Referenzgruppe ( $p < 0,001$ ; Abb. 4).

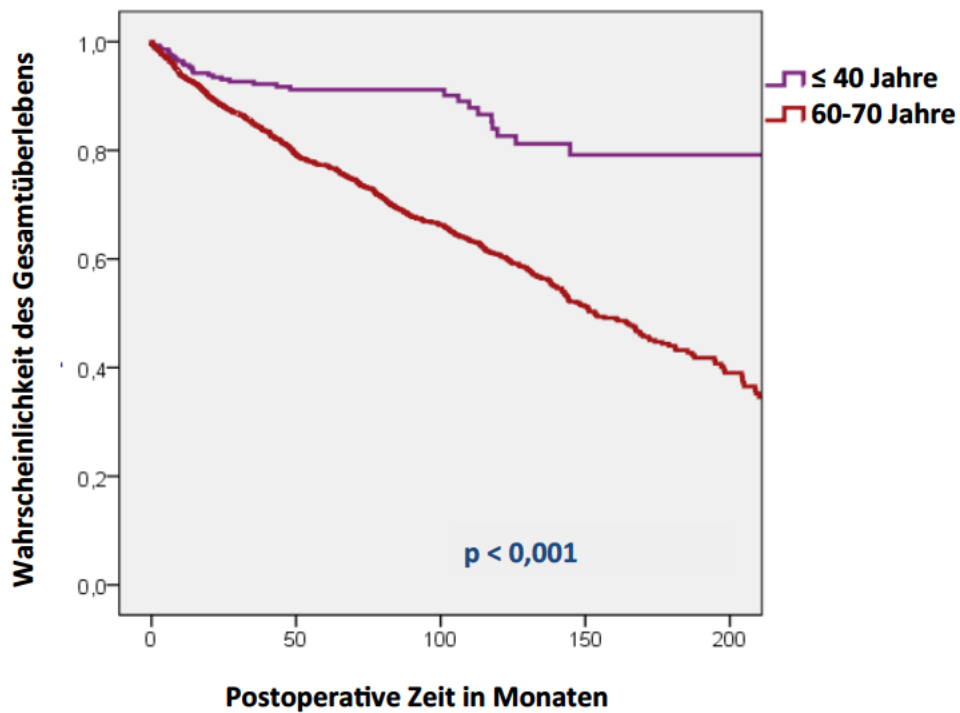
**Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven für das karzinomspezifische Überleben für 2572 chirurgisch therapierte Patienten mit NZK (geschichtet nach Risikogruppen;  $\leq 40$  Jahre,  $n=297$ ; 60-70 Jahren,  $n=2,275$ ), die Anzahl der Patienten at risk ist jeweils unter der Graphik aufgeführt.**



<b>Anzahl der Patienten at risk / Anzahl der kumulativen Ereignisse</b>	<b>0 Monate</b>	<b>50 Monate</b>	<b>100 Monate</b>	<b>150 Monate</b>	<b>200 Monate</b>
<b>≤40 Jahre</b>	297/0	165/19	88/19	33/25	14/25
<b>60-70 Jahre</b>	2275/0	1195/ 273	569/356	228/393	68/405

Die entsprechende Gesamtüberlebensrate lag nach 5 und 10 Jahren bei 91% bzw. 83% bei den jungen Patienten gegenüber 77% und 61% in der Referenzgruppe ( $p < 0,001$ ; Abb. 5).

Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für 2572 chirurgisch therapierte Patienten mit NZK (geschichtet nach Risikogruppen;  $\leq 40$  Jahre,  $n=297$ ; 60-70 Jahren,  $n=2,275$ ), die Anzahl der Patienten *at risk* ist jeweils unter der Graphik aufgeführt.



Anzahl der Patienten at risk / Anzahl der kumulativen Ereignisse	0 Monate	50 Monate	100 Monate	150 Monate	200 Monate
$\leq 40$ Jahre	297/0	165/23	88/23	33/32	14/32
60-70 Jahre	2275/0	1195/ 405	569/554	228/648	68/684

### **3.1.3 Multivariate Überlebensanalysen**

Auf Grundlage der Ergebnisse unserer multivariaten Datenanalyse konnte nachgewiesen werden, dass das Geschlecht, die Tumorgröße, das M-Stadium, das pT- und pN-Stadium, das Fuhrman Grading sowie die Altersverteilung einen unabhängigen Einfluss auf die Gesamtmortalität und auch die karzinomspezifische Mortalität der Patienten mit NZK aufweisen (jeweils  $p < 0,001$  für beide Endpunkte). Hinsichtlich der Art der OP konnte für die NSS zwar ein Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität (HR 0,41; 95% CI 0,22-0,79;  $p = 0,007$ ), jedoch nicht auf die Gesamtmortalität (HR 0,87; 95% CI 0,64-1,19;  $p = 0,393$ ) nachgewiesen werden.

In der Referenzgruppe lagen die karzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität, nach Adjustierung um die weiteren Kovariaten, 2,21-fach bzw. 3,05-fach höher als bei der jüngeren Patientenpopulation ( $p < 0,001$ ; siehe Tab. 11).

Die Slope-Indizes für das Alter betragen gemäß der internen Validierung in multivariaten Modellen für die karzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität 0,975 bzw. 0,984. Der Wert der Area under the curve (AUC) des multivariaten Modells für das karzinomspezifische Überleben lag unter Einbeziehung der Altersvariable bei 87,3%, bei fehlender Integration des Alters betrug der Wert 87,1%. Somit ist ein Anstieg der prädiktiven Genauigkeit durch Hinzufügung der Altersvariable von 0,2% zu verzeichnen und blieb folglich klar außerhalb der Signifikanz ( $p = 0,625$ ). Die dazugehörigen AUC-Werte für die Analyse des Gesamtüberlebens lagen bei 77,9% und 77,0%. Auch hier blieb die Zunahme der prädiktiven Genauigkeit ohne Signifikanz (0,9%;  $p = 0,110$ ).

**Tab. 11: Multivariate Analysen für die karzinomspezifische Mortalität und Gesamtmortalität**

<b>Parameter</b>	<b>Karzinomspezifische Mortalität HR (95%-CI), <i>P</i></b>	<b>Gesamtmortalität HR (95%-CI), <i>P</i></b>
<b>Alter 60-70 Jahre (Ref.: ≤40 Jahre)</b>	2,21 (1,47 – 3,32); p<0,001	3,05 (2,13 – 4,35); p<0,001
<b>weiblich (Ref.: männlich)</b>	0,62 (0,50 – 0,76); p<0,001	0,71 (0,61 – 0,83); p<0,001
<b>OP-Jahr (4 Gruppen)</b>	0,90 (0,80 – 1,02); p=0,101	0,96 (0,87 – 1,06); p=0,387
<b>NZK links (Ref.: rechts)</b>	1,08 (0,89 – 1,31); p=0,438	1,03 (0,89 – 1,20); p=0,651
<b>Partielle Nephrektomie (NSS) (Ref.: radikale)</b>	0,41 (0,22 – 0,79); p=0,007	0,87 (0,64 – 1,19); p=0,393
<b>Nicht-klarzelliges NZK (Ref.: klarzelliges)</b>	0,85 (0,66 – 1,10); p=0,219	1,00 (0,83 – 1,21); p=0,963
<b>Tumorgröße in cm</b>	1,10 (1,07 – 1,13); p<0,001	1,06 (1,04 – 1,09); p<0,001
<b>pT3-4 (Ref.: ≤pT2)</b>	2,20 (1,77 – 2,72); p<0,001	1,87 (1,51 – 2,09); p<0,001
<b>pN1-2-Stadium (Ref.: pN0/pNx)</b>	2,56 (1,81 – 3,61); p<0,001	2,31 (1,69 – 3,15); p<0,001
<b>M1 (Ref.: M0)</b>	5,09 (4,03 – 6,43); p<0,001	3,97 (3,22 – 4,90); p<0,001
<b>FG 3-4 (Ref.: Grad 1-2)</b>	2,46 (1,99 – 3,04); p<0,001	1,79 (1,51 – 2,19); p<0,001
<b>LKE durchgeführt (Ref. Keine LKE)</b>	1,10 (0,85 – 1,42); p=0,486	1,12 (0,92 – 1,38); p=0,259



## **3.2 Prognostischer Stellenwert des hohen Alters in Bezug auf karzinomspezifische Mortalität und karzinomunabhängige Mortalität**

### **3.2.1 Deskriptive Kriterien**

Die Studiengruppe umfasste insgesamt 2516 Patienten und setzte sich aus 241 Patienten über 80 Jahren (3,9%) und 2275 Patienten zwischen 60-70 Jahren (36,5%) zusammen. Die klinischen und histopathologischen Kriterien dieser Patientenpopulationen sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Patienten  $\geq 80$  Jahre waren im Vergleich zur Referenzgruppe signifikant häufiger weiblichen Geschlechts (50% vs. 40%;  $p=0,004$ ) und erhielten seltener eine partielle Nephrektomie (11% vs. 20%;  $p<0,001$ ). Bei fehlendem Unterschied hinsichtlich der medianen Tumorgröße (5 cm vs. 4,7 cm;  $p=0,599$ ) und der Verteilung der pT-Stadien ( $>pT2$ : 30,3% vs. 30,1%;  $p=0,941$ ) wiesen die älteren Patienten dennoch signifikant seltener Metastasen (M1 u/o N+) auf (4,6% vs. 9,6%;  $p=0,009$ ).

Das mediane Follow-up der Patienten, die zum Endpunkt der Studie noch lebten, betrug 57 Monate (IQR, 30-101; Mittelwert: 71 Monate).

**Tab. 12: Beschreibende Merkmale von 2516 Patienten mit NZK, die mit radikaler Nephrektomie oder NSS therapiert wurden, gemäß der Verteilung in den Altersgruppen  $\geq 80$  Jahre und 60-70 Jahre**

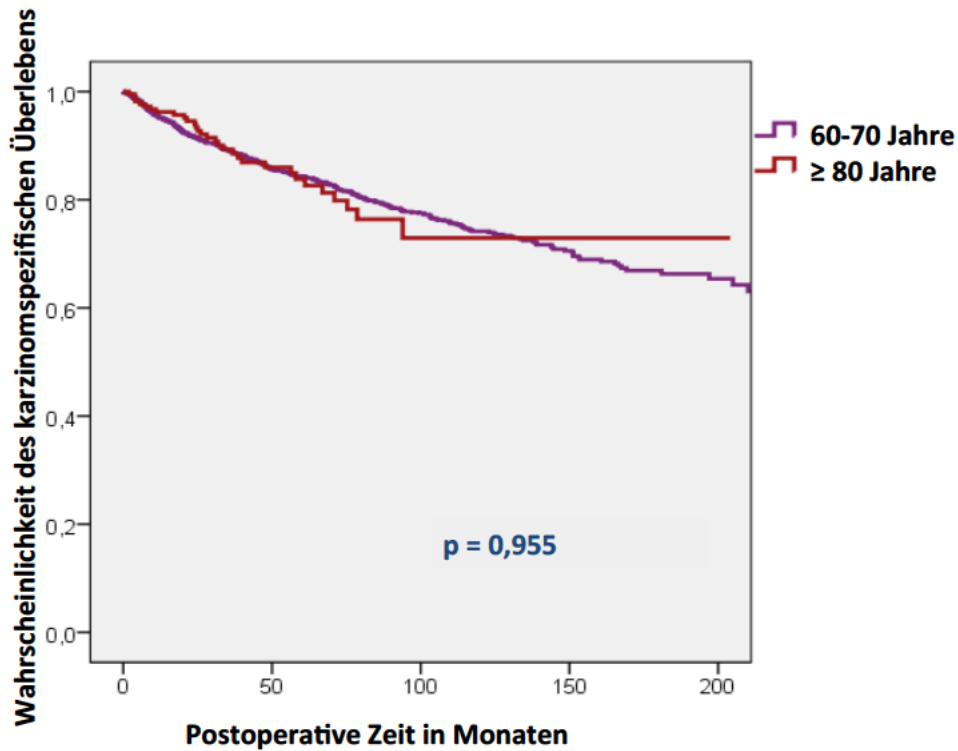
<b>Variable</b>	<b>Alter <math>\geq 80</math> Jahre (n=241)</b>	<b>Alter 60-70 Jahre (n=2,275)</b>	<b>P</b>
<b>Alter zum OP-Zeitpunkt, Jahre; Median (IQR)</b>	81,9 (80,8-83,5)	65,4 (62,8-68,0)	$p<0,001$
<b>Geschlecht</b>			$p=0,004$
Männlich	121 (50,2%)	1368 (60,1%)	
Weiblich	120 (49,8%)	907 (39,9%)	

<b>OP-Jahr</b>			p<0,001
1992 – 2002	94 (39,0%)	1193 (52,4%)	
2003 – 2010	147 (61,0%)	1082 (47,6%)	
<b>Art der OP</b>			p<0,001
Radikale Nephrektomie	215 (89,2%)	1821 (80,0%)	
NSS	26 (10,8%)	454 (20,0%)	
<b>Seite des NZK</b>			p=0,176
Rechts	112 (46,5%)	1146 (51,2%)	
Links	129 (53,5%)	1111 (48,8%)	
<b>Histologischer Subtyp des NZK</b>			p=0,172
Klarzelliges NZK	202 (83,8%)	1820 (80,0%)	
Nicht-klarzelliges NZK	39 (16,2%)	455 (20,0%)	
<b>Tumorgröße, cm; Median (IQR)</b>	5,0 (3,5-6,5)	4,7 (3,0-7,0)	p=0,599
<b>Fuhrman Grading</b>			p=0,284
G1-2	183 (75,9%)	1794 (78,9%)	
G3-4	58 (24,1%)	481 (21,1%)	
<b>pT-Stadium</b>			p=0,941
pT1-2	168 (69,7%)	1591 (69,9%)	
pT3-4	73 (30,3%)	684 (30,1%)	
<b>pN-Stadium</b>			p=0,344
pN0/x	236 (97,9%)	2196 (96,5%)	
pN1-2	5 (2,1%)	79 (3,5%)	
<b>M-Stadium</b>			p=0,007
M0	234 (97,1%)	2107 (92,6%)	
M1	7 (2,9%)	168 (7,4%)	
<b>Metastasen</b>			p=0,009
M0 und pN0/x	230 (95,4%)	2057 (90,4%)	
M1 und/oder pN+	11 (4,6%)	218 (9,6%)	

### **3.2.2 Univariate Überlebensanalysen**

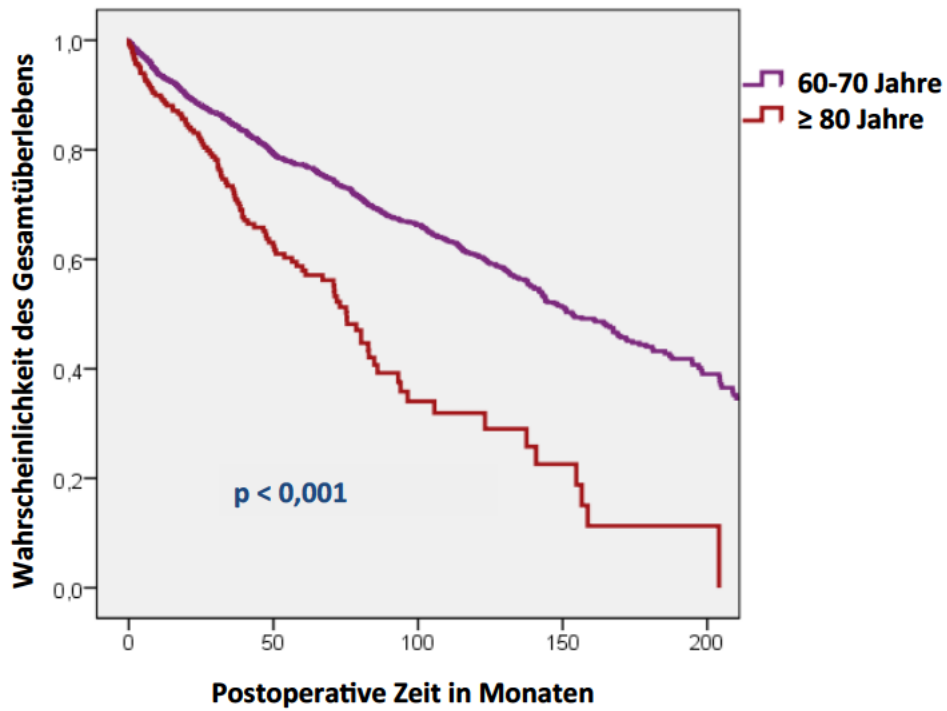
Das karzinomspezifische Überleben betrug in der Patientengruppe  $\geq 80$  Jahre nach 5 bzw. 10 Jahren 83% und 72% und in der Referenzgruppe 84% und 74% ( $p=0,955$ ; Abb. 6). Die entsprechende Gesamtüberlebensrate lag bei den älteren Patienten nach 5 und 10 Jahren bei 58% bzw. 31%, wohingegen die jüngeren Patienten der Referenzgruppe 77% und 61% aufwiesen ( $p<0,001$ ; Abb. 7).

**Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve für das karzinomspezifische Überleben für 2516 chirurgisch therapierte Patienten mit NZK (geschichtet nach Risikogruppen;  $\geq 80$  Jahre,  $n=241$ ; 60-70 Jahren,  $n=2,275$ ), die Anzahl der Patienten at risk ist jeweils unter der Graphik aufgeführt**



Anzahl der Patienten at risk / Anzahl der kumulativen Ereignisse	0 Monate	50 Monate	100 Monate	150 Monate	200 Monate
$\geq 80$ Jahre	241/0	90/23	17/31	6/31	1/31
60-70 Jahre	2275/0	1195/ 273	569/356	228/393	68/405

**Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für 2516 chirurgisch therapierte Patienten mit NZK (geschichtet nach Risikogruppen;  $\geq 80$  Jahre,  $n=241$ ; 60-70 Jahren,  $n=2,275$ ), die Anzahl der Patienten at risk ist jeweils unter der Graphik aufgeführt.**



Anzahl der Patienten at risk / Anzahl der kumulativen Ereignisse	0 Monate	50 Monate	100 Monate	150 Monate	200 Monate
<b><math>\geq 80</math> Jahre</b>	241/0	90/71	17/97	6/101	1/104
<b>60-70 Jahre</b>	2275/0	1195/ 405	569/554	228/648	68/684

### 3.2.3 Multivariate Überlebensanalysen

Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalysen für die karzinomunabhängige Mortalität und die karzinomspezifische Mortalität sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tab. 13: Multivariate, konkurrierende Risikoregressions-Analysen für karzinomspezifische Mortalität und karzinomunabhängige Mortalität für 2516 Patienten mit operativ therapiertem NZK**

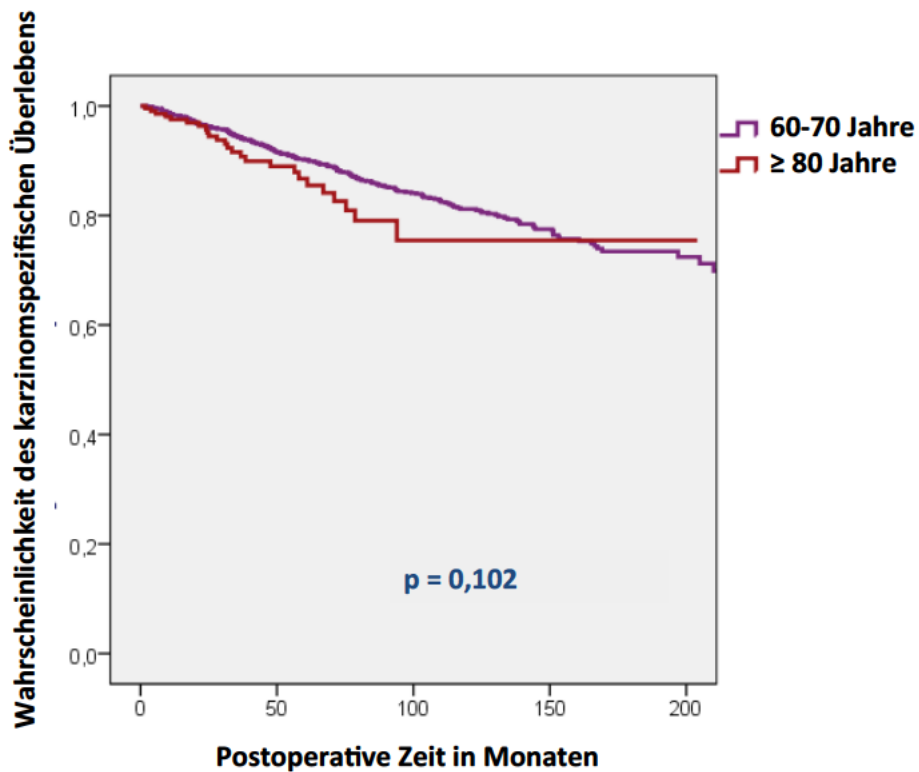
<b>Parameter</b>	<b>Karzinomspezifische Mortalität HR (95%-CI), <i>P</i></b>	<b>Karzinomunabhängige Mortalität HR (95%-CI), <i>P</i></b>
<b>Alter ≥80 Jahre (Ref.: 60-70 Jahre)</b>	1,48 (1,01 – 2,15); p=0,042	4,32 (3,31 – 5,63); p<0,001
<b>Weiblich (Ref.: männlich)</b>	0,80 (0,65 – 0,97); p=0,027	0,88 (0,71 – 1,08); p=0,214
<b>NZK links (Ref.: rechts)</b>	1,06 (0,88 – 1,28); p=0,527	0,99 (0,80 – 1,22); p=0,913
<b>Partielle Nephrektomie (Ref.: radikale Nephrektomie)</b>	0,51 (0,28 – 0,92); p=0,025	1,16 (0,84 – 1,61); p=0,378
<b>Nicht-klarzelliges NZK (Ref.: klarzelliges)</b>	0,89 (0,69 – 1,14); p=0,350	1,18 (0,91 – 1,53); p=0,210
<b>Tumorgröße in cm</b>	1,09 (1,07 – 1,12); p<0,001	1,0 (0,96 – 1,04); p=0,964
<b>pT3-4 (Ref.: ≤pT2)</b>	2,48 (2,00 – 3,07); p<0,001	1,50 (1,18 – 1,91); p=0,001
<b>pN1-2-Stadium (Ref.: pN0/pNx)</b>	2,12 (1,58 – 2,86); p<0,001	2,11 (0,77 – 5,81); p=0,147
<b>M1 (Ref.: M0)</b>	4,81 (3,78 – 6,10); p<0,001	2,03 (1,10 – 3,76); p=0,023
<b>FG 3-4 (Ref.: Grad 1-2)</b>	2,18 (1,77 – 2,68); p<0,001	1,12 (0,83 – 1,52); p=0,458

Basierend auf beiden Modellen, welche mit konkurrierendem Risiko adjustiert wurden, konnte nachgewiesen werden, dass die ältere Patientengruppe ein signifikant höheres Risiko sowohl für die karzinomspezifische Mortalität (HR 1,48,  $p=0,042$ ) als auch für die karzinomunabhängige Mortalität (HR 4,32;  $p>0,001$ ) im Vergleich zur Referenzgruppe aufzeigte. Hinsichtlich des Geschlechts, der Art der OP, der Tumorgröße, des pN-Stadiums und des Fuhrman-Gradings konnte zwar ein Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität, nicht jedoch auf die karzinomunabhängige Mortalität nachgewiesen werden. Neben der Altersgruppe als Variable zeigten auch das pT-Stadium sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) einen unabhängigen Einfluss auf beide Endpunkte.

Der AUC-Wert des multivariaten Modells für das karzinomspezifische Überleben lag unter Einbeziehung der Altersvariable (Einflussgrößen siehe Tab. 13) bei 85,3%, bei Vernachlässigung des Alters betrug der Wert 85,2%. Somit ergab sich ein Anstieg der prädiktiven Genauigkeit durch Hinzufügung der Altersvariable von 0,1% ( $p=0,852$ ). In Bezug auf die karzinomunabhängige Mortalität lagen die entsprechenden AUC-Werte bei 71,9% und 65,9%, was einem Anstieg der prädiktiven Genauigkeit von 6% entspricht ( $p<0,001$ ). Folglich bleibt die Zunahme der prädiktiven Genauigkeit für die karzinomspezifische Mortalität zwar außerhalb der Signifikanz, für das Gesamtüberleben zeigt sich mit 6% jedoch ein klar signifikanter Anstieg.

Weiterhin führten wir Subgruppenanalysen durch, bei welchen ausschließlich Patienten ohne Metastasen (M0 und N0/x;  $n=2,278$ ) berücksichtigt wurden, um den prognostischen Einfluss der Altersvariable auf diese Kohorte zu bestimmen. Die in diesem Zusammenhang errechnete karzinomspezifische Überlebensrate betrug nach 5 Jahren bei der Patientengruppe  $\geq 80$  Jahre 86%, wohingegen sie bei den 60-70-Jährigen bei 90% lag ( $p=0,102$ , Abb. 8). Für den gleichen Zeitpunkt ergab sich eine Gesamtüberlebensrate für die älteren Patienten von 61% gegenüber 83% in der Referenzgruppe ( $p<0,001$ ; Abb. 9).

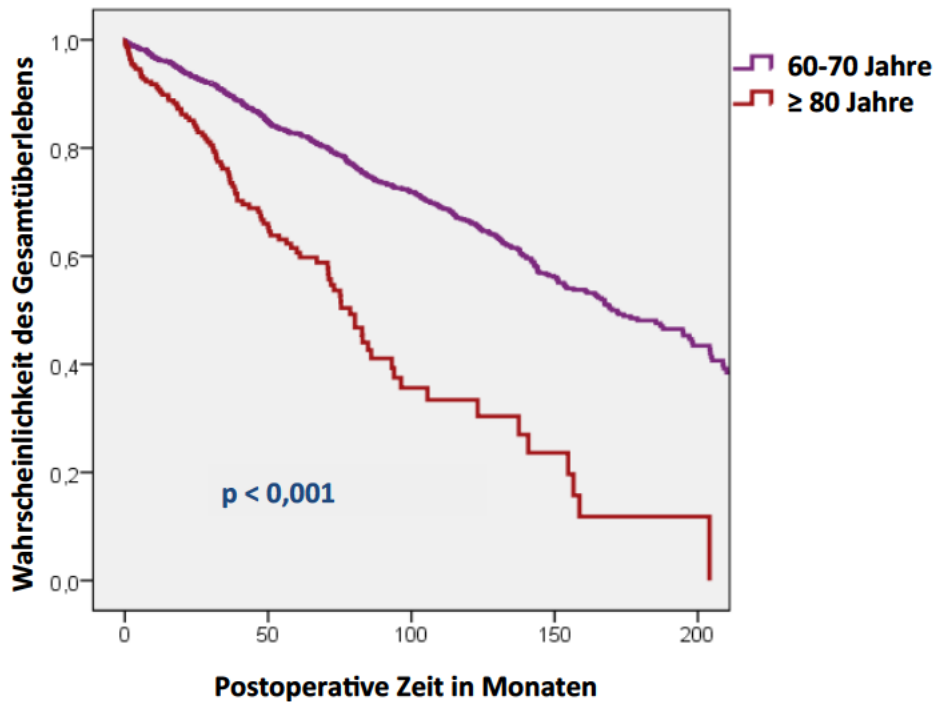
**Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven für das karzinomspezifische Überleben für 2287 chirurgisch therapierte Patienten mit NZK ohne Fernmetastasen oder Lymphknotenbefall (geschichtet nach Risikogruppen;  $\geq 80$  Jahre,  $n=230$ ; 60-70 Jahren,  $n=2057$ ), die Anzahl der Patienten at risk ist jeweils unter der Graphik aufgeführt.**



Anzahl der Patienten at risk / Anzahl der kumulativen Ereignisse	0 Monate	50 Monate	100 Monate	150 Monate	200 Monate
<b><math>\geq 80</math> Jahre</b>	230/0	90/17	17/25	6/25	1/25
<b>60-70 Jahre</b>	2057/0	1149/ 138	555/207	225/238	68/249



**Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für 2287 chirurgisch therapierte Patienten mit NZK ohne Fernmetastasen oder Lymphknotenbefall (geschichtet nach Risikogruppen;  $\geq 80$  Jahre,  $n=230$ ; 60-70 Jahren,  $n=2057$ ), die Anzahl der Patienten at risk ist jeweils unter der Graphik aufgeführt**



Anzahl der Patienten at risk / Anzahl der kumulativen Ereignisse	0 Monate	50 Monate	100 Monate	150 Monate	200 Monate
<b><math>\geq 80</math> Jahre</b>	230/0	90/62	17/88	6/92	1/95
<b>60-70 Jahre</b>	2057/0	1149/ 260	555/394	225/482	68/516

In unseren multivariaten Analysen, begrenzt auf die Sub-Kohorte der Patienten ohne Metastasen, zeigte die ältere Patientengruppe verglichen mit der Referenzgruppe (siehe Tab. 13) eine Assoziation mit einer ungünstigen karzinomspezifischen Mortalität (HR 1,59,  $p=0,034$ ) wie auch karzinomunabhängigen Mortalität (HR 4,25,  $p<0,001$ ). In diesen Subgruppenanalysen lagen die AUC-Werte für das multivariate Modell der karzinomspezifischen Mortalität unter Berücksichtigung der Altersvariable (Einflussgrößen siehe Tab. 14) bei 86,2%, wohingegen sich ohne deren Einbeziehung ein Wert von 86,0% ergab. Folglich ist der Anstieg der prädiktiven Genauigkeit durch Hinzufügen der Altersvariable 0,2% ( $p=0,488$ ) und somit klar außerhalb der Signifikanz. In Bezug auf die karzinomunabhängige Mortalität lagen die entsprechenden AUC-Werte bei 73,4% und 69,0%, was einer Zunahme der prädiktiven Genauigkeit von 4,4% und folglich einem signifikanten Anstieg entspricht ( $p<0,001$ ).

**Tab. 14: Multivariate konkurrierende Risikoregressions-Analysen für karzinomspezifische Mortalität und karzinomunabhängige Mortalität für 2287 Patienten mit operativ therapiertem NZK ohne Fernmetastasen oder Lymphknotenbefall (M0, pN0/x)**

<b>Parameter</b>	<b>Karzinomspezifische Mortalität HR (95%-CI), <i>P</i></b>	<b>Karzinomunabhängige Mortalität HR (95%-CI), <i>P</i></b>
<b>Alter ≥80 Jahre (Ref.: 60-70 Jahre)</b>	1,59 (1,04 – 2,43); p=0,034	4,25 (3,24 – 5,56); p<0,001
<b>Weiblich (Ref.: männlich)</b>	0,75 (0,58 – 0,96); p=0,023	0,88 (0,71 – 1,09); p=0,239
<b>NZK links (Ref.: rechts)</b>	1,02 (0,80 – 1,29); p=0,882	1,02 (0,82 – 1,25); p=0,891
<b>Partielle Nephrektomie (Ref.: radikale Nephrektomie)</b>	0,62 (0,33 – 1,17); p=0,140	1,13 (0,81 – 1,58); p=0,467
<b>Nicht-klarzelliges NZK (Ref.: klarzelliges)</b>	0,98 (0,71 – 1,34); p=0,875	1,14 (0,88 – 1,49); p=0,326
<b>Tumorgroße in cm</b>	1,11 (1,07 – 1,15); p<0,001	0,99 (0,94 – 1,04); p=0,619
<b>pT3-4 (Ref.: ≤pT2)</b>	2,45 (1,88 – 3,19); p<0,001	1,45 (1,13 – 1,85); p=0,003
<b>FG 3-4 (Ref.: Grad 1-2)</b>	2,47 (1,91 – 3,19); p<0,001	1,10 (0,80 – 1,52); p=0,564

## 4. Diskussion

### 4.1 Methodendiskussion und Studienlimitierungen

Die vorliegende Studie basiert auf einer der größten Datenbanken operierter Patienten mit NZK außerhalb der US-amerikanischen Registerstudien und stellt den ersten Versuch dar, ein zuverlässiges, altersbasiertes Risikostratifizierungsmodell für Patienten mit NZK zu entwickeln. Es wurde mittels robuster statistischer Analysen der Einfluss des Alters auf die Verteilung klinisch-pathologischer Parameter sowie die Prognose von Patienten mit NZK berechnet. Insgesamt konnten hier signifikante Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten demonstriert werden. Die meisten Studien, die sich bisher mit dem Alter von NZK-Patienten befassten, sind wenig aussagekräftig und führten darüber hinaus nicht den Vergleich zwischen sehr alten Patienten ( $\geq 80$  Jahre) mit einer geeigneten Referenzgruppe durch bzw. bedienten sich einer unzureichenden statistischen Methodik. Wohingegen die vorliegende Arbeit eine der wenigen Studien darstellt, die durch multivariate Analysen der karzinombezogenen Mortalität in den verschiedenen Altersbereichen Ergebnisse zeigt, die um die karzinomunabhängige Mortalität (als konkurrierendes Ereignis) adjustiert sind.

Dem gegenüber stehen die Limitierungen der Arbeit, welche insbesondere im retrospektiven Design der Datenerfassung liegen. Zu diesen Einschränkungen zählen beispielsweise das Fehlen von Standardisierungen hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Nachsorge der operierten Patienten. Allerdings stammen die Patienten der Studie aus Zentren, die sich stets an den aktuell geltenden Leitlinien orientierten. Eine weitere Limitierung der Arbeit besteht darin, dass keine Informationen bezüglich der Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, der Komorbiditäten und der Behandlung im Falle eines Rezidivs verfügbar waren und folglich nicht in die Analysen einbezogen werden konnten. Aus diesem Grund haben wir unser multivariates Prognosemodell der älteren NZK-Patienten auf einer instrumentalen Variablen-Analyse aufgebaut, welche eine ökonometrische Methode nutzt, um die Effekte von verborgenen Verzerrungen (unmeasured confounding) in Beobachtungsstudien zu beseitigen [66,67]. Eine solche instrumentelle Variable muss zwei Schlüsselcharakteristika bedienen: zum einen muss sie eine starke Korrelation mit der Untersuchungsvariablen, in unserem Fall der Altersgruppe, aufweisen und zum anderen sollte sie keinen unabhängigen Einfluss auf die

Studienendpunkte, in unserem Fall karzinomspezifische Mortalität und karzinomunabhängige Mortalität, ausüben. Wir konnten aufzeigen, dass der dichotomisierte Operationszeitpunkt als effektive instrumentelle Variable dienen kann, da er die beiden Forderungen erfüllte. Folglich kann sie partiell als Ersatz der fehlenden Angaben zur Komorbidität genutzt werden, wodurch der prognostische Effekt der Altersgruppenvariablen sicherer abgeschätzt werden kann [63].

Eine weitere maßgebliche Einschränkung der vorliegenden Arbeit besteht im Fehlen eines zentralen pathologischen Reviews. Aufgrund der internationalen Studiengruppe mit mehr als 6000 Patienten lag ein zentraler pathologischer Review, der wünschenswert gewesen wäre, außerhalb der Möglichkeiten dieser Untersuchung.

#### **4.2 Diskussion der Studienergebnisse junger Nierenzellkarzinom-Patienten vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage**

Ein entscheidendes Resultat unserer Arbeit besteht in der Feststellung, dass jüngere Patienten mit NZK hinsichtlich der karzinomspezifischen Mortalität und Gesamtmortalität ein signifikant günstigeres Outcome im Vergleich zur älteren Referenzgruppe aufweisen. Das Alter der Patienten der Referenzgruppe betrug 60-70 Jahre, was dem Haupterkrankungsalter des NZK entspricht. Nach Adjustierung weiterer Kovariaten zeigten sich für diese Referenzgruppe eine 2,2-mal höhere karzinomspezifische Mortalität sowie eine 3,1-mal höhere Gesamtmortalität verglichen mit den Patienten  $\leq 40$  Jahren. Weiterhin zeigte sich bei der Abschätzung der prädiktiven Genauigkeit mittels multivariater Modelle, unter Einbeziehung der Altersschichtung, ein Anstieg der prädiktiven Modellgenauigkeit um 0,2% für die karzinomspezifische Mortalität und um 0,9% für die Gesamtmortalität. Nach Adjustierung durch etablierte klinische und histopathologische Merkmale blieb dieser Zugewinn jedoch ohne Signifikanz und trägt daher nicht zur Verbesserung der prognostischen Modelle bei.

Neben der Altersschichtung können weitere Parameter wie das Geschlecht, das pathologische Tumorstadium, das Lymphknotenstadium, Fernmetastasen, die Tumorgroße und auch das Fuhrman-Grading die karzinomspezifische Mortalität und Gesamtmortalität beeinflussen. Die Ursachen für die vergleichsweise geringere

karzinomspezifische Mortalität der jüngeren Patienten mit NZK bleiben jedoch noch zu klären. Möglicherweise könnten potentielle Unterschiede hinsichtlich der Tumorbiologie bei jüngeren und älteren Patienten einen Erklärungsansatz darstellen. Möglich wäre es auch, dass bei jüngeren Patienten im Rezidivfall die gesamte Phlethora der zur Verfügung stehenden Rezidivtherapien besser ausgeschöpft werden kann. Dies könnte auch zu einer vergleichsweise geringeren karzinomspezifischen Mortalität führen. Diese Überlegungen basieren jedoch eher auf Hypothesen als auf gesicherten Studiendaten.

Die multivariaten Modelle der vorliegenden Studie wurden bezüglich etablierter Kriterien abgestimmt. Dennoch ist es möglich, dass einige potentiell relevante Parameter in der gegenwärtigen Studie fehlen. So wurde beispielsweise für die lymphovaskuläre Invasion ein ungünstiger Einfluss auf das metastasenfreie, karzinomspezifische und Gesamtüberleben operativ therapierter NZK aufgezeigt. Die unterschiedliche Verteilung dieses Parameters in der jungen und alten Patientengruppe könnte potentiell Auswirkungen auf das Outcome aufweisen [68]. Bislang stehen jedoch keine ausreichenden Studien zur Verfügung, um diese Frage endgültig zu klären.

Sanchez-Ortiz et al. beschrieben anhand einer Beobachtung von 106 jungen Patienten ( $\leq 40$  Jahre) im Vergleich zu 145 Patienten im Alter von 58-61 Jahren ein signifikant besseres karzinomspezifisches und rezidivfreies Überleben der jüngeren Patientengruppe [42]. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnten Sanchez-Ortiz et al. frühe NZK-Stadien ebenfalls überwiegend bei zum Diagnosezeitpunkt jungen Patienten finden. Dennoch wiesen jüngere Patienten vergleichsweise häufig einen Lymphknotenbefall auf. Ungeachtet dessen zeigte sich für diese Patientengruppe ein günstigeres Überleben. Die Autoren vermuten, dass die Resultate ihrer Studie möglicherweise auf biologischen Unterschieden in der Wechselwirkung zwischen Erkranktem und Tumor (Microenvironment) beruhen, wobei jüngere Patienten potentiell ein besseres Ansprechen auf die Tumorthherapie haben könnten [42].

In einer französischen Serie mit 93 Patienten  $\leq 40$  Jahren und 1140 Patienten  $> 40$  Jahren wurde ein signifikant besseres Outcome für die jüngere Patientengruppe beschrieben, wobei sich nach 5 Jahren sowohl eine signifikant bessere Gesamtmortalität als auch karzinomspezifische Mortalität zeigte [69]. Zuvor von Gillett et al. veröffentlichte Studienergebnisse befassten sich mit der karzinomspezifischen Überlebensrate von 107 NZK-Patienten im Alter zwischen 18

und 40 Jahren sowie 958 Patienten zwischen 60 und 70 Jahren. Ihre Resultate stimmen annähernd mit denen der vorliegenden Studie überein [41]. Für die multivariaten Analysen des karzinomspezifischen Überlebens wurde die Altersstratifizierung hinsichtlich der Operationsart, der Tumorgröße, des Stadiums und des Gradings sowie möglicher Tumornekrosen angepasst. Die Autoren konnten zwar eine Tendenz, jedoch keine statistische Signifikanz hinsichtlich eines günstigeren karzinomspezifischen Überlebens jüngerer NZK-Patienten (HR 0,72;  $p=0,149$ ) aufzeigen [41]. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, welche mit 297 Patienten eine große Kohorte junger NZK-Patienten mit einem Alter von maximal 40 Jahren einschließt, konnten Gillet et al. lediglich 75 junge Patienten in die Analysen einbeziehen (insgesamt  $n=107$ ). Somit könnte diese geringe Anzahl junger Patienten eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz hinsichtlich des Einflusses des Alters auf das onkologische Outcome bei Gillet et al. erklären. Darüber hinaus umfasste der Untersuchungszeitraum in der zuletzt genannten Studie die Jahre 1970 bis 2000, wohingegen die vorliegende Arbeit die Jahre 1992-2010 einschließt [41]. Folglich sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie möglicherweise repräsentativer und geeigneter, da sie auf einer statistisch exakteren und leistungsfähigeren Analyse basieren. Nach sorgfältiger Betrachtung unserer Ergebnisse konnte bei den jüngeren Patienten im Vergleich zur älteren Patientengruppe ein deutlich größerer Anteil des chromophoben NZK ( $p<0,001$ ; 10,4% vs. 3,8%) beobachtet werden. Somit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Gillett et al. überein, die ebenfalls eine höhere Inzidenz des chromophoben NZK bei jüngeren Patienten (13,1% vs. 3,1%) festgestellt haben [41]. Volpe et al. konnten bei Patienten mit chromophobem NZK ( $n = 291$ ) ein geringeres Risiko für eine Progression oder Metastasierung aufzeigen und ermittelten darüber hinaus eine günstigere karzinomspezifische Mortalität mit einer rezidivfreien und karzinomspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate von 89,3% bzw. 93% [70]. In einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe bestätigten May et al. bei der Gegenüberstellung männlicher und weiblicher NZK-Patienten ein häufigeres Auftreten des chromophoben Subtyps sowie ein verbessertes Überleben der weiblichen Patientengruppe [71]. Obwohl das Alter als kontinuierliche Variable das Krankheitsrezidiv und die karzinomspezifische Mortalität signifikant beeinflusst, lag das durchschnittliche Alter von Patienten mit chromophobem NZK in unserer gesamten Studiengruppe mit 59,9 Jahren vergleichsweise niedrig.

Auch jüngere Studien befassten sich, basierend auf Analysen der SEER-database (Surveillance, Epidemiology, and End Results), mit der Verteilung der Subtypen des

NZK. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigten die meisten dieser Studien ebenfalls einen signifikant größeren Anteil junger Patienten zwischen 20-44 Jahren (38%) mit chromophoben NZK verglichen mit sämtlichen anderen nichtklarzelligen NZK ( $p < 0.001$ ) [72]. Weiterhin unterzogen sich die jungen Patienten in der vorliegenden Studie im Gegensatz zur älteren Patientengruppe signifikant häufiger einer NSS (26,9% vs. 20%;  $p = 0,008$ ). Während die NSS in den multivariaten Analysen einen signifikanten Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität zeigte (HR 0,41;  $p = 0,007$ ), bestand für die Gesamtmortalität interessanterweise kein signifikanter Einfluss. Die Ursachen für diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse müssen derzeit noch geklärt werden. Daher bleibt es unklar, ob möglicherweise tumor-biologische Effekte, für welche unser Studienmodell nicht adjustiert war, einen Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität bei mit NSS behandelten Patienten haben könnten. Darüber hinaus könnte für diese Patienten im Falle eines Rezidivs ein potentieller Vorteil, basierend auf einer höheren Sensibilität gegenüber einer weiteren Therapie, existieren, was zu einer verbesserten karzinomspezifischen Mortalität führen könnte. Daugherty et al. beschäftigten sich ebenfalls mit dem Einfluss der NSS auf das Überleben junger NZK-Patienten. Ihre Ergebnisse zeigten, dass diese Form der Therapie einen günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben, jedoch nicht auf das karzinomspezifische Überleben aufweist. Eine mögliche Ursache dafür stellt eine potentielle Verminderung von Komorbiditäten durch die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion dar [73].



**Tab. 15: Tabellarisches Literaturreview der aktuellen Daten junger NZK-Patienten**

Ref.	n	Einteilung jung/alt (mittleres Alter)	Anteil jung/alt (%)	≥pT3 a gesamt/ jung/alt (%)	N+/M1 alt (%)	N+/M1 jung (%)	weibl. Pat. (%)	Ergebnis
<b>Katz, 2011[68]</b>	841	<61/ 61-75/ >75 (kA/ kA)	48,0/ 12,2	30,9/ kA/ kA	kA	kA	37,0	uv: DSS/OS schlechter mv: kU
<b>Sanchez-Ortiz, 2004 [42]</b>	251	14-≤40/ 58-61 (34,7/ 59,4)	42,2/ 57,8	39/ 31/ 46	N+: 15 M1: 28	N+: 25 M1: 34	28,3	mv: DSS junge Pat. besser
<b>Taccoen, 2007 [69]</b>	1233	≤40/ >40 (34,2 /61,9)	7,5 / 92,5	31,2/ 15,1/ 32,5	16,1 N+ und M1 gesa mt	9,7 N+ und M1 gesamt	35,8	PFS: junge Pat. besser
<b>Gillett, 2005 [41]</b>	1191	18-40/ 60-70 (kA/ kA)	10,4/ 89,6	28,9/ 17,3/ 30,1	N+: 4,1 M1: 14,2	N+: 5,3 M1: 13,3	36,2	DSS: junge Pat. besser
<b>Volpe, 2012 [70]</b>	5463	kA	kA	15,8/ kA/ kA	kA	kA	kA	Risiko für TP und CSM für chNZK besser
<b>May, 2014 [71]</b>	5253	kA	kA	30,3/ kA/ kA	kA	kA	41,4	uv: chNZK günstigeres CSS mv: kein signif.

								Einfluss des Subtyps
<b>Daugherty, 2013 [72]</b>	39910	20-44/ 45-64/ ≥65 (kA/ kA)	9,8/ 49,3/ 40,9	kA	kA	kA	37,7	signif. größerer Anteil junger Pat. mit chNZK im Vergleich zu nkNZK
<b>Daugherty, 2014 [73]</b>	716	20-44 (kA/ kA)	kA	kA	kA	kA	39,9	OS: bei jungen Pat. mit NSS günstiger CSS: NSS keinen Einfluss

### **4.3 Diskussion der Studienergebnisse älterer Nierenzellkarzinom-Patienten vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage**

Die Ergebnisse unserer hier vorliegenden multizentrischen Studie zum prognostischen Einfluss hohen Patientenalters bei Patienten mit NZK werden durch folgende Punkte zusammengefasst:

1. Zwischen den ≥80-Jährigen und der Referenzaltersgruppe konnten Unterschiede in diversen klinischen Kriterien nachgewiesen werden. Die älteren Patienten waren signifikant häufiger weiblichen Geschlechts (50% vs. 40%,  $p=0,004$ ) und wurden darüber hinaus vergleichsweise häufiger im aktuellen Beobachtungszeitraum (12% vs. 7,3% zwischen 2003-2010;  $p<0,001$ ) operiert. Des Weiteren fällt auf, dass die jüngere Referenzgruppe, trotz gleicher medianer Tumorcharakteristiken wie Tumorgröße oder pT-Stadium, verglichen mit den ≥80-Jährigen, annähernd doppelt so häufig eine PN erhielt (20% vs. 10,8%;  $p<0,001$ ). Das ist vor dem Hintergrund der

existierenden internationalen Datenlage bedenklich, da für Patienten mit totaler Nephrektomie eine vergleichsweise höhere karzinomunabhängige Mortalität (hier insbesondere kardiovaskuläre Mortalität) nachgewiesen wurde [74,75].

2. Durch unsere Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Tumoren der älteren NZK-Patienten trotz vergleichbarer Tumorkriterien wie Tumorgöße, pT-Stadium oder Grading seltener eine Metastasierung aufwiesen (M1 und pN+/M1). Dieses Ergebnis könnte jedoch einem Selektionsbias unterliegen, da bei höherem Patientenalter ggf. seltener die Indikation zur Tumornephrektomie im Vergleich zur Referenzgruppe der 60-70jährigen Patienten gestellt wurde. Diesen Aspekt müssen weiterführende Studien mit der gezielten Analyse einer evtl. altersabhängigen spezifischen Tumorbiologie unter Integration von Biomarkern untersuchen.

3. Obwohl das univariate karzinomspezifische Überleben beider Altersgruppen nahezu identisch ist, weist die Patientengruppe der  $\geq 80$ -Jährigen eine 1,5-fach höhere karzinomspezifische Mortalität auf ( $p=0,042$ ). Andererseits bewirkt jedoch die Integration der Altersvariablen keine signifikante Erhöhung der prädiktiven Genauigkeit im multivariaten Modell. Zusätzlich weist die ältere Patientengruppe eine 4,3-fach höhere karzinomunabhängige Mortalität auf ( $p<0,001$ ). Dadurch ergibt sich durch das Hinzuziehen der Altersvariablen ein signifikanter Anstieg der prädiktiven Modellgenauigkeit um 6%.

4. Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Modelle sind auch dann reproduzierbar, wenn man ausschließlich Patienten ohne Fern- oder Lymphknotenmetastasen (M0 und pN0/x) in die Analyse einschließt (Sensitivitätsanalyse).

In welchem Verhältnis stehen unsere Ergebnisse zu den bereits hierzu bestehenden Studien und Daten? Es besteht eine Übereinstimmung mit anderen Studien hinsichtlich des relativ geringen Anteils männlicher Patienten und partieller Nephrektomien in der Patientengruppe  $\geq 80$  Jahren [6,76,44]. Rampersaud et al. analysierten nicht nur den Einfluss des Patientenalters auf das Outcome von NZK-Patienten, sondern ergänzten ihre Überlebensanalysen auch mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden. Ihre Analysen zeigten einen unabhängigen Einfluss der Altersvariablen auf das Überleben weiblicher NZK-Patienten, für die männlichen Patienten konnten sie diesen Einfluss jedoch nicht nachweisen. So zeigten jüngere NZK-Patientinnen im Vergleich zu älteren Frauen mit NZK ein signifikant besseres Überleben [77]. In einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe untersuchten auch May et al. den Einfluss des Geschlechts auf das Überleben von

Patienten mit NZK und konnten ein günstigeres Outcome für das weibliche Geschlecht aufzeigen [78].

Die bislang größte Studie zum Einfluss des Alters auf das Outcome von NZK-Patienten wurde von Hellenthal et al. analysiert und basiert auf den SEER-Daten. Es wurden 4587 Patienten  $\geq 80$  Jahren und 56106 Patienten  $< 80$  Jahren gegenüber gestellt, wobei der Anteil männlicher Patienten in der Altersgruppe  $\geq 80$  Jahren mit 56% im Vergleich zu 65% bei den unter 80-Jährigen deutlich geringer war. Analog dazu lag der Anteil partieller Nephrektomien mit 8% gegenüber 13% bei den älteren NZK-Patienten ebenfalls niedriger [6]. Auch die Metastasierungswahrscheinlichkeit war bei Hellenthal et al. in der Patientengruppe  $\geq 80$  Jahren, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, signifikant geringer (N+ u./o. M1 bei 7% vs. 14%;  $p < 0,001$ ) [6]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine multizentrische französische Studie. Diese zeigte, dass bei 10,1% der insgesamt 148 Patienten  $\geq 80$  Jahren Fernmetastasen vorlagen, wohingegen in der jüngeren Referenzgruppe 14,2% Fernmetastasen aufwiesen ( $p = 0,022$ ) [44].

Darüber hinaus zeigten sich bei Hellenthal et al. auch Übereinstimmungen mit unseren Ergebnissen bezüglich der Mortalität. So wiesen die Patienten  $\geq 80$  Jahren im Vergleich mit den jüngeren NZK-Patienten in den multivariaten Modellen eine 2,3-fach höhere Gesamtmortalität ( $p < 0,001$ ) sowie eine 1,3-fach höhere karzinomspezifische Mortalität ( $p < 0,001$ ) auf. Weiterhin zeigte auch die Art der Operation einen Einfluss auf die Gesamtmortalität und die karzinomspezifische Mortalität. So stiegen sowohl die Gesamtmortalität als auch die karzinomspezifische Mortalität um das 1,3- ( $p = 0,004$ ) bzw. 2,5-fache ( $p < 0,001$ ), wenn die Patienten  $\geq 80$  Jahre mit einer radikalen anstelle einer partiellen Nephrektomie therapiert wurden [6]. Auch Nelson et al. befassten sich mit den Unterschieden hinsichtlich des karzinomspezifischen Überlebens bei älteren ( $\geq 75$  Jahre) und jüngeren ( $< 75$  Jahre) Patienten mit metastasiertem NZK. In Analogie zu unseren Ergebnissen fanden sie ebenfalls ein ungünstigeres Outcome in der älteren Patientengruppe (DSS 9 Monate vs. 16 Monate;  $p < 0,0001$ ). Weiterhin unterschieden sie zwischen der Therapie-Ära der Zytokine und den aktuellen Target-Therapeutika. Hierbei konnten Nelson et al. feststellen, dass die jüngere Patientenpopulation einen deutlichen Nutzen aus den neuen Behandlungsmöglichkeiten zieht, wohingegen bei den älteren NZK-Patienten kein verbessertes Outcome zu verzeichnen ist [79].

Eine weitere Richtlinie zur Einschätzung der Mortalität stellt das Risikomodell für NZK-Patienten  $\geq 80$  Jahre von Brassart et al. dar. Dieses ermöglicht anhand der

Kriterien des Charlson Comorbidity Index (CCI) sowie dem M- und pT-Stadium eine Vorhersage der postoperativen Gesamtmortalität [57]. Zur Berechnung dieses Scores werden für verschiedene Komorbiditäten wie beispielsweise kardiale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Demenz etc. sowie unterschiedliche Altersgruppen bestimmte Punktwerte vergeben und anschließend addiert. Die jeweilige Summe stellt eine Hilfe bei der Abschätzung des postoperativen Mortalitätsrisikos eines Patienten dar. Vergleicht man beispielsweise die Gesamtmortalität von Patienten ohne Metastasen mit einem CCI  $>6$  und einem Tumorstadium  $\geq pT3$  mit Patienten mit einem CCI  $\leq 6$  und einem Tumorstadium  $pT1$ , so steigt die Gesamtmortalität bei der ersten Gruppe um das 5,8-fache an [57]. Diese Daten repräsentieren die enorme Bedeutsamkeit der Einbeziehung und Beurteilung der Komorbiditäten von NZK-Patienten mit höherem Lebensalter und zeigen, dass auch diese bei der Indikationsstellung und Wahl der operativen Therapie berücksichtigt werden sollten. Dies lässt sich auch durch den nahezu linearen Zusammenhang zwischen Komorbidität und karzinomunabhängiger Mortalität belegen [80]. Folglich muss vermutet werden, dass die deutlich höhere karzinomunabhängige Mortalität (4,3-fach höher) der Patienten  $\geq 80$  Jahre unserer Studie in erheblichem Maße durch die höheren Komorbiditäten dieser Patientengruppe bedingt ist.

**Tab. 16: Tabellarisches Literaturreview der aktuellen Daten älterer NZK-Patienten**

Ref.	n	Einteilung jung/alt (mittleres Alter)	Anteil jung/alt (%)	≥pT3 a gesamt/ jung/ alt (%)	N+/M1 alt (%)	N+/M1 jung (%)	weibl. Pat. (%)	Ergebnis
<b>Huang, 2009 [74]</b>	2991	66-69/ 70-74/ 75-79/ 80-84/ ≥85 (kA)	23,1/ 31,3/ 27,3/ 14,1/ 4,2	Aus- schluss >T1a	kA	kA	42,7	RN: Risiko f. OCM und CVE höher
<b>Thompson, 2008 [75]</b>	648	<65/ ≥65 (64,4)	50,5/ 49,5	Aus- schluss >T1a	Aus- schluss- kriterium	Aus- schluss- kriterium	33,8	RN: OS besser f. junge Pat. mit T1a
<b>Berger, 2012 [76]</b>	2530	<80/ ≥80 (kA)	92,9/ 7,1	kA/ kA/ 47,2	26,2	kA	kA/ ≥80: 52,8	Seltener PN bei ≥80 als bei jüngeren Pat.
<b>Rampersaud, 2014 [77]</b>	5654	<42/ 42-58/ >58 (kA/ kA)	kA/ kA	40,9/ kA/ kA	kA	kA	33,2	Alter unabh. Einfluss- faktor f. Frauen
<b>Verhoest, 2007 [44]</b>	4774	≤40 >40-60/ >60-80/ >80 (kA/ kA)	6,0/ 38,5/ 52,3/ 3,2	37,8/ 22,2/ 44,6	N+: 10,8 M1: 10,1	N+: 9,4 M1: 7,6	33,3	Jüngere Pat.: T, G, Histologie günstiger

<b>Brassart, 2012 [57]</b>	188	kA	kA	kA/ kA/ 47	N+: 11 M1: 16	kA	54	mv: T, M und Charlson CI mit signif. Einfluss bei >80 Jahren
<b>May, 2013 [78]</b>	6234	<40/ 40-49/ 50-59/ 60-69/ 70-79/ >80 (kA)	4,2/ 10,8/ 24,5/ 33,7/ 22,9/ 3,9	29,1/ kA/ kA	kA	kA	39,8	uv: DSS und OS f. Frauen besser mv: kU NSS: kU f. DSS und OS
<b>Nelson, 2013 [79]</b>	6024	≤74/ ≥75 (59,4 /80,2)	81,1/ 18,7	13,7/ 11,0/ 2,7	N+: 2,8 M1: kA	N+:19,5 M1: kA	32,5	DSS: junge Pat. besser; Target- Th. vs. Zytokin- Th. junge Pat. besser, ältere kU
<b>Sun, 2013 [80]</b>	7524	≤74 / ≥75 (kA/ kA)	24/ 76	0 % >T1 Aus- schluss- kriterium	kA	kA	44,6	PN: OCM besser als bei RN Pat. ≥ 75 J. kU

## 5. Fazit

Wir haben Unterschiede in der Präsenz und Verteilung von klinischen und histopathologischen Parametern zwischen jüngeren und älteren Patienten mit NZK untersucht. Unsere Untersuchungen basieren auf einer vergleichenden Analyse von NZK-Patienten unter 40 Jahren bzw. über 80 Jahren und NZK-Patienten in der Referenzgruppe im Haupterkrankungsalter von 60-70 Jahren.

Im multivariaten COX-Regressionsmodell, welches mit konkurrierenden Risiken adjustiert wurde, wiesen Patienten höheren Alters, verglichen mit der Referenzgruppe, ein ungünstigeres Outcome hinsichtlich der karzinomspezifischen Mortalität sowie der karzinomunabhängigen Mortalität auf.

Analog zu diesen Ergebnissen konnten auch für die Patientengruppe unter 40 Jahren im Vergleich zur Referenzgruppe der 60- bis 70-Jährigen günstigere Überlebenschancen in Bezug auf karzinomspezifische Mortalität sowie Gesamtmortalität aufgezeigt werden.

Dennoch konnte durch die Integration der Altersvariable in multivariate Prognosemodelle für die karzinomabhängige Mortalität, sowohl der jüngeren als auch der älteren Patientengruppe, lediglich ein geringfügiger Nutzen hinsichtlich der prädiktiven Genauigkeit festgestellt werden. Folglich ist dieses Kriterium nicht für die Verbesserung eines prädiktiven CSM-Nomogramms geeignet.

Die bereits genannten Limitierungen der vorliegenden Arbeit machen deutlich, dass weitere prospektive, vergleichende Studien folgen müssen, um die zusätzlichen Kriterien einer potentiell spezifischen Tumorbiologie von älteren NZK-Patienten (lymphovaskuläre Infiltration, Tumornekrosen, molekulare Biomarker) sowie deren Komorbiditäten zu integrieren. Dies ist notwendig, um sicher feststellen zu können, ob die höhere karzinomspezifische Mortalität älterer NZK-Patienten Folge einer adverseren Tumorbiologie oder lediglich das Resultat einer reduzierteren Therapie im Rezidivfall ist.



## 6. Literaturverzeichnis

- [1] A. Jemal, T. Murray, A. Samuels et al.: Cancer statistics 2003, *CA Cancer J Clin*, 2003, 53: 5-26.
- [2] Z. Kirkali, E. Tuzel, M. U. Mungan: Recent advances in kidney cancer and metastatic disease, *BJU Int*, 2001, 88: 818-824.
- [3] B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann et al: Guidelines on Renal Cell Carcinoma-Update April 2014, *European Association of Urology*, 04/2014.
- [4] P. Kaatsch, C. Spix, S. Hentschel, A. Katalinic, S. Luttmann, C. Stegmaier et al.: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2009/2010, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, Berlin, 2013, 9. Ausgabe.
- [5] S. Siemer et al.: Outcome of renal tumors in young adults, *J Urol*, 2006, 175(4): p. 1240-3; discussion 1243-4.
- [6] N. J. Hellenthal, A. M. Mansour, M. H. Hayn, T. Schwaab: Renal cell carcinoma in octogenarians: nephron sparing surgery should remain the standard of care, *J Urol*, 2011, 185:415–20.
- [7] P. I. Karakiewicz, C. Jeldres, N. Suardi et al.: Age at diagnosis is a determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy, *Can Urol Assoc J*, 2008 Dec, 2(6):610-7.
- [8] W. H. Chow, S. S. Devesa, J. L. Warren et al.: Epidemiology of renal cell carcinoma. In: *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*, Vogelzang NJ et al (eds) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 1011-15.
- [9] S. H. Landis, T. Murray, S. Bolden: Cancer statistics 1999, *CA Cancer J Clin*, 1999, 49: 8-31.
- [10] M. H. Bui, A. Zisman, A. J. Pantuck, K. R. Han, J. Wieder, A. S. Belldegrun: Prognostic factors and molecular markers for renal cell carcinoma, *Expert Rev Anticancer Ther*, 2001, 1(4):565-75.
- [11] R. T. Greenle, T. Murray, S. Bolden et al.: Cancer statistics 2000, *CA Cancer J Clin*, 2000, 40: 7-33.
- [12] R. J. Motzer, P. Russo: Systemic therapy for renal cell carcinoma, *J Urol*, 2000, 163: 408-17.

- [13] J. S. Lam, O. Shvarts, J. T. Leppert et al.: Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy, *J Urol*, 2005, 173(6): 1853-62.
- [14] H. U. Schmelz, C. Sparwasser, W. Weidner: *Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer Verlag, 2. Auflage 2010. S. 201 ff.
- [15] L. E. Moore, R. T. Wilson, S. L. Campleman: Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility and renal cell cancer risk: a review, *Cancer Invest*, 2005, 23(3): 240-55.
- [16] M. Harmer: *TNM Classification of Malignant Tumors*. 2nd edn., Geneva: International Union Against Cancer, 1974.
- [17] V. Gump, Dr. H. Henß: Nierenkrebs, <http://www.tumorzentrum-freiburg.de/fachleute/klinisches-krebsregister/dokumentation/kodierung/cccf-kkr-kodierhilfe-nierenkrebs.pdf>, Stand: 07.01.2014, 11:00 Uhr.
- [18] R. Hautmann, H. Huland: *Urologie*, Heidelberg, Springer-Verlag, 3. Auflage 2006, S. 189 ff.
- [19] S. A. Fuhrman, L. C. Lasky, C. Limas: Prognostic-significance of morphologic parameters in renal-cell carcinoma, *American Journal of Surgical Pathology*, 1982, 6(7): 655- 663.
- [20] R. H. Flocks, M.C. Kadesky: Malignant neoplasms of the kidney, an analysis of 353 patients followed five years or more, *J Urol*, 1958. 79(2): p. 196-201.
- [21] C. Lagner: Klassifikation des Nierenzellkarzinoms, *J Urol Urogynäkol*, 2010, 17(3).
- [22] D. Jocham, K. Miller: *Praxis der Urologie in zwei Bänden, Band II*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 3. Überarbeitete und erweiterte Auflage, 2007, S. 20f..
- [23] L. H. Sobin, C. Wittekind: *TNM Classification of Malignant Tumors*, 6. Edition, Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer, Wiley-Liss, New York, 2002: p. 193-195.
- [24] C. J. Robson, B. M. Churchill, W. Anderson: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma, *J Urol*, 1969, 101(3): p. 297-301.
- [25] M. May, R. Zigeuner et al.: Einfluss des chromophoben histologischen Subtyps auf die Prognose von Patienten mit operiertem Nierenzellkarzinom – Eine umfassende und vergleichende Analyse anhand von 259 Patienten der multinationalen CORONA-Datenbank, *Urologe A*, 07/2013: p.7.
- [26] V. E. Reuter: The pathology of renal epithelial neoplasms, *Semin Oncol*, 2006,

33(5): p. 534-43.

[27] M. May, A. Aziz et al.: Gender differences in clinicopathological features and survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma: an analysis of the multicenter CORONA database, *World journal of urology*, 10/2013, 31(5): 1073-80.

[28] P. Schirmacher: Nierenzellkarzinom, [http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte\\_s/555/nierenzellkarzinom](http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/555/nierenzellkarzinom), Stand: 19.12.2013, 13:20 Uhr.

[29] G. Kovacs, M. Akhtar, B. J. Beckwith, P. Bugert, C. S. Cooper, B. Delahunt et al.: The Heidelberg classification of renal cell tumours, *J Pathol*, 10/1997, 183(2):131-3.

[30] J. Preiß, F.-G. Hagmann, A. Schmieder: Taschenbuch Onkologie Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2006/2007, München: Zuckschwerdt-Verlag, 13. Auflage, 2006.

[31] R. Oberneder, H. Wagner, M. Siebels, P. Stieber, M. Busch, M. Weiss: Nierenzellkarzinom, MANUAL Urogenitale Tumoren, Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag München, 2003, 79-97.

[32] D. Ganeshan, A. Morani, H. Ladha, T. Bathala, H. Kang, S. Gupta et al.: Staging, surveillance, and evaluation of response to therapy in renal cell carcinoma: role of MDCT, *Abdominal Imaging*, 09/2013.

[33] H. Van Poppel: Efficacy and safety of nephron-sparing surgery, *Int J Urol*, 2010, 17(4):314-326.

[34] R. H. Thompson, M. A. Ordonez, A. Iasonos et al.: Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference?, *J Urol*, 2008, 180:1262-6.

[35] D. Manski: Urologie, Online Lehrbuch für Ärzte, Nierenzellkarzinom (4/4): Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms, <http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom.html>, Stand: 02.03.2014, 16:16 Uhr.

[36] C. Wiesner, A. Haferkamp: Metastatic renal cell carcinoma: therapeutic concepts for non-medicinal treatment, *Urologe A*, 2011, 50(7):853-60.

[37] M. H. Ather, N. Masood, T. Siddiqui: Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma, *Urol J*, 2010, 7(1):1-9.

[38] M. Oya: Treatment of renal cell carcinoma with interferons, *Nippon Rinsho*, 2006, 64(7):1281-1285.

[39] R. J. Motzer, J. Bacik, B. A. Murphy, P. Russo, M. Mazumdar: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma, *J Clin Oncol*, 01/2002, 20(1):289-96.

- [40] C. Fischer, R. Oberneder: Nierenzellkarzinom, [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll\\_f\\_03.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_f_03.pdf), Stand: 17.01.2014, 19:02 Uhr.
- [41] M. D. Gillett, J. C. Cheville, R. J. Karnes et al.: Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses, *J Urol*, 2005, 173:1893-1896.
- [42] R. F. Sanchez-Ortiz, C. J. Rosser, L. T. Madsen et al.: Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma, *J Urol*, 2004, 171:2160-2165.
- [43] W. H. Boykin, K. E. Bright, E. J. Zeidman et al.: Renal tumors in young adults, *Urology*, 1992, 40:503-505.
- [44] G. Verhoest, D. Veillard, F. Guille et al.: Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma, *Eur Urol*, 2007, 51:1298-1304.
- [45] S. Denzinger, W. Otto, M. Burger et al.: Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: Are there different clinicopathological features and disease specific survival rates?, *World J Surg Oncol*, 2007,5:16-22.
- [46] M. Jr. Schiff, G. Herter, B. Lytton: Renal adenocarcinoma in young adults, *Urology*, 1985, 25:357-359.
- [47] E. J. Jung, H. J. Lee, C. Kwak, J. H. Ku, K. C. Moon: Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low-stage clear cell renal cell carcinoma, *Urology*, 2009, 73:137-41.
- [48] Y. Komai, Y. Fujii, Y. Imura et al.: Young age as favorable prognostic factor for cancer-specific survival in localized renal cell carcinoma, *Urology*, 2011, 77:842-7.
- [49] S. E. Eggener, J. N. Rubenstein, N. D. Smith et al.: Renal tumors in young adults, *J Urol*, 2004, 171:106-10.
- [50] L. M. Rainwater, H. Zincke, G. M. Farrow et al.: Renal cell carcinoma in young and old patients. Comparison of prognostic pathologic variables (cell type, tumor grade and stage, and DNA ploidy pattern) and their impact on disease outcome, *Urology*, 1991, 38:1.
- [51] S. Waalkes, F. C. Roos, H. Eggers, S. Schumacher, M. Janssen, G. Wegener et al.: Inzidenz und Langzeitprognose des papillären Nierenzellkarzinoms, Ergebnisse einer retrospektiven Multicenterstudie, *Der Urologe*, 09/2011, 1125-1129.
- [52] D. Manski: Urologie, Online Lehrbuch für Ärzte, Nierenzellkarzinom (1/4): Ursachen und Pathologie, <http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom.html>, Stand: 17.1.2014, 21:19 Uhr.
- [53] G. Citterio et al.: Prognostic factors for survival in metastatic renal cell

carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients, *Eur Urol*, 1997. 31(3): p. 286-91.

[54] D. Y. C. Heng et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study, *The Lancet Oncology*, 01/2013, 14: 141- 148.

[55] M. W. Kattan, V. Reuter, R. J. Motzer, J. Katz, P. Russo: postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma, *J Urol*, 2001; 166: 63-7.

[56] S. Brookman-May, M. May, S. F. Shariat et al.: Features Associated with Recurrence Beyond 5 Years After Nephrectomy and Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Development and Internal Validation of a Risk Model (PRELANE score) to Predict Late Recurrence Based on a Large Multicenter Database (CORONA/SATURN Project), *Eur Urol*, 2012 Jun 22. [Epub ahead of print].

[57] E. Brassart, S. Lebdaï, J. Berger et al.: Overall mortality after radical nephrectomy in patients aged over 80 years with renal cancer: a retrospective study on preoperative prognostic factors, *Int J Urol*, 2012 Jul, 19(7):626-32.

[58] M. M. Lieber, F. M. Tomera, W. F. Taylor et al.: Renal adenocarcinoma in young adults: Survival and variables affecting prognosis, *J Urol*, 1981, 125:164-168.

[59] E. I. Abou, H. I. Fettouh, E. E. Cherullo, M. El-Jack et al.: Sporadic renal cell carcinoma in young adults: Presentation, treatment, and outcome, *Urology*, 2002, 60:806-810.

[60] M. A. Goetzl, M. Desai, M. Mansukhani et al.: Natural history and clinical outcome of sporadic renal cortical tumors diagnosed in the young adult, *Urology*, 2004, 63:41-45.

[61] F. L. Greene, M. Gospodarowicz, C. Wittekend, et al.: American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual, 7th edn. 2009, Springer, Philadelphia, PA.

[62] A. Aziz, M. May, R. Zigeuner et al.: Do young patients with renal cell carcinoma feature a distinct outcome after surgery? A comparative analysis of patients aged 40 years or less versus patients within the 7th decade of life based on the multinational CORONA database, *The Journal of urology*, 2/2014, vol./is. 191/2(310-5), 0022-5347.

[63] M. May, L. Cindolo, R. Zigeuner, O. De Cobelli, B. Rocco, C. De Nunzio et al.: Results of a comparative study analyzing octogenarians with renal cell carcinoma in a competing risk analysis with patients in the seventh decade of life, *Urol Oncol*, 08/2014, pii: S1078-1439(14)00155-0.

- [64] Jr. F. E. Harrell, K. L. Lee, D. B. Mark: Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors, *Stat Med*, 1996; 15:361–87.
- [65] J. P. Fine, R. J. Gray: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*, 1999; 94:496–509.
- [66] J. P. Newhouse, M. McClellan: Econometrics in outcomes research: the use of instrumental variables, *Annu Rev Public Health*, 1998; 19:17-34, Review.
- [67] G. Fang, J. M. Brooks, E. A. Chrischilles: Comparison of instrumental variable analysis using a new instrument with risk adjustment methods to reduce confounding by indication, *Am J Epidemiol*, 06/2012; 175(11):1142-51.
- [68] M. D. Katz, M. F. Serrano, P. A. Humphrey et al.: The role of lymphovascular space invasion in renal cell carcinoma as a prognostic marker of survival after curative resection, *Urol Oncol*, 2011; 29:738-44.
- [69] X. Taccoen, A. Valeri, J. L. Descotes et al.: Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: Young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival, *Eur Urol*, 2007; 51:980-987.
- [70] A. Volpe, G. Novara, A. Antonelli et al.: Surveillance and Treatment Update on Renal Neoplasms (SATURN) Project; Leading Urological No-Profit Foundation for Advanced Research (LUNA) Foundation. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series, *BJU Int.*, 2012; 110:76-83.
- [71] M. May, R. Zigeuner, A. Aziz, L. Cindolo, C. Gilfrich, L. Schips et al.: Postoperative prognosis of chromophobic renal cell carcinoma: comparative analysis of the multinational CORONA database, *Urologe A*, 02/2014, 53(2):228-35.
- [72] M. R. Daugherty, S. Blakely, O. Shapiro et al.: Comparison of histologic distribution of RCC in young and older patients: Results from the SEER database. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 419).
- [73] M. Daugherty, G. Bratslavsky: Compared with radical nephrectomy, nephron-sparing surgery offers a long-term survival advantage in patients between the ages of 20 and 44 years with renal cell carcinomas ( $\leq 4$  cm): an analysis of the SEER database, *Urol Oncol*, 07/2014; 32(5):549-54.
- [74] W. C. Huang, E. B. Elkin, A. S. Levey, T. L. Jang, P. Russo: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?, *The Journal of urology*, 2009, 181(1):55-61.

- [75] R. H. Thompson, S. A. Boorjian, C. M. Lohse, B. C. Leibovich, E. D. Kwon et al.: Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy, *The Journal of urology*, 2008, 179(2):468-471.
- [76] J. Berger, T. Fardoun, E. Brassart et al.: Detailed analysis of morbidity following nephrectomy for renal cell carcinoma in octogenarians, *J Urol*, 09/2012; 188(3):736-40.
- [77] E. N. Rampersaud, T. Klatte, G. Bass, J. J. Patard, K. Bensaleh, M. Böhm et al.: The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma, *Urol Oncol*, 01/2014; 32(1):30.e9-13.
- [78] M. May, A. Aziz, R. Zigeuner, T. Chromecki, L. Cindolo, L. Schips et al.: Gender differences in clinicopathological features and survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma: an analysis of the multicenter CORONA database, *World J Urol*, 10/2013, 31(5):1073-80.
- [79] R. A. Nelson, N. Vogelzang, S. K. Pal: A gap in disease-specific survival between younger and older adults with de novo metastatic renal cell carcinoma: results of a SEER database analysis, *Clin Genitourin Cancer*, 09/2013; 11(3):303-10.
- [80] M. Sun, M. Bianchi, Q. D. Trinh et al.: Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities, *BJU Int.*, 01/2013; 111(1):67-73.

## 7. Danksagung

Zuerst danke ich meiner Doktormutter Priv. Doz. Dr. med. Sabine Brockmann-May sowie Prof. Dr. med. Christian Stief für die Überlassung des Studienthemas.

Mein besonderer Dank gilt Priv. Doz. Dr. med. Matthias May und Priv. Doz. Sabine Brookmann-May. Sie standen mir zu jeder Tages- und Nachtzeit umgehend mit Rat und Tat zur Seite, wodurch sie einen entscheidenden Anteil am Gelingen dieser Arbeit haben.

Außerdem gilt mein Dank allen Mitarbeitern und Teilnehmern des CORONA (Collaborative Research on Renal Neoplasms Association)-Projektes. Diese Kooperation ermöglichte die Bereitstellung der notwendigen Daten und hat folglich wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen

Allen voran danke ich meinen Eltern Heike und Dr. med. Stephan Fenske sowie meinen Großeltern, für eine in jeder Hinsicht unbeschwerte Zeit der Ausbildung und Promotion.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt Anette Stoltze ein. Ihr möchte ich aus ganzem Herzen für Ihre liebevolle, vielseitige und uneingeschränkte Unterstützung während der gesamten letzten Jahre danken.

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich für die große Unterstützung und Motivation bei Livia Schulze, Lars Kleinau und meinem Bruder Benjamin Fenske auch weit über diese Arbeit hinaus bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Heinz Fröhlich, Dr. med. Evelyn Fenske, Michael Röchow und Laura Krüger für Korrekturen sowie wertvolle Anregungen.



## Eidesstattliche Versicherung

Fenske, Fabian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

Göttingen, 18.01.15

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand