

# **Diplomarbeit**

## **Prognostischer Stellenwert histologischer Subtypen im Kontext mit verschiedenen klinisch-pathologischen Parametern beim Nierenzellkarzinom**

eingereicht von  
**Kristof Pohlmann**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor der gesamten Heilkunde**  
**(Dr.med.univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz (MUG)**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Urologie**

unter Anleitung von  
**Ass.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Georg C. Hutterer**  
und

**Mag.rer.nat.Dr.med.univ. Martin Pichler**  
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin

### ***Eidesstattliche Erklärung***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, 06.07.2015

*Kristof Pohlmann*

## ***Danksagungen***

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern Ass.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Georg C. Hutterer und Mag.rer.nat.Dr.med.univ. Martin Pichler bedanken, die mit viel Unterstützung und guter Betreuung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Des Weiteren möchte ich meiner Kollegin und Freundin Anna-Lena Ress danken, welche mir diese Diplomarbeit vermittelt hat. Ein großer Dank geht ebenso an meine Eltern, Kollegen und Freunde, welche mich in den letzten Jahren unterstützt haben und ohne deren Hilfe ich dieses Studium nicht hätte abschließen können.

## **Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Das Nierenzellkarzinom (NZK) repräsentiert die häufigste maligne Erkrankung der Erwachseneniere. Zahlreiche verschiedene klinisch-pathologische Parameter, wie Geschlecht, histologischer Subtyp, pathologisches Tumorstadium, Tumorgrad, histologische Tumornekrose, vaskuläre Invasion, sarkomatoide Differenzierung sowie diverse inflammatorische Laborparameter als potentielle Biomarker wurden in unterschiedlich starkem Ausmaß als beim NZK prognostisch relevant beschrieben. Eine möglichst akkurate präoperative Risikoeinschätzung kann wiederum nachhaltigen Einfluss auf die Radikalität eines geplanten tumorchirurgischen Eingriffs, aber vor allem auch auf die Nachsorge der betroffenen PatientInnen, sowie die Einleitung einer etwaigen adjuvanten Therapiemodalität bei dieser faktisch chemo- und radioinsensitiven Tumorentität ausüben. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des prognostischen Stellenwertes verschiedener histologischer Subtypen nach dem geltenden TNM-Klassifikationssystem 2009 im Kontext mit einigen der genannten klinisch-pathologischen Parametern bei PatientInnen mit NZK.

### **Methoden**

Es wurde eine retrospektive Datenauswertung von 2971 PatientInnen mit NZK durchgeführt, welche im Zeitraum von 1984-2013 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz mittels totaler/partieller Nephrektomie operiert wurden. Auf Grundlage einer etablierten klinisch-pathologischen Datenbank mit Informationen aller operierten PatientInnen wurde der prognostische Einfluss des jeweiligen histologischen Subtyps auf das Gesamtüberleben (overall survival) in multivariater Korrelation mit verschiedenen klinisch-pathologischen Parametern erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Häufigkeitsverteilungen, Kaplan-Meier-Methode und multivariater Cox-Regressionsanalyse.

### **Ergebnisse**

Multivariat zeigten sich Lebensalter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht, pathologisches Tumorstadium (TNM 2009), Tumor Grad und histologischer Subtyp als unabhängige Prädiktoren bzgl. des Gesamtüberlebens betroffener PatientInnen.

### **Schlussfolgerung**

Dieses Ergebnis einer der größten europäischen Single-Center NZK-Kohorten bestätigt vorangegangene Studien bzgl. des prognostischen Stellenwertes verschiedener histologischer Subtypen nach dem TNM-Klassifikationssystem 2009.

## *abstract*

### **Introduction**

Renal cell carcinoma (RCC) represents the most common malignant tumor of the adult kidney. Various clinico-pathological parameters, such as patients' gender, histologic RCC subtype, pathologic T-stage, tumor grade, histologic tumor necrosis, vascular invasion, sarcomatoid components, as well as several inflammatory laboratory parameters (potential biomarkers) have been described as being of prognostic significance in RCC. An accurate pre-operative risk assessment in RCC patients is paramount, regarding both, the surgical approach (radical/partial nephrectomy), as well as post-operative follow-up and surveillance strategies. The objective of this study was to investigate the prognostic significance of different histologic RCC subtypes (according to the TNM 2009 classification system) in combination with various clinico-pathological parameters in RCC patients.

### **Methods**

We retrospectively evaluated data from 2971 RCC patients, who underwent surgery (radical/partial nephrectomy) at the Department of Urology at the Medical University of Graz between 1984 and 2013. All clinico-pathological data were retrieved from electronic patient records from the Department of Urology at the Medical University of Graz. Overall survival (OS) represented the primary study endpoint. Statistical analyses included contingency tables, the Kaplan-Meier method, as well as multivariate Cox regression analyses.

### **Results**

In multivariate analysis, patients' age, gender, pathologic T-stage (TNM 2009), tumor grade, as well as histological RCC subtype achieved independent predictor status regarding OS.

### **Conclusion**

Our results obtained from one of the largest European single-center RCC patient cohorts corroborate previous findings regarding the prognostic significance of various histologic RCC subtypes according to the recent TNM classification system.

## **Inhaltsverzeichnis**

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	2
<i>Danksagungen</i>	3
<i>Zusammenfassung/abstract</i>	4/5
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	7
<i>Tabellen/Abbildungsverzeichnis</i>	8
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Epidemiologie</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Ätiologie</b>	<b>10</b>
<b>1.3 Diagnostik und Symptomatik</b>	<b>11</b>
<b>1.3.1 Symptome</b>	<b>11</b>
<b>1.3.2 Klinische Diagnostik</b>	<b>12</b>
<b>1.3.2.1 CT und MRT</b>	<b>12</b>
<b>1.3.2.2 Bosniak-Klassifikation</b>	<b>13</b>
<b>1.3.3 Biopsie</b>	<b>14</b>
<b>1.4 Klassifikationen</b>	<b>14</b>
<b>1.4.1 Histologische Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO)</b>	<b>14</b>
<b>1.4.2 TNM-Klassifikation</b>	<b>15</b>
<b>1.4.3 Tumor-Grading nach Fuhrman</b>	<b>16</b>
<b>1.5 Prognose</b>	<b>17</b>
<b>1.5.1 Prognostische Algorithmen</b>	<b>18</b>
<b>1.5.1.1 MSKCC-Score ('Motzer')</b>	<b>18</b>
<b>1.5.1.2 Leibovich-Prognosis-Score</b>	<b>19</b>
<b>1.6 Therapiemodalitäten</b>	<b>20</b>
<b>1.6.1 Therapie des lokalisierten NZK</b>	<b>20</b>
<b>1.6.2 Therapie des metastasierten NZK</b>	<b>20</b>
<b>2. Material und Methodik</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Studienkohorte</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Statistische Auswertung</b>	<b>22</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>27</b>
<b>5. Referenzen</b>	<b>30</b>

## **Glossar und Abkürzungen**

<b>NZK</b>	Nierenzellkarzinom
<b>VHL</b>	Von Hippel-Lindau-Syndrom
<b>BMI</b>	body mass index
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>AP</b>	Alkalische Phosphatase
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>HU</b>	Hounsfield units
<b>TNM</b>	Tumor-Node-Metastasis
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation
<b>CSS</b>	cancer-specific survival (krebsspezifisches Überleben)
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b>PFS</b>	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
<b>VEGFR</b>	vascular endothelial growth factor receptor
<b>TKI</b>	Tyrosinkinaseinhibitor
<b>mTOR</b>	mechanistic target of rapamycin
<b>UICC</b>	Union internationale contre le cancer
<b>OS</b>	overall survival (Gesamtüberleben)
<b>HR</b>	hazard-ratio
<b>95%CI</b>	95% Konfidenzintervall
<b>MFS</b>	metastasis-free survival
<b>ECOG PS</b>	Eastern Cooperative Oncology Group performance status

## **Tabellen/Abbildungsverzeichnis**

**Tab. 1** Häufige paraneoplastische Syndrome bei NZK

**Tab. 2** Bosniak-Klassifikation renaler Zysten<sup>37</sup>

**Tab. 3** Histologische Klassifikation von NZK (WHO 2004)

**Tab. 4** TNM-Klassifikation<sup>27,40</sup>

**Tab. 5** Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation<sup>27,40</sup>

**Tab. 6** Tumor-Grading nach Fuhrman<sup>38</sup>

**Tab. 7** Prozentuale Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeiten operierter NZK-PatientInnen nach histologischem Tumorsubtyp<sup>41</sup>

**Tab. 8** MSKCC-Score.<sup>47</sup> In einer Modifikation dieses Score wurde zusätzlich das Kriterium ‚Metastasen in  $\geq$  Organen‘ aufgenommen.<sup>46</sup>

**Tab. 9** Leibovich-Prognosis-Score<sup>49</sup>

**Tab. 10** Deskriptive klinisch-pathologische Parameter der Studienkohorte (n=2971)

**Tab.11** Univariate und multivariate Analyse klinisch-pathologischer Parameter in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) der Studienkohorte (n=2971)

**Tab. 12/Fig. 1** Auswertung der Kaplan-Meier Kurven der histologischen Subtypen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) der Studienkohorte (n=2971)

## **1. Einleitung**

Das Nierenzellkarzinom (NZK) repräsentiert einen malignen Tumor epithelialen Ursprungs, welcher von den unterschiedlichen Abschnitten des Nierentubulussystems oder den Sammelrohren ausgeht. Nierenzellkarzinome infiltrieren das Nierenparenchym und können in umliegende Strukturen einbrechen. Sie metastasieren bevorzugt überwiegend hämatogen nach dem Kava-Typ, in etwa 20% der Fälle wird auch eine lymphogene Metastasierung beobachtet.<sup>1</sup>

### **1.1 Epidemiologie**

Nierenzellkarzinome machen etwa 2% aller malignen Neoplasien des Erwachsenen weltweit aus, wobei industrialisierte westliche Länder die höchsten Inzidenzraten aufweisen.<sup>2</sup> Das NZK gilt als der häufigste maligne Tumor der Niere und macht etwa 90% aller renalen Neoplasien aus.<sup>3</sup> 80% aller Nierentumore treten prädominant zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr auf, wobei der Häufigkeitsgipfel um das 60. Lebensjahr liegt.<sup>1</sup>

Global gilt das NZK zur Zeit als der 14.-häufigste maligne Tumor des Menschen mit ~337.860 neu aufgetretenden Fällen im Jahr 2012. In 63% der Fälle sind männliche Patienten betroffen. Die Inzidenzrate liegt global im Durchschnitt bei 4,4/100.000, die der Männer bei 6/100.000 und die der Frauen bei 3/100.000. Im Jahr 2012 starben weltweit schätzungsweise 90.802 Männer und 52.604 Frauen an einem NZK. Die Mortalitätsrate betroffener Männer liegt bei 2,5/100.000 und ist damit signifikant höher als jene betroffener Frauen (1,2/100.000).<sup>4</sup>

In Europa erkrankten im Jahr 2012 ~84.400 Personen an einem NZK, wobei ~34.700 an den Folgen dieser Erkrankung verstarben.<sup>5</sup> Insgesamt sind Inzidenzrate und Mortalität des NZK in Europa seit etwa einer Dekade rückläufig, wohingegen bis in die 90er Jahre ein Anstieg der europaweiten Inzidenz beobachtet werden konnte.<sup>6</sup>

Die altersstandardisierte Inzidenzrate betrug in Österreich im Jahr 2011 ~8,6/100.000 Personen bei einer Mortalitätsrate von ~2,4/100.000. In Österreich wurden insgesamt im Jahr 2011 1.243 neu aufgetretende NZK-Fälle registriert, wobei 428 betroffene Erkrankte an den Folgen der Erkrankung verstarben.<sup>7,8</sup> Innerhalb einer Dekade ist die altersstandardisierte Inzidenzrate in Österreich deutlich gesunken, die betroffener Frauen um ~18%, die erkrankter Männer um ~14%. Die Mortalitätsrate erkrankter Frauen sank im gleichen Zeitraum um ~10%,

die betroffener Männer um 25%,<sup>7,8</sup> womit Österreich epidemiologisch im Trend vergleichbarer westlicher Industrienationen liegt. Männer besitzen ein 1,5 bis 2-fach höheres Risiko an einem NZK zu erkranken; in Österreich liegt die Neuerkrankungsrate der Männer um das ~1,9-fache über jener betroffener Frauen.<sup>2</sup> Die männliche Mortalität wiederum liegt um das ~1,7-fache über der weiblichen.<sup>7,8</sup> In den Vereinigten Staaten von Amerika zeigte sich, daß erkrankte Afroamerikaner eine höhere NZK-Inzidenz aufweisen als etwa Kaukasier und betroffene Asiaten eine geringere.<sup>9</sup>

## **1.2 Ätiologie**

Die wichtigsten ätiologischen Faktoren das NZK betreffend beinhalten Life-Style-assoziierte Lebensgewohnheiten wie Nikotinabusus, aber auch Adipositas und arterielle Hypertonie.<sup>9-11</sup> Einen Verwandten ersten Grades mit NZK zu haben, erhöht das Risiko ebenfalls an Nierenkrebs zu erkranken,<sup>12,13</sup> wobei rund 4% aller NZK familiär gehäuft auftreten. Hereditäre Formen des NZK sind zum Beispiel in Verbindung mit dem Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) bekannt.<sup>14</sup>

Das Rauchen von Zigaretten erhöht das Risiko an einem NZK zu erkranken signifikant.<sup>9</sup> Zigarettenrauch, sowohl aktiv als auch passiv, hat sich als der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung von NZK herausgestellt.<sup>15</sup> Männliche Raucher haben gegenüber Nichtrauchern ein um 54% erhöhtes relatives Risiko, Raucherinnen ein um immerhin 22% höheres Risiko.<sup>16</sup> Außerdem erhöht sich das Erkrankungsrisiko bei Langzeitrauchern mit einer Expositionszeit von >10 Jahren. Selbst Passivrauchen über einen Zeitraum von 20 Jahren ergab ein um 2-4-fach erhöhtes Risiko an einem NZK zu erkranken.<sup>17</sup>

Weiterhin konnte in mehreren Studien ein eindeutiger Konnex zwischen arterieller Hypertonie und dem Entstehungsrisiko von NZK demonstriert werden. Mit höherem Blutdruck stieg auch das Risiko an einem NZK zu erkranken.<sup>18,19</sup> Das NZK-Risiko bei betroffenen Männern mit einem langfristig diastolischen Blutdruck von  $\geq 90$ mmHg war mehr als doppelt so hoch wie bei Männern mit einem diastolischen Blutdruck  $< 70$ mmHg.<sup>18</sup> Für Frauen konnte ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch eine präexistente arterielle Hypertonie beobachtet werden.<sup>19</sup>

Übergewichtigkeit repräsentiert ebenfalls einen etablierten Risikofaktor für die Entstehung des NZK. Ein erhöhter body mass index (BMI) geht einher mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für beide Geschlechter.<sup>20,21</sup> Bei erhöhter waist-to-hip-Ratio wird ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das NZK postuliert.<sup>10</sup>

Als toxisch und kanzerogen geltende Substanzen wie zB. Trichlorethylen, Perchlorethylen, Asbest oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe stehen unter dem starken Verdacht Nierentumore auszulösen, jedoch konnte bis dato unter exponierten Personen nur für Trichlorethylen ein erhöhtes NZK-Risiko festgestellt werden.<sup>22</sup> Unter den karzinogenen Metallen wie Arsen, Cadmium, Chrom, Blei und Nickel konnte letztlich nur für Blei eine signifikante Krankheitsassoziation festgestellt werden, sowie im Übrigen auch für Glasfaser, Mineralwollfaser und Ziegelstaub.<sup>23,24</sup>

### ***1.3 Diagnostik und Symptomatik***

#### ***1.3.1 Symptome***

Die meisten aller malignen Nierentumore verlaufen bis in späte Krankheitsstadien asymptomatisch, wobei heutzutage >50% der NZK akzidentell im Rahmen nicht-invasiver Bildgebung im Zusammenhang mit unspezifischen abdominellen Symptomen oder anderen abdominellen Krankheitsbildern diagnostiziert werden. Die ehemals klassische Trias bestehend aus Flankenschmerzen, Makrohämaturie und einer palpablen abdominalen Resistenz sind heutzutage äußerst selten (~6%) und korrelieren dann allerdings mit niedrigem Tumordifferenzierungsgrad, fortgeschrittenem Tumorstadium und entsprechend ungünstiger Prognose.<sup>25,26</sup> Bei rund 30% der PatientInnen mit symptomatischem NZK können paraneoplastische Syndrome beobachtet werden (Tab. 1).

<b>Häufige paraneoplastische Syndrome bei NZK</b>
• arterielle Hypertonie
• Kachexie
• Gewichtsverlust
• Fieber
• Neuromyopathie

Häufige paraneoplastische Syndrome bei NZK
• Amyloidose
• erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit
• Anämie
• Leberfunktionsstörungen
• Hyperkalzämie
• Polyzythämie

**Tab. 1** Häufige paraneoplastische Syndrome bei NZK

### ***1.3.2 Klinische Diagnostik***

Die klinische Untersuchung spielt in der insbesondere Frühdiagnostik des NZK aus oben erwähnten Gründen faktisch nur mehr eine untergeordnete Rolle. Ist bereits eine abdominelle Resistenz palpabel oder besteht eine Lymphadenopathie, dann sollte zur weiteren Abklärung obligat eine bildgebende Diagnostik erfolgen. Laborchemische Parameter wie Serumkreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Blutsenkungsgeschwindigkeit, alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH) und Serumkalzium müssen zur adäquaten Beurteilung der Organfunktionen herangezogen werden.<sup>27,28</sup> Die überwiegende Mehrzahl aller renalen Raumforderungen wird heutzutage durch abdominelle Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) detektiert, welche a priori zur Diagnostik anderwertiger abdomineller Erkrankungen durchgeführt worden sind.<sup>25</sup>

#### ***1.3.2.1 CT und MRT***

Eine CT oder MRT werden durchgeführt um eine renale Raumforderung näher zu charakterisieren. Die CT muss vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt werden, um ein sogenanntes Kontrastmittel-Enhancement festzustellen. Ein Unterschied von  $\geq 15$  Hounsfield units (HU) vermag auf eine mögliche Malignität der Raumforderung hinzuweisen.<sup>29</sup> In den allermeisten Fällen kann somit ein NZK CT-verifiziert diagnostiziert werden. Nicht eindeutig kann jedoch zwischen NZK und Onkozytom bzw. renalem Angiomyolipom mit geringem Fettgehalt CT-basiert differenziert werden.<sup>30,31</sup> Die MRT kann in solchen Fällen wichtige Zusatz-Informationen bieten und ist generell bei PatientInnen mit Kontrastmittel-Allergie oder

während der Gravidität indiziert.<sup>32</sup> Zur Diagnose möglicher pulmonaler Metastasen sollte eine CT des Thorax durchgeführt werden.<sup>33</sup> Skelett-Szintigraphie, CT/MRT des Schädels können bei bestimmter Klinik oder Laborauffälligkeiten ergänzend durchgeführt werden.<sup>34-36</sup>

### 1.3.2.2 Bosniak-Klassifikation

Die radiologische Klassifikation renaler Zysten erfolgt nach ‚Bosniak‘ in unkomplizierte und komplizierte Zysten.<sup>37</sup>

Kategorie	
<b>Bosniak I</b>	unkomplizierte Zyste, benigne rund, homogen scharf begrenzt dünne Wand keine Septen keine KM-Aufnahme
<b>Bosniak II</b>	komplizierte Zyste, benigne dünne, glatte Septen geringe Wandverkalkungen <3cm, scharf begrenzt, keine KM-Aufnahme
<b>Bosniak IIF</b>	komplizierte Zyste, potentiell maligne vermehrt dünne Septen geringe Wandverkalkungen ≥3cm, scharf begrenzt, geringe KM-Aufnahme möglich Nachuntersuchung empfohlen, ~5% maligne
<b>Bosniak III</b>	komplizierte Zyste, potenziell maligne irregulär-verdickte Septen unscharf begrenzt ausgeprägte Verkalkungen stärkere KM-Aufnahme inhomogen Resektion oder Nachuntersuchung empfohlen, >50% maligne
<b>Bosniak IV</b>	komplizierte Zyste, maligne solider Anteil KM-Aufnahme nekrotische Areale infiltratives Wachstum Resektion empfohlen, meist maligne

**Tab. 2** Bosniak-Klassifikation renaler Zysten<sup>37</sup>

### **1.3.3 Biopsie**

In der histopathologischen Diagnostik spielt die perkutane renale Tumorbiopsie eine zunehmend wichtiger werdende Rolle. In folgenden Einsatzbereichen findet sie vorwiegend Anwendung<sup>27</sup>:

- a) histologische Diagnostik radiologisch unklarer renaler Raumforderungen
- b) histologische Diagnostik bei PatientInnen, bei welchen ein chirurgischer Eingriff ein stark erhöhtes Risiko darstellen würde oder eine nicht-chirurgische Behandlung (active surveillance, ablative Therapie) in Frage käme
- c) histologische Entscheidungshilfe einer zielgerichteten pharmakologischen tumorspezifischen Therapie (targeted therapy) bei metastasiertem NZK

### **1.4 Klassifikationen**

Nierenzellkarzinome werden durch sogenanntes Tumor-Staging und -Grading eingestuft um die anatomische Ausdehnung und Malignität der Läsion feststellen zu können. Das Staging beschreibt prinzipiell die Tumorausdehnung, wobei zwischen klinischem und postoperativem Staging unterschieden wird. Hierbei wird die international verwendete TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation solider Tumoren herangezogen. Das Tumor-Grading geschieht in aller Regel nach Fuhrman. Diese Parameter bieten prognostisch wichtige Grundlagen der Diagnose, Therapie und Prognose renaler Tumoren.<sup>2,38</sup>

#### **1.4.1 Histologische Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO)**

Nierenzellkarzinome haben ihren gemeinsamen Ursprung in den epithelialen Tubuluszellen der Niere und werden in der WHO Klassifikation von 2004 wie folgt eingeteilt. In der Klassifikation werden sowohl morphologische, als auch molekulargenetische Eigenschaften berücksichtigt, welche ebenfalls Einfluss auf die Prognose haben.<sup>2,39</sup>

<b>Histologische Klassifikation WHO 2004</b>
Klarzelliges Nierenzellkarzinom (70-80%)
Papilläres Nierenzellkarzinom (10-15%)

<b>Histologische Klassifikation WHO 2004</b>
Chromophobzelliges Nierenzellkarzinom (5%)
Sammelrohrzelliges Nierenzellkarzinom od. Ductus-Bellini-Karzinom (<1%)
Medullärzelliges Nierenzellkarzinom (<1%)
Muzinös tubuläres und spindelzelliges Karzinom (<1%)
Nierenzellkarzinom mit Xp11.2-Translokation
Nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinome

**Tab. 3** Histologische Klassifikation von NZK (WHO 2004)

( ): prozentuale Häufigkeiten

#### 1.4.2 TNM-Klassifikation

<b>T - Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Tumor $\leq 7$ cm in größter Ausdehnung, auf die Niere begrenzt
	<b>T1a</b> Tumor $\leq 4$ cm in größter Ausdehnung
	<b>T1b</b> Tumor $> 4$ cm $\leq 7$ cm in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor $> 7$ cm in größter Ausdehnung, auf die Niere begrenzt
	<b>T2a</b> Tumor $> 7 \leq 10$ cm in größter Ausdehnung
	<b>T2b</b> Tumor $> 10$ cm in größter Ausdehnung
<b>T3</b>	Tumor breitet sich in größeren Venen aus, infiltriert perirenales Fettgewebe oder die Nebenniere; Ausbreitung nicht über die Gerota' Faszie hinaus
	<b>T3a</b> Tumorausdehnung in die Nierenvene, deren segmentalen Äste oder Infiltration von perirenalem Fettgewebe
	<b>T3b</b> Tumorausdehnung in Vena cava unterhalb des Diaphragma
	<b>T3c</b> Tumorausdehnung in Vena cava oberhalb des Diaphragma oder Befall der Venenwand
<b>T4</b>	Tumorinfiltration über die Gerota' Faszie hinaus
<b>N - Regionäre Lymphknoten</b>	

<b>T - Primärtumor</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
<b>N1</b>	Metastasen in einem Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
<b>M - Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen nicht beurteilbar
<b>M0</b>	Kein Anhalt für Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden

**Tab. 4** TNM-Klassifikation<sup>27,40</sup>

<b>Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation</b>			
<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

**Tab. 5** Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation<sup>27,40</sup>

### **1.4.3 Tumor-Grading nach Fuhrman**

Das Staging-System nach Fuhrman (Tab. 6) unterscheidet vier Stadien der Zellkerndifferenzierung. Berücksichtigt werden die Größe des Zellkerns, die Kernpleomorphie und die mitotische Aktivität in Beziehung zum Ursprungsgewebe. Je undifferenzierter der Zellkern, desto höher ist die numerische Zahl des Grading. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und krankheitsspezifischem Überleben (cancer-specific survival [CSS]) bei PatientInnen mit NZK.<sup>38</sup>

Grading nach Fuhrmann	
<b>GX</b>	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
<b>G1</b>	Regelmäßige runde Kerne von normaler Größe, kleine, nicht vergrößerte Nukleoli, fast keine Mitosen
<b>G2</b>	Kerne größer als normal, Anisonukleose, Chromatinverdichtung, vergrößerte Nukleoli, vereinzelt Mitosen, ggf. mehrkernige Riesenzellen
<b>G3</b>	Ausgeprägte Kernpleomorphie, stark vergrößerte Nukleoli, Tumorroiesenzellen, zahlreiche und auch atypische Mitosen
<b>G4</b>	Anaplastische Zellen

**Tab. 6** Tumor-Grading nach Fuhrman<sup>38</sup>

### 1.5 Prognose

Die Prognose des NZK ist multifaktorieller Natur und hängt von anatomischen, histologischen, klinischen und molekularen Prognosefaktoren ab.

a) Anatomische Prognosefaktoren werden hauptsächlich in der TNM-Klassifikation zusammengefasst und beinhalten in erster Linie Ausdehnung und Größe des Tumors.<sup>26,40</sup>

b) Histologische Faktoren beinhalten das Grading nach Fuhrman, die WHO-Klassifikation der NZK und deren Subtypen, histologische Tumornekrose, mikrovaskuläre Tumordinvasion und Invasion der ableitenden Harnwege.

Nach der WHO-Klassifikation existieren drei Hauptsubtypen des NZK: klarzelliges NZK (70-80%), papilläres NZK (10-15%) und chromophobes NZK (5%), welche mit unterschiedlicher Prognose vergesellschaftet sind.<sup>40</sup> Vom histologischen Subtyp her besitzt das chromophobe NZK die günstigste Prognose, dann folgt das papilläre NZK und prognostisch am ungünstigsten eingestuft sind klarzellige NZK (s. Tab. 3 und 7).<sup>41,42</sup>

c) Klinische Prognosefaktoren sind der Allgemeinzustand des/der PatientIn, lokalisierte Symptome, Kachexie, hämatologische Laborveränderungen wie Leukozytose oder Thrombozytose.<sup>43-45</sup>

d) Molekulare Prognosefaktoren oder potentielle Biomarker des NZK mit prognostischer Aussagekraft wurden untersucht und für einige unter ihnen konnte ein unabhängiger prädiktiver Wert nachgewiesen werden, jedoch finden sie zur Zeit mangels vorhandener Generalisierbarkeit noch keine Anwendung in der täglichen klinischen Routine.<sup>27,46</sup>

<b>Langzeitüberleben nach chirurgischer Intervention</b>				
	<b>5 Jahre (%)</b>	<b>10 Jahre (%)</b>	<b>15 Jahre (%)</b>	<b>20 Jahre (%)</b>
<b>kNZK</b>	71	62	56	52
<b>pNZK</b>	91	86	85	83
<b>chNZK</b>	88	86	84	81

**Tab. 7** Prozentuale Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeiten operierter NZK-PatientInnen nach histologischem Tumorsubtyp<sup>41</sup>

### **1.5.1 Prognostische Algorithmen**

#### **1.5.1.1 MSKCC-Score ('Motzer')**

In den letzten Jahren wurden verschiedene prognostische Modelle und Algorithmen zur Berechnung und standardisierten Bewertungsmöglichkeit von Risikofaktoren des NZK entwickelt. Der MSKCC-(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)- oder nach dem Erstbeschreiber Robert J. Motzer benannte Score (Tab. 8) wurde bei Chemotherapie- und Interferon- behandelten PatientInnen mit metastasiertem NZK validiert.<sup>47,48</sup>

<b>MSKCC-Score (Motzer Score)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH &gt; 1,5 des oberen Normwertes</li> <li>• Karnofsky Index &lt; 80%</li> <li>• Hämoglobin &lt; des unteren geschlechtsspezifischen Normwertes</li> <li>• Calcium (korrigierter Wert) &gt; 2,5 mmol/L (&gt; 10mg/dL)</li> <li>• Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv &lt; 1a</li> </ul>	
Für jedes Kriterium wird 1 Punkt vergeben:	
<b>Anzahl von Risikofaktoren</b>	<b>Prognose</b>
0	günstig
1-2	intermediär
3-5	ungünstig

**Tab. 8** MSKCC-Score.<sup>47</sup> In einer Modifikation dieses Score wurde zusätzlich das Kriterium ‚Metastasen in  $\geq$  Organen‘ aufgenommen.<sup>46</sup>

### 1.5.1.2 Leibovich-Prognosis-Score

Der sog. ‘Leibovich-Prognosis‘-Score, benannt nach Bradley C. Leibovich von der Mayo-Clinic (Tab. 9), wurde entwickelt um die Metastasierungswahrscheinlichkeit nach chirurgisch radikaler Nephrektomie bei PatientInnen mit NZK besser abschätzen zu können und gegebenenfalls eine adjuvante Therapieeinleitung zu ermöglichen.<sup>49</sup>

Leibovich-Prognosis-Score		
<b>T-Stadium</b>	T1a	0
	T1b	2
	T2	3
	T3a	4
	T3b	4
	T3c	4
	T4	4
<b>N-Stadium</b>	NX	0
	N0	0
	N1	2
	N2	2
<b>Tumorgröße</b>	<10cm	0
	>10cm	1
<b>Tumorgrad</b>	G1	0
	G2	0
	G3	1
	G4	3
<b>Tumornekrose</b>	Nein	0
	Ja	1
<b>Prognosescore</b>	<b>Score</b>	<b>Prognose</b>
	0-2 Punkte	günstig
	3-5 Punkte	intermediär
	>6 Punkte	ungünstig
	3-5 Punkte	intermediär

**Tab. 9** Leibovich-Prognosis-Score<sup>49</sup>

## ***1.6 Therapiemodalitäten***

### ***1.6.1 Therapie des lokalisierten NZK***

Therapie der Wahl des lokalisierten NZK ist die chirurgische Totalresektion des Tumorgewebes. Bei Tumoren in den TNM-Stadien 1 und 2, sofern technisch durchführbar, wird eine organerhaltende partielle Nephrektomie (=Nierenteilresektion) angestrebt. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4) wird die Totalentfernung der Niere mittels radikaler Nephrektomie empfohlen.<sup>50</sup> Kryoablative- oder Radiofrequenzverfahren bieten insbesondere bei älteren, multimorbiden PatientInnen mit mangelhafter/nicht gegebener Operationstauglichkeit und kortikalen Tumoren (<3cm), bei hereditären NZK sowie multiplen bilateralen Tumoren eine therapeutische Alternative.<sup>51</sup> Aktive Observanz ('watchful waiting') repräsentiert eine valide alternative Option für hochbetagte PatientInnen mit zahlreichen, gravierenden operationseinschränkenden Komorbiditäten und solidem kleinen (<4cm) Tumor.<sup>52</sup> Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie wird zur Zeit routinemäßig außerhalb kontrollierter klinischer Studien nicht empfohlen.<sup>53</sup>

### ***1.6.2 Therapie des metastasierten NZK***

Eine zytoreduktive Nephrektomie bei PatientInnen in gutem Allgemeinzustand und großem- oder symptomatischen Primärtumor vermag die Lebensqualität und individuelle Prognose signifikant zu verbessern.<sup>54</sup> Die zytoreduktive Tumornephrektomie vor Einleitung einer systemischen Therapie mit Inhibitoren der Signaltransduktion bietet insbesondere PatientInnen, welche in die günstige oder intermediäre Prognosekategorie nach MSKCC klassifiziert wurden, große prognostische Vorteile.<sup>55</sup> Neben der reinen Palliation lokaler Symptome stellt die Metastasektomie eine wichtige Therapieoption bei PatientInnen mit solitären, gut zugänglichen pulmonalen oder intraabdominellen Metastasen dar und vermag dadurch letztlich ebenfalls überlebensverlängernd zu wirken.<sup>56</sup>

Zur systemischen Therapie stehen hauptsächlich zwei Medikamentengruppen zur Verfügung; einerseits Pharmaka zur Inhibition der Signaltransduktion, andererseits Immuntherapeutika. Günstige Verlaufparameter unter Therapie sind größenregrediente oder - stabile Metastasen, wobei komplette Langzeit-Remissionen die absolute Ausnahme darstellen. Inhibitoren der Signaltransduktion zeigen sowohl in der Erstlinientherapie, als auch nach

Versagen einer Immuntherapie (=second line) bessere Ergebnisse betreffend das progressionsfreie Überleben (PFS) betroffener PatientInnen und werden heutzutage in der Behandlung des fortgeschrittenen NZK bevorzugt.<sup>57</sup>

In der Erstlinientherapie klarzelliger NZK mit guter bis intermediärer Prognose nach MSKCC-Kriterien konnte für folgende Therapeutika eine eindeutige Wirksamkeit bestätigt werden<sup>58-60</sup>:

- Bevacizumab (monoklonaler Antikörper gegen VEGFR [vascular endothelial growth factor receptor] + Interferon- $\alpha$ )
- Sunitinib (TKI [Tyrosinkinaseinhibitor])
- Pazopanib (TKI)

Bei PatientInnen mit schlechter Prognose nach MSKCC-Kriterien führte nur eine Therapie mit Temsirolimus (mTOR [mechanistic target of rapamycin]-Inhibitor) nachweislich zu einer signifikanten Überlebensverlängerung.<sup>61</sup> In der Zweitlinientherapie (sofern zuvor ein VEGFR-Inhibitor verwendet wurde) werden die Therapeutika Axitinib (hochpotenter Inhibitor von VEGFR 1-3)<sup>62</sup> oder Everolimus (mTOR-Inhibitor) empfohlen.<sup>63</sup> Bei PatientInnen, welche zuvor mit zwei TKI oder einem TKI und Bevacizumab (vollhumaner monoklonaler IgG1-Antikörper) behandelt worden sind, wird die Fortsetzung der Therapie in einer Drittlinie mit Everolimus empfohlen. PatientInnen, welche zuvor mit einem VEGFR- und einem mTOR-Inhibitor therapiert wurden, ist die anschließende Therapie mit einem TKI möglich.<sup>53</sup> Zur Zeit befinden sich zahlreiche weitere neue Substanzen aus der Gruppe der Inhibitoren der Signaltransduktion in klinischer Prüfung (zB. Aflibercept, Cabozantinib, Tivanitinib, Cedirafenib, Vandetanib).<sup>64</sup> In einer retrospektiven Analyse von >4000 PatientInnen konnte auch bei Einnahme von ACE-Hemmern ein deutliche Verbesserung der Prognose festgestellt werden.<sup>65</sup>

Die Radiotherapie ist in der palliativen Behandlung des metastasierten NZK von großer Bedeutung. Sie wird vorwiegend zur Kontrolle schmerzhafter Knochenmetastasen und von Hirnmetastasen eingesetzt. In der adjuvanten wie auch neoadjuvanten Therapie des NZK hingegen stellt die Radiotherapie keine valide Option dar. Bei ossärer Filisierung wird die Gabe von skelettprotektiven Bisphosphonaten empfohlen, bei zerebralen Metastasen die Applikation von Kortikosteroiden.<sup>53,66,67</sup>

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Studienkohorte**

Diese retrospektive Analyse umfasste eine Studienkohorte von 2971 PatientInnen mit NZK, welche sich im Zeitraum von 1984 bis 2013 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz einer kurativen, partiellen oder radikalen Nephrektomie unterzogen. Auf Grundlage einer an der Universitätsklinik für Urologie etablierten klinisch-pathologischen Datenbank aller operierten PatientInnen wurde der prognostische Einfluss des jeweiligen histologischen Subtyps auf das Überleben in multivarianter Korrelation mit verschiedenen klinisch-pathologischen Parametern wie Lebensalter, Geschlecht, pathologisches Tumorstadium, Tumorgrad, histologische Tumornekrose (definiert als mikroskopische, koagulative Nekrose), vaskuläre Invasion, sarkomatoide Komponente und Metastasierungsgrad, erhoben. PatientInnen mit synchronen bilateralen Tumoren, VHL sowie unvollständigem follow-up, wurden von der Analyse exkludiert. Im Falle von bilateralen metachronen NZK wurde nur der zeitlich zuerst diagnostizierte Tumor in die Auswertung inkludiert. Die routinemäßige histopathologische Aufarbeitung aller Tumoren basierte auf  $\geq 3$  formalin-fixierten Paraffin-Gewebsblöcken/Tumor. Für das Tumor Grading wurde die Fuhrman Klassifikation verwendet und das Tumor Staging erfolgte durch die TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) in der 7. Auflage (2009).<sup>68</sup> Das postoperative Follow-up der PatientInnen beinhaltete routinemäßig klinische, radiologische und laborchemische Untersuchungen, welche innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre 6-monatlich, danach im Falle lokal fortgeschrittener Tumore 1x/jährlich durchgeführt wurden. Überlebensdaten betroffener PatientInnen wurden anhand biostatistischer Auskünfte der Statistik Austria erhoben.

### **2.2 Statistische Auswertung**

Die Patientencharakteristika sowie die präoperativen Variablen wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik beschrieben. Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte nach Kaplan Meier, Vergleiche zwischen Gruppen erfolgten mit dem Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$ . Um die prognostische Unabhängigkeit erhobener Parameter bezogen auf das Gesamtüberleben (OS [overall survival]) der PatientInnen der Studienkohorte zu evaluieren, wurde eine uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden Hazard-Ratio's (HR), 95%-Konfidenzintervall (95%CI) und *p*-Werte bestimmt. Die Parameter

galten als prognostisch unabhängig, wenn deren *p*-Wert innerhalb des Signifikanzniveaus von  $\alpha=0,05$  lag. Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS Statistics Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

### 3. Ergebnisse

Evaluierte klinisch-pathologische Parameter der gesamten Studienkohorte (n=2971) sind in Tab. 10 deskriptiv erfasst, wobei Häufigkeiten in Gesamtzahlen sowie prozentual angegeben werden. Männliche Patienten repräsentierten 59% der Kohorte, vom histologischen Subtyp her dominierte mit 82% das klarzellige NZK, gefolgt vom papillären Subtyp mit 12%. Fernmetastasiert (M1) zeigten sich 174 (6%) PatientInnen. Klassifiziert nach TNM 2009 repräsentierten über die Hälfte (1654/56%) intrarenale Tumoren  $\leq 7$ cm im Maximaldurchmesser (pT-1), wohingegen 1099 (37%) PatientInnen das Stadium pT-3 aufwiesen. Das Grading nach Fuhrmann ergab ein Überwiegen hochdifferenzierter NZK G-1 und G-2 (2480/84%). Bei 974 (33%) PatientInnen wurde die Anwesenheit einer histologischen koagulativen Tumornekrose festgestellt, 671 (23%) PatientInnen zeigten eine vaskuläre Invasion, eine sarkomatoide Differenzierung zeigten nur 137 (5%) PatientInnen.

Parameter	Anzahl (%)
<b>Geschlecht</b>	
männlich	1750 (58,9)
weiblich	1221 (41,1)
<b>histologischer Subtyp</b>	
klarzelliges NZK	2433 (81,9)
papilläres NZK	350 (11,8)
chromophobes NZK	107 (3,6)
Ductus Bellini	12 (0,4)
unklassifiziert	69 (2,3)
<b>pathologisches T-Stadium (TNM 2009)</b>	
pT-1a	1090 (36,7)
pT-1b	564 (19,0)
pT-2a	194 (6,5)
pT-2b	1 (0,1)
pT-3a	668 (22,4)
pT-3b	423 (14,2)
pT-3c	8 (0,3)
pT-4	23 (0,8)

<b>Tumor-Grad</b>	
G-1	679 (22,9)
G-2	1801 (60,6)
G-3	452 (15,2)
G-4	39 (1,3)
<b>histologische Tumornekrose</b>	
Tumornekrose vorhanden	974 (32,8)
keine Tumornekrose	1997 (67,2)
<b>vaskuläre Invasion</b>	
makroskopisch	469 (15,8)
mikroskopisch	202 (6,8)
keine	2300 (77,4)
<b>Sarkomatoide Differenzierung</b>	
nein	2834 (95,4)
ja	137 (4,6)
<b>M-Stadium (Fernmetastasen)</b>	
M0	2797 (94,1)
M1	174 (5,9)

**Tab. 10** Deskriptive klinisch-pathologische Parameter der Studienkohorte (n=2971)

In univariater Cox-Regressionsanalyse zeigten sich Lebensalter zum Operationszeitpunkt (<65 vs.  $\geq 65$ a, HR=1.050, 95%CI=1.043-1.056,  $p < 0.001$ ), Geschlecht (männlich vs. weiblich, HR=0.801, 95%CI=0.712-0.901,  $p < 0.001$ ), pathologisches Tumorstadium (TNM 2009) [pT-1 vs. pT-2, HR=1.430, 95%CI=1.115-1.834,  $p = 0.005$ ; pT-1 vs. pT-3, HR=2.121, 95%CI=1.878-2.395,  $p < 0.001$ ; pT-1 vs. pT-4, HR=8.378, 95%CI=5.075-13.832,  $p < 0.001$ ], Tumor-Grad (G-1 vs. G-2, HR=1.378, 95%CI=1.180-1.609,  $p < 0.001$ ; G-1 vs. G-3, HR=2.949, 95%CI=2.440-3.563,  $p < 0.001$ ; G-1 vs. G-4, HR=5.237, 95%CI=3.478-7.886,  $p < 0.001$ ) sowie der histologische Subtyp (klarzellig vs. papillär, HR=0.584, 95%CI=0.371-0.920,  $p = 0.020$ ; klarzellig vs. chromophob, HR=6.068, 95%CI=3.141-11.721,  $p < 0.001$ ) als unabhängige Prediktoren des OS, wohingegen das Ductus Bellini NZK eine statistische Signifikanz verfehlte (klarzellig vs. Ductus Bellini, HR=1.018, 95%CI=0.733-1.414,  $p = 0.917$ ) [Tab. 11].

Multivariat zeigten sich ebenso Lebensalter zum Operationszeitpunkt (<65 vs.  $\geq 65$ a, HR=1.052, 95%CI=1.046-1.059,  $p < 0.001$ ), Geschlecht (männlich vs. weiblich, HR=0.738, 95%CI=0.655-0.832,  $p < 0.001$ ), pathologisches Tumorstadium (TNM 2009) [pT-1 vs. pT-2, HR=1.503, 95%CI=1.167-1.935,  $p = 0.002$ ; pT-1 vs. pT-3, HR=1.870, 95%CI=1.649-2.119,

$p < 0.001$ ; pT-1 vs. pT-4, HR=9.081, 95%CI=5.458-15.110,  $p < 0.001$ ], Tumor-Grad (G-1 vs. G-2, HR=1.245, 95%CI=1.064-1.456,  $p = 0.006$ ; G-1 vs. G-3, HR=2.322, 95%CI=1.908-2.872,  $p < 0.001$ ; G-1 vs. G-4, HR=3.439, 95%CI=2.272-5.206,  $p < 0.001$ ) sowie der histologische Subtyp (klarzellig vs. papillär, HR=0.618, 95%CI=0.392-0.973,  $p = 0.038$ ; klarzellig vs. chromophob, HR=2.557, 95%CI=1.311-4.985,  $p = 0.006$ ) als unabhängige Prediktoren des OS, wohingegen das Ductus Bellini NZK auch multivariat eine statistische Signifikanz verfehlte (klarzellig vs. Ductus Bellini, HR=0.852, 95%CI=0.611-1.188,  $p = 0.345$ ) [Tab. 11].

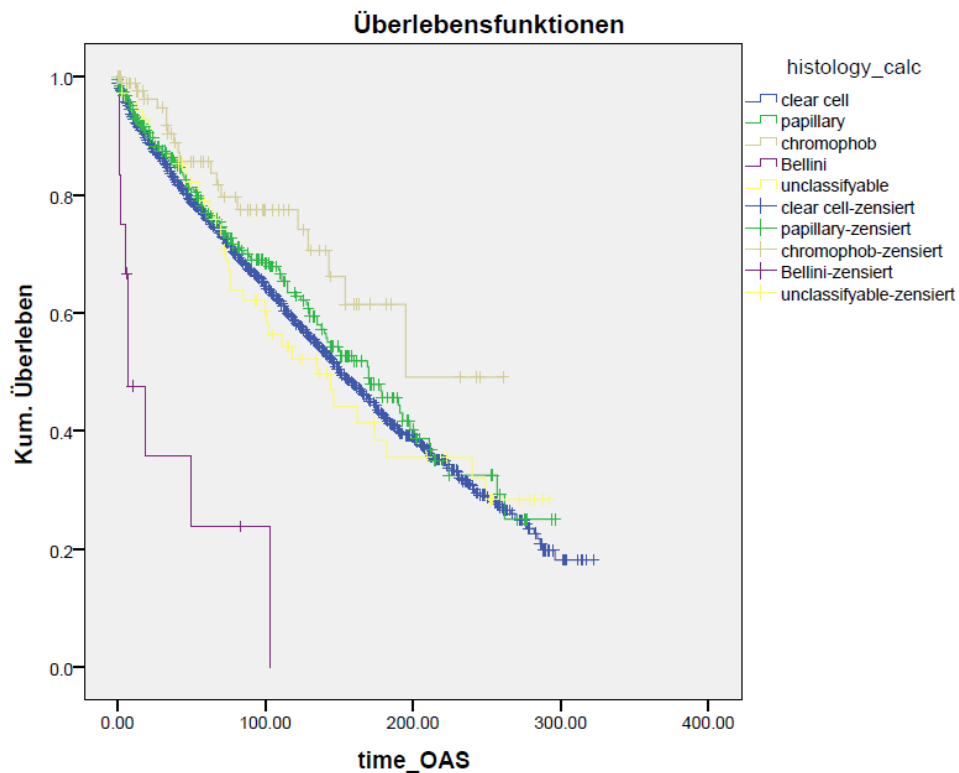
Parameter	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95%CI)	p-Wert	HR (95%CI)	p-Wert
<b>Lebensalter zum OP-Zeitpunkt (a)</b> <65 vs. ≥65	1 (Referenz) 1.050 (1.043-1.056)	<0.001	1 (Referenz) 1.052 (1.046-1.059)	<0.001
<b>Geschlecht</b> männlich vs. weiblich	1 (Referenz) 0.801 (0.712-0.901)	<0.001	1 (Referenz) 0.738 (0.655-0.832)	<0.001
<b>pathologisches T-Stadium (TNM 2009)</b> pT-1 vs. pT-2 pT-3 pT-4	1 (Referenz) 1.430 (1.115-1.834) 2.121 (1.878-2.395) 8.378 (5.075-13.832)	 0.005 <0.001 <0.001	1 (Referenz) 1.503 (1.167-1.935) 1.870 (1.649-2.119) 9.081 (5.458-15.110)	 0.002 <0.001 <0.001
<b>Tumor-Grad</b> G-1 vs. G-2 G-3 G-4	1 (Referenz) 1.378 (1.180-1.609) 2.949 (2.440-3.563) 5.237 (3.478-7.886)	 <0.001 <0.001 <0.001	1 (Referenz) 1.245 (1.064-1.456) 2.322 (1.908-2.872) 3.439 (2.272-5.206)	 0.006 <0.001 <0.001
<b>histologischer Subtyp</b> klarzellig vs. papillär chromophob Ductus Bellini	1 (Referenz) 0.584 (0.371-0.920) 6.068 (3.141-11.721) 1.018 (0.733-1.414)	 0.020 <0.001 0.917	1 (Referenz) 0.618 (0.392-0.973) 2.557 (1.311-4.985) 0.852 (0.611-1.188)	 0.038 0.006 0.345

**Tab.11** Univariate und multivariate Analyse klinisch-pathologischer Parameter in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) der Studienkohorte (n=2971)

Um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den histologischen Subtypen des NZK im untersuchten Kollektiv bezüglich der Assoziation mit dem Endpunkt Gesamtüberleben (OS) vorliegt oder nicht, wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven die Überlebenszeiten miteinander verglichen. Die Signifikanz der Unterscheidung wurde mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

**Tab. 12/ Fig. 1** Auswertung der Kaplan-Meier Kurven der histologischen Subtypen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) der Studienkohorte (n=2971)

histologischer Subtyp	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Mittelwerte
			N	Prozent	
klarzelliges NZK	2433	971	1462	60,1%	163,664
papilläres NZK	350	118	232	66,3%	165,963
chromophobes NZK	107	19	88	82,2%	184,413
Ductus Bellini	12	9	3	25,0%	34,821
unklassifiziert	69	37	32	46,4%	155,116
Gesamt	2971	1154	1817	61,2%	165,247



#### 4. Diskussion

Das NZK repräsentiert etwa 2% aller malignen Neoplasien des Erwachsenen weltweit, wobei industrialisierte westliche Länder die höchsten Inzidenzraten aufweisen.<sup>2</sup> Zugleich gilt das NZK als der häufigste maligne Tumor der Niere und macht etwa 90% aller renalen Neoplasien aus.<sup>3</sup> Die Inzidenzrate liegt global im Durchschnitt bei 4,4/100.000, wobei in Europa im Jahr 2012 ~84.400 Personen an einem NZK erkrankten und ~34.700 an den Folgen dieser Erkrankung verstarben.<sup>5</sup> Insgesamt sind Inzidenzrate und Mortalität des NZK in Europa seit etwa einer Dekade rückläufig, wohingegen bis in die 90er Jahre ein Anstieg der europaweiten Inzidenz beobachtet werden konnte.<sup>6</sup> Zusätzlich zeigt sich seit etwa drei Dekaden eine zunehmende Tendenz zur Detektion kleiner, organbegrenzter Tumoren ('stage migration'), ein Phänomen, welches unter anderem auf eine sukzessive Verbesserung und frühzeitige Diagnostik des NZK zurückzuführen ist.<sup>6</sup>

Guideline-implementiertes Tumor-Staging gilt heutzutage beim NZK als fundamentale Grundvoraussetzung, um betroffene PatientInnen im Hinblick auf unterschiedliche mögliche Therapiemodalitäten, eine individualisierte Prognoseabschätzung, postoperative Überwachung und im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium die Teilnahme an interventionellen, medikamentösen klinischen Studien adäquat klassifizieren zu können.<sup>69,70</sup> Trotz der Entdeckung verschiedener immunhistochemischer und molekularer prognostischer Biomarker,<sup>71,72</sup> welche in der täglichen klinischen Routine noch nicht (weil nicht generalisierbar) standardisiert genutzt werden, repräsentiert das bezüglich des NZK 2009 aktualisierte TNM-Klassifikationssystem, basierend auf Tumorgröße, Anzahl positiver Lymphknoten und der Anwesenheit von Fernmetastasen, das global am weitesten verbreitete und am häufigsten verwendete prognostische Klassifikationssystem, gleichsam den 'Goldstandard' dieser Tumorentität.<sup>68</sup>

Diese 2009 implementierte Modifikation des TNM-Klassifikationssystems für das NZK wurde aufgrund vorangehender klinischer Studien angeregt, welche zeigten, daß eine Unterteilung des pathologischen Tumorstadiums pT-2 bezüglich der Tumorgröße,<sup>73,74</sup> als auch eine neue Definition der Tumorstadien bezüglich der Parameter vaskuläre Invasion<sup>75,76</sup> und Nebennierenbeteiligung,<sup>77,78</sup> möglicherweise die prognostische Genauigkeit des bis dahin geltenden TNM-Klassifikationssystems aus dem Jahre 2002, verbessern könnten. Novara et al. publizierten 2010 die erste multizentrische Validierung des TNM-Klassifikationssystems 2009 für das NZK anhand einer Kohorte von >5300 PatientInnen aus 16 italienischen Kliniken, und

konnten dessen akkurate Vorhersagegenauigkeit bezogen auf das CSS bestätigen, gleichzeitig jedoch demonstrieren, daß verschiedene pathologische Tumorstadien, insbesondere pT-2b und pT-3a sowie pT-3c und pT-4, sich überlappende Prognosen aufwiesen.<sup>26</sup> Kim et al. verglichen 2011 in einer großen Mayo-Clinic Single-Center-Serie von ~4000 PatientInnen die prognostische Vorhersagegenauigkeit der beiden rezentesten TNM-Klassifikationssysteme für das NZK (2009 vs. 2002), wobei die Autoren nur eine marginale Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit der 2009-er Version des Klassifikationssystems bezüglich des CSS feststellen konnten.<sup>79</sup> Allerdings berufen sich die genannten Studien von Novara et al.,<sup>26</sup> als auch von Kim et al.,<sup>79</sup> basierend auf beachtlichen Kohortengrößen, auf eine Kombination sämtlicher histologischer NZK-Subtypen. Pichler et al. publizierten 2012 erstmals anhand einer Single-Center-Serie von >2200 konsekutiven PatientInnen mit klarzelligem oder papillärem NZK, einen Vergleich der TNM-Klassifikationssysteme 2002 vs. 2009, welcher sich bezüglich der Datenauswertung strikt an eben diese beiden häufigsten histologischen NZK-Subtypen beschränkte.<sup>80</sup> Die Autoren berichteten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Klassifikationssystemen, was die prognostische Vorhersagegenauigkeit bezüglich des CSS betraf. Bei Betrachtung anderer Endpunkte (OS und metastasis-free survival [MFS]) konnte ebenfalls keine signifikante Überlegenheit des TNM-Klassifikationssystems 2009 demonstriert werden.<sup>81</sup> Aus der genannten, anhand großer PatientInnen-Kohorten gewonnenen (wenn auch retrospektiven) Datenlage ergibt sich letztlich die zwingende Notwendigkeit, das TNM-Klassifikationssystem des NZK kritisch zu re-evaluieren. Diesbezügliche multizentrische Studien sind derzeit im Laufen<sup>82</sup> bzw. in Vorbereitung.

Die Komplexität prognostischer Klassifikationssysteme des NZK wird noch zusätzlich erschwert, nachdem den einzelnen histologischen Subtypen a priori auch eine unterschiedliche prognostische Relevanz zugeschrieben wird, welche allerdings in der überwiegenden Mehrzahl publizierter Daten in multivariaten Analysen wieder verlorengelht.<sup>3,42</sup> D.h. die Annahme, vom histologischen Subtyp her besäße das chromophobe NZK die günstigste Prognose, gefolgt vom papillären NZK und vom am ungünstigsten eingestuften klarzelligen NZK (s. Tab. 3 und 7), zeigt in vivo höchstens untergeordnete Bedeutung.<sup>41,42</sup> Patard et al. konnte in einer multizentrischen Serie von >4000 NZK-PatientInnen zeigen, daß der histologische Subtyp zwar univariat einen prognostischen Faktor bezüglich des OS repräsentierte, jedoch in multivariater Analyse seinen unabhängigen Prädiktorstatus - im Gegensatz zu pathologischem Tumorstadium (klassifiziert nach 1997 UICC TNM), Fuhrman Grad und Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) eindeutig verlor.<sup>42</sup> Schrader et al. fanden 2009 in einer Kohorte

von >740 untersuchten NZK-PatientInnen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem papillären und klarzelligen Subtyp, weder die Häufigkeit von Rezidiv-Tumoren, noch das CSS betreffend (5a-CSS papillär vs. klarzellig=78% vs. 77%,  $p=0.94$ ).<sup>83</sup> Gudbjartsson et al. analysierten >600 NZK-PatientInnen aus Island, wobei die Autoren zwar univariat signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen fanden (klarzellige NZK zeigten im Vergleich zu papillären Tumoren öfters ein fortgeschrittenes pathologisches Tumorstadium, als auch einen höheren Tumorgrad), zudem demonstrierten PatientInnen mit chromophobem NZK verglichen mit papillären und klarzelligen Tumoren univariat ein deutlich besseres OS - trotzdem erreichte der histologische Subtyp in der Multivariatanalyse keinen unabhängigen Prädiktorstatus.<sup>84</sup>

In der vorliegenden Studienpopulation entsprachen die Häufigkeiten der einzelnen histologischen Subtypen (82% klarzelliges, 12% papilläres, 4% chromophobes, 0.4% Ductus Bellini, 2% unklassifiziertes NZK) durchwegs jenen in den meisten vergleichbaren großen mono- wie auch multizentrischen internationalen Kohorten.<sup>3,42,82</sup> Die Geschlechterverteilung reflektiert mit 59% betroffener Männer und 41% betroffener Frauen ebenfalls weitgehend die epidemiologischen Verhältnisse, wobei der in der rezenten Untersuchung relativ hohe Anteil erkrankter Frauen zu erwähnen ist. Bezüglich des potentiellen prognostischen Stellenwertes verschiedener histologischer Subtypen des NZK nach geltendem TNM-Klassifikationssystem 2009 ist zu bemerken, daß es sich bei unserer Studie um eine der größten diesbezüglich analysierten, monozentrischen europäischen PatientInnenkohorten handelt, wobei sich für die drei am häufigsten vorkommenden histologischen Subtypen (klarzellig/papillär/chromophob) neben Lebensalter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht, pathologischem Tumorstadium sowie Tumor-Grad, multivariat ein unabhängiger prognostischer Stellenwert bezogen auf das OS betroffener PatientInnen gezeigt werden konnte, wenngleich die Stärke der statistischen Signifikanz im Vergleich zur univariaten Analyse abnahm.

Limitationen der vorliegenden Studie ergeben sich naturgemäß aus dem retrospektiven Charakter der Datenerhebung, einem fehlenden 'central-pathology review', wie auch der Beteiligung zahlreicher verschiedener Operateure; nichtsdestotrotz repräsentiert diese Arbeit eine der größten monozentrischen Validierungen des rezenten TNM-Klassifikationssystems für das NZK mit Berücksichtigung unterschiedlicher histologischer Subtypen.

## 5. Referenzen

1. Böcker W, Denk H, Heitz U, et al. Pathologie 5., vollständig überarbeitete Auflage 2012; Urban & Fischer, München 2014 Nov pp. 1-1.
2. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X, and the global status of cancer registration. *Int J Cancer* 2015; doi: 10.1002/ijc.29670. [Epub ahead of print]
3. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60(4): 615-21.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87-108.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374-403.
6. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101(8): 949-58.
7. Hackl M, Waldhoer T. Estimation of completeness of case ascertainment of Austrian cancer incidence data using the flow method. *Eur J Public Health* 2013; 23(5): 889-93.
8. Statistik Austria. Statistik - Krebserkrankungen - Niere. Stand: 31.10.2013. URL: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/niere/index.html) (12.05.2014)
9. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2006; 176(6 Pt 1): 2353-8.
10. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118(3): 728-38.
11. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer - a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85(7): 984-90.
12. Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3): 801-7.
13. Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 100(4): 476-9.

14. Tootee A, Hasani-Ranjbar S. Von Hippel-Lindau Disease: A New Approach to an Old Problem. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 10(4): 619-24.
15. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2012; 30(2): 220-4.
16. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114(1): 101-8.
17. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, et al. Predictors of Mortality from Kidney Cancer in 332,547 Men Screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer* 1997; 79(11): 2171-7.
18. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Jr, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305-1311.
19. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, et al. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer* 2007; 97(1): 112-4.
20. Lindblad P, Wolk A, Bergström R, et al. The Role of Obesity and Weight Fluctuations in the Etiology of Renal Cell Cancer: A Population-based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(8): 631-9.
21. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569-78.
22. Karami S, Lan Q, Rothman N, et al. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2012; 69(12): 858-67.
23. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2011; 68(10): 723-8.
24. Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(6): 779-90.
25. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51(2): 203-5.
26. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM Version in a Large Multi-Institutional Cohort of Patients Treated for Renal Cell Carcinoma: Are Further Improvements Needed? *Eur Urol* 2010; 58(4): 588-95.
27. Schiavina R, Borghesi M, Dababneh H, et al. Small renal masses managed with active surveillance: predictors of tumor growth rate after long-term follow-up. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13(2): e87-92.

28. Sufrin G, Chasan S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989; 7(3): 158-71.
29. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in Renal Mass Evaluation and How to Avoid Them. *Radiographics* 2008; 28(5): 1325-38.
30. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 2009; 64(5): 517-22.
31. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with Minimal Fat: Can It Be Differentiated from Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Using Standard MR Techniques? *Radiology* 2012; 265(2): 468-77.
32. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Radiologe* 1992; 32(3): 121-6.
33. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004; 22(5): 307-15.
34. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1990; 36(4): 300-2.
35. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26(4): 363-6.
36. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1996; 48(5): 692-5.
37. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005; 95(7): 939-42.
38. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(7): 655-63.
39. Moch H. An overview of renal cell cancer: Pathology and genetics. *Semin Cancer Biol* 2013; 23(1): 3-9.
40. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2): 106-30.
41. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183(4): 1309-15.

42. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2763-71.
43. Kim HL, Han K-R, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171(5): 1810-3.
44. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 1): 859-63.
45. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170(5): 1742-6.
46. Sun M, Shariat SF, Cheng C, et al. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *Eur Urol* 2011; 60(4): 644-61.
47. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 289-96.
48. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2530-40.
49. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 97(7): 1663-71.
50. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol* 2012; 61(5): 972-93.
51. Best SL, Park SK, Youssef RF, et al. Long-term outcomes of renal tumor radio frequency ablation stratified by tumor diameter: size matters. *J Urol* 2012; 187(4): 1183-9.
52. Mason RJ, Abdoell M, Trottier G, et al. Growth Kinetics of Renal Masses: Analysis of a Prospective Cohort of Patients Undergoing Active Surveillance. *Eur Urol* 2011; 59(5): 863-7.
53. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23Suppl7: vii65-71.
54. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171(3): 1071-6.
55. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014; 66(4): 704-10.

56. Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011; 185(2): 439-44.
57. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(35): 5601-8.
58. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103-11.
59. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115-24.
60. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061-8.
61. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271-81.
62. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931-9.
63. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637): 449-56.
64. Kanesvaran R, Tan MH. Targeted therapy for renal cell carcinoma: The next lap. *J Carcinog* 2014; 13: 3.
65. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21(11): 2471-9.
66. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98(5): 962-9.
67. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 420-32.
68. Sobin L, Gosodarowicz M, Wittekind C. *AJCC staging manual, 7th edn*. Philadelphia: Springer, 2009

69. Travis WD. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009; 54(1): 3-11.
70. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004; 100(1): 1-5.
71. Searchfield L, Price SA, Betton G, et al. Glutathione S-transferases as molecular markers of tumour progression and prognosis in renal cell carcinoma. *Histopathology* 2011; 58(2): 180-90.
72. Yoo SH, Lee K, Chae JY, et al. CD151 expression can predict cancer progression in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology* 2011; 58(2): 191-7.
73. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? *J Urol* 2005; 173(2): 380-4.
74. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007; 178(1): 35-40.
75. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol* 2005; 173(3): 716-9.
76. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004; 171(2Pt1): 598-601.
77. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003; 169(3): 899-903.
78. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005; 173(3): 918-21.
79. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* 2011; 185(6): 2035-9.
80. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. Comparison of the 2002 and 2010 TNM classification systems regarding outcome prediction in clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Histopathology* 2013; 62(2): 237-46.
81. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. Predictive ability of the 2002 and 2010 versions of the Tumour-Node-Metastasis classification system regarding metastasis-free, cancer-specific and overall survival in a European renal cell carcinoma single-centre series. *BJU Int* 2013; 111(4PtB): E191-5.

82. Brookman-May SD, May M, Wolff I, et al. Evaluation of the prognostic significance of perirenal fat invasion and tumor size in patients with pT1-pT3a localized renal cell carcinoma in a comprehensive multicenter study of the CORONA project. Can we improve prognostic discrimination for patients with stage pT3a tumors? *Eur Urol* 2015; 67(5): 943-51.
83. Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(6): 799-805.
84. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nationwide study of 629 patients. *Eur Urol* 2005; 48(4): 593-600.