

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Geschlechtsspezifische Unterschiede bildgebender und
pathologischer Merkmale bei Patientinnen und Patienten mit
Nierenzellkarzinomen**

*Sex differences in imaging and pathologic features in patients with
renal cell carcinoma*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Behschad Bashian

Datum der Promotion: 29.11.2024

Vorwort

Wesentliche Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits im Vorfeld in einem wissenschaftlichen Fachjournal mit Peer Review Verfahren veröffentlicht:

Sex Differences in Renal Cell Carcinoma: The Importance of Body Composition

Dahlmann S. *, Bressemer K. *, **Bashian B.**, Ulas S. T., Rattunde M., Busch F.,
Makowski M. R., Ziegeler K., Adams L.

Annals of Surgical Oncology (IF 4,339)

*geteilte Erstautorenschaft

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Symbol- und Abkürzungsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	VII
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Ätiologie und Pathogenese	2
1.3. Klassifikation	4
1.4. Klinik	13
1.5. Diagnostik	14
1.5.1. Bildgebung	14
1.5.2. Labor	15
1.5.3. Tumorstaging	15
1.5.4. Tumorgrading	17
1.5.5. Risikoassessment	18
1.6. Therapie	20
1.6.1. Therapeutisches Vorgehen bei lokal begrenztem NZK	20
1.6.2. Therapeutisches Vorgehen bei metastasiertem NZK	21
1.7. Bedeutung der geschlechts- und gendersensiblen Forschung in der evidenzbasierten Medizin in Bezug auf das Nierenzellkarzinom	24
1.8. Zielstellung der Arbeit	27
2. Material und Methoden	28
2.1. Patientenkollektiv	28
2.2. Diagnostische Methodik	28
2.3. Radiologische Evaluation	30
2.4. Pathologische Datenerhebung	30
2.5. Statistische Auswertung	31

3. Ergebnisse	32
3.1. Auswertung der demographischen Daten	32
3.2. Auswertung der tumorspezifischen Parameter	34
3.2.1. Auswertung der tumorspezifischen Parameter der papillären Nierenzellkarzinome in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp	49
3.3. Differenzierte geschlechtsbezogene vergleichende Analyse	51
3.3.1. Differenzierte geschlechtsbezogene vergleichende Analyse des papillären Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp	53
4. Diskussion.....	54
4.1. Beurteilung der Ergebnisse	54
4.2. Limitationen und Fehlerquellen	56
4.3. Ausblick für die Zukunft	57
5. Zusammenfassung	59
6. Thesen	61
7. Literaturverzeichnis.....	63
8. Eidesstattliche Versicherung	85
9. Anteilserklärung an Publikationen.....	86
10. Lebenslauf.....	87
11. Publikationsliste	88
12. Danksagung	89
13. Bescheinigung Statistik	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aktuelle Handlungsempfehlung der deutschen Leitlinie zur Therapie bei NZK (aus [49]).....	23
Abbildung 2:	Geschlechts- und entitätsspezifische Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose Nierenzellkarzinom.....	33
Abbildung 3:	Patientenanzahl in Bezug auf die diagnostizierte Entität resezierter renaler Raumforderungen.....	34
Abbildung 4:	Geschlechts- und entitätsspezifische Häufigkeit der Seitenlokalisation der Nierenzellkarzinome.	35
Abbildung 5:	Lokalisation der Nierenzellkarzinome innerhalb der jeweiligen Nierendrittel.	36
Abbildung 6:	Anzahl simultan identifizierter artgleicher Nierenzellkarzinome je Patient.....	37
Abbildung 7:	Boxplotdarstellung der Tumorgößen der Nierenzellkarzinome in mm in Abhängigkeit vom Geschlecht und Tumorentität.	39
Abbildung 8:	Prozentualer Anteil vorhandener Tumorzapfen in der V. cava inferior bei Tumorerstdiagnose.	40
Abbildung 9:	Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung nach Art des operativen Vorgehens zur Resektion bzw. histologischen Sicherung des Nierenzellkarzinoms.....	41
Abbildung 10:	Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des pathologisch gesicherten T-Stadiums der resezierten Nierenzellkarzinome.	42
Abbildung 11:	Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des pathologisch gesicherten N-Stadiums.	43
Abbildung 12:	Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des pathologisch gesicherten M-Stadiums der resezierten Nierenzellkarzinome.	44
Abbildung 13:	Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des Stadiums lymphangiöser Tumordinfiltration.....	45

Abbildung 14: Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des Stadiums venöser Tumorinfiltration.	46
Abbildung 15: Geschlechts- und entitätsspezifisches Tumorgrading nach Fuhrman.	47
Abbildung 16: Geschlechts- und entitätsspezifisches Tumorgrading nach ISUP.	48
Abbildung 17: Geschlechtsabhängige Verteilung der TNM-Stadien bei papillären Typ I-Karzinomen.	50
Abbildung 18: Geschlechtsabhängige Verteilung der TNM-Stadien bei papillären Typ II-Karzinomen.	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms 2017, 8.Auflage (aus [141])	16
Tabelle 2:	UICC-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (aus [141])	16
Tabelle 3:	Graduierungssystem nach Fuhrman (aus [143])	17
Tabelle 4:	WHO-ISUP-Graduierungssystem für klarzellige und papilläre NZK (aus [143]).....	18
Tabelle 5:	Detaillierte Scanparameter der zur Bildakquise genutzten CT-Geräte der Firma Toshiba bzw. Canon (Canon Medical Systems, Ötawara, Japan) innerhalb der Klinik für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.	29
Tabelle 6:	Detaillierte Parameter der zum CT-Scan durchgeführten Kontrastmittelgabe in Abhängigkeit des Patientengewichts.	29
Tabelle 7:	Patientenalter in Abhängigkeit von Geschlecht und Tumorentität. Bei fehlender Normalverteilung des Gesamtkollektivs erfolgt die Darstellung in Median und Interquartilabstand.	32
Tabelle 8:	Verteilung der Tumorgroße in mm in Abhängig von Geschlecht und Tumorentität. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung in Median und Range.....	38
Tabelle 9:	Verteilung der tumorspezifischen Parameter der papillären Nierenzellkarzinome in Abhängigkeit von Geschlecht und histologischem Subtyp. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung des Patientenalters und der Tumorgroße in Median und Interquartilabstand.....	49
Tabelle 10:	Ergebnis der geschlechtsbezogenen vergleichenden Analyse der erhobenen demographischen und tumorspezifischen Parameter. Das Signifikanzniveau beträgt $\alpha \leq 0,05$. p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus werden in der Tabelle fett markiert.....	52
Tabelle 11:	Ergebnis der geschlechtsbezogenen vergleichenden Analyse der erhobenen demographischen und tumorspezifischen Parameter in Bezug auf die histologischen Subtypen des papillären Nierenzellkarzinoms. Das Signifikanzniveau beträgt $\alpha \leq 0,05$. p- Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind in der Tabelle fett markiert. .	53

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau
%	Prozent
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMACR	Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase
BHD	Birt-Hogg-Dubé
BMI	Body Mass Index
BRCA1	Breast cancer antigen 1
CCDN1	Cyclin D1-Gen
CD10	Cluster of differentiation 10
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CK	Cytokeratin
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CXC	Chemokin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	Epithelial membrane antigen
engl.	Englisch
FDG-PET	18F-2-Fluor-2-desoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FH	Fumaratdehydrogenase
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLCN	Folliculin
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HCG	humanes Choriongonadotropin
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor
HLRCC	Hereditäre Leiomyomatose und Renalzellkarzinom
i. S.	im Sinne
IL	Interleukin

IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ISUP	International Society of Urologic Pathology
KA	Kryoablation
KDM6A	Lysin-K-spezifische Demethylase 6A
KM	Kontrastmittel
LDH	Lactatdehydrogenase
MET	Mesenchymaler epithelialer Transitionsfaktor
MiT	Mikrophthalmietranskriptionsfaktor
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Hydragyrum
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorian Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian target of rapamycin
MWA	Mikrowellenablation
n	Anzahl
NZK	Nierenzellkarzinom
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
PAX	Paired box genes
PBRM1	Polybrymol-1
PD-L1	Programmed death ligand 1
PDGFB	Platelet-derived growth factor B
PN	Partielle Nephrektomie
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
PTHrP	Parathormon-related Protein
RFA	Radiofrequenzablation
RN	Radikale Nephrektomie
RNA	Ribonukleinsäure
S-TRAC	Sunitinib Treatment Of Renal Adjuvant Cancer
SD	Standardabweichung
SDHB	Succinatdehydrogenase B
SETD2	SET Domain Containing 2

SMARCB1	SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily B, Member 1
SSIGN	Stage, Size, Grade and Necrosis
TF	Transkriptionsfaktor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Akronym aus Tumor, Nodus, Metastasen
TP53	Tumor suppressor protein 53
TRI	Trichlorethylen
u. a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UISS	University of California Los Angeles Integrated Staging System
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VHL	von-Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Zielsetzung: Nierenzellkarzinome (NZK) gehören zu den häufigeren Tumorerkrankungen des Menschen. Dabei umfasst der Oberbegriff des NZK eine heterogene Gruppe histologischer Subtypen. Neben einer Risikoerhöhung durch Vorerkrankungen, genetische Merkmale oder hereditäre Syndrome sind es vor allem Lebensstilfaktoren, die das Risiko zur Entstehung von Nierenzellkarzinomen entscheidend beeinflussen. Dabei sind geschlechtsabhängige Differenzen typisch für das Nierenzellkarzinom. Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines größeren Patientenkollektivs umfassende bildmorphologische und histopathologische Merkmale von NZK zu erfassen und anhand dessen entitätsspezifische geschlechtsabhängige Unterschiede zu bestimmen.

Methoden und Material: In dieser retrospektiven Untersuchung wurden demographische Daten sowie CT-Datensätze und pathologische Befundberichte von 470 Patient*innen mit Nierenzellkarzinom ausgewertet. Anhand der präoperativen CT-Bildgebung wurden jeweils spezifische bildmorphologische Merkmale der resezierten Nierenraumforderungen erfasst (Tumorlokalisierung, Tumorgöße, venöse Infiltration). Dem pathologischen Bericht wurden die Art der durchgeführten OP, die Tumorentität, das Tumorigradung und das TNM-Stadium entnommen. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der erhobenen Parameter wurden mittels des nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Tests untersucht.

Ergebnisse: Die Prävalenz von Nierenzellkarzinomen ist bei Männern höher als bei Frauen mit gering höherem Alter der Frauen bei Erstdiagnose ($p = 0,003$). Es konnte eine geschlechtsdifferente Häufigkeitsverteilung der papillären Typ I- und Typ II-Karzinome bestätigt werden mit insignifikant relativ häufigerem Auftreten von prognostisch ungünstigeren Typ II-Karzinomen bei Frauen. Hinsichtlich der inter- und intrarenalen Tumorlokalisierung, Tumoranzahl, -größe, -grading und -staging konnten entitätsunabhängig keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden.

Fazit: Nierenzellkarzinome betreffen Männer häufiger als Frauen. Einzelne bildmorphologische und pathologische Charakteristika sind ebenfalls geschlechtsabhängig.

Abstract

Objective: Renal cell carcinoma (RCC) is one of the more common tumor diseases in humans. Thereby, the generic term RCC comprises a heterogeneous group of histological subtypes. Besides an increased risk due to previous diseases, genetic characteristics or hereditary syndromes, it is mainly lifestyle factors that have a decisive influence on the risk of developing RCC. Sex-dependent differences are typical for renal cell carcinoma. The aim of this study was to assess comprehensive morphologic and histopathologic features of RCC in a larger patient population and to determine entity-specific sex-dependent differences.

Methods and Materials: In this retrospective study, demographic data as well as CT records and pathological reports of 470 patients with RCC were analyzed. Specific image morphologic features of the resected renal space lesions (tumor location, tumor size, venous infiltration) were recorded based on preoperative CT imaging. The type of surgery performed, tumor entity, tumor grading, and TNM stage were taken from the pathology report. Sex-specific differences regarding the collected parameters were examined using the non-parametric Kruskal-Wallis test.

Results: The prevalence of renal cell carcinoma is higher in men than in women with slightly higher age of women at initial diagnosis ($p = 0.003$). A sex-differentiated frequency distribution of papillary type I and type II carcinomas was confirmed with insignificantly relatively more frequent occurrence of prognostically less favorable type II carcinomas in women. Regarding inter- and intrarenal tumor localization, tumor number, tumor size, tumor grading and tumor staging, no significant differences could be identified independent of entity.

Conclusion: Renal cell carcinoma affects men more frequently than women. Individual image morphologic and pathologic characteristics also depend on sex.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Nierenzellkarzinome (NZK) machen etwa 3% aller Krebsneuerkrankungen aus [1–3]. 2018 gab in der Europäischen Union 99.200 Neuerkrankungen und 39.100 NZK-bedingte Todesfälle [1], weltweit sind es etwa 400.000 Neudiagnosen bzw. 175.000 Todesfälle pro Jahr [4]. Die Inzidenzraten schwanken geographisch stark; die Erkrankungshäufigkeit in westlichen entwickelten Staaten (insbesondere Nordamerika und Westeuropa) ist bis zu 15x höher im Vergleich zu westafrikanischen Regionen oder dem südlichen Zentralasien [5]. Männer sind insgesamt etwa 1,5x häufiger betroffen als Frauen, das Inzidenzpeak liegt in der siebten Lebensdekade [1]. Zudem ist die Erkrankungshäufigkeit bei Patienten mit chronischem Nierenversagen im Endstadium, erworbener zystischer Nierenerkrankung und Dialysepatienten, Nierentransplantierten sowie Patienten mit tuberöser Sklerose signifikant erhöht. Etwa 2-3% aller Nierenzellkarzinome lassen sich auf hereditäre und autosomal-dominante syndromale Erkrankungen zurückführen, etwa im Rahmen des von-Hippel-Lindau-Syndroms; hier wird zudem häufiger ein multifokales und bilaterales Krankheitsgeschehen beobachtet [6].

In den letzten zwei Dekaden konnte sowohl in Europa als auch weltweit ein kontinuierlicher Inzidenzanstieg von zwei Prozent pro Jahr beobachtet werden, der sich aktuell in einer Plateauphase befindet. Zugleich sank im selben Zeitraum die allgemeine krankheitsbezogene Mortalität [1,2,6]. Diese Entwicklungen sind in erster Linie auf den häufigeren Einsatz nichtinvasiver Bildgebungsverfahren wie Ultraschall oder Computertomographie zurückzuführen, die eine frühe, inzidentelle Diagnosestellung ermöglichen [5,6]. Dies begründet auch die Verschiebung der durchschnittlichen Tumorgröße bzw. des -stadiums hin zu eher potenziell heilbaren, kleineren und lokal beschränkten Tumoren [6]. Etwa ein Viertel der Patienten weist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Tumorgeschehen auf, weitere 20-40% der Patienten mit lokal beschränktem Primärtumor entwickeln im weiteren Verlauf Metastasen [2]. Das krankheitsspezifische Überleben ist stark abhängig vom initialen Tumorstadium; Patienten im Stadium I-II zeigen 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 80 und 95 %, im Stadium III 60% [5,7]. Stadium IV-Patienten hatten in der Vergangenheit signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten von unter 10% [8–10]. Durch die in der letzten Dekade neu

entwickelten Target-Therapien konnte hier die mediane Überlebensdauer von ehemals 10-15 Monaten auf über zwei Jahre verlängert werden [11].

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Der Entstehung von Nierenzellkarzinomen liegen zahllose genetische Veränderungen zugrunde, die sich in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp stark unterscheiden, daher werden diese subtypspezifisch in Kapitel 1.3 behandelt.

Allgemein haben sich bisher mehrere Risikofaktoren herauskristallisiert, die das Erkrankungsrisiko für Nierenzellkarzinome signifikant beeinflussen. Dies umfasst insbesondere den Nikotinkonsum. In groß angelegten Metaanalysen und Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko von Rauchern und Ex-Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern bei Männern um 54% und bei Frauen um 22% erhöht ist, wobei eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Stärke des Nikotinkonsums und Risikoerhöhung gegeben ist. Der Einfluss von Passivrauchen auf das Erkrankungsrisiko ist bisher nicht eindeutig geklärt [12–15].

Ein weiterer Risikofaktor ist Übergewicht in Form eines erhöhten Body Mass Index (BMI). Pro Erhöhung des BMI um 5 kg/m² steigt das Erkrankungsrisiko um 24% bei Männern und 34% bei Frauen [16]. Es wird vermutet, dass bis zu 27-40% aller Nierenzellkarzinome in den Vereinigten Staaten durch Adipositas verursacht werden [17,18]. Dabei mutet gleichzeitig paradox an, dass das krankheitsspezifische Outcome bei übergewichtigen Patienten in mehreren Studien signifikant besser gegenüber dem von Patienten mit Normalgewicht war [19–22], wobei dieser protektive Effekt des Übergewichts nur bei Männern vorzuliegen scheint. Die genauen Gründe dieses paradoxen Effekts des Übergewichts konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden [23,24].

Chronische Hypertension scheint ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein [25–30]. Hierbei konnte durch mehrere Studien gezeigt werden, dass die Hypertension und nicht die Einnahme hypertensiver Medikamente Ursache der Risikoerhöhung ist; somit kann eine Blutdrucknormalisierung das Risiko für Nierenzellkarzinome senken [27,28,31,32].

Der Einfluss weiterer Lifestylefaktoren wie Ernährung (insbesondere Obst- und Gemüsekonsum als möglicher protektiver Faktor) konnte in bisherigen Studien nicht konklusiv belegt werden [33–35]. Allerdings haben jüngste Studien hier einen

Zusammenhang zwischen dem Konsum koffeinhaltigen Kaffees und Reduktion des Erkrankungsrisikos für Nierenzellkarzinome gezeigt, wohingegen der Konsum entkoffeinierten Kaffees mit einem erhöhten Risiko für aggressive klarzellige Nierenzellkarzinome assoziiert war [36]. Aus bisher ungeklärter Ursache soll auch moderater Alkoholkonsum einen protektiven Effekt haben [37].

Sehr hohe berufliche Exposition gegenüber Trichlorethylen (TRI; z. B. bei Arbeiten in der Textilindustrie) ist als Risikofaktor für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen gesichert worden und das TRI-induzierte Nierenzellkarzinom in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt [38]. Bei Exposition gegenüber sehr hohen Trichlorethylen-Konzentrationen und Überschreiten der Sättigung der Trichlorethylen-verstoffwechelnden Enzyme des oxidativen Stoffwechsels wird ein reduktiver Stoffwechselweg angestoßen, der gentoxische bzw. nephrokanzerogene Metaboliten bildet in Form von 1,2-Dichlorvinyl-N-Acetylcystein [39–41]. Bei sehr hoher stattgehabter Exposition zeigen Trichlorethylen-induzierte Nierenzellkarzinome im Von-Hippel-Lindau-Gen typischerweise Mutationen, die andernfalls nicht in dieser Form vorkommen [42].

Wie bereits beschrieben weisen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. erworbener zystischer Nierendegeneration eine bis zu vierfach höhere Inzidenz für Nierenzellkarzinome im Vergleich zur Normalpopulation auf [43].

Nierenzellkarzinome können familiär gehäuft auftreten; der Anteil solcher Fälle liegt bei etwa 4% [44]. Bei Erkrankung eines erst- oder zweitgradigen Verwandten ist das individuelle Risiko, ebenfalls an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken etwa um das 2- bis 4-fache erhöht [45–47]. Darüber hinaus sind Keimbahnmutationen bei 1-4% der Nierenzellkarzinome ursächlich für ein hereditäres Tumorleiden [48]; hier konnten bisher vier molekulargenetisch definierte Syndrome abgegrenzt werden (Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom sowie das Hereditäre Papilläre Nierenzellkarzinom) [49]. Eine dedizierte Betrachtung der jeweiligen syndromalen Erkrankungen findet sich in Kapitel 1.3.

1.3 Klassifikation

Aufgrund der deutlich verbesserten molekulardiagnostischen Methoden konnten in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte in der Charakterisierung und Klassifikation von Nierenzellkarzinomen verzeichnet werden. Neben den historisch morphologisch definierten klassischen Entitäten wie dem klarzelligem, papillärem und chromophoben NZK konnten auf Basis der molekularen Eigenschaften multiple neue Entitäten definiert werden, was nicht nur zur verbesserten prognostischen Einschätzung beiträgt, sondern auch unter Kenntnis der betroffenen molekularen Signalwege die Möglichkeit neuer Therapieverfahren eröffnet. Die neuen molekular definierten Tumortypen zeigen dabei regelhaft Überlappungen mit den klassischen Karzinomtypen. Hierzu gehören insbesondere die Translokationskarzinome der Mikrophthalmietranskriptionsfaktor (MiT)-Familie, bei denen sich genetische Aberrationen im TFE3- (transcription factor E3) oder TFEB-Gen (transcription factor EB) finden oder Karzinome mit Genmutationen der mitochondrialen Energiegewinnung, bei denen eine potentielle hereditäre Assoziation vorliegt. Die WHO hat 2016 in ihrer aktualisierten „WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs“ mehrere dieser neu beschriebenen Tumorentitäten anerkannt und aufgenommen. Weitere, bisher nicht offiziell als separate Entität anerkannte Tumortypen wurden zudem in die Gruppe der „emerging entities“ aufgenommen, welche in der nächsten Revision der WHO-Klassifikation (geplant zu 2021) für eine Aufnahme in diese vorgeschlagen werden sollen [50,51].

a) Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Klarzellige NZK stellen mit 65-80% bei weitem die häufigste Entität der NZK [5,6,50] und finden sich in etwa 10-15 % der Fälle multifokal in derselben Niere [52]. Makroskopisch sind sie, bedingt durch Lipidreichtum und Einblutungen [53], durch eine meist bunte gelb-bräunliche Schnittfläche gekennzeichnet, welche mit dem Tumorgrad variiert. Namensursächlich ist schließlich der im Rahmen der histologischen Aufarbeitung entstehende Lipidverlust, der zu einem mikroskopisch granulär-eosinophilen bis klaren Zytoplasma führt. Das Tumorgewebe kann dabei eine Vielzahl von Wachstumsmustern zeigen (u. a. solide, azinär, (pseudo)papillär, zystisch, tubulär oder sarkomatoid). Aufgrund des überlappenden morphologischen Profils müssen klarzellige NZK histologisch differentialdiagnostisch von Translokationskarzinomen der MiT-Familie abgegrenzt werden.

Die auf genetischer Ebene am engsten mit klarzelligen NZK assoziierten Merkmale sind Mutationen, Hypermethylierung, Verlust oder biallelische Inaktivierung des Tumorsuppressorgens von-Hippel-Lindau (vHL) auf Chromosom 3p. Dies führt zur Hochregulation der Hypoxie-induzierenden Faktoren (HIF) 1alpha und 2alpha, welche Angiogenese und Proliferation fördern und tiefgreifende Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel haben. Neuere Daten zeigen, dass eine alleinige Inaktivierung des VHL-Gens nicht zur Entstehung eines klarzelligen NZK ausreicht. Wahrscheinlich spielen auch andere Gene wie für Polybromol (PBRM1), BRCA1-assoziiertes Protein oder die Lysin-K-spezifische Demythelase 6A (KDM6A) eine wichtige Rolle. Aufgrund der Hochregulation der die Angiogenese fördernden Wachstumsfaktoren VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) und PDGFB (platelet-derived growth factor B) sind klarzellige NZK in der Regel stark vaskularisierte Tumore [3,50,54].

b) Papilläre Nierenzellkarzinome

Papilläre NZK sind mit 10-20% die zweithäufigste Tumorentität der NZK und treten typischerweise multifokal bzw. bilateral auf [3]. Histologisch findet sich eine papilläre Architektur mit fibrovaskulären Strängen, auf denen die Tumorzellen angeordnet sind, häufig mit eingestreuten Aggregaten aus Schaumzellen. Es lassen sich hierbei zwei Subtypen charakterisieren: Typ 1 weist in der Regel kleinere, monomorphe Zellen mit basophilem Färbemuster auf, während Typ 2-Tumore häufiger ein eosinophiles Zytoplasma und höhergradige Kernatypien zeigt [51]. Auch auf molekularer Ebene lassen sich diese Subtypen voneinander abgrenzen. Typ-1-Tumore weisen dabei Mutationen des epidermal growth factors (EGFR) oder rekurrente Veränderungen im MET-Gen auf, welche selten als Keimbahnmutationen im Rahmen eines autosomal-dominanten Syndroms zu hereditären multifokalen und bilateralen Typ-1-Tumoren führen. Typ-2-Tumoren hingegen sind mit SETD2- und CDKN2A-Mutationen bzw. TFE3-Fusionen assoziiert. Diese sind differentialdiagnostisch aufgrund ähnlicher Morphologie mit prominenten Nukleoli vom FH-defizienten bzw. hereditären Leiomyomatose und NZK-assoziierten NZK (HLRCC) abzugrenzen [3,6,50].

c) Chromophobes Nierenzellkarzinom

Chromophobe NZK wurden 1985 erstmals beschrieben und stellen mit 4-6 % die dritthäufigste Tumorentität dar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 58 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Diese Tumore sind

makroskopisch bräunlich-beige, gut umschrieben und vor allem in frühen Stadien noch von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, teilweise finden sich auch Hämorrhagien und Nekrosen. Der Tumordurchmesser liegt in der Regel zwischen 2,5 und 22 cm [55]. Es werden zwei Tumorvarianten unterschieden: einerseits die klassische hellzellige, chromophobe Form und andererseits die eosinophile Form, wobei beide Subtypen innerhalb desselben Tumors auftreten können. Histologisch zeigen sich pflanzenzellartige Zellgrenzen sowie irreguläre Kernmembranen mit faltigem Aspekt [56,57]. Insbesondere die differentialdiagnostische Abgrenzung von chromophoben NZK gegenüber Onkozytomen und klarzelligem NZK ist schwierig. Hilfreich ist der Marker Zytokeratin 7 (CK7), für den chromophobe NZK eine diffuse Positivität aufweisen, wohingegen Onkozytome und klarzellige NZK keine oder nur selten eine zellweise bzw. clusterartige CK7-Expression zeigen [51,58]. Darüber hinaus zeigen chromophobe NZK häufiger Chromosomenverluste und seltener somatische Mutationen. Das am häufigsten (32%) mutierte Gen ist dabei das Tumorsuppressorgen 53 (TP53), der häufigste (23 %) onkogene Signalweg der mammalian target of rapamycin (mTOR)-Signalweg mit Veränderungen des Phosphatase and Tensin homolog (PTEN)-Gens [6,59]. Hereditär können chromophobe NZK im Rahmen des autosomal-dominanten Birt-Hogg-Dubé (BHD)-Syndrom auftreten, welches durch Keimbahnmutationen im Folliculin (FLCN)-Gen verursacht wird und sich klinisch zusätzlich mit Lungenzysten und Hautadnextumoren zeigt [3,50]. Generell ist die Prognose bei chromophobem NZK mit einem 5-Jahres-Überleben zwischen 78-100% gut, nur selten (6-7%) treten Fernmetastasen auf, in der Regel pulmonal und hepatisch [55].

d) Ductus-Bellini-Karzinom (Sammelrohrkarzinom)

Ductus-Bellini-Karzinome sind selten und machen lediglich 1-2 % der Nierentumore aus. Männer sind etwa zweimal so oft betroffen wie Frauen, das mittlere Patientenalter liegt bei 55 Jahren [60]. Dieser Tumortyp geht von den Sammelrohren im Nierenmark aus und zeigt sich hier als unscharfe zystisch weiß-graue Raumforderung [50]. Histologisch findet man prominente tubulopapilläre Strukturen, Nester aus klaren Zellen sowie infiltrierende Tubuli in einem dichten desmoplastischen Stroma [61]. Morphologisch ist die Abgrenzung zu glandulär wachsenden Urothelkarzinomen schwierig, eine Differenzierung kann mittels immunhistochemischer Marker (unter anderem E-Cadherin, c-KIT sowie hoch- und niedermolekulare Zytokeratine)

vorgenommen werden [60]. Ductus-Bellini-Karzinome sind klassischerweise hochaggressiv mit ausgeprägter Metastasierungstendenz (Lunge, Leber, Knochen, Nebennieren) und werden häufig erst in späten Tumorstadien diagnostiziert. Molekularbiologisch liegen der Pathogenese Verluste verschiedener Chromosomenregionen zugrunde (unter anderem 1p, 8p, 9p), wobei Zielsuppressorgene noch nicht zweifelsfrei identifiziert werden konnte [6,50,52].

e) Medulläre Nierenzellkarzinome

Die Entität der medullären NZK wurde 1995 erstmals beschrieben [62] und betrifft hauptsächlich Patienten afroamerikanischer Herkunft und hierbei nahezu ausschließlich solche mit Sichelzellanämie. Das mittlere Patientenalter liegt bei 19 Jahren mit Prädominanz des männlichen Geschlechts im Verhältnis 2:1, bei jüngeren Patienten unter 10 Jahren bis zu 5:1 [63]. Medulläre NZK betreffen überwiegend die rechte Niere (>75%) und stellen sich hier makroskopisch als solitäre, schlecht umschriebene hellbraun bis grau-weiße Masse dar mit Nekrosen und Blutungen. Mikroskopisch zeigt sich ein infiltratives, schlecht differenziertes Karzinom aus soliden Platten und Strängen, gelegentlich mit vakuolierten Nestern, Mikrozysten und Tubuli mit immunhistochemischer Expression unter anderem von Zytokeratin AE1/AE3, Vimentin, HIF und VEGF [64]. Diagnostisch hilfreich ist zudem der immunhistochemische Expressionsverlust von SMARCB1 (INI-1) aufgrund eines genetisch bedingten SMARCB1-Verlusts [65]. Die Prognose ist grundsätzlich schlecht, da zum Diagnosezeitpunkt bereits 95% der Patienten Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen aufweisen [62–64,66].

f) Translokationskarzinome der MiT-Familie

Während Translokationskarzinome der Mikrophthalmietranskriptionsfaktor-Familie nur 2-4% der NZK bei Erwachsenen ausmachen, sind es bei Kindern bis zu 40% [51]. Das Durchschnittsalter liegt bei 24,7 Jahren, Frauen sind etwa 2,5-mal so häufig betroffen wie Männer [67]. Diese Tumore können ein breites morphologisches Spektrum aufweisen mit klar- oder epitheloidzelliger, teils eosinphiler Morphologie und voluminösem Zytoplasma, möglich sind zudem Papillen und psammomatöse Verkalkungen [68,69]. Auf molekularer Ebene konnten bisher zwei Gene identifiziert werden, die für die Tumorgenese verantwortlich sind - das TFE3- sowie das TFEB-Gen. In der Regel finden sich TFE3- Translokationen (Xp11), seltener TFEB-

Translokationen (t6;11) oder -Amplifikationen [70]. Eine Unterscheidung ist notwendig, da das biologische Verhalten der Tumor hiervon erheblich beeinflusst wird. So konnte gezeigt werden, dass sich TFE3-Translokations- und TFEB-Amplifikationskarzinome insbesondere bei älteren Patienten aggressiv verhalten mit hoher Metastasierungstendenz und entsprechend schlechtem Outcome [69,71]. Die Differenzierung erfolgt dabei mittels Immunhistochemie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bzw. RNA-Sequenzierung [72]. Ergänzend zeigen TFEB-assoziierte Karzinome regelhaft eine Expression melanozytärer Marker wie Melan A, welche als histopathologische Surrogat- bzw. Screeningmarker genutzt werden können [73].

g) Succinat-Dehydrogenase-defiziente Nierenzellkarzinome

Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene Tumorentität, von der es nur ca. 60 gut beschriebene Fälle in der Literatur gibt [74]. Man geht davon aus, dass sie ca. 0,1-0,2% aller epithelialen Nierentumore ausmacht. Das Durchschnittsalter beträgt 39 Jahre, in rund 25% der Fälle treten diese Tumore bilateral auf. Makroskopisch zeigen sich diese größtenteils solide, gelegentlich auch fokal-zystisch, mit braungelblicher bis rötlicher Schnittfläche [75–78]. Histologisch findet sich überwiegend eine stereotypische Morphologie, welche an Tubuli erinnert und üblicherweise zytoplasmatische Vakuolen aufweist [79]. In der immunhistochemischen Analyse kann der Verlust der Succinat-Dehydrogenase-Untereinheit B (SDHB) nachgewiesen werden. In der Regel ist die Prognose dieser niedriggradig malignen Tumore günstig, allerdings besteht die Möglichkeit einer high-grade-Transformation, die auch (nach langer Latenzzeit) zu einer Metastasierung führen kann [75,78]. Bedeutsam ist bei diesem Tumortyp die starke hereditäre Assoziation mit SDHB-Keimbahnmutationen mit Auftreten im Rahmen syndromaler Erkrankungen wie dem Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom [75,76,80].

h) Hereditäre-Leiomyomatose-und-Nierenzellkarzinom (HLRCC)-Syndrom-assoziierte Nierenzellkarzinome

Bei dem HLRCC-Syndrom handelt es sich um eine seltene autosomal-dominant vererbte hereditäre Tumorerkrankung, von der bisher etwa 180 Fälle beschrieben wurden [81]. Betroffene zeigen eine sehr hohe Penetranz für Leiomyome der Haut (nahezu 100%) und des Uterus (77 %), entwickeln in etwa 20% der Fälle aber auch

(üblicherweise solitäre und unilaterale) Nierenzellkarzinome. Das Durchschnittsalter für das Auftreten solcher NZK liegt bei 46 Jahren. Zugrunde liegen diesem Syndrom Keimbahnmutationen im Fumaratdehydrogenase (FH)-Gen, ein entsprechender Expressionsverlust der FH ist immunhistochemisch nachweisbar [82–84]. Mikroskopisch zeigt sich häufig eine überlappende Morphologie mit papillären Typ-2-Karzinomen mit papillärem Wachstumsmuster von sehr großen Tumorzellen, reichlich eosinophilem Zytoplasma, großen Zellkernen und sehr charakteristischen inklusionsartigen eosinophilen Nukleolen. Die Tumore verhalten sich biologisch sehr aggressiv und neigen zur frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung [51,83,85].

i) Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom

Obschon die Bezeichnung eine Verwandtschaft mit oben bereits beschriebenen Tumorentitäten suggeriert, so handelt es sich hierbei doch um eine eigenständige Entität, welche 2000 erstmals beschrieben wurde und einen Anteil von etwa 1-4% der Nierentumore ausmacht [51,86,87]. Diese Tumorvariante tritt in einem breiten Altersspektrum ohne Geschlechtsprädisposition auf [88], typischerweise bei Patienten mit Endstadiumnieren, allerdings konnte sie bereits auch bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung identifiziert werden [51,89–91]. Histologisch bestehen diese Tumore aus einer einzelnen Schicht quaderförmiger Zellen mit klarem Zytoplasma, welche in röhrenförmigen, zystischen und papillären Mustern angeordnet sind. Klassisch ist auch das Vorhandensein glatter Muskelbündel innerhalb der Tumorkapsel sowie verstreut über den gesamten Tumorkörper [92]. Im Gegensatz zu klarzelligem NZK zeigen diese Tumore eine CK7-Positivität und sind in Abgrenzung zu papillären NZK negativ für CD10 und Racemase [88]. Darüber hinaus finden sich hier keine Aberrationen von Chromosom 7 oder 17 bzw. Verluste des Y-Chromosoms wie beim papillären NZK bzw. Chromosom 3p-Verluste oder VHL-Genmutationen wie beim klarzelligem NZK. Stattdessen finden sich molekulardiagnostisch Veränderungen in der mitochondrialen DNA [92,93]. Radiologisch ist keine sichere Abgrenzung gegenüber anderen Nierenkarzinomvarianten möglich, obschon die molekulardiagnostische Charakterisierung zur weiteren Therapieevaluation entscheidend ist, da diese Tumorform als niedriggradig maligne gilt und nicht zur Metastasierung neigt, sodass eine aktive Überwachung in Abhängigkeit vorhandener Komorbiditäten eine suffiziente Therapieoption darstellen kann [51,92,94].

j) Muzinös tubulär und spindelzelliges Karzinom

Diese Tumorvariante wurde 2001 erstmals als eigene Entität beschrieben und macht weniger als 1% aller Nierentumore aus. Vornehmlich sind erwachsene Patienten weiblichen Geschlechts betroffen (Geschlechterverhältnis 3:1), das mittlere Erkrankungsalter beträgt 58 Jahre [51,95,96].

Berichtet wurden bisher Assoziationen mit Nierensteinen sowie chronischen Nierenerkrankungen im Endstadium mit einer Dialysepflichtigkeit für über 10 Jahre [97,98]. Ätiologisch konnten auf molekularer Ebene bisher multiple numerische chromosomale Aberrationen identifiziert werden [99,100]. In der Regel sind diese Tumoren in der Nierenrinde lokalisiert, nur sehr selten entstehen sie im Nierenmark [51]. Die namensgebende klassische Histomorphologie zeigt blasse Spindelzellen, Tubuli sowie myxoides oder muzinöses extrazelluläres Stroma [60,101]. Die Diagnosestellung ist aufgrund der typischen Histologie in der Regel simpel, einzig ungewöhnliche morphologische Abweichungen wie ein muzinarmes Stroma, zelluläre Pleomorphismen oder das Vorhandensein von Nekrosen können sich erschwerend auswirken [95]. Immunhistochemisch findet sich unter anderem eine Positivität für die Transkriptionsfaktoren (PAX) 2 und 8, niedermolekulare Zytokeratine (CK 8/18, 19, 7), Alpha-Methylacyl Coenzym A Racemase (AMACR) und E-Cadherin [102–104]. Aufgrund des prinzipiell niedrigen Malignitätsgrades haben diese Tumore nach vollständiger Exzision eine exzellente Prognose [51,105], nur selten finden sich im Verlauf lokoregionäre Lymphknoten- oder Organmetastasen [97,103,106].

k) Tubulozystisches Nierenzellkarzinom

Diese sehr seltene Tumorentität (seit Erstbeschreibung im Jahre 2004 wurden weniger als 100 Fälle publiziert) betrifft überwiegend männliche Patienten in der fünften und sechsten Lebensdekade (Geschlechterverhältnis 7:1) und zeigt ein vergleichsweise wenig aggressives Verhalten mit seltener Metastasierung (ca. 6% aller Fälle). Namensgebend findet sich üblicherweise eine tubulozystische Histomorphologie ohne solide, papilläre oder kribriiforme Architektur, jedoch höhergradig atypisch imponierenden Kernen. Da das Wachstumsmuster Ähnlichkeiten zu anderen, prognostisch deutlich schlechteren NZK-Entitäten zeigt (z. B. FH-defizienten NZK), ist eine sichere molekulargenetische sowie immunhistochemische Abgrenzung zu diesen erforderlichlich.

l) NZK assoziiert mit erworbener Zystenerkrankung

Die erworbene Zystenerkrankung ist eine häufige Folge von dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankungen im Endstadium, die ca. 35 % der Langzeitdialysepatienten betrifft. Etwa 6 % davon entwickeln im Laufe der Zeit ein Nierenzellkarzinom [107]. Am häufigsten dabei anzutreffen ist diese spezifische Entität mit einem Anteil von ca. 36% [51,108]. Sie zeigen eine hohe architektonische Variabilität mit variierenden Kombinationen aus tubulären, zystischen, soliden und/oder papillären Wachstumsmustern. Typischerweise, aber nicht obligat, finden sich intratumorale Calciumoxalatkristalle [109]. Ein multifokales Auftreten (ca. 50 %) ist häufig, teils finden sich auch bilateral Tumore (25 %). Eine Überprüfung des spezifischen immunhistochemischen Profils ist für die Diagnose nicht zwingend notwendig, typischerweise findet sich eine Positivität für CD10, AE1/AE3 und AMACR und Negativität für EMA und CK7 [51,108,110].

m) Multilokulär zystische Nierenneoplasie mit niedrigem Malignitätspotential

Hierbei handelt es sich um eine seltene Tumorentität (1 %), die morphologische Überlappungen mit dem klarzelligen Nierenzellkarzinom zeigt, aufgrund ihres niedrigen Malignitätspotentials sowie der exzellenten Prognose jedoch unbedingt hiervon abgegrenzt werden sollte [111,112]. Makroskopisch finden sich Zysten variabler Größe gefüllt mit klarer, seröser oder gelatinöser Flüssigkeit (und nicht wie bei klarzelligen Karzinomen typisch Hämorrhagien, Nekrosen oder Hämosiderindepots) und separiert durch fibröse Septen mit kleinen Zellgruppen mit klarem Zytoplasma und niedrigem Kerngrad (ISUP Grad 1 oder 2). Es zeigen sich weder expansive Tumorknoten noch Nekrosen, vaskuläre Invasion oder sarkomatoide Differenzierung [51,113,114].

n) Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom

Diese Entität umfasst eine heterogene Gruppe von üblicherweise lokal fortgeschrittenen high-grade-Tumoren, die sich aufgrund ihres variablen Erscheinungsbildes mit pur sarkomatoider bzw. rhabdoider Histologie oder morphologischen Überlappungen keinem der sonstigen definierten Subtypen zuordnen lassen [115,116]. Sie zeigen im Vergleich zu klarzelligen Nierenzellkarzinomen eine deutlich schlechtere Prognose bei höherer Inzidenz von

Nachbarorganinfiltration sowie Lymphknoten- und Fernmetastasen [117–120]. Da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt, sind spezifische molekulargenetische und immunhistochemische Untersuchungen notwendig, um eine individuelle Therapie entsprechend des vorliegenden Musters auszuwählen [115].

o) Papilläres Adenom

Papilläre Adenome gehören zu den benignen Nierenläsionen. Hierbei handelt es sich um kleine (< 15 mm), nicht bekapselte Tumore mit papillärer oder tubulärer Architektur und niedrigem ISUP-Grad [51]. Sie stellen fraglich Entwicklungsvorstufen der morphologisch ähnlichen papillären Nierenzellkarzinome Typ 1 dar, welche jedoch eine Pseudokapsel besitzen und größer als 15 mm werden können [121,122]. Papilläre Adenome sind regelmäßige Zufallsbefunde bei Autopsien (7-40%) oder Nephrektomiepräparaten, häufig vergesellschaftet mit chronischen Nierenerkrankungen oder vorhandenen Nierenzellkarzinomen vom papillären Typ [123–125]. Sie gehen vermutlich aus der Proliferation von tubulären Progenitorzellen im Rahmen von Traumata oder Entzündungen bzw. chronischer Niereninsuffizienz hervor [125,126]. Da die Tumore keine Möglichkeit zur Metastasierung haben ist eine Resektion nur in Einzelfällen angezeigt, insbesondere wenn die Läsion ein Wachstum über 15 mm aufzeigt und somit die Entwicklungsmöglichkeit eines papillären NZK besteht [51,121,122].

p) Onkozytom

Bei Onkozytomen handelt es sich um benigne renale Neoplasien, die etwa 3-7% aller primären Nierenraumforderungen ausmachen. Sie können praktisch in jeder Lebensdekade ab dem 20. Lebensjahr auftreten mit Häufung im 7. Lebensjahrzehnt. Männer sind zweimal so häufig betroffen wie Frauen [3,127]. Als Ursache werden pathogene mitochondriale Mutationen angenommen, welche zu einer Checkpointaktivierung führen und wiederum eine Beeinträchtigung der Autophagie und das Akkumulieren von Mitochondrien bewirken. Letzteres sorgt im Sinne einer Tumorsuppression jedoch für eine Begrenzung des Tumorwachstums. Auf molekularer Ebene sind zum einen Rearrangements von CCDN1 (11q13-Mutation) und zum anderen Aneuploidien mit Verlust des Chromosoms 1 oder Y mit der Entstehung von Onkozytomen assoziiert. Bei letzteren wird zudem diskutiert, ob zusätzliche p53-Mutationen eine Entwicklung zum eosinophilen chromophoben NZK

ermöglichen könnten [128]. Onkozytome sind bildmorphologisch kaum von anderen renalen Tumorentitäten unterscheidbar. Zwar weisen Onkozytome in der Schnittbildgebung häufig eine zentrale sternenförmige Narbe auf, allerdings ist dieser Befund nicht spezifisch und ermöglicht letztlich keine sichere artdiagnostische Zuordnung. Häufig kann erst eine Resektion mit histologischer Aufarbeitung die Diagnose bestätigen. Doch auch hier ergeben sich Schwierigkeiten in der Differenzierung z. B. zu klarzelligen NZK. Eine dedizierte immunhistochemische Aufarbeitung (insbesondere Cyclin D1, CK 7, CD117 und Vimentin) ist daher notwendig [3].

1.4 Klinik

Aufgrund der in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich angestiegenen Zahl an Schnittbilduntersuchungen handelt es sich in der heutigen Zeit bei Nierenzellkarzinomen in mehr als der Hälfte der Fälle um zum Diagnosezeitpunkt asymptomatische Zufallsbefunde, welche im Rahmen einer anderweitig indizierten abdominalen Bildgebung (Sonographie, CT oder MRT) detektiert werden. Deutlich seltener werden sie erst im Rahmen einer dedizierten Bildgebung aufgrund der primär karzinombedingten symptomatischen Trias aus Mikro- oder Makrohämaturie, Flankenschmerzen und palpabler abdominaler Raumforderung entdeckt, denn insbesondere bedingt durch die Lage der Nieren im Retroperitoneum können entsprechende Karzinome sehr groß werden und ein hohes Tumorstadium erreichen ohne zwingend symptomatisch zu werden. Selten wird die Diagnose auch erst sekundär im Rahmen einer Tumorsuche gestellt, z. B. bei metastasenbedingter zerebraler, pulmonaler oder ossärer Symptomatik. Daneben können Nierenzellkarzinome auch in Form von paraneoplastischen Syndromen klinisch in Erscheinung treten. Dies ist bei bis zu 20% der Patienten der Fall und umfasst neben Hypercalcämie (bedingt durch von Tumorgewebe freigesetztes Parathyroid-Hormon-related-peptid (PTHrP), Interleukin IL-6 und IL-1 sowie TNFalpha) die ektope ACTH- und HCG-Produktion, Polycythämie (durch ektope Erythropoietin-Produktion), hepatische Dysfunktion (Stauffer-Syndrom), Amyloidose, Fieber und Gewichtsverlust sowie seltener Leichtketten-Nephropathie, Vaskulitis, Koagulopathien oder Neuromyopathien [3,6,129,130].

1.5 Diagnostik

1.5.1 Bildgebung

Sofern entweder klinisch oder auf Basis einer vorherigen Bildgebung (z. B. Routine-Sonographie) der Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom gestellt wurde, muss dieser mittels weiterer bildgebender Verfahren verifiziert werden. Standardmäßig erfolgt dies mittels CT-Untersuchung, da diese auch die Beurteilbarkeit (aufgrund der ansteigenden inzidentellen Entdeckung zunehmend) kleinerer Tumore erlaubt [6,131]. Die aktuelle deutsche Leitlinie (aktualisiert im November 2021) empfiehlt hierfür ein mehrphasiges Untersuchungsprotokoll, welches nach einer Nativphase (von Leberkuppe bis Beckenkamm) zwei kontrastmittelverstärkte Serien anschließt. Hierbei soll die erste früharterielle Phase den Oberbauch bis Beckenkamm und die zweite venöse Phase das gesamte Abdomen und Becken abbilden. Empfehlungen zu genauen Untersuchungszeiten werden nicht vorgegeben, da diese je nach Gerät und appliziertem Kontrastmittel differieren können. Kontrastmittel ist essentiell in der Bildgebung, da Nierenzellkarzinome und insbesondere die am häufigsten auftretende klarzellige Form einschließlich ihrer Metastasen durch Hypervaskularisation und entsprechend kräftiges KM-Enhancement gekennzeichnet sind. Bei Vorliegen einer absoluten Kontraindikation gegen CT-Kontrastmittel (z. B. bekannte schwere KM-Allergie mit allergischem Schock) und bei Verdacht auf Veneninfiltration und/oder Cavabeteiligung sollte stattdessen bzw. ergänzend ein MRT durchgeführt werden [49]. In Bezug auf die Cavainfiltration hat sich das MRT gegenüber dem CT überlegen in der Abgrenzung des kranialen Tumorthrombusrands gezeigt und kann diesen prinzipiell auch ohne intravenöse KM-Gabe darstellen [132–134]. Neben nativen axialen T1- und T2-Sequenzen des Oberbauchs sollten zwingend auch native und kontrastmittelgestützte koronare Angiosequenzen gemessen werden, da diese die lokale Ausdehnung und Cavainfiltration gut darstellen und sich insbesondere in früharteriellen KM-Phasen die typischerweise hypervaskularisierten Metastasen gut abgrenzen lassen [49]. Ergänzend sollten Diffusions- und ggf. auch Perfusionsuntersuchungen mindestens über dem karzinomsuspekten Areal durchgeführt werden, da diese hilfreiche Informationen für das Grading sowie die weiterführende Differenzierung liefern können [135]. Früher regelhaft angewandte abdominale Untersuchungsverfahren wie die Sonographie, Ausscheidungsurographie

oder Angiographie erlauben kein sicheres lokales Tumorstaging und sollten nicht primär angewandt werden [136,137].

Zur routinemäßigen Ausbreitungsdiagnostik gehört zusätzlich ein Thorax-CT zum Ausschluss pulmonaler Metastasen, eine KM-Gabe ist hierzu nicht zwingend erforderlich. Dies wird insbesondere ab einer renale Primärtumorgöße von über 3 cm empfohlen, da hier die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung signifikant ansteigt. Zusätzlich kann bei klinischem Verdacht auf eine zerebrale Metastasierung eine Bildgebung des Kopfes, vorzugsweise mittels kontrastmittelgestützter MRT, erfolgen. Bei klinisch oder im Rahmen des CTs suspezierter ossärer Metastasierung kann eine ergänzende MRT erfolgen und sollte der Skelettszintigraphie vorgezogen werden. Eine Positronen-Emissionstomographie mit Fluordesoxyglukose-Tracer (FDG-PET) gehört derzeit nicht zum Stagingalgorithmus und sollte daher nicht routinemäßig angewandt werden [6,49,131,138–140].

1.5.2 Labor

Routinemäßig sollten neben einem kleinen Blutbild (Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) auch Laborbestimmungen des Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnisses, Serumkreatinins, C-reaktiven Proteins (CRP), Serum-korrigierten Calciums und der Laktatdehydrogenase (LDH) erfolgen, da manche dieser Werte in verschiedene prognostische Scoringsysteme einfließen und für das therapeutische Risikoassessment entscheidend sein können [6,49].

1.5.3 Tumorstaging

Das am weitesten verbreitete System zum Staging von Nierenzellkarzinomen ist die TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC), welches zuletzt 2017 in 8. Auflage erschienen ist [1,6,49,141]. T verschlüsselt dabei das lokale Tumorausmaß bezüglich Tumorgöße und -invasion, N den Metastasenstatus in den lokoregionären Lymphknoten und M das Vorhandensein von Fernmetastasen. Daneben gibt es weitere Stagingkategorien, etwa zur Lymphgefäß- (L) und Veneninvasion (V) [141]. Eine detaillierte Aufschlüsselung der TNM-Stagingstufen findet sich in Tabelle 1.

Tab. 1. TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms 2017, 8. Auflage (aus [141]).

TNM		Ausdehnung	
T	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
	T1	a	Tumor ≤ 4 cm, auf die Niere begrenzt
		b	Tumor 4 bis ≤ 7 cm, auf die Niere begrenzt
	T2	a	Tumor 7 bis ≤ 10 cm, auf die Niere begrenzt
		b	Tumor > 10 cm, auf die Niere begrenzt
	T3	a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste oder Tumor infiltriert das Nierenbeckenkelchsystem oder Tumor infiltriert die perirenal und peripelvinen Fettgewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
		b	Tumor mit Ausbreitung in die Vene cava unterhalb des Zwerchfells
		c	Tumor mit Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der V. cava
	T4	Ausbreitung über die Gerota-Faszie hinaus (einschließlich ipsilateraler Nebenniere)	
N	Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar	
	N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen	
	N1	regionäre Lymphknotenmetastase(n)	
M	Mx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar	
	M0	Keine Fernmetastasen	
	M1	Fernmetastasen vorhanden	

Auf Basis des TNM-Staging kann zur prognostischen Einschätzung eine weiterführende Stadieneinteilung nach UICC vorgenommen werden [141], diese findet sich in Tabelle 2.

Tab. 2. UICC-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (aus [141]).

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IV	T4	jedes N	M0
	jedes T	jedes N	M1

1.5.4 Tumorgrading

Neben der Bestimmung des allgemeinen Tumorsubtyps auf Basis histopathologischer und molekulargenetischer Analysen sollte im Falle der am häufigsten vorkommenden klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinome ein spezifisches Tumorgrading erfolgen, da der Differenzierungsgrad eindeutig mit der Krankheitsprognose korreliert [49]. Trotz der Vielzahl entwickelter Graduierungssysteme hatte sich überwiegend das 1982 publizierte vierstufige Fuhrman-System durchgesetzt. Dieses basiert im Wesentlichen auf den drei Parametern Kerngröße, Kernpolymorphie und Nukleolusgröße [142,143]. Eine detaillierte Auflistung der entsprechenden Graduierungen findet sich in Tabelle 3.

Tab. 3. Graduierungssystem nach Fuhrman (aus [143]).

Grad	Kerndurchmesser	Kernform	Nukleolus
1	Klein (etwa 10 µm)	Rund, uniform	Fehlt, unauffällig
2	Größer (etwa 15 µm)	Erkennbar irregulär	Erkennbar bei x400
3	Noch größer (etwa 20 µm)	Deutlich irregulär	Prominent bei x400
4	Wie Grad 3 plus bizarre multilobulierte Kerne oder Spindelzellen		

Obschon die prognostische Relevanz des Fuhrman-Gradings in weiteren Untersuchungen validiert werden konnte, weist dieses etliche Schwächen auf, etwa in Bezug auf Interobserver-Reproduzierbarkeit oder unklare Vorgaben bezüglich zu graduierenden Tumorareals. Zudem wurde in der pathologischen Praxis überwiegend die Größe der Nukleolen zum Grading herangezogen und die anderen beiden Parameter ignoriert, da einzelne Studien zeigen konnten, dass bei klarzelligen NZK die Kernform und bei papillären NZK sowohl Kernform als auch -größe nicht mit der Prognose korrelieren [143–145].

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde 2015 das WHO-ISUP-Graduierungssysteme der Nierenzellkarzinome eingeführt, welches sich allein auf die Beurteilung des Nukleolus stützt (Grad 1-3). Rhabdoide und/oder sarkomatoide Differenzierungen werden als Grad 4 eingestuft, was mit dem Grad 4 der alten Fuhrman-Klassifikation vergleichbar ist [51,143]. Eine detaillierte Auflistung des ISUP-Gradierungssystems findet sich in Tabelle 4.

Tab. 4. WHO-ISUP-Graduierungssystem für klarzellige und papilläre NZK (aus [143]).

Grad	Beschreibung
1	Fehlende oder unauffällige basophile Nukleolen bei 400x-Vergrößerung
2	Erkennbare und eosinophile Nukleolen bei 400x-Vergrößerung; sichtbar, aber nicht prominent bei 100x-Vergrößerung
3	Erkennbare und eosinophile Nukleolen bei 100x-Vergrößerung
4	Extreme nukleäre Pleomorphie und/oder mehrkernige Riesenzellen und/oder rhabdoide und/oder sarkomatoide Differenzierung

Das ISUP-Grading zeigt eine hohe Inter- und Intraobserverübereinstimmung und wurde für klarzellige und papilläre NZK validiert. Chromophobe Nierenzellkarzinome können mangels Validierung noch nicht nach dem ISUP-System graduiert werden. Allerdings kann dieses zumindest auch zur morphologischen Beschreibung anderer histologischer Subtypen des NZK genutzt werden [143]. Dies bezieht sich insbesondere auf eine sarkomatoide und/oder rhabdoide Differenzierung, da diese für sehr aggressive high-grade Tumore spricht, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind [1].

1.5.5 Risikoassessment

Die Prognoseabschätzung bei Nierenzellkarzinomen ist im Vergleich zu anderen Tumorentitäten verhältnismäßig schwierig. Ein alleiniges Risikoassessment auf Basis der TNM-Klassifikationen und des Tumorgradings bietet nicht ausreichend Sicherheit in der Bestimmung der Krankheitsprognose. Aus diesem Grund wurden für verschiedene Settings (z. B. prä- oder postoperativ, lokalisierte oder extensive Erkrankung, vor Initiierung einer Systemtherapie) multiple Risikomodelle entwickelt und validiert, die neben pathologischen Parametern auch klinische und paraklinische Größen zur Risikostratifizierung heranziehen und damit die Prognoseabschätzung präzisieren sollen [6,49,51].

Aufgrund der in der letzten Dekade rapiden Entwicklung neuartiger Therapieansätze und der damit verbundenen signifikanten Verlängerung der krankheitsspezifischen Überlebensdauer mussten die überwiegend zur Zeit der Interferon-Therapie entwickelten Prognosemodelle mehrfach überarbeitet werden und wurden bisher nur teilweise an die aktuellen Gegebenheiten angepasst und revalidiert [49].

Die im lokalisierten Krankheitsstadium am häufigsten verwendeten Prognosemodelle sind der **Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) Score** [146] und das **University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS)** [147]. Neben dem Einbezug des T-Status und des Kerngrads in beiden Modellen berücksichtigt der SSIGN Score zusätzlich N-Status und den histologischen Nachweis von Tumornekrosen, während das UISS den ECOG-Status miteinbezieht. Der Konkordanzindex (C-Index, als Maß für die Vorhersagegenauigkeit) für die bisherigen Prognosescores in diesem Krankheitsstadium hat mit akzeptablen 0,68-0,89 für das krankheitsspezifische Überleben und 0,74-0,82 für das rezidivfreie Überleben momentan ein Plateau hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft erreicht [6,148].

Für das fortgeschrittene Erkrankungsstadium haben sich andere Risikomodelle etabliert. Das älteste (1999 publizierte) und am weitesten verbreitete Prognosemodell ist das **Memorian Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) System** [9], welches in der 2004 gekürzten Form auf drei Parametern (erniedrigter Hb-Wert, erhöhtes Serumkalzium und Karnofsky-Index < 80%) basiert [149]. Als erster speziell für Target-Therapien entwickelter Score erweitert der **International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) Score** die drei im MSKCC-System genutzten Werte um drei weitere Parameter (Zeitspanne von Diagnose zum Beginn einer Systemtherapie von unter einem Jahr, Thrombozytose und Neutrophilie) [150]. Obschon alle bisherigen Prognosemodelle lediglich geringe bis akzeptable Konkordanzniveaus erreichen, sollten sie dennoch zur Prognoseabschätzung genutzt werden, da Ihre Aussagekraft durch den multifaktoriellen Ansatz präziser ist als die alleinige Berücksichtigung einzelner Tumorcharakteristika [49].

In den letzten Jahren zunehmend in den Fokus gerückt sind Prognosen auf Basis molekulargenetischer Parameter und Biomarker, die trotz der Verbesserung ihrer Prognosebewertung gegenüber den klassischen Scoringsystemen [148,151–153] mangels unabhängiger bzw. prospektiver Validierungsstudien noch keine Verwendung im klinischen Alltag gefunden haben [49]. Hierzu gehören unter anderem Genpanelanalysen, welche klarzellige Nierenzellkarzinome im Hinblick auf das rezidivfreie und krankheitsspezifische Überleben in zwei prognostisch unterschiedliche Subtypen klassifiziert [154]. Besondere Aufmerksamkeit erlangte auch die immunhistochemische Expression von PD-L1 im metastasierten Krankheitsstadium, obschon die Ergebnisse kontrovers sind durch eine starke intraindividuelle Variabilität der PD-L1-Expression in Primärtumor und Metastasen [6,155]. Zirkulierende DNA,

microRNA und der DNA-Methylierungsstatus scheinen ebenfalls prognostische Relevanz zu besitzen und müssen weitergehend untersucht werden. Die Erweiterung und Validierung solcher molekularer Analysen kann zukünftig zur Präzisierung des individuellen Risikoassessments beitragen [6,49].

1.6 Therapie

Das therapeutische Vorgehen beim Nierenzellkarzinom ist komplex und von multiplen Faktoren abhängig. Zudem gibt es eine Vielzahl neuer therapeutischer Ansätze, die in momentan laufenden Studien untersucht werden. Die folgende Übersicht kann daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, sondern soll einen Überblick über das grundsätzliche therapeutische Vorgehen in verschiedenen Tumorstadien geben.

1.6.1 Therapeutisches Vorgehen bei lokal begrenztem NZK

Auf Basis multipler retro- wie prospektiver Studien wird bei kleinen, lokal beschränkten Tumoren (T1, < 7cm) eine organerhaltende Tumoresektion in Form einer partiellen Nephrektomie (PN) präferiert. Diese kann offen oder laparoskopisch (ggf. roboter-assistiert) erfolgen. Sofern eine PN technisch nicht machbar erscheint, sollte stattdessen eine laparoskopische radikale Nephrektomie (RN) erfolgen. Unabhängig von der Tumorgöße wird eine PN für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Einzelniere oder bilateralen Tumoren empfohlen [6,49,156,157]. Als Behandlungsalternative kann bei kleinen kortikalen Tumoren ≤ 3 cm und Patienten mit hohem OP-Risiko oder hereditärer Erkrankung mit multiplen Tumoren eine interventionelle Therapie mittels Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA) und Kryoablation (KA) erwogen werden, sofern zuvor eine bioptische Sicherung des Tumors erfolgt ist. Systematische Reviews zeigen keine Unterschiede im krankheitsspezifischen Langzeitüberleben zwischen RFA und PN mit gleich niedrigerer Metastasierungsrate, allerdings scheint das lokale Rezidivrisiko bei RFA im Vergleich zu PN und KA leicht erhöht zu sein [6,156,158,159]. Bei sehr alten, komorbiden Patienten mit begrenzter Lebenserwartung und soliden Tumoren <4 cm kann aufgrund des langsamen Wachstums der meisten renalen Raumforderungen auch eine aktive Überwachung diskutiert werden [6,160,161].

Sofern ein T2-Tumor mit einer Größe >7 cm vorliegt ist die laparoskopische RN Therapie der Wahl. Lokal fortgeschrittene T3/T4-Tumore bedürfen in der Regel einer offenen RN, obschon auch ein laparoskopisches Vorgehen in Erwägung gezogen

werden kann [6]. Bei unauffälliger präoperativer Bildgebung sowie intraoperativem Befund wird keine routinemäßige Adrenalektomie oder extensive Lymphknotendisektion empfohlen [162,163]. Lediglich bei Patienten mit bildmorphologisch vergrößerten Lymphknoten kann zum lokalen Staging eine Lymphadenektomie erfolgen [49]. Das operative Management venöser Tumorthromben lässt sich auf Basis vorliegender Studien nicht zweifelsfrei festlegen; die Resektion solcher Thromben ist jedoch chirurgisch herausfordernd und mit einem hohen Komplikationsrisiko verbunden [6].

Eine adjuvante Therapie ist in Europa aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht zugelassen. Lediglich zugelassen in den USA ist Sunitinib als adjuvante Therapie aufgrund der Ergebnisse der S-TRAC-Studie, die eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei gleichbleibendem Gesamtüberleben gezeigt hat [164]. Neoadjuvante Therapien befinden sich derzeit noch im Experimentalstadium, insbesondere kann keine Empfehlung zur neoadjuvanten Systemtherapie mit dem Ziel der Tumorthrombusreduktion ausgesprochen werden [6].

1.6.2 Therapeutisches Vorgehen bei metastasiertem NZK

Anders als in der Ära der Zytokintherapie [165] wird heutzutage bei nachgewiesener Metastasierung eine zytoreduktive Nephrektomie nicht routinemäßig empfohlen. Allerdings kann diese als Option bei Patienten mit lokaler tumorbedingter Symptomatik und nahezu vollständiger Remission nach Systemtherapie weiter in Betracht gezogen werden. Des Weiteren kann die lokale Behandlung von Metastasen (z. B. mittels Metastasektomie, Radiotherapie oder stereotaktischer Radiochirurgie) nach strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Gesamtsituation (allgemeiner Patientenstatus, Metastasenanzahl, bisheriger Krankheitsverlauf) durchgeführt werden, wobei hier keine allgemeingültigen Empfehlungen vorliegen [6].

Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist allgemein die mit Abstand häufigste Entität aller NZK und macht bei metastasierter Erkrankung einen noch größeren Anteil aus [166]. Daraus begründet sich die Studienlage in Bezug auf Systemtherapien bei metastasiertem NZK, die nahezu ausschließlich klarzellige NZK eingeschlossen haben. Nur wenige Studien haben sich mit den seltener metastasierten papillären und chromophoben sowie allenfalls vereinzelt den übrigen, teils 2016 neu durch die WHO definierten Entitäten gewidmet [6,49], obschon aktuelle Untersuchungen darauf

hinweisen, dass entgegengesetzt zum lokalisierten Stadium bei metastasierter Erkrankung das klarzellige gegenüber anderen NZK-Subtypen mit einem besseren Überleben assoziiert ist [167–170].

Die anfangs versuchsweise durchgeführte klassische Chemotherapie (z. B. mittels 5-Fluoruracil oder Vinblastin) ist in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms heutzutage obsolet, da insbesondere die klarzelligen Varianten durch ihre hohe P-Glykoprotein-Expression nahezu komplett chemoresistent sind [171,172]. Während der in den 1980er Jahren begonnenen Zytokinära erreichte man durch die kombinierte Gabe unspezifischer Immuntherapeutika (Interferon-alpha und Interleukin-2) nur Remissionsraten von bis zu 20% [49]. Ein Durchbruch gelang erst mit der Einführung zielgerichteter molekularer Therapeutika ab dem Jahr 2006, wodurch eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden konnte. Dies umfasst Checkpoint-, Tyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren sowie VEGF-Antikörpertherapien. Dabei muss bei der Auswahl des entsprechenden Therapeutikums das krankheitsspezifische Risiko nach IMDC (günstig, intermediär oder schlecht) sowie weitere patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden [6,49]. Eine der aktuellen deutschen Leitlinie Nierenzellkarzinom entnommene Übersicht über mögliche Therapiekombinationen in der Erst- und Zweitlinientherapie zeigt Abbildung 1.

Das mediane Gesamtüberleben bei gutem Risikoprofil nach IMDC (0 Risikofaktoren) beträgt 43,2 Monate, bei intermediärem Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren) 22,5 Monate sowie bei ungünstigem Risikoprofil mit ≥ 3 Risikofaktoren lediglich 7,8 Monate [173].

Bezüglich der Therapie anderer NZK-Entitäten ist die bisherige Studienlage lückenhaft. Lediglich für papilläre Nierenzellkarzinome scheint das klassische Behandlungsschema (siehe Abbildung 1) ebenfalls angewandt werden zu können [6]. Darüber hinaus gibt es einzelne spezifische Beobachtungen für seltenere Subtypen. So könnten Patienten mit chromophobem NZK von einer Therapie mit mTOR-Inhibitoren profitieren, da eine krankheitsassoziierte Mutation auf Chromosom 7 mit dem Verlust des Folliculin-Gens verbunden ist und zu einer Hochregulierung von mTOR führt [6,58]. Letztlich ist die Datenlage abseits klarzelliger NZK jedoch begrenzt und es können keine eindeutigen entitätsspezifischen Behandlungsempfehlungen gegeben werden.

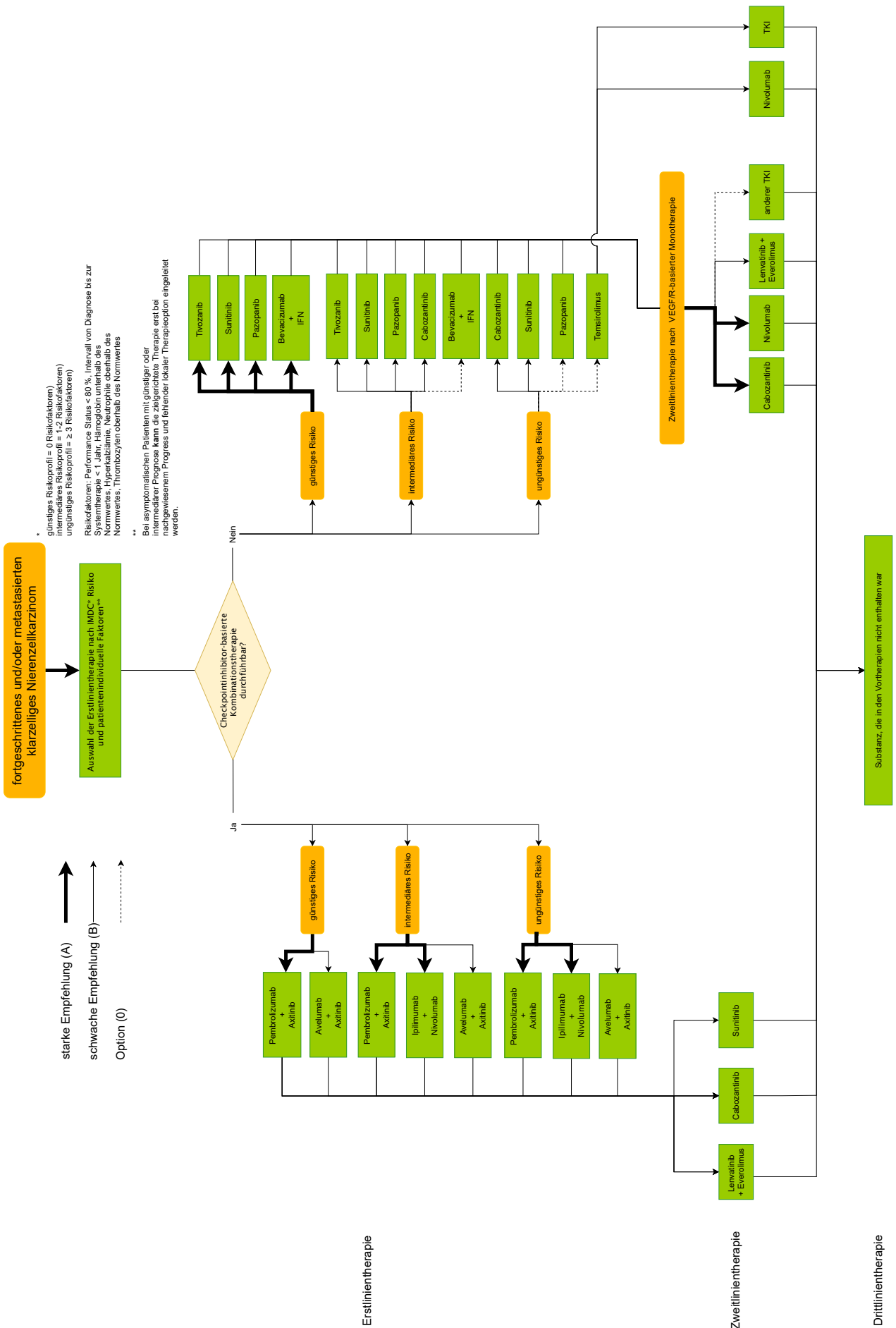


Abb. 1: Aktuelle Handlungsempfehlung der deutschen Leitlinie zur Therapie bei NZK (aus [49])

1.7 Bedeutung der geschlechts- und gendersensiblen Forschung in der evidenzbasierten Medizin in Bezug auf das Nierenzellkarzinom

Die medizinische Wissenschaft ist einem ständigen Wandel unterworfen. Während bis vor einigen Jahrzehnten selten geschlechtsspezifische Auswertungen vorgenommen wurden, geriet die geschlechts- bzw. genderspezifische medizinische Forschung in den letzten 20 bis 30 Jahren zunehmend in den Fokus. Dabei wird unterschieden zwischen dem Einfluss biologischer Faktoren (Geschlecht) und soziokultureller Faktoren (Gender) hinsichtlich Gesundheitsverhalten, Krankheitsentstehung, Diagnostik, Behandlung und Langzeitfolgen [174]. In Bezug auf das Nierenzellkarzinom gab es zahlreiche Studien, die sich mit den geschlechts- und genderbezogenen Unterschieden beschäftigt haben.

a) Einfluss auf Inzidenz und Ausprägung von Risikofaktoren

Die allgemeine Erkrankungshäufigkeit für NZK ist bei Männern signifikant höher als bei Frauen. *Gelfond* gab in einer bevölkerungsbasierten Studie das Verhältnis mit 1,85:1 an [175]. *Hew* zeigte, dass Männer im Alter zwischen 40 und 60 Jahren etwa zweimal so häufig wie Frauen erkranken, sich dieser Unterschied jedoch ab dem 70. Lebensjahr nivelliert [176]. Sowohl bei Männern als auch Frauen kam es zwischen 1990 und 2013 zu einem signifikanten Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz, der bei Männern sowohl in Industrie- als auch Entwicklungsländern stärker ausgeprägt war als bei Frauen [177]. Dies ist neben der zunehmenden Alterung der Gesellschaft auch auf die steigende Prävalenz von westlichen Lifestylefaktoren zurückzuführen. Rauchen ist ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von NZK, wobei das Erkrankungsrisiko von Rauchern und Ex-Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern bei Männern um 54% und bei Frauen nur um 22% erhöht ist [13]. Chronischer Bluthochdruck erhöht bei Männern das NZK-Risiko auf das Doppelte bei diastolischen Werten über 90 mmHg (vs. < 70 mmHg) bzw. um 60% bei systolischen Werten über 150 mmHg (vs. < 120 mmHg) [30]. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Risikoerhöhung zwischen Männern und Frauen konnte bisher allerdings nicht eindeutig belegt werden [175]. Übergewicht scheint bei beiden Geschlechtern das Risiko ebenfalls ähnlich zu erhöhen. Im Vergleich zu normalgewichtigen Personen ist das NZK-Risiko bei einem BMI zwischen 25 und 30 um den Faktor 1,5 und bei einem BMI über 30 um den Faktor 2,5 erhöht [18]. Daneben sind weitere NZK-assoziierte

Risikofaktoren wie chronische Niereninsuffizienz und virale Hepatitis bei Männern allgemein häufiger [178,179]. Das spezifische Erkrankungsrisiko bei Frauen scheint hingegen teilweise von der gynäkologischen Anamnese beeinflusst zu sein [180]. Während nach vorheriger Hysterektomie das Risiko für NZK zweifach erhöht war, wurde ein negativer Zusammenhang in Bezug auf das Alter bei der Menarche festgestellt [181]. Frühe Parität (vor dem 22. Lebensjahr) scheint mit einem höheren Risiko verbunden zu sein im Vergleich zu nach dem 28. Lebensjahr Erstgebärenden. Zudem soll jede Geburt das NZK-Risiko um 10% erhöhen [182]. Hingegen konnte kein Zusammenhang zwischen Menopausenstatus, Hormonersatztherapie oder Verwendung oraler Verhütungsmittel festgestellt werden [181].

b) Einfluss auf Tumorcharakteristika

Mehrere Studien konnten bereits belegen, dass Erkrankungen des männlichen Geschlechts mit insgesamt schlechteren Tumorcharakteristika einhergehen. So waren in einer Studie von *Aron* mit 35.336 eingeschlossenen Patienten Nierenzellkarzinome bei Männern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant größer und wiesen ein höheres Tumorstadium und -grading auf [183]. Letzteres konnte durch *Marchioni* bestätigt werden [184]. *Bhindi* belegte, dass im direkten Vergleich verschiedener Tumorgrößen die Wahrscheinlichkeit einer aggressiven Histopathologie bei Männern stets signifikant höher war als bei Frauen [185]. Zu ähnlichen Resultaten kam auch *Pierorazio*, in dessen Studie die Chance einer malignen Histologie bei Männern im Vergleich zu Frauen 2,7-fach erhöht war [186]. *Yoo* konnte zeigen, dass die Chance einer benignen Histologie bei operativ entfernten entitätsunklaren kleinen renalen Läsionen (< 4 cm) bei Männern deutlich erniedrigt war (Odds Ratio (OR) 0,3) [187]. Nach partieller Nephrektomie kam es in einer Untersuchung von *Mouracade* bei Männern deutlich häufiger zum Upstaging von cT1 auf pT3a (OR 2,2) [188]. Auf genetischer Ebene konnte in einer Metaanalyse von *Brannon* gezeigt werden, dass 326 der 366 untersuchten autosomalen Gene in klarzelligen NZK eine geschlechtsdifferente Expression aufwiesen. Während Tumore männlicher Patienten eine Überexpression immun- oder entzündungsassoziierter Gene aufwiesen, waren bei weiblichen Patienten Gene kataboler Prozesse überexprimiert, was die These unterstützt, dass es zwischen den Geschlechtern Unterschiede im Expressionsmuster von Genen gibt, die mit Stoffwechselprozessen in Verbindung stehen [189]. *Chang* stellte fest, dass bei Männern mit klarzelligem NZK die Expression des CXC

Chemokinrezeptors 6 (CXCR6) signifikant höher war als bei Frauen und dies mit einem höheren Tumorgrading und schlechterem Gesamt- und rezidivfreiem Überleben einhergeht [190]. Darüber hinaus konnten *Huang* zeigen, dass die Expression des Androgenrezeptors die Metastasierung von Nierenzellkarzinomen durch Regulierung der VEGF-A- und VEGF-C-Expression beeinflussen kann durch Förderung der hämatogenen Streuung von Tumorzellen [191]. Abseits des dominanten klarzelliger NZK treten papilläre NZK häufiger bei Männern auf, während Frauen eher zu den prognostisch günstigeren chromophoben Karzinomen neigen [192,193]. Bei Patienten mit kleinen NZK (≤ 3 cm) wurde zudem das männliche Geschlecht als unabhängiger präoperativer Prädiktor für das Vorliegen einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung ausgemacht [194].

c) Einfluss auf OP und operatives Outcome

Auch in Bezug auf das operative Vorgehen können geschlechtsspezifische Unterschiede ausgemacht werden. *Marchioni* beobachtete, dass männlichen Patienten im Stadium T1/2 häufiger eine nicht-chirurgische Vorgehensweise angeboten wird als Frauen [184]. Andererseits werden Frauen laut *Patel* bei metastasierter Erkrankung seltener einer zytoreduktiven Nephrektomie unterzogen als Männer (OR 0,68) [195]. Peri- und postoperative Komplikationen sind in Untersuchungen von *Moskowitz* und *Jordan* signifikant häufiger bei Männern mit höherem Blutverlust und häufigeren tiefen Venenthrombosen [196,197]. Ein ähnliches Bild zeichnet *Mouli* in Bezug auf Komplikationen im Rahmen perkutaner renaler Kryoablationen [198]. Im Falle einer roboterassistierten partiellen Nephrektomie konnte *Casale* ein für Männer dreifach höheres Risiko für suboptimale chirurgische Ergebnisse feststellen, was teilweise auch auf die bei Männern in der Regel höhere Tumorkomplexität zurückzuführen ist [199].

d) Einfluss auf das onkologische Outcome

Zwischen 1990 und 2013 kam es laut einer Untersuchung von *Dy* zu einer jährlichen Steigerung der NZK-bezogenen Sterblichkeitsrate von 1,1%. Dabei konnte jedoch bei Frauen ein Rückgang der Sterblichkeitsrate von 11,3% festgestellt werden bei gleichzeitigem Anstieg der Mortalitätsrate von Männern um 15% sowohl in Entwicklungs- als auch Industrienationen [177]. Daten des australischen Krebsregisters konnten eine höhere krankheitsbezogene Übersterblichkeitsrate bei

Männern im Vergleich zu Frauen bestätigen [200], ebenso wie eine Untersuchung von *Marchioni*, die eine 1,13fach höhere krebsspezifische Mortalität bei Männern detektierte [184]. Dabei stellt Tabakkonsum bei Männern den wichtigsten Risikofaktor für Todesfälle durch NZK dar, wohingegen bei Frauen Fettleibigkeit als Risikofaktor dominiert [177]. Ein anderes Bild zeichnet sich bei der Beurteilung metastasierter NZK-Tumore. Hier zeigte *Patel*, dass Frauen ein 19% höheres Sterblichkeitsrisiko aufweisen als Männer [195]. In einer Untersuchung von *Aron* war die Inzidenz regionaler oder Fernmetastasen bei Männern signifikant erhöht bei gleichzeitiger Reduktion des Gesamtüberlebens vom Zeitpunkt der Diagnose auf 110 Monate im Vergleich zu 130 Monaten bei Frauen, gleichwohl zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben [183].

1.8 Zielstellung der Arbeit

Nierenzellkarzinome gehören aktuell sowohl bei Männern als auch Frauen zu den zehn häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland [201]. Dabei ist nahezu weltweit eine um den Faktor 1,5-2 höhere Erkrankungshäufigkeit bei Männern im Vergleich zu Frauen zu beobachten [202]. Auch darüber hinaus konnten weitere geschlechts- und genderbezogene Unterschiede in Bezug auf Krankheitsentstehung, Tumorbiologie und onkologisches Outcome festgestellt werden (siehe Kapitel 1.7). Bedauerlicherweise beziehen sich die meisten jener Analysen auf das mit Abstand am häufigsten vorkommende klarzellige Nierenzellkarzinom und fokussieren sich auf einzelne spezifische Parameter.

In der vorliegenden Studie soll retrospektiv ein Kollektiv von Patienten mit der Erstdiagnose Nierenzellkarzinom im Sinne eines holistischen Ansatzes umfassend auf geschlechtsbezogene Unterschiede in Bezug auf multiple demographische, bildmorphologische und histopathologische Tumorcharakteristika untersucht werden. Dabei soll sowohl eine entitätsunabhängige Gesamtbetrachtung als auch eine spezifische Evaluation anhand der Subtypen klarzelliges, papilläres und chromophobes NZK stattfinden, da insbesondere die letzteren beiden in den aktuellen Studien oft nur unzureichend Berücksichtigung finden.

Ziel ist es, sowohl bekannte Merkmale zu reevaluieren als auch weitere mögliche neue geschlechtsbezogene Unterschiede in Bezug auf Nierenzellkarzinome zu eruieren, die für Prognoseabschätzung und therapeutisches Vorgehen von Bedeutung sein können.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Durchführung dieser retrospektiven Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt, einschließlich des Verzichts auf eine informierte Zustimmung. Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 495 Patienten, die zwischen Januar 2006 und Oktober 2019 an der Charité Universitätsmedizin Berlin die Verdachtsdiagnose Nierenzellkarzinom erhalten haben. Dabei wurde, sofern ein multifokales oder bilaterales Tumorgeschehen vorlag, jeweils der größte Tumor zur statistischen Berechnung herangezogen, sodass die Gesamtanzahl der auswertbaren Raumforderungen ebenfalls $n = 495$ beträgt. Da bei 25 Patienten der finale pathologische Befund keine Malignität der Raumforderung ergeben hat (z. B. Onkozytom, Angiomyolipom) wurden diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen, sodass letztlich 470 Patientendatensätze ausgewertet werden konnten. Voraussetzungen zum Einschluss waren eine vorhandene, suffizient auswertbare präoperative CT-Bildgebung des Abdomens mit Kontrastmittelgabe und Dünnschichtreformation, eine vollständige Dokumentation der durchgeführten Operation sowie das Vorliegen eines Befundes der histopathologischen Begutachtung des Resektats mit definitiver, zweifelsfreier Entitätszuordnung maximal ein Jahr nach präoperativer Bildgebung. Zum Ausschluss führten desweiteren eine unvollständige Dokumentation, eine präoperative Bildgebung mehr als ein Jahr vor dem Operationsdatum oder mittels einer alternativen Untersuchungsmodalität (z. B. MRT) oder eine CT-Bildgebung in nativer oder lediglich dickschichtiger, nicht reformatierbarer Rekonstruktion.

2.2 Diagnostische Methodik

Um eine suffiziente metrische Evaluation der untersuchten Nierenraumforderungen zu gewährleisten, war das Vorhandensein einer präoperativen kontrastmittelgestützten CT-Bildgebung des Abdomens Voraussetzung zum Studieneinschluss. Diese erfolgte üblicherweise in der Klinik für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin an den CT-Geräten Toshiba bzw. Canon Aquilion 64 (64-Zeilen-CT), Aquilion Prime (80-Zeilen CT) und Aquilion One (320-Zeilen-CT) (Canon Medical Systems, Ōtawara, Japan). Eine detaillierte technische Übersicht in Bezug auf Scanparameter der jeweiligen Geräte zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Detaillierte Scanparameter der zur Bildakquise genutzten CT-Geräte der Firma Toshiba bzw. Canon (Canon Medical Systems, Ötawara, Japan) innerhalb der Klinik für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Parameter		Aquilion 64	Aquilion Prime	Aquilion One
Kollimation		0,5 mm x 64	0,5 mm x 80	0,5 mm x 320
Röhrenspannung		120 kV	100-135 kV (automatische Modulation)	
Röhrenstrom		automatische Modulation (50-500 mAs)		
Rekon- struktionen	axial	5 mm, 1 mm		
	coronal	5 mm		
	sagittal	5 mm		

Als Kontrastmittel kamen Accupaque 350 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) und Ultravist 370 (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) in gewichtsadaptierter Dosierung zum Einsatz. Eine detaillierte Auflistung der entsprechenden Kontrastmitteldosierungen zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Detaillierte Parameter der zum CT-Scan durchgeführten Kontrastmittelgabe in Abhängigkeit des Patientengewichts.

Gewicht	Kontrastmittelmenge in ml	Flow in ml/s
bis 60 kg	60	1,5
60 – 80 kg	80	2
80 – 100 kg	100	2,5
100 – 120 kg	120	3
> 120 kg	140	3,5

Der übliche Untersuchungsalgorithmus besteht aus einer ersten arteriellen Untersuchungsphase des Oberbauchs 40 Sekunden nach Beginn der maschinellen Kontrastmittelinjektion sowie einer venösen Phase des Abdomens und Beckens 120 Sekunden nach Kontrastmittelstart. Ein kleiner Anteil des Patientenkollektivs erhielt die CT-Bildgebung in externen Einrichtungen. Sofern im hiesigen PACS ein reformatierbarer dünn-schichtiger (maximale Schichtdicke 1 mm) Bilddatensatz dieser CT in mindestens venöser Untersuchungsphase importiert war, wurden die entsprechenden Patienten ebenfalls in die Studie eingeschlossen.

2.3 Radiologische Evaluation

Die radiologische Evaluation wurde von einem Reader durchgeführt. Dieser war vor der Durchführung der Studie nicht radiologisch tätig und wurde zuvor von einem radiologischen Facharzt bezüglich der verschiedenen Messungen anhand von zwanzig Testfällen trainiert. Anhand der präoperativen CT-Bildgebung wurden jeweils spezifische Merkmale der resezierten Nierenraumforderungen erfasst. Dies umfasste die Geschlechterverteilung der Patienten, die betroffene Nierenseite (links/rechts), die Lage der Raumforderung innerhalb der Niere (oberes/mittleres/unteres Drittel bzw. Kombinationen hieraus, sofern die Raumforderung mehrere Nierendrittel umfasste), den maximalen transversalen Durchmesser der Raumforderung sowie das Vorliegen einer makroskopischen venösen Infiltration im Sinne eines Cavazapfens. Sofern ein multifokales oder bilaterales Tumorgeschehen vorlag, wurden zunächst die Merkmale aller Raumforderungen erfasst. Da die Primariuscharakterisierung Hauptbestandteil der vorliegenden Arbeit ist und eine pathologische Metastasensicherung nur selten erfolgte, wurde das Vorhandensein von bildmorphologisch suspekten Lymphknoten bzw. Organ- oder Knochenmetastasen nicht spezifisch erfasst.

2.4 Pathologische Datenerhebung

Der finale, vollständige pathologische Befund des Resektats bzw. Biopsats ist maßgeblich für die definitive Charakterisierung der resezierten bzw. biopsierten Nierenraumforderungen und Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss. Diesem entnommen wurde die Art der durchgeführten OP, die zweifelsfrei identifizierte Tumorentität, das Tumorgrading nach Fuhrman bzw. ISUP (ab 2016) sowie das TNM-Stadium einschließlich der Lymphgefäß- und Veneninvasion (L, V).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS 28.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests erfolgte zunächst die Überprüfung der demographischen Daten auf ihre Normalverteilung. Sofern diese vorlag, wurden Mittelwert und Standardabweichung bzw. andernfalls Median und Range mit Minimal- und Maximalwerten bestimmt. Die Darstellung erfolgt in der Form Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median mit Interquartilabstand, Minimum und Maximum. Dabei wurden die Berechnungen sowohl entitätsunabhängig mit den Daten des gesamten Patientenkollektivs als auch separat unter Gruppierung nach den einzelnen Tumorentitäten durchgeführt.

Die anschließende Prüfung des untersuchten Kollektivs auf etwaige geschlechtsassoziierte Unterschiede in Bezug auf die Variablen Patientenalter, Tumorgröße, -anzahl, -lage, -stadium und -gradig erfolgte anhand des Vergleichs der einzelnen geschlechtsselektierten Parameterergebnisse mittels des nicht parametrischen Kruskal-Wallis-Tests. Auch hierbei wurden sowohl Berechnungen für das Gesamtkollektiv als auch separat für die jeweiligen Entitäten durchgeführt, sofern die entitätsspezifische Gruppengröße valide Vergleichsberechnungen zugelassen hat. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der demographischen Daten

Tabelle 7 zeigt die demographischen Daten des gesamten Patientenkollektivs (n = 470) aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht und den untersuchten Tumorentitäten. Eine Normalverteilung in Bezug auf das Patientenalter bei Erstdiagnose kann nicht angenommen werden (Shapiro-Wilk $p = < 0,001$, Kolmogorov-Smirnov $p = 0,004 - 0,29$). Unter Berücksichtigung aller NZK zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Median 63 vs. 65 Jahre, $p=0,003$).

Tabelle 7: Patientenalter in Abhängigkeit von Geschlecht und Tumorentität. Bei fehlender Normalverteilung des Gesamtkollektivs erfolgt die Darstellung in Median und Interquartilabstand.

Entität		gesamt	männlich	weiblich
alle NZK	n	470	322 (68.5 %)	148 (31.5 %)
	Alter in Jahren	64, 16	63, 16	65, 16
klarzellige NZK	n	395	273 (69.1 %)	122 (30.9 %)
	Alter in Jahren	64, 16	63, 16	64, 17
papilläre NZK	n	60	43 (71,7 %)	17 (28,3 %)
	Alter in Jahren	64,5, 18	65, 19	62, 16
chromophobe NZK	n	15	6 (40 %)	9 (60 %)
	Alter in Jahren	61, 34	60,5, 26	65, 42

Eine detaillierte Auswertung der geschlechts- und entitätsspezifischen Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose findet sich in Abbildung 2.

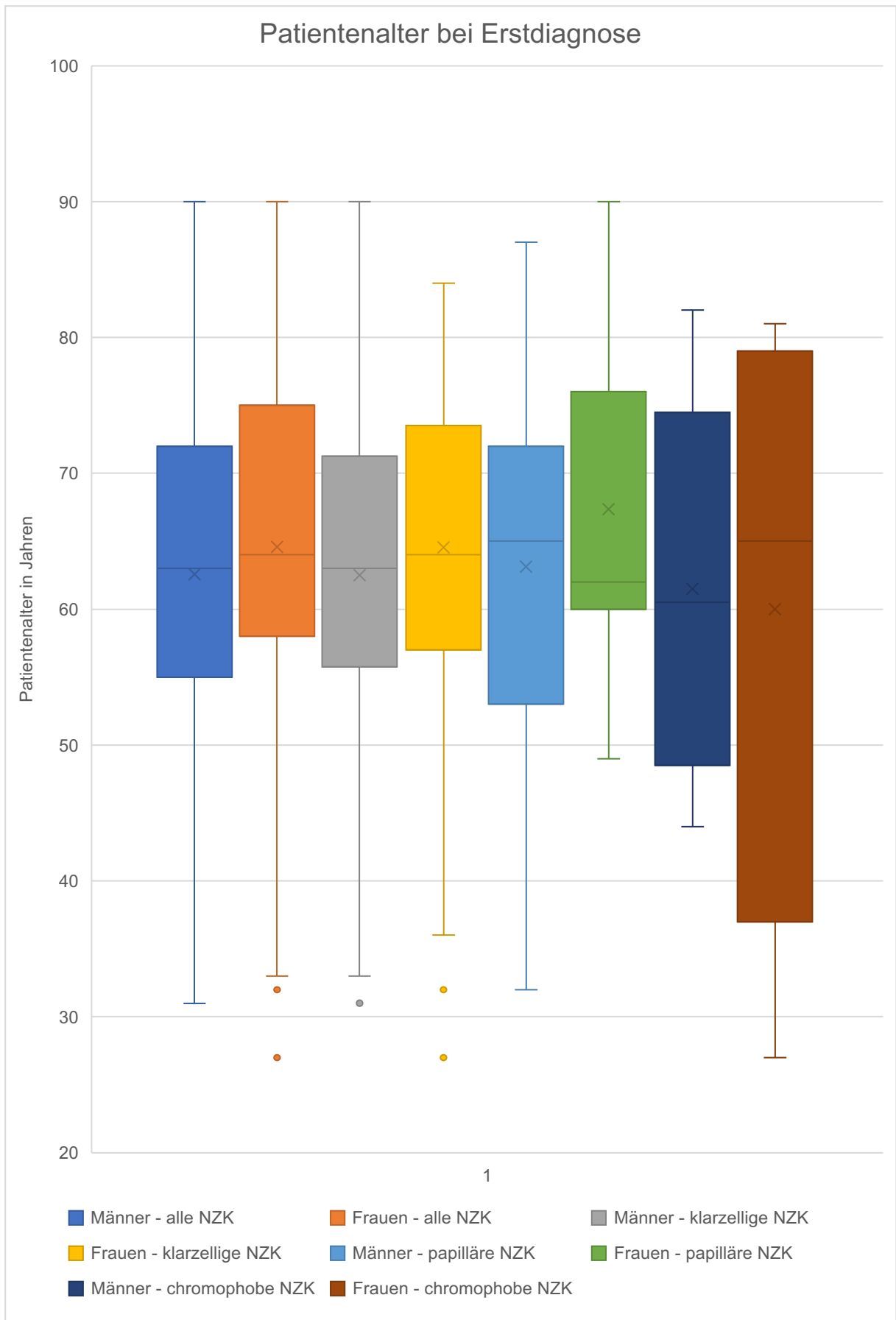


Abb. 2. Geschlechts- und entitätsspezifische Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose Nierenzellkarzinom.

3.2 Auswertung der tumorspezifischen Parameter

a) Tumorentität

Die Häufigkeit der histologisch gesicherten Tumorentität der resezierten renalen Raumforderungen im untersuchten Patientenkollektiv ist in Abbildung 3 dargestellt.

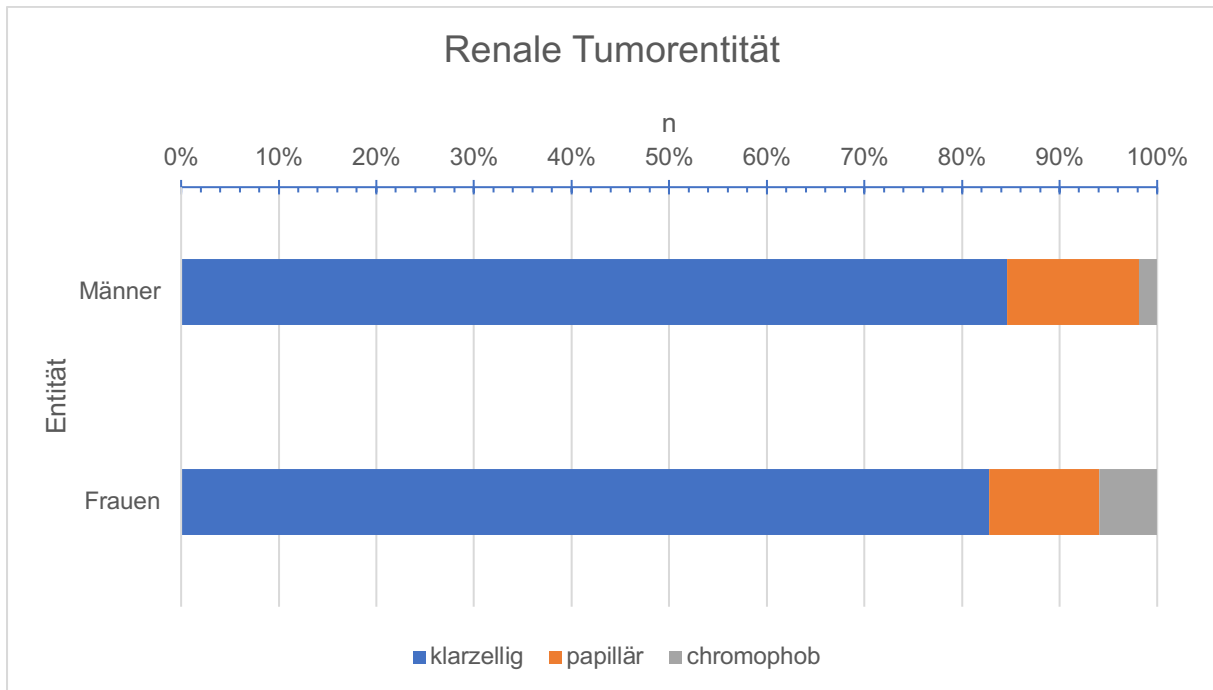


Abb. 3. Patientenzahl in Bezug auf die diagnostizierte Entität resezierter renaler Raumforderungen.

b) Tumorlokalisation

In der Abbildung 4 findet sich die Aufschlüsselung der Patientenzahlen in Abhängigkeit von der Seitenlokalisation der renalen Raumforderungen sowohl in Bezug auf das Gesamtpatientenkollektiv als auch die Hauptentitäten klarzelliges und papilläres Nierenzellkarzinom.

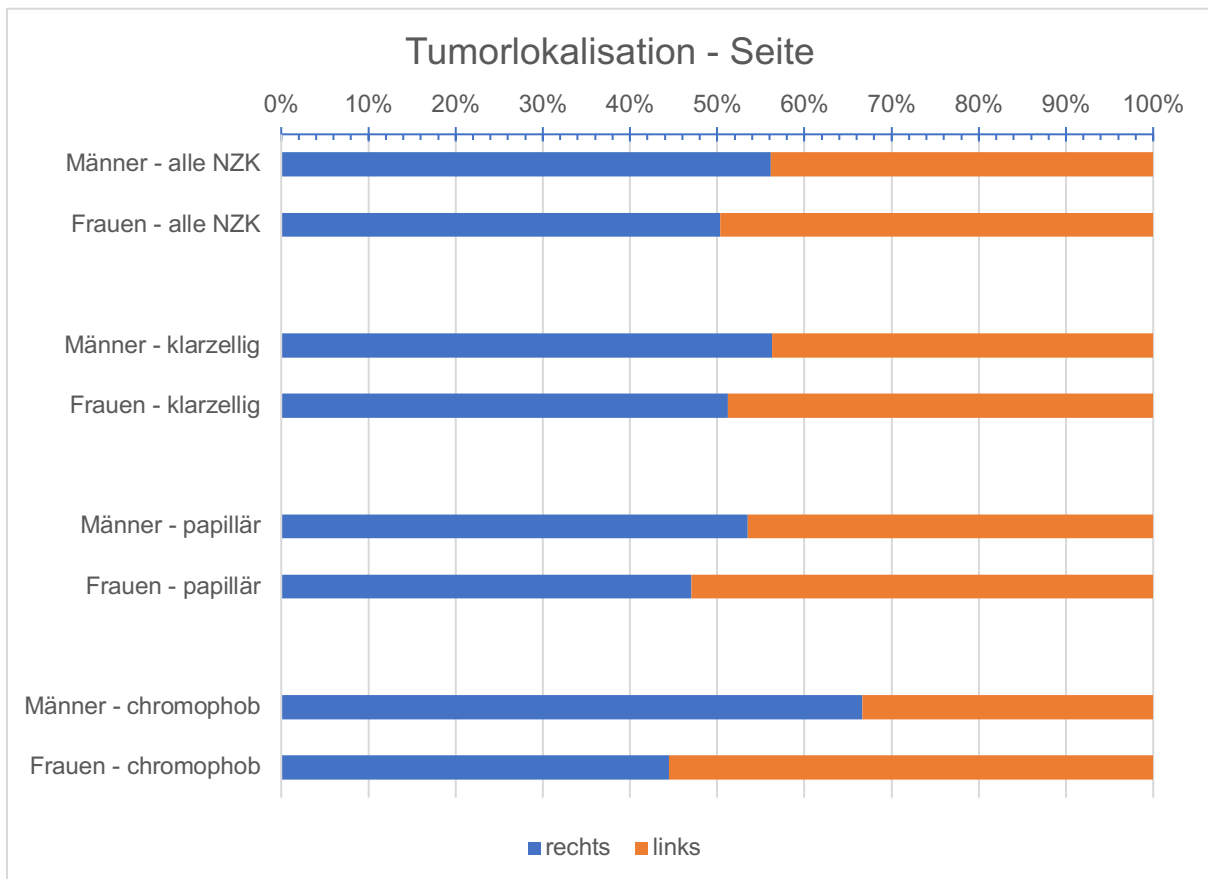


Abb. 4. Geschlechts- und entitätsspezifische Häufigkeit der Seitenlokalisation der Nierenzellkarzinome.

Die Abbildung 5 zeigt die Häufigkeiten, welches bzw. welche Organdrittel die Nierenraumforderungen umfassten.

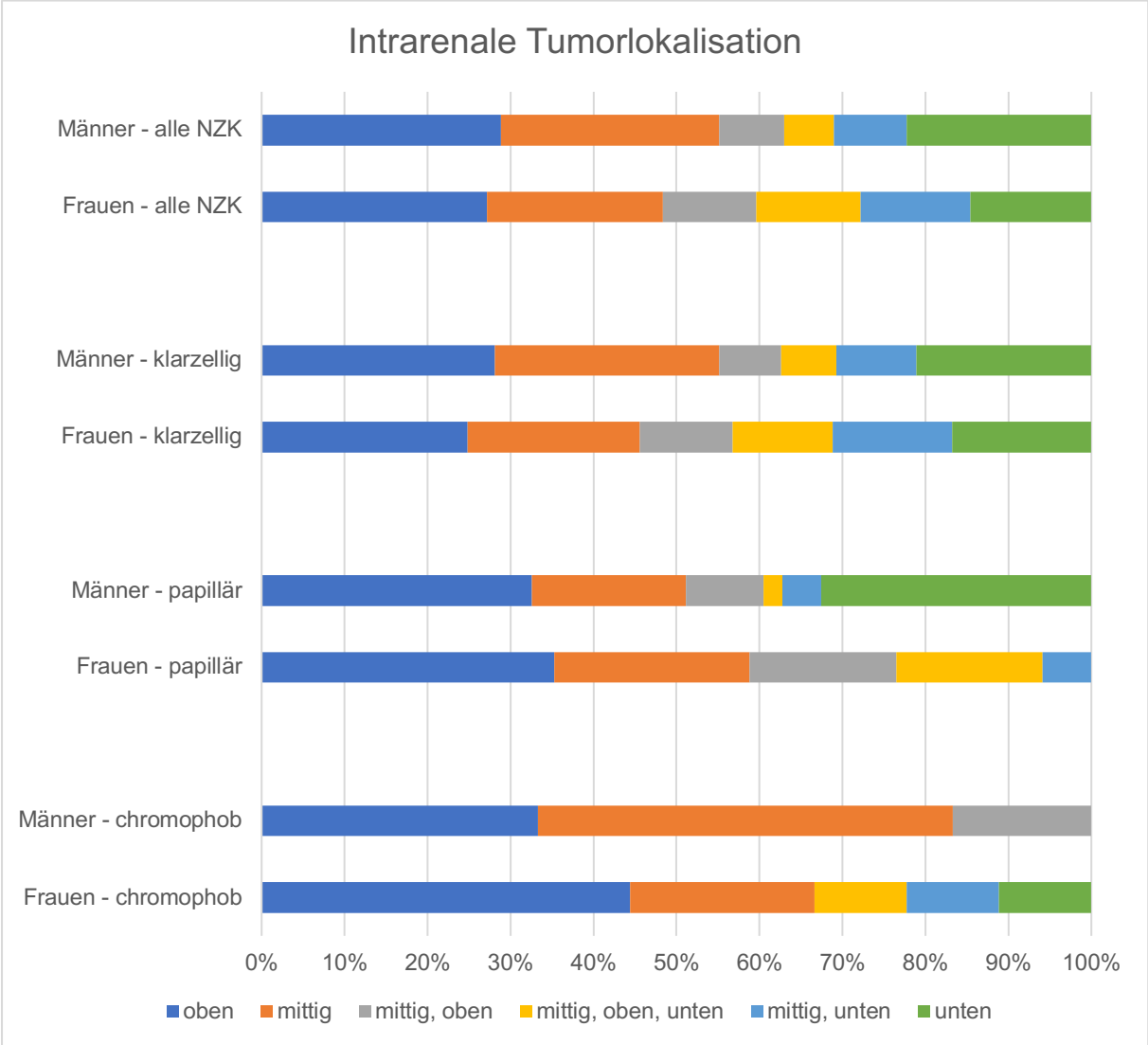


Abb. 5. Lokalisation der Nierenzellkarzinome innerhalb der jeweiligen Nierendrittel.

c) Tumoranzahl

Eine Übersicht über die patientenspezifische Anzahl simultan identifizierter Nierenzellkarzinome findet sich in Abbildung 6.

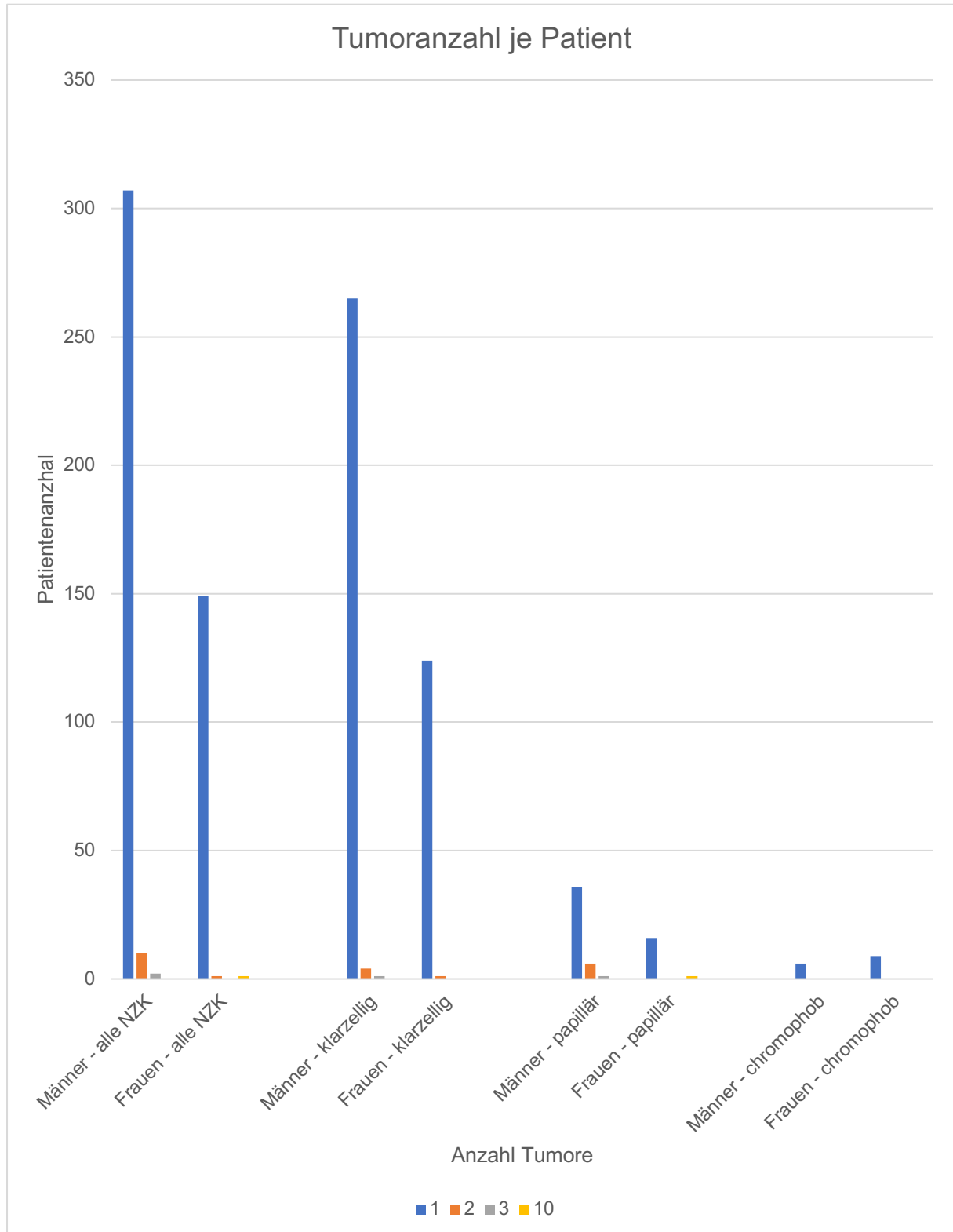


Abb. 6. Anzahl simultan identifizierter artgleicher Nierenzellkarzinome je Patient.

d) Tumorgröße

In Tabelle 8 finden sich die Daten zur Tumorgröße. Bei Vorliegen mehrerer Tumore wurde jeweils der größte Tumor in der Berechnung berücksichtigt. Es liegt unabhängig vom Geschlecht keine Normalverteilung vor (Shapiro-Wilk $p = < 0,001$, Kolmogorov-Smirnov $p = < 0,001$).

Tabelle 8: Verteilung der Tumorgröße in mm in Abhängigkeit von Geschlecht und Tumorentität. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung in Median und Interquartilabstand.

	Entität	gesamt	männlich	weiblich
Tumorgröße in mm	alle NZK	50, 50	48,5, 48,8	53, 53
	klarzellige NZK	51, 51	50, 50	54, 54
	papilläre NZK	38,5, 54	36, 45	70, 77
	chromophobe NZK	50, 51	30, 75	60, 50

Abbildung 7 veranschaulicht die Verteilung der geschlechtsspezifischen Tumorgrößen in einer Boxplotgrafik.

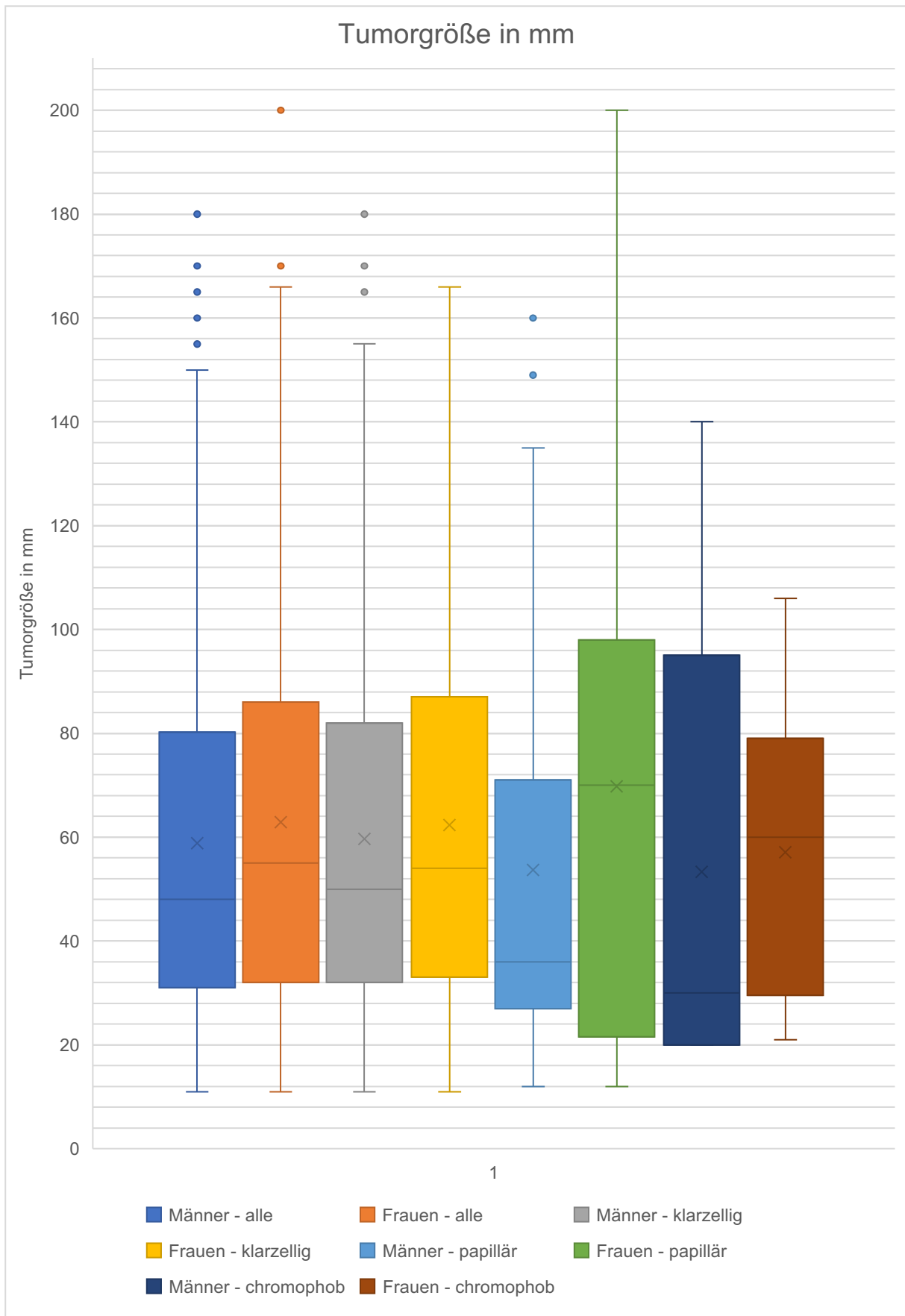


Abb. 7. Boxplotdarstellung der Tumorgrößen der Nierenzellkarzinome in mm in Abhängigkeit vom Geschlecht und Tumorentität.

e) Cavazapfen

Abbildung 8 zeigt die Häufigkeit des Vorhandenseins eines Cavazapfens bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von Geschlecht und Tumorentität.

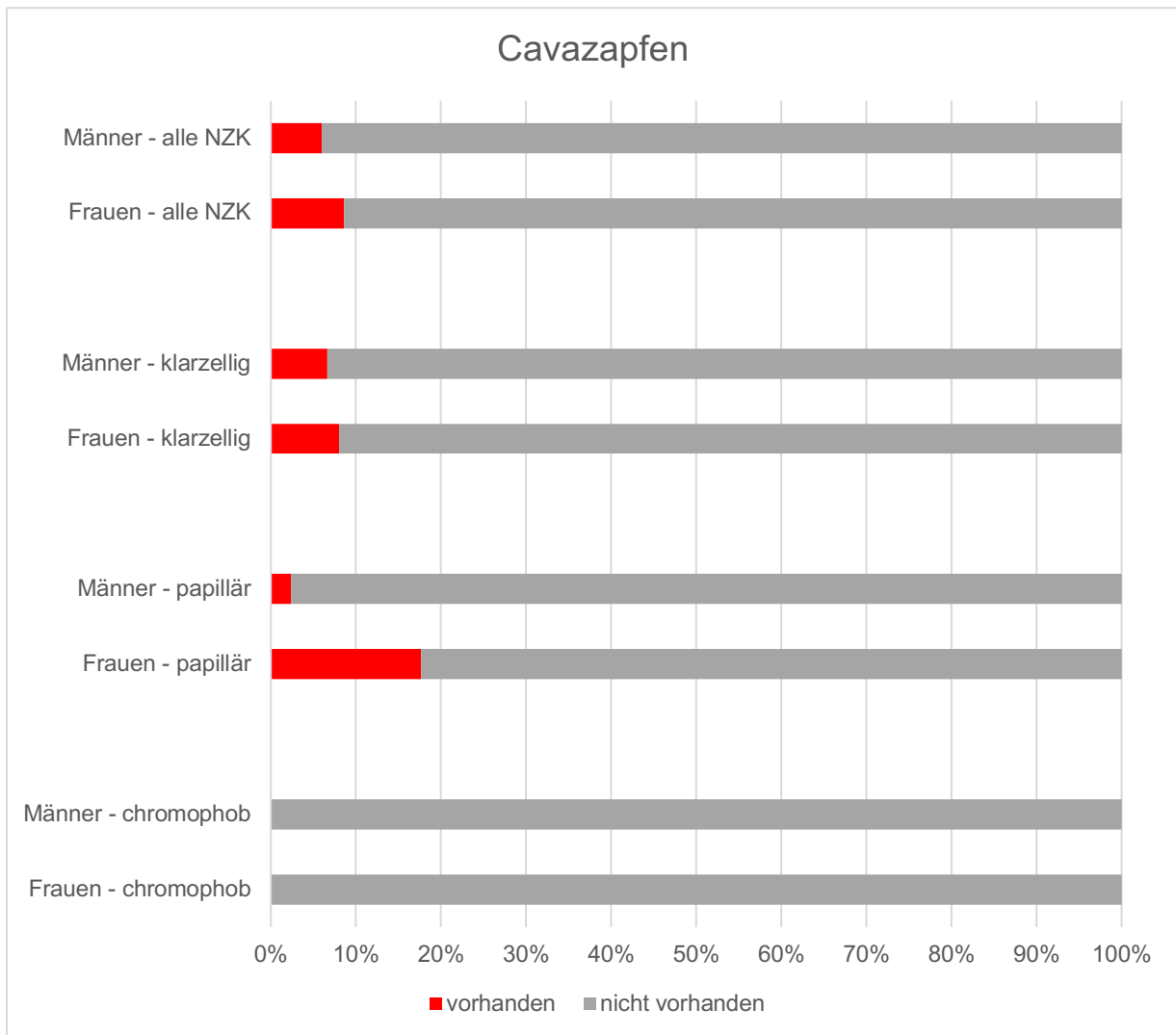


Abb. 8. Prozentualer Anteil vorhandener Tumorzapfen in der V. cava inferior bei Tumorerstdiagnose.

f) OP-Form

Die Verteilung der durchgeführten operativen Maßnahmen zur Tumorresektion sind in Abbildung 9 dargestellt.

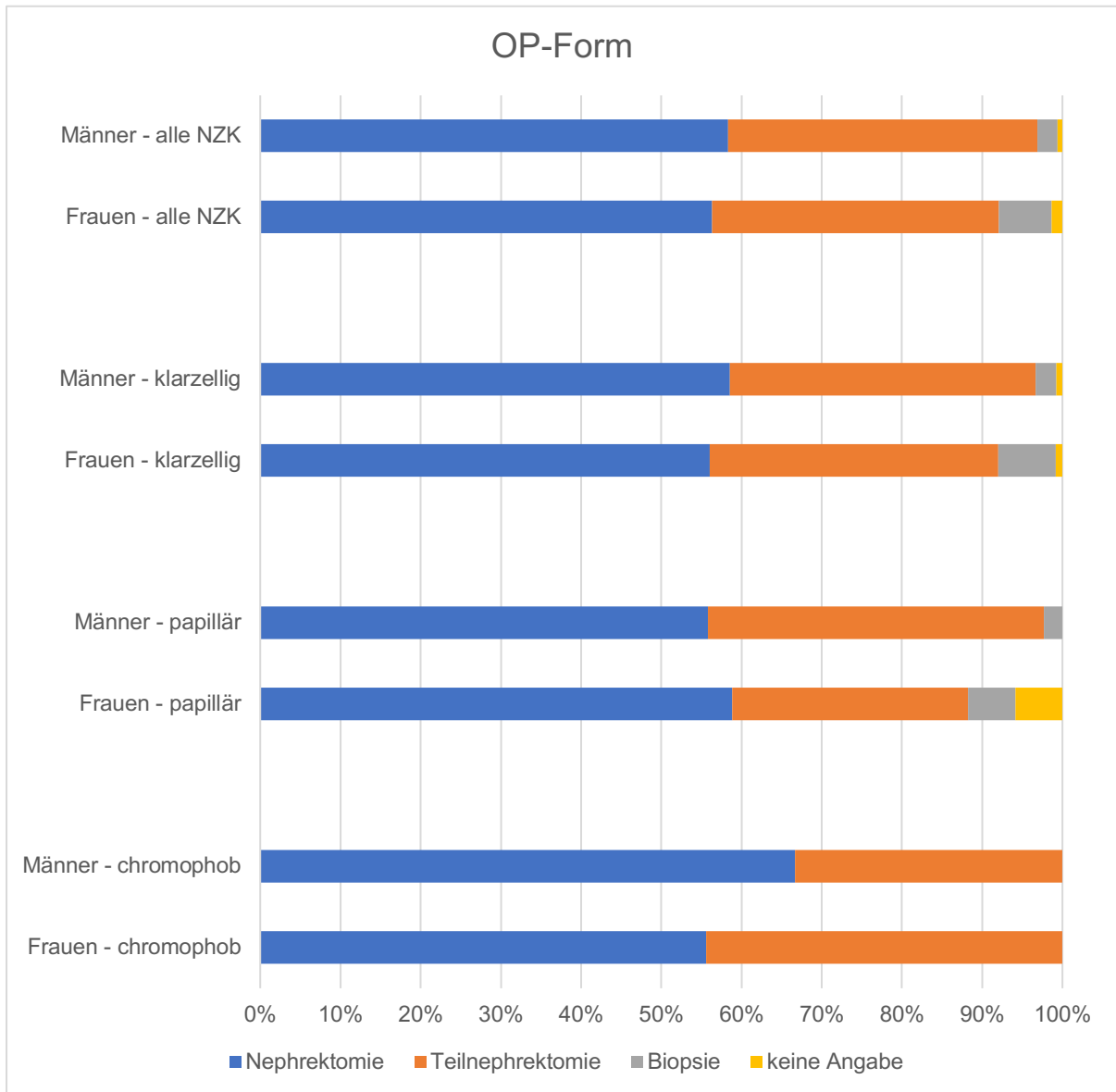


Abb. 9. Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung nach Art des operativen Vorgehens zur Resektion bzw. histologischen Sicherung des Nierenzellkarzinoms.

g) T-Stadium

Abbildung 10 veranschaulicht das pathologische T-Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose.

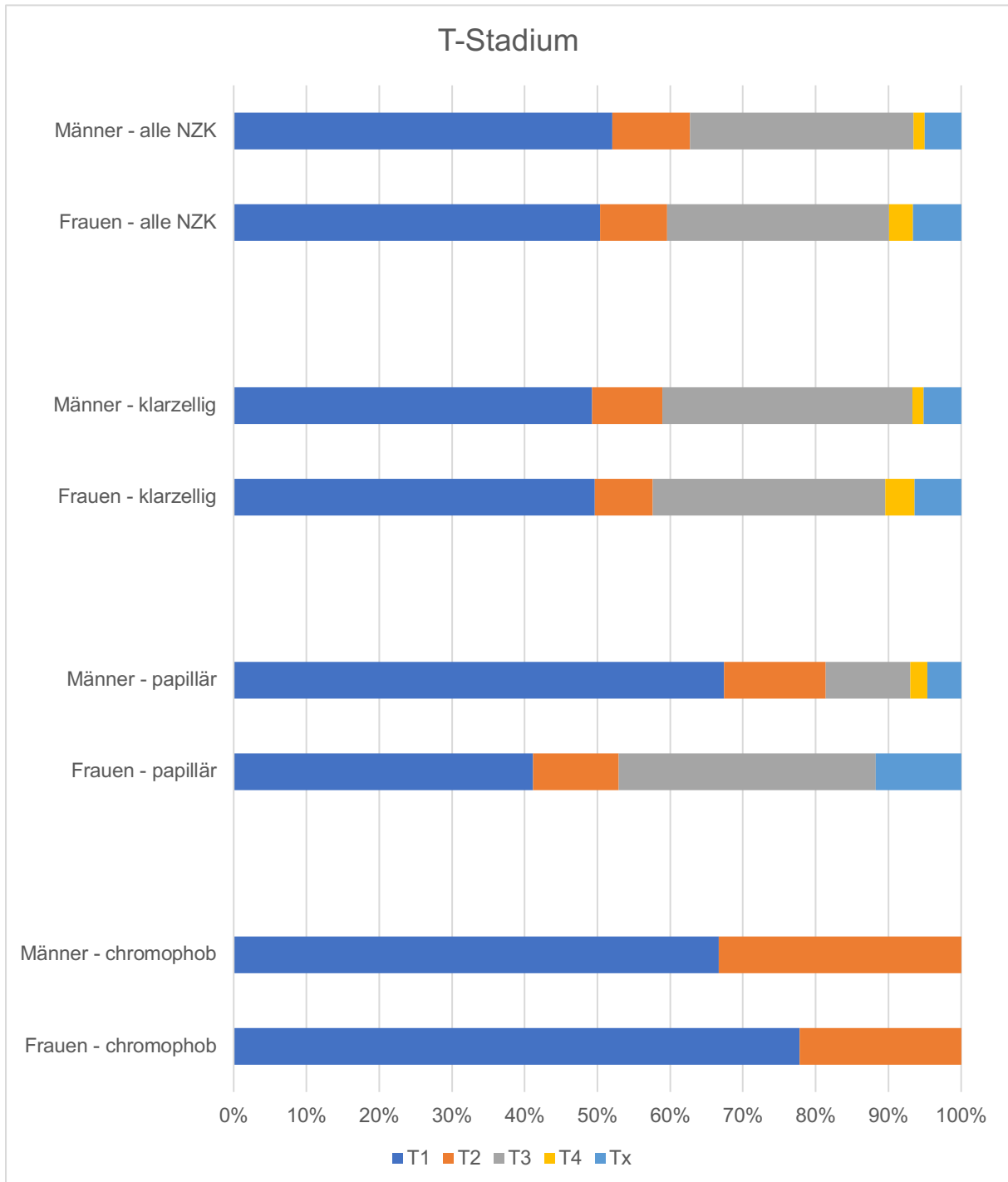


Abb. 10. Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des pathologisch gesicherten T-Stadiums der resezierten Nierenzellkarzinome.

h) N-Stadium

In Abbildung 11 wird das pathologisch gesicherte Vorhandensein und die Ausdehnung lymphonodaler Metastasen in Form des N-Stadiums dargestellt.

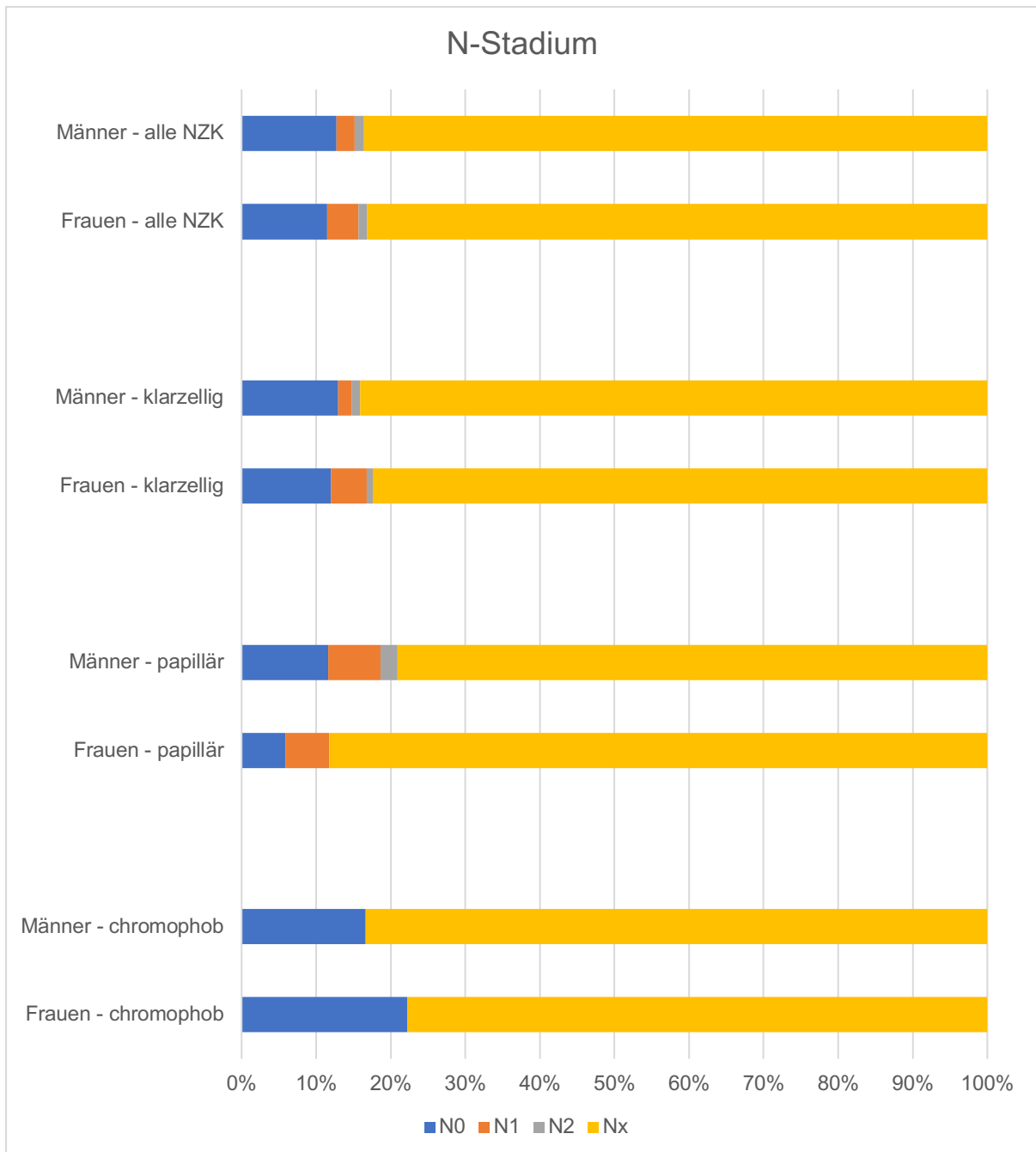


Abb. 11. Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des pathologisch gesicherten N-Stadiums.

i) M-Stadium

Das im Rahmen der TNM-Formel codierte Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Stadium) wird in Abbildung 12 aufgezeigt.

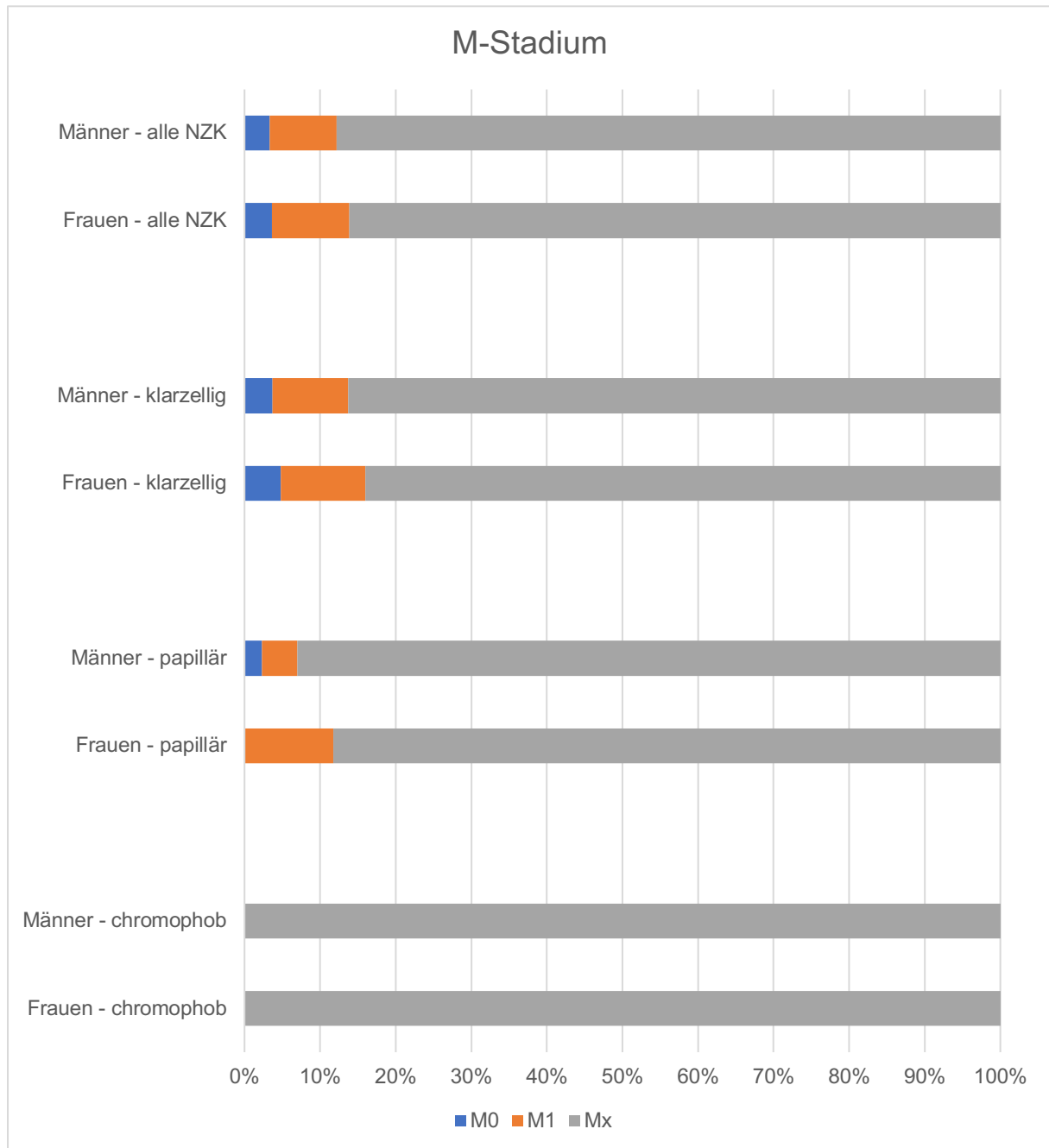


Abb. 12. Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des pathologisch gesicherten M-Stadiums der resezierten Nierenzellkarzinome.

j) L-Stadium

Im Rahmen der pathologischen Begutachtung erfolgt die Evaluation hinsichtlich einer lymphangiösen Infiltration des Tumors, welche als L-Stadium im Rahmen der TNM-Formel klassifiziert wird. Die Darstellung der Verteilung im hiesigen Patientenkollektiv erfolgt in Abbildung 13.

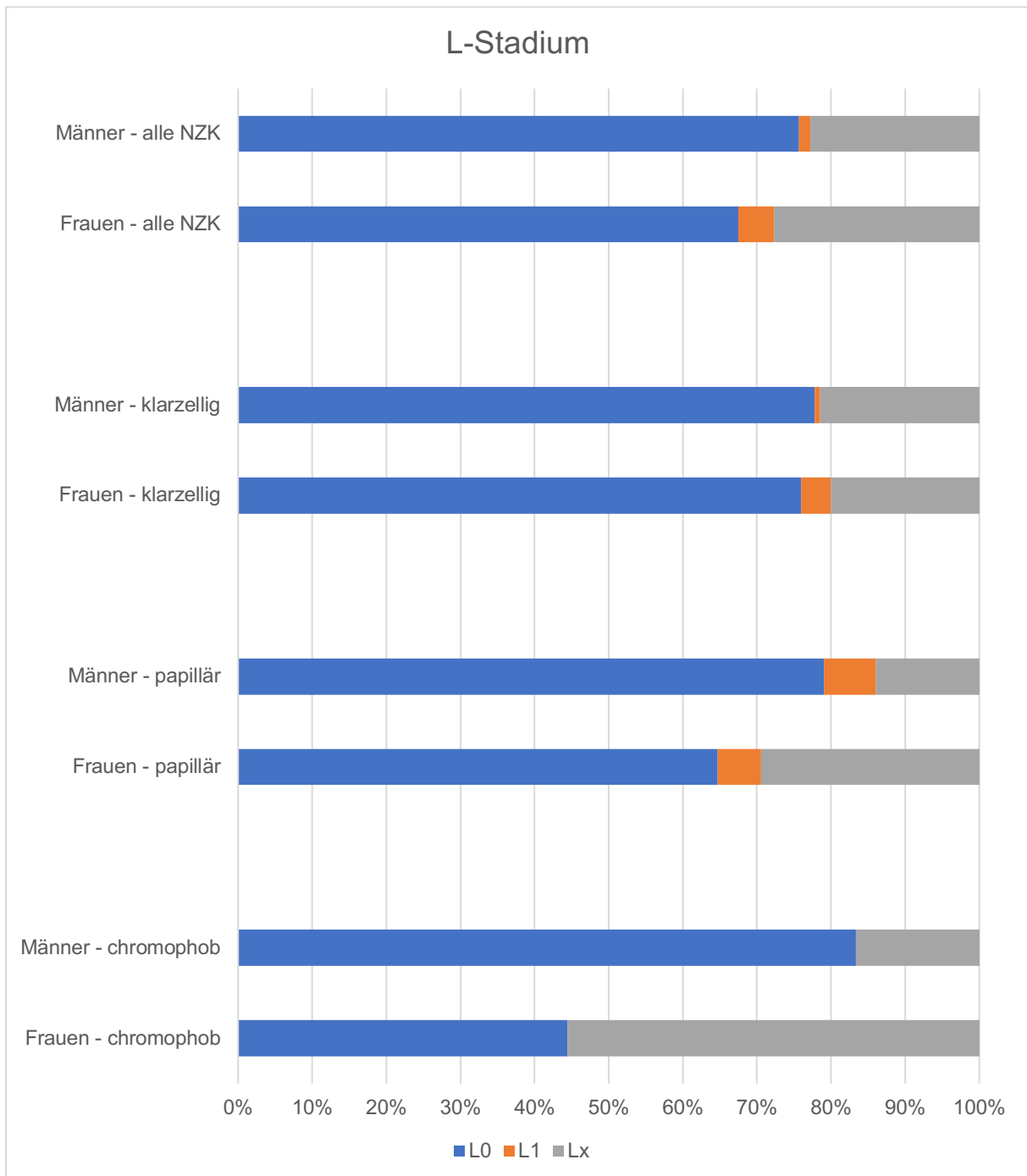


Abb. 13. Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des Stadiums lymphangiöser Tumorinfiltration.

k) V-Stadium

Analog zur lymphangiösen Invasion erfolgt auch die Klassifikation hinsichtlich der venösen Tumorinvasion. Eine Veranschaulichung dessen kann Abbildung 14 entnommen werden.

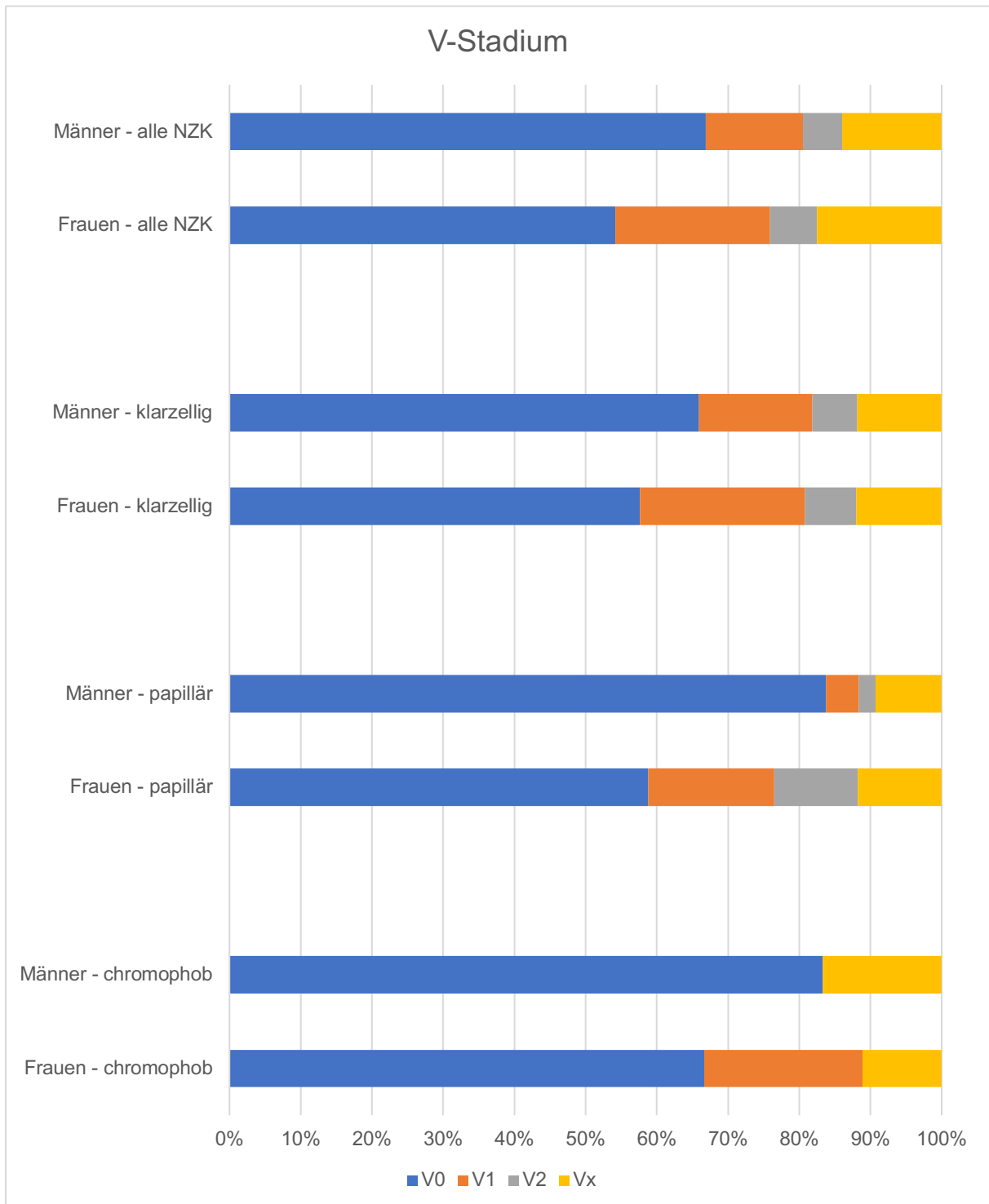


Abb. 14. Geschlechts- und entitätsspezifische Verteilung des Stadiums venöser Tumorinfiltration.

I) Grading

Die Auswertung des im Rahmen der histopathologischen Begutachtung erstellten individuellen Gradings der Tumorzellen umfasst zwei unterschiedliche Gradingssysteme nach Fuhrman und ISUP, da innerhalb des Studienzeitraums ab dem Jahre 2016 die Fuhrman-Klassifikation zunehmend durch das von der WHO empfohlene und für klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinome validierte ISUP-Grading abgelöst wurde. Eine Verteilung des jeweiligen Tumorgradings in Abhängigkeit von Geschlecht und Gradingssystem kann den Abbildungen 15 und 16 entnommen werden. 41 Patienten konnten aufgrund des entitätsbedingt nicht durchführbaren Gradings nicht in die Berechnung miteinbezogen werden und wurden in der Statistik entsprechend nicht berücksichtigt.

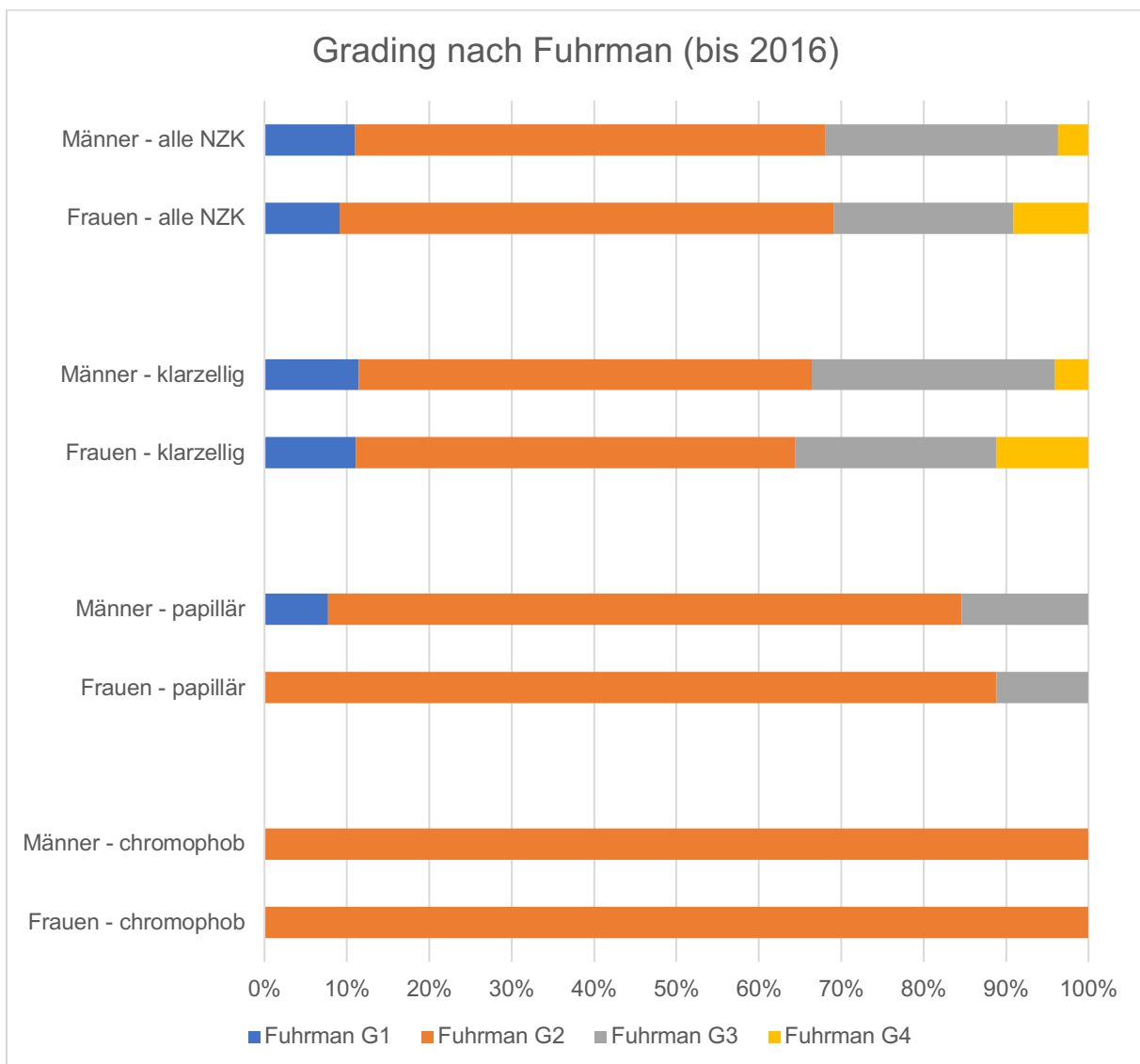


Abb. 15. Geschlechts- und entitätsspezifisches Tumorgrading nach Fuhrman.

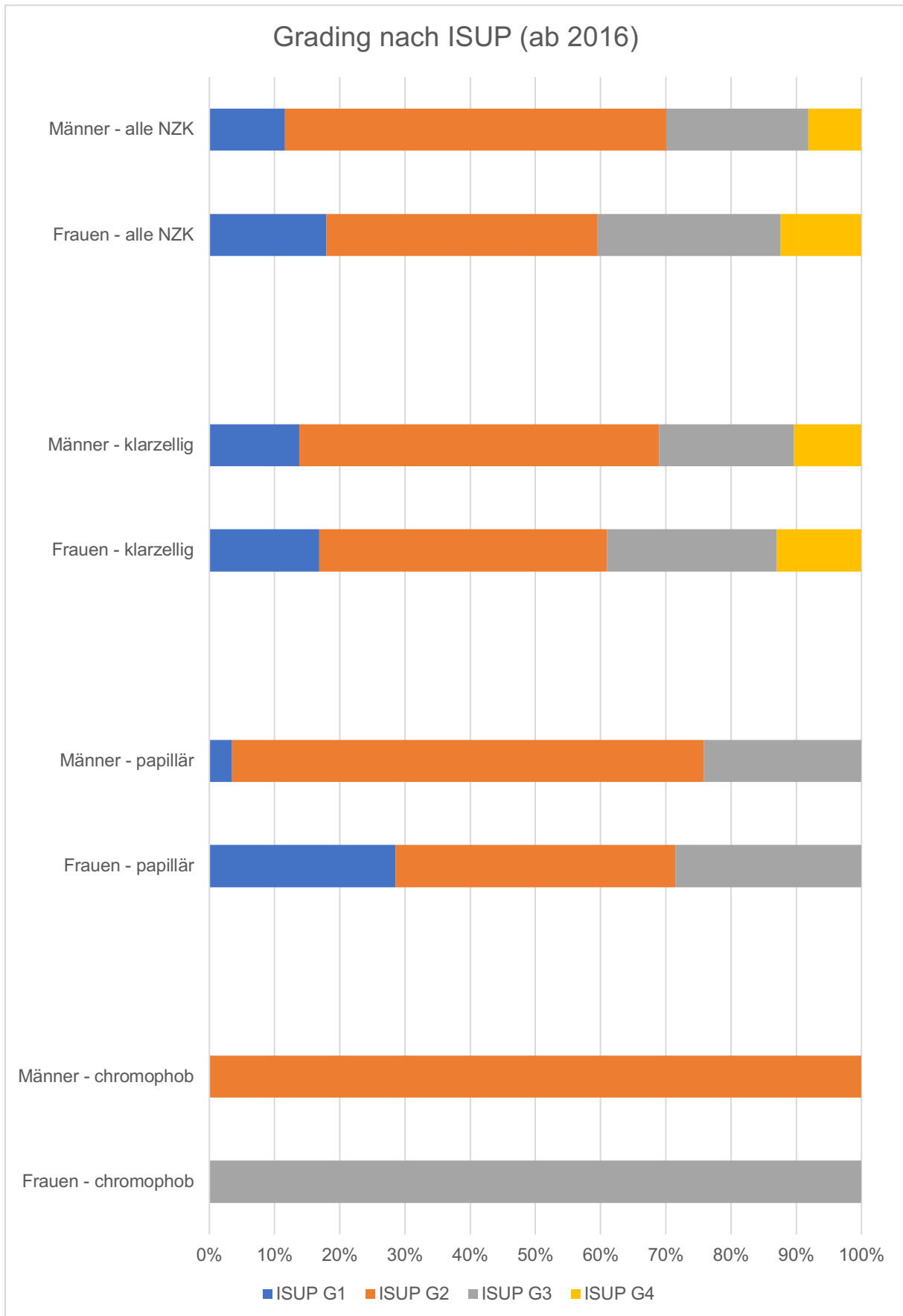


Abb. 16. Geschlechts- und entitätsspezifisches Tumorgading nach ISUP.

3.2.1 Auswertung der tumorspezifischen Parameter der papillären Nierenzellkarzinome in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Aufgrund der pathologisch möglichen Subklassifikation des papillären Nierenzellkarzinoms in die Typen I und II, die mit unterschiedlicher Aggressivität einhergehen, erfolgte eine ergänzende geschlechtsbezogene Analyse der aus Kapitel 3.2 bekannten tumorspezifischen Parameter, welche in Tabelle 9 aufgeführt sind.

Tabelle 9: Verteilung der tumorspezifischen Parameter der papillären Nierenzellkarzinome in Abhängigkeit von Geschlecht und histologischem Subtyp. Bei fehlender Normalverteilung erfolgt die Darstellung des Patientenalters und der Tumorgöße in Median und Interquartilabstand.

Subtyp	Papillär Typ I		Papillär Typ II	
Geschlecht	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Alter	64,8, 13	68, 21	56,9, 25	69, 22
Tumorentität	17	5	11	6
Tumorlokalisierung Seite				
rechts	11	2	6	3
links	6	3	5	3
Tumorlokalisierung intrarenal				
oben	7	3	3	2
mittig	5	1	2	1
mittig, oben	1	1	1	2
mittig, oben, unten	0	0	1	1
mittig, unten	2	0	1	0
unten	2	0	3	0
Tumoranzahl				
1	16	4	8	6
2	1	0	3	0
10	0	1	0	0
Tumorgöße	60,5, 47	74,6, 79	65,6, 74	52,8, 65
Cavazapfen				
vorhanden	0	0	2	1
nicht vorhanden	17	5	9	5
OP-Form				
Nephrektomie	11	1	7	5
Teilnephrektomie	6	2	4	1
Biopsie	0	1	0	0

k. A.	0	1	0	0
Grading – Fuhrman				
1	1	0	0	0
2	6	1	3	2
3	0	0	2	1
Grading – ISUP				
1	1	1	0	1
2	8	2	3	0
3	1	0	2	2

Die geschlechtsabhängige Verteilung der TNM-Stadien aufgeschlüsselt nach den jeweiligen histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms zeigen die Abbildungen 17 und 18. Der Übersicht halber erfolgt eine komprimierte Darstellung. Die im TNM-System für den jeweiligen Buchstaben möglichen Klassifikationsstufen werden detailliert in den Abbildungen 10-14 erwähnt.

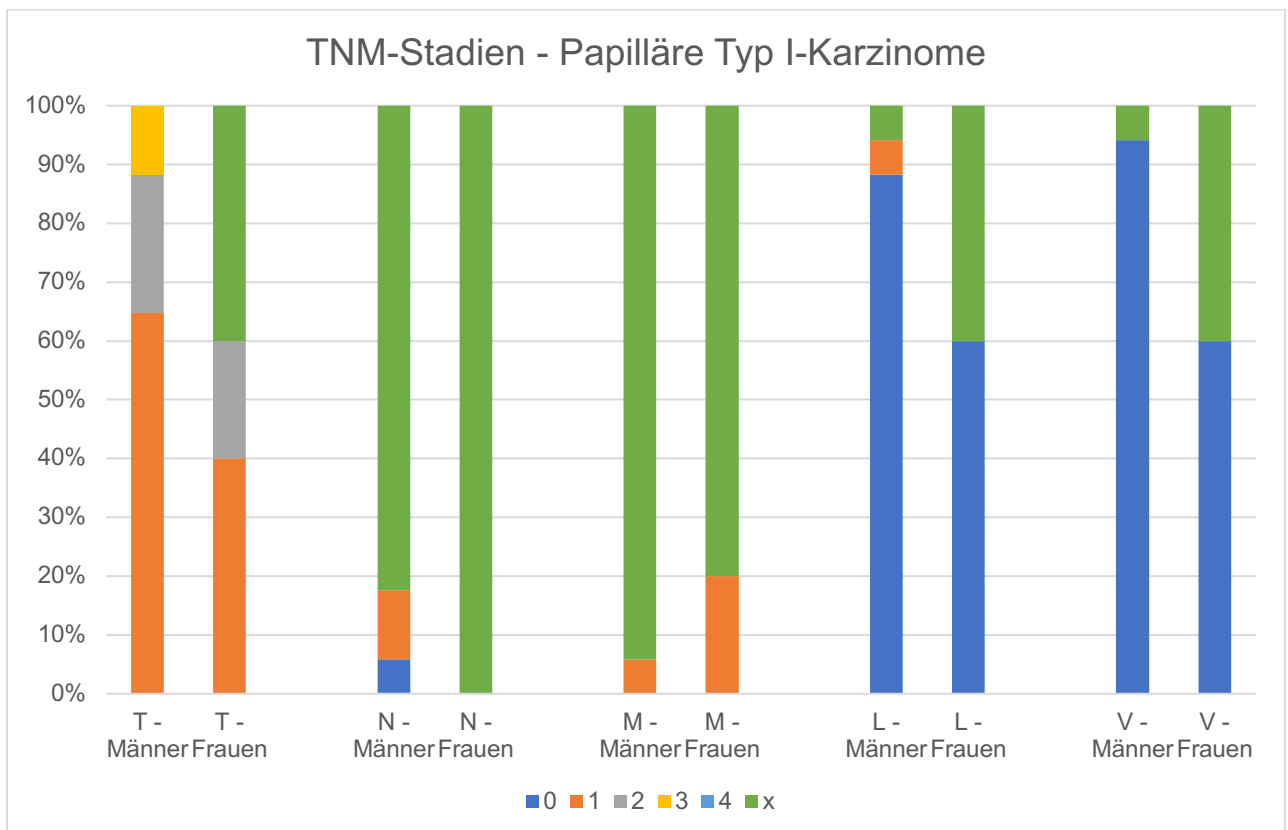


Abb. 17. Geschlechtsabhängige Verteilung der TNM-Stadien bei papillären Typ I-Karzinomen.

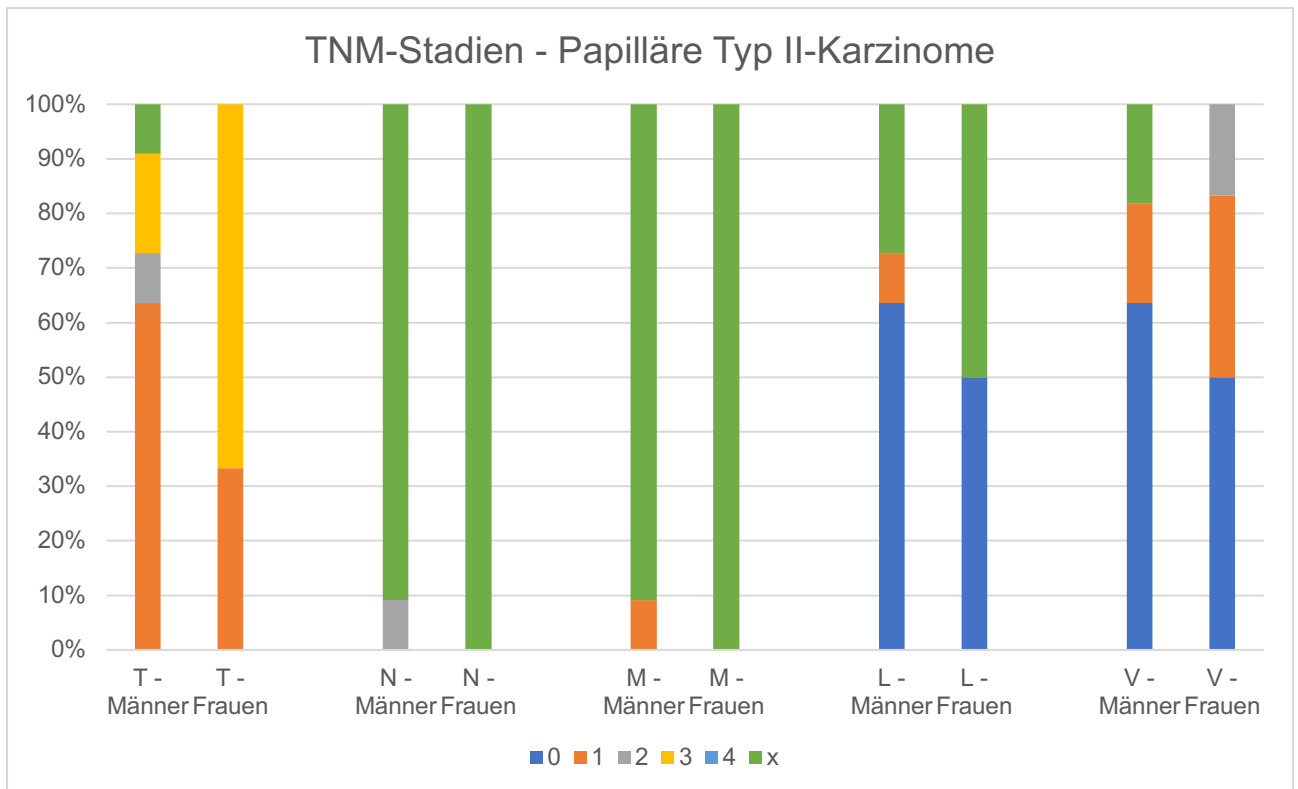


Abb. 18. Geschlechtsabhängige Verteilung der TNM-Stadien bei papillären Typ II-Karzinomen.

3.3 Differenzierte geschlechtsbezogene vergleichende Analyse

Zur Untersuchung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede in Bezug auf die erhobenen demographischen und tumorspezifischen Parameter bei Patienten mit Nierenzellkarzinom wurden die geschlechtssortierten Ergebnisse der einzelnen Parameter mittels Kruskal-Wallis-Test miteinander verglichen. Dabei wurden sowohl Berechnungen mit Bezug zum gesamten Patientenkollektiv als auch solche mit Fokus auf die spezifischen Entitäten klarzelliges, papilläres und chromophobes Nierenzellkarzinom durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnis der geschlechtsbezogenen vergleichenden Analyse der erhobenen demographischen und tumorspezifischen Parameter. Das Signifikanzniveau beträgt $\alpha \leq 0,05$. p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind in der Tabelle fett markiert.

Parameter	p			
	alle NZK	klarzellige NZK	papilläre NZK	chromophobe NZK
Alter	0,003	0,094	0,297	0,487
Tumorentität	0,500	0,871	0,252	0,061
Tumorlokalisation – Seite	0,241	0,345	0,656	0,414
Tumorlokalisation – intrarenal	0,875	0,440	0,223	0,804
Tumoranzahl	0,151	0,426	0,337	1,000
Tumorgroße	0,418	0,387	0,604	0,478
Cavazapfen	0,287	0,631	0,034	1,000
OP-Form	0,426	0,425	0,925	0,678
T-Stadium	0,490	0,740	0,044	0,645
N-Stadium	0,911	0,739	0,415	0,799
M-Stadium	0,546	0,536	0,572	1,000
L-Stadium	0,258	0,815	0,216	0,146
V-Stadium	0,061	0,188	0,061	0,595
Grading – Fuhrman	0,783	0,631	0,881	
Grading – ISUP	0,549	0,549	0,470	

3.3.1 Differenzierte geschlechtsbezogene vergleichende Analyse des papillären Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Analog zu Kapitel 3.2.1 erfolgte eine ergänzende geschlechtsbezogene Analyse der bekannten Parameter in Bezug auf die entsprechenden papillären Karzinomsubtypen mittels Kruskal-Wallis-Test. Da nur bei 39 von 60 Patienten ein Subtyp im pathologischen Bericht aufgeführt wurde, wurde zusätzlich eine Analyse des gesamten subtypisierten Kollektivs durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnis der geschlechtsbezogenen vergleichenden Analyse der erhobenen demographischen und tumorspezifischen Parameter in Bezug auf die histologischen Subtypen des papillären Nierenzellkarzinoms. Das Signifikanzniveau beträgt $\alpha \leq 0,05$. p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind in der Tabelle fett markiert.

Parameter	p		
	Typ I	Typ II	Typ I+II
Alter	0,453	0,159	0,137
Tumorentität	1,000	1,000	0,393
Tumorlokalisierung – Seite	0,335	0,862	0,393
Tumorlokalisierung – intrarenal	0,405	0,383	0,355
Tumoranzahl	0,307	0,171	0,747
Tumorgroße	0,367	0,763	0,708
Cavazapfen	0,287	0,631	0,839
OP-Form	0,028	0,409	0,361
T-Stadium	0,242	0,439	0,105
N-Stadium	0,325	0,460	0,192
M-Stadium	0,346	0,460	0,839
L-Stadium	0,129	0,488	0,095
V-Stadium	0,056	0,777	0,095
Grading – Fuhrman	0,430	0,912	0,817
Grading – ISUP	0,732	0,826	0,933

4. Diskussion

4.1 Beurteilung der Ergebnisse

a) Demographische Faktoren

Im untersuchten Patientenkollektiv waren etwa doppelt so viele Männer wie Frauen an Nierenzellkarzinomen erkrankt. Dies gilt sowohl für die entitätsunabhängige Gesamtbetrachtung (Verhältnis 2,1:1) als auch für die individuelle Evaluation der Subtypen klarzelliges (2,2:1) und papilläres NZK (2,5:1), was sich mit Beobachtungen bisheriger Studien deckt [175,176,183,192,202,203] und neben genetischen Faktoren insbesondere auch auf die geschlechtsdifferente Ausprägung und Auswirkung erkrankungsrelevanter Lifestylefaktoren zurückzuführen ist [3,13,15,26,30,31].

In Bezug auf das Patientenalter bei Erstdiagnose konnte unter Gesamtbetrachtung aller Entitäten ein signifikant höheres Erkrankungsalter bei Frauen abgeleitet werden ($p = 0,003$). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit bisherigen, größer angelegten Untersuchungen, die ebenfalls ein leicht höheres Erkrankungsalter bei Frauen festgestellt haben [204].

b) Tumorcharakteristika

In Bezug auf die geschlechtsbezogene Verteilung der histologisch gesicherten Tumorentitäten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,5$). Wie in der Literatur beschrieben [3,5,6,50,192] dominiert auch im hier untersuchten Patientenkollektiv das klarzellige NZK mit 84,6 % (Männer) bzw. 82,8 % (Frauen), gefolgt vom papillären NZK (13,5 % bzw. 11,3 %) und chromophoben NZK (1,9 % bzw. 6 %). Dabei muss bei Betrachtung der im Vergleich zur übrigen Literatur teils relativ hohen Prozentualwerte berücksichtigt werden, dass anderweitige im Beobachtungszeitraum diagnostizierte Tumorentitäten des NZK (z. B. Ductus-Bellini-Karzinom oder medulläres NZK) aufgrund der jeweils sehr niedrigen Fallzahlen nicht berücksichtigt wurden, was zu einer prozentualen Verschiebung geführt haben dürfte. Hinsichtlich der Tumorlokalisation, sowohl die erkrankte Seite als auch die intrarenale Tumorlokalisation betreffend, konnten weder in der kollektiven noch entitätsspezifischen Beurteilung geschlechtsabhängige Unterschiede ausgemacht werden ($p = 0,223 - 0,875$). Das weitgehend ausgeglichene Verhältnis bezüglich der erkrankten Seite bzw. des betroffenen Nierendrittels deckt sich mit bisherigen Beobachtungen [205–207].

Bezüglich der Uni- bzw. Multifokalität des Tumorgeschehens konnten ebenfalls keine geschlechtsbezogenen Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,151 - 1,0$). Insgesamt war ein multifokales Geschehen im untersuchten Patientenkollektiv mit 3 % seltener als die vorbeschriebenen Raten von 5-20 % [208]. Allerdings war im Einklang zu bisherigen Untersuchungen [207,209] der Anteil multifokaler papillärer NZK höher als derer klarzelliger NZK (13,3 % vs. 1,5 %). Da Multifokalität bei chromophoben NZK eine Seltenheit darstellt [209], ist das Fehlen innerhalb des hier untersuchten kleinen Kollektivs nicht als ungewöhnlich zu erachten. Bedacht werden muss, dass möglicherweise vorhandene Satelliten- oder (bilaterale) Zweittumore durch mangelhafte bildmorphologische Abgrenzbarkeit und Nonresektion im Rahmen (partieller) Nephrektomien unter Umständen unerkannt blieben.

Im Gegensatz zu einigen bisherigen Studien [183,184] ist im untersuchten Patientenkollektiv die Größe klarzelliger NZK bei weiblichen Patienten leicht höher als bei Männern (Median 54 mm vs. 50 mm), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,387$) und lässt sich möglicherweise auf geographische Besonderheiten bzw. eine hospitalspezifische Patientenselektion zurückführen. Auch unter Berücksichtigung der übrigen Tumorentitäten konnten keine signifikanten Unterschiede in der Tumorgöße gefunden werden, was sich mit den Beobachtungen anderer Studien deckt [203,210–212].

Die Häufigkeit einer Tumordinfiltration der V. cava inferior bei NZK wird allgemein mit 4-10 % angegeben [213,214]. Im untersuchten Patientenkollektiv lag eine Cavainfiltration in 6,8 % (alle NZK) bzw. 7,2 % (klarzellige NZK) der Fälle vor und bewegte sich damit innerhalb dieser Spanne. Es waren diesbezüglich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede festzustellen. Anders hingegen ist die Situation bei Betrachtung des papillären NZK, wo die Prävalenz eines Cavazapfens bei Frauen signifikant höher ist als bei Männern (17,6 % vs. 2,3 %, $p = 0,034$). Eine mögliche Begründung liegt in der Prädominanz papillärer Typ II-Tumore beim weiblichen Geschlecht, welche gleichzeitig auch häufiger mit intracavalen Thromben assoziiert sind [215,216]. Leider lagen im untersuchten Patientenkollektiv nur in 39 von 60 Fällen (65 %) papillärer Karzinome pathologische Informationen zur Subtypisierung vor. Hier zeigt sich jedoch analog zu bisherigen Ergebnissen beim weiblichen Geschlecht eine Verschiebung des Verhältnisses von papillären Typ I- zu Typ II-Karzinomen zugunsten der prognostisch ungünstigeren Typ II-Karzinome (1:1,16), während dieses Verhältnis bei Männern genau umgekehrt ist (1:0,63). Dieser Unterschied ist allerdings nicht

signifikant ($p = 0,361$). Darüber hinaus lag in allen subtypisierten Fällen einer Cavainfiltration (3/4) ein Typ II-Karzinom vor, was sich mit bisherigen Erkenntnissen deckt und die Aggressivität dieses Subtyps unterstreicht [215–217].

In der Verteilung der durchgeführten operativen bzw. interventionellen Maßnahmen zeigten sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede, was den Schluss zulässt, dass entgegen anderer Beobachtungen [184,195] Therapieoptionen gleichermaßen geschlechtsunabhängig angeboten werden.

Mehrere Studien haben gezeigt [183,184], dass das männliche Geschlecht mit einem höheren Tumorstaging und -grading einhergeht. Ähnlich den Resultaten von Lee [211] können diese Beobachtungen durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht verifiziert werden. Weder in Bezug auf TNM-Klassifikation (einschließlich Lymphgefäß- und Veneninvasion) noch auf das Tumorgrading (nach Fuhrman oder ISUP) zeigen sich signifikante geschlechtsabhängige Unterschiede sowohl in der Gesamtbetrachtung aller NZK als auch bei separater Evaluation der klarzelligen und chromophoben Karzinome. Einzig bei Betrachtung der papillären Karzinome lassen sich einzelne Unterschiede ausmachen. So ist das T-Stadium papillärer NZK bei Frauen signifikant höher als bei Männern ($p = 0,044$), was mutmaßlich ebenfalls auf die bereits oben beschriebene asymmetrische Verteilung der papillären Karzinomsubtypen zurückzuführen ist. Zudem zeigt sich bezüglich der Veneninvasion eine Tendenz zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts ($p = 0,061$), was angesichts der bereits makroskopisch häufigeren Veneninfiltration in Form eines Cavathrombus bei Frauen nicht überrascht.

4.2 Limitationen und Fehlerquellen

Aus der retrospektiven Natur dieser Studie heraus ergeben sich mögliche Limitationen in Bezug auf die Datenerhebung und -auswertung, die es zu berücksichtigen gilt.

Insgesamt konnten 470 Patienten aus dem definierten Untersuchungszeitraum in die Studie eingeschlossen werden. Dies entspricht jedoch nicht der Gesamtheit an NZK-Patienten, die in jenem Zeitraum an der Charité diagnostiziert und/oder therapiert wurden. Um eine adäquate Reliabilität der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde eine vorhandene, qualitativ ausreichende Kontrastmittel-CT als zwingende Voraussetzung für den Studieneinschluss definiert. Aufgrund insbesondere extern durchgeführter qualitativ unzureichender präoperativer CT-Bildgebungen oder durchgeführter Untersuchungen mittels lediglich anderer bildgebender Modalitäten als der

Computertomographie musste ein Teil der Patienten ausgeschlossen werden. Dies kann zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben, da insbesondere fortgeschrittene Tumore (die mittels Sonographie diagnostiziert oder im Rahmen eines Thorax-CTs mitabgebildet wurden) gelegentlich nur eine MRT-Bildgebung erhalten haben. Ebenfalls ausgeschlossen werden mussten Patienten, deren CT-Bildgebung mehr als ein Jahr vor Operation angefertigt wurde. Insbesondere bei kleinen renalen Raumforderungen < 4 cm ist es jedoch nicht unüblich, diese über einen Zeitraum zu beobachten und bildgebend zu verlaufskontrollieren [218]. Da in seltenen Fällen nur die Initialbildgebung mittels CT durchgeführt wurde und die folgenden Kontrollen mittels MRT durchgeführt wurden, mussten auch jene Patienten ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Tumorpathologie gibt es ebenfalls einschränkende Faktoren. So lag zwar zu jedem Patienten eine histopathologische Subtypisierung des NZK vor, allerdings wurde im Falle papillärer Karzinome bei einem relevanten Teil der Patienten (35%) keine prognostisch relevante Unterteilung in Typ I- und Typ II-Karzinome vorgenommen. Aufgrund der geringen Anzahl eindeutig klassifizierter papillärer Tumore und der damit einhergehenden geringen Gruppengröße sowie der hohen Testzahl müssen die statistischen Ergebnisse bei Analyse der histologischen Subtypen mit Einschränkungen betrachtet werden. Limitierend in der Datenauswertung war zudem die Umstellung des Tumorgradings vom Fuhrman-System zum Grading nach ISUP ab dem Jahre 2016. Aufgrund der jeweils unterschiedlichen Kriterien zur Klassifikation konnte keine gemischte Betrachtung erfolgen, sondern eine separate Auswertung in Abhängigkeit vom genutzten Gradingssystem, was aufgrund der hierdurch reduzierten Gruppengrößen zu einer Verminderung der Teststärke geführt haben kann.

4.3 Ausblick für die Zukunft

Das Nierenzellkarzinom ist ständiger Gegenstand der klinischen Forschung. Es gehört wie das Magenkarzinom oder Maligne Melanom zu den Tumorentitäten, bei denen durch die Entwicklung der zielgerichteten Therapien etwa mittels Tyrosinkinase- oder Checkpointinhibitoren bedeutsame Fortschritte in der Verlängerung des Überlebens erzielt werden konnten [219–221]. Während in der Zytokinära unspezifische Immunmodulatoren wie Interferon-alpha und Interleukin-2 das therapeutische Vorgehen dominierten, sind diese aufgrund der fulminanten Erfolge der neuartigen

Therapien deutlich in den Hintergrund gerückt [221]. Doch die Entwicklung hört hier nicht auf. Eine Vielzahl an Forschungsgruppen befasst sich mit der Untersuchung von NZK unterschiedlicher Entität auf molekularer Ebene und untersucht diese auf die unterschiedliche Expression bestimmter Gene und Biomarker [222]. Erste Hinweise, unter anderem auf den prognostischen Einfluss der geschlechtsspezifischen Ausprägung bestimmter Rezeptoren, sind bereits gegeben [191]. Wie in übrigen Teilen der Medizin ist auch hier das Ziel, die therapeutischen Maßnahmen weiter zu personalisieren und wirksame Therapeutika auf Basis der individuellen tumorspezifischen Expression von Biomarkern auszuwählen, damit die Überlebensdauer der Patienten weiter gezielt verbessert werden kann [222].

5. Zusammenfassung

Nierenzellkarzinome gehören zu den häufigeren Tumorerkrankungen des Menschen und betrafen 2018 in Deutschland 9.350 Männer und 5.480 Frauen [201]. Dabei umfasst der Oberbegriff des NZK eine heterogene Gruppe histologischer Subtypen, von denen einige erst in den letzten Jahren Beachtung gefunden haben. Mit einem Anteil von 65-80 % tritt mit Abstand am häufigsten das klarzellige NZK auf [6,50], gefolgt vom papillären (10-15 %) und chromophoben NZK (5 %) [223]. Neben einer Risikoerhöhung durch Vorerkrankungen (terminale chronische Niereninsuffizienz, Zustand nach Nierentransplantation), genetische Merkmale oder hereditäre Syndrome sind es vor allem Lebensstilfaktoren, die das Risiko zur Entstehung von Nierenzellkarzinomen entscheidend beeinflussen [201]. Insbesondere Nikotinkonsum, chronische Hypertension und Adipositas/mangelnde Bewegung haben sich als signifikante Risikofaktoren herauskristallisiert [3,13,15,26,29–31]. Dabei sind schon hinsichtlich der Risikobeeinflussung geschlechtsabhängige Unterschiede auszumachen. So ist die Risikoerhöhung für NZK durch Nikotinkonsum bei Männern signifikant höher als bei Frauen [13]. Diese geschlechtsabhängigen Differenzen sind typisch für das Nierenzellkarzinom und Teil extensiver wissenschaftlicher Forschung. Zahlreiche Studien haben sich mit den geschlechtsabhängigen Unterschieden bezüglich Inzidenz, Tumorcharakteristika und Outcome befasst [175,183,184,192,202,203,210–212]. Trotz klarer Ergebnisse in einigen Untersuchungen, etwa hinsichtlich des allgemein signifikant erhöhten Erkrankungsrisikos bei Männern, sind die Resultate in der Gesamtschau der bisherigen Studien teils inkonsistent und unvollständig. Insbesondere mangelt es oft an einer separaten Betrachtung der einzelnen histologischen Subtypen, die jedoch durch deutliche Unterschiede im Hinblick auf Aggressivität und Krankheitsprognose gekennzeichnet sind [224–226]. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es daher, anhand eines größeren Patientenkollektivs umfassende bildmorphologische und histopathologische Merkmale von NZK zu erfassen und anhand dessen entitätsspezifische geschlechtsabhängige Unterschiede zu bestimmen. Damit sollen zum einen bisherige Erkenntnisse reevaluiert werden sowie zum anderen neue Aspekte insbesondere hinsichtlich der seltener betrachteten papillären und chromophoben NZK herausgearbeitet werden.

Die Tendenz zu einem gering höheren Alter von Frauen bei NZK-Erstdiagnose ist beschrieben worden [204]. Wie in vorherigen Arbeiten [175,176,192,193] zeigte sich

eine Prädominanz des männlichen Geschlechts hinsichtlich der allgemeinen NZK-Prävalenz und Häufigkeit papillärer Karzinome sowie umgekehrt ein häufigeres Auftretens von chromophoben NZK bei Frauen. Ebenso konnte eine geschlechtsdifferente Häufigkeitsverteilung der papillären Typ I- und Typ II-Karzinome bestätigt werden mit insignifikant relativ häufigerem Auftreten von prognostisch ungünstigeren Typ II-Karzinomen bei Frauen [215–217]. Dies könnte als mögliche Erklärung für die nahezu ausschließlich bei gesicherten Typ II-Karzinomen zu beobachtende signifikant höhergradige mikro- bzw. häufigere makroskopische Veneninvasion (i. S. von Cavazapfen) sowie das signifikant höhere T-Stadium von papillären NZK beim weiblichen Geschlecht dienen. Hinsichtlich der inter- und intrarenalen Tumorlokalisation sowie Tumoranzahl konnten entitätsunabhängig keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Während einige Studien festhielten, dass Männer bei Erstdiagnose im Vergleich größere Tumore sowie ein höheres Tumorstaging und -grading aufweisen [183,184], stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (abseits oben beschriebener Resultate in Bezug auf papilläre NZK) im Einklang mit anderen wissenschaftlichen Publikationen, die ebenfalls keine signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede in Bezug auf die genannten Parameter nachweisen konnten [211]. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die hier eingeschlossene Patientenanzahl der signifikant selteneren papillären und chromophoben NZK möglicherweise nicht ausreicht, um geschlechtsspezifische Unterschiede sicher zu detektieren. Somit bleiben die Ergebnisse diesbezüglich kontrovers und bedürfen weiterer Untersuchungen. Ziel muss es sein, in größer angelegten und aufgrund der geographischen Prävalenzunterschiede ggf. multizentrischen Studien weitergehende Untersuchungen hinsichtlich geschlechtsabhängiger Unterschiede anzustellen, insbesondere mit Fokus auf seltenere Tumorentitäten und ihre Subtypen.

6. Thesen

1. Das Nierenzellkarzinom gehört sowohl bei Männern als auch Frauen zu den zehn häufigsten Tumorerkrankungen mit insgesamt steigender Inzidenz in den letzten zwei Dekaden.
2. Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist die mit Abstand häufigste Tumorentität, gefolgt vom papillären und chromophoben Nierenzellkarzinom.
3. Der Anstieg der Inzidenz ist dabei neben der wachsenden Prävalenz krankheitsrelevanter Risikofaktoren wie Hypertension und Adipositas auch auf den zunehmenden Einsatz noninvasiver bildgebender Verfahren und der damit verbundenen höheren Detektionsraten renaler Tumore zurückzuführen.
4. Neben genetischen Faktoren und risikorelevanten Vorerkrankungen sind insbesondere westliche Lebensstilfaktoren für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen verantwortlich.
5. Männer erkranken signifikant häufiger an Nierenzellkarzinomen als Frauen (Verhältnis ca. 2:1), wohingegen letztere geringfügig älter sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.
6. Die Ergebnisse bezüglich größerer Tumore sowie eines höheren Tumorstaging und -gradings bei Männern sind ambivalent und konnten sich auch in der vorliegenden Untersuchung nicht verifizieren lassen.
7. Frauen neigen zu relativ häufigerem Auftreten von prognostisch ungünstigen papillären Typ II-Nierenzellkarzinomen im Vergleich zu papillären Typ I-Tumoren.
8. Dies könnte eine Erklärung für das höhere T-Stadium sowie das häufigere Auftreten einer mikro- und makroskopischen Veneninvasion (i. S. eines Cavazapfens) bei Frauen mit papillärem Nierenzellkarzinom sein.

9. In Bezug auf alle übrigen bildmorphologischen und histopathologischen Parameter konnten keine signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede gezeigt werden, was mit den Ergebnissen vorheriger Studien vereinbar ist.

10. Die weiterführende wissenschaftliche Untersuchung von Nierenzellkarzinomen auf molekulargenetischer Ebene sollte Geschlechtsunterschiede berücksichtigen und kann einen bedeutenden Beitrag leisten, mittels der Entwicklung personalisierter Medizin die Überlebensraten zu verbessern.

7. Literaturverzeichnis

1. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Klatte T, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Powles T, Tahbaz R, Volpe A, Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283822016761>
2. Osawa T, Takeuchi A, Kojima T, Shinohara N, Eto M, Nishiyama H. Overview of current and future systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2019 May 1;49(5):395–403. Available from: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz013>
3. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap* [Internet]. 2016;160(2):183–94. Available from: <https://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201602-0002.php>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
5. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014 Nov;349:g4797.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, Horwich A. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 May;30(5):706–20.
7. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003 Dec;98(11):2329–34.
8. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1996 Sep;335(12):865–75.
9. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530–40.
10. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb;23(4):832–41.
11. Gore ME, Larkin JMG. Challenges and opportunities for converting renal cell carcinoma into a chronic disease with targeted therapies. *Br J Cancer*. 2011 Feb;104(3):399–406.

12. Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 1993 Mar;4(2):101–10.
13. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J cancer*. 2005 Mar;114(1):101–8.
14. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2008;8(1):387. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-387>
15. Hu J, Ugnat AM. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer*. 2005 Mar;41(5):770–8.
16. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008 Feb;371(9612):569–78.
17. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. *Br J Cancer* [Internet]. 2001;85(7):984–90. Available from: <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2040>
18. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2004;4(8):579–91. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc1408>
19. Sunela KL, Kataja MJ, Kellokumpu-Lehtinen PLI. Influence of Body Mass Index and Smoking on the Long-Term Survival of Patients With Renal Cell Cancer. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2013;11(4):458–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558767313000785>
20. Steffens S, Ringe KI, Schroeer K, Lehmann R, Rustemeier J, Wegener G, Schrader M, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ, Network GRCT. Does overweight influence the prognosis of renal cell carcinoma? Results of a multicenter study. *Int J Urol* [Internet]. 2013 Jun 1;20(6):585–92. Available from: <https://doi.org/10.1111/iju.12000>
21. Mano R, Hakimi AA, Zabor EC, Bury MA, Donati OF, Karlo CA, Bazzi WM, Furberg H, Russo P. Association between visceral and subcutaneous adiposity and clinicopathological outcomes in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2014 Oct 22;8(9-10 SE-Original Research):e675-80. Available from: <https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/1979>
22. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo S Il, Jeon SS, Choi HY, Adami HO, Lee JE, Lee HM. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: A clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Feb 1;132(3):625–34.

Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.27639>

23. Zheng Y, Bao L, Chen J, Pan Y, Wang Q, Chen L, Gao X. The influence of sex on the prognostic value of body mass index in non-metastasis renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3869.
24. Ohno Y, Nakashima J, Nakagami Y, Satake N, Gondo T, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Sex and the clinical value of body mass index in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer [Internet].* 2013;109(7):1899–903. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.512>
25. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 1997;79(11):2171–7.
26. Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):647–52.
27. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol.* 1999 Mar;149(6):521–30.
28. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Mountokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Verschuren WMM, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, González CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008 Feb;167(4):438–46.
29. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TIL. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer.* 2007 Jul;97(1):112–4.
30. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JFJ, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med.* 2000 Nov;343(18):1305–11.
31. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, Curhan GC. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2005 Nov;16(9):1099–106.
32. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sørensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2005 Apr;92(7):1302–6.
33. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, Schatzkin A, Hollenbeck A, Subar AF. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):347–53.

34. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Lahmann PH, Arvaniti A, Kassapa C, Trichoupoulou A, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, van Gils CH, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Wirfält E, Pera G, Dorransoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Allen N, Roddam A, Bingham S, Jenab M, Slimani N, Norat T, Riboli E. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J cancer*. 2006 Jun;118(12):3133–9.
35. Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, English DR, Flood A, Freudenheim JL, Giles GG, Giovannucci E, Håkansson N, Horn-Ross PL, Jacobs EJ, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Ross JA, Schatzkin A, Schouten LJ, Virtamo J, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2009 Jun;18(6):1730–9.
36. Antwi SO, Eckel-Passow JE, Diehl ND, Serie DJ, Custer KM, Arnold ML, Wu KJ, Chevillie JC, Thiel DD, Leibovich BC, Parker AS. Coffee consumption and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2017 Aug;28(8):857–66.
37. Jay R, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Katzke V, Kühn T, Boeing H. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Katzke V. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier Inc.; 2017. p. 117.
38. Golka K, Böthig R, Jungmann O, Forchert M, Zellner M, Schöps W. Berufsbedingte Krebserkrankungen in der Urologie. *Urologe [Internet]*. 2021;60(8):1061–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01597-3>
39. Brüning T, Bolt HM. Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: key results, mechanisms, and controversies. *Crit Rev Toxicol*. 2000 May;30(3):253–85.
40. Bernauer U, Birner G, Dekant W, Henschler D. Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation. *Arch Toxicol*. 1996;70(6):338–46.
41. Tschickardt M. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. In 2012.
42. Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Störkel S, Wöhl T, Brüning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999 May;91(10):854–61.

43. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1989 Aug;14(2):119–23.
44. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology.* 2003 Jan;226(1):33–46.
45. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2001 Sep;10(9):1001–4.
46. Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, Einarsson G V, Jónsdóttir GM, Kristjánsson K, Hardarson S, Magnússon K, Gulcher J, Stefánsson K, Amundadóttir LT. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J cancer.* 2002 Aug;100(4):476–9.
47. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2009 Mar;18(3):801–7.
48. Decker HJ. Hereditäre Nierentumoren. *medizinische Genet.* 2007;19(2):239–44.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 3.0, 2021. AWMF-Registernummer: 043/017OL.
50. Rupp NJ, Moch H. Charakterisierung der unterschiedlichen Entitäten beim Nierenzellkarzinom. *Urologe [Internet].* 2020;59(2):135–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00120-019-01108-5>
51. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol [Internet].* 2016;70(1):93–105. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283816002062>
52. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark [Internet].* 2010;9(1–6):461–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112490>
53. Velagapudi S, Schraml P, Yalcinkaya M, Bolck HA, Rohrer L, Moch H, von Eckardstein A. Scavenger receptor BI promotes cytoplasmic accumulation of lipoproteins in clear-cell renal cell carcinoma. *J Lipid Res [Internet].* 2018 Nov 1;59(11):2188–201. Available from: <https://doi.org/10.1194/jlr.M083311>
54. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993 May;260(5112):1317–20.
55. Erlmeier F. Chromophobes Nierenzellkarzinom – Diagnostik und Prognostik.

- Pathologe [Internet]. 2019;40(3):252–8. Available from:
<https://doi.org/10.1007/s00292-019-00696-5>
56. Thoenes W, Störkel ST, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants—a report on 32 cases. *J Pathol* [Internet]. 1988 Aug 1;155(4):277–87. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.1711550402>
 57. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B* [Internet]. 1985;48(1):207–17. Available from:
<https://doi.org/10.1007/BF02890129>
 58. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, Buhay C, Kang H, Kim SC, Fahey CC, Hacker KE, Bhanot G, Gordenin DA, Chu A, Gunaratne PH, Biehl M, Seth S, Kaiparettu BA, Bristow CA, Donehower LA, Wallen EM, Smith AB, Tickoo SK, Tamboli P, Reuter V, Schmidt LS, Hsieh JJ, Choueiri TK, Hakimi AA, Chin L, Meyerson M, Kucherlapati R, Park WY, Robertson AG, Laird PW, Henske EP, Kwiatkowski DJ, Park PJ, Morgan M, Shuch B, Muzny D, Wheeler DA, Linehan WM, Gibbs RA, Rathmell WK, Creighton CJ. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell*. 2014 Sep;26(3):319–30.
 59. Ohashi R, Schraml P, Angori S, Batavia AA, Rupp NJ, Ohe C, Otsuki Y, Kawasaki T, Kobayashi H, Kobayashi K. Classic chromophobe renal cell carcinoma incur a larger number of chromosomal losses than seen in the eosinophilic subtype. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1492.
 60. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* [Internet]. 2009;22(2):S2–23. Available from:
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.70>
 61. Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM, Roberts JR, Robertson CN, Neumann RD. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Hum Pathol* [Internet]. 1990;21(4):449–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004681779090209N>
 62. Davis CJJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal Medullary Carcinoma The Seventh Sickle Cell Nephropathy. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1995;19(1). Available from:
https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/1995/01000/Renal_Medullary_Carcinoma_The_Seventh_Sickle_Cell.1.aspx
 63. LIJO S, XIANG HE, MICHAEL P, XIAOKE H, C. CS, J. YX, J. PE, C. BR. RENAL MEDULLARY CARCINOMA AND ABL GENE AMPLIFICATION. *J Urol* [Internet]. 2005 Jun 1;173(6):1883–8. Available from:
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158448.56888.09>
 64. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology* [Internet]. 2002 Dec 1;60(6):1083–9. Available

from: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02154-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02154-4)

65. Calderaro J, Moroch J, Pierron G, Pedeutour F, Grison C, Maillé P, Soyeux P, de la Taille A, Couturier J, Vieillefond A, Rousselet MC, Delattre O, Allory Y. SMARCB1/INI1 inactivation in renal medullary carcinoma. *Histopathology* [Internet]. 2012 Sep 1;61(3):428–35. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04228.x>
66. Watanabe IC, Billis A, Guimarães MS, Alvarenga M, de Matos AC, Cardinalli IA, Filippi RZ, de Castro MG, Suzigan S. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* [Internet]. 2007;20(9):914–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800934>
67. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, Furge KA, Comperat EM, Lae M, Bouvier R, Boccon-Gibod L, Denoux Y, Ferlicot S, Forest E, Fromont G, Hintzy MC, Laghouati M, Sibony M, Tucker ML, Weber N, Teh BT, Vieillefond A. Renal Translocation Carcinomas: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Gene Expression Profiling Analysis of 31 Cases With a Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008;32(5). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2008/05000/Renal_Translocation_Carcinomas_Clinicopathologic.2.aspx
68. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2015;32(2):103–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740257015000040>
69. Argani P, Reuter VE, Zhang L, Sung YS, Ning Y, Epstein JI, Netto GJ, Antonescu CR. TFEB-amplified Renal Cell Carcinomas: An Aggressive Molecular Subset Demonstrating Variable Melanocytic Marker Expression and Morphologic Heterogeneity. *Am J Surg Pathol*. 2016 Nov;40(11):1484–95.
70. Wyvekens N, Rechsteiner M, Fritz C, Wagner U, Tchinda J, Wenzel C, Kuithan F, Horn LC, Moch H. Histological and molecular characterization of TFEB-rearranged renal cell carcinomas. *Virchows Arch*. 2019 May;474(5):625–31.
71. Lee HJ, Shin DH, Kim SY, Hwang CS, Lee JH, Park WY, Choi KU, Kim JY, Lee CH, Sol MY, Rha SH, Park SW. TFE3 translocation and protein expression in renal cell carcinoma are correlated with poor prognosis. *Histopathology* [Internet]. 2018 Nov 1;73(5):758–66. Available from: <https://doi.org/10.1111/his.13700>
72. Pflueger D, Sboner A, Storz M, Roth J, Compérat E, Bruder E, Rubin MA, Schraml P, Moch H. Identification of Molecular Tumor Markers in Renal Cell Carcinomas with TFE3 Protein Expression by RNA Sequencing. *Neoplasia* [Internet]. 2013;15(11):1231–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147655861380084X>

73. Gupta S, Argani P, Jungbluth AA, Chen YB, Tickoo SK, Fine SW, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Sirintrapun SJ, Sanchez A, Hakimi AA, McFarlane T, Salazar PA, Williamson SR, Skala SL, Mehra R, Hes O, Antonescu CR, Ladanyi M, Arcila ME, Reuter VE. TFE8 Expression Profiling in Renal Cell Carcinomas: Clinicopathologic Correlations. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2019;43(11). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2019/11000/TFEB_Expression_Profiling_in_Renal_Cell.1.aspx
74. Agaimy A. Succinat-Dehydrogenase(SDH)-defizientes Nierenzellkarzinom. *Pathologie* [Internet]. 2016;37(2):144–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0158-8>
75. Gill AJ, Hes O, Papathomas T, Šedivcová M, Tan PH, Agaimy A, Andresen PA, Kedziora A, Clarkson A, Toon CW, Sioson L, Watson N, Chou A, Paik J, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG, Benn DE, Hills K, Maclean F, Niemeijer ND, Vlatkovic L, Hartmann A, Corssmit EPM, van Leenders GJLH, Przybycin C, McKenney JK, Magi-Galluzzi C, Yilmaz A, Yu D, Nicoll KD, Yong JL, Sibony M, Yakirevich E, Fleming S, Chow CW, Miettinen M, Michal M, Trpkov K. Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity: A Clinicopathologic Series of 36 Tumors From 27 Patients. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014;38(12). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2014/12000/Succinate_Dehydrogenase__SDH__deficient_Renal.2.aspx
76. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, Young B, Clarkson A, Tucker KM, Winship IM, Earls P, Benn DE, Robinson BG, Fleming S, Clifton-Bligh RJ. Renal Tumors Associated With Germline SDHB Mutation Show Distinctive Morphology. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2011;35(10). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2011/10000/Renal_Tumors_Associated_With_Germline_SDHB.17.aspx
77. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, McCue P, Czapiewski P, Langfort R, Waloszczyk P, Wazny K, Biernat W, Lasota J, Wang Z. Mapping of Succinate Dehydrogenase Losses in 2258 Epithelial Neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2014;22(1). Available from: https://journals.lww.com/appliedimmunohist/Fulltext/2014/01000/Mapping_of_Succinate_Dehydrogenase_Losses_in_2258.5.aspx
78. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, Montironi R, Hirsch MS, Hornick JL. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2015;28(1):80–94. Available from: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.86>

79. Tsai TH, Lee WY. Succinate Dehydrogenase–Deficient Renal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2018 Dec 21;143(5):643–7. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0024-RS>
80. Neumann HPH, Pawlu C, Pęczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C, Group for the EAPS. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations. *JAMA* [Internet]. 2004 Aug 25;292(8):943–51. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.292.8.943>
81. Agaimy A, Hartmann A. Hereditäre Nierentumoren. *Pathologe* [Internet]. 2016;37(2):134–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0153-0>
82. Garg K, Tickoo SK, Soslow RA, Reuter VE. Morphologic Features of Uterine Leiomyomas Associated With Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome: A Case Report. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2011;35(8). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2011/08000/Morphologic_Features_of_Uterine_Leiomyomas.18.aspx
83. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, Kristiansen G, Lüders C, Nesi G, Compérat E. Fumarate hydratase–deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(7):865–75.
84. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Gopalan A, Frizzell N, Voss MH, Russo P, Berger MF, Tickoo SK, Reuter VE. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome–associated Renal Cancer: Recognition of the Syndrome by Pathologic Features and the Utility of Detecting Aberrant Succination by Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014;38(5). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2014/05000/Hereditary_Leiomyomatosis_and_Renal_Cell_Carcinoma.5.aspx
85. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Marston Linehan W. The Morphologic Spectrum of Kidney Tumors in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC) Syndrome. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007;31(10). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2007/10000/The_Morphologic_Spectrum_of_Kidney_Tumors_in.16.aspx
86. Michal M, Hes O, Havlicek F. Benign renal angiomyoadenomatous tumor: a previously unreported renal tumor. *Ann Diagn Pathol*. 2000;4(5):311–5.
87. Michal M, Hes O, Nemcova J, Sima R, Kuroda N, Bulimbasic S, Franco M, Sakaida N, Danis D, Kazakov D V. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic,

- immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. *Virchows Arch*. 2009;454(1):89–99.
88. Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol*. 2010 Nov;34(11):1608–21.
 89. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, Zhang S, Brunelli M, Cheng L. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1239–45.
 90. Gobbo S, Eble JN, MacLennan GT, Grignon DJ, Shah RB, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetical analyses in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1780–6.
 91. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):141–53.
 92. Liddell H, Mare A, Heywood S, Bennett G, Chan HF. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a potential mimic of conventional clear cell renal carcinoma on core biopsy. *Case Rep Urol*. 2015;2015:423908.
 93. Xu J, Reznik E, Lee HJ, Gundem G, Jonsson P, Sarungbam J, Bialik A, Sanchez-Vega F, Creighton CJ, Hoekstra J, Zhang L, Sajjakulnukit P, Kremer D, Tolstyka Z, Casuscelli J, Stirdivant S, Tang J, Schultz N, Jeng P, Dong Y, Su W, Cheng EH, Russo P, Coleman JA, Papaemmanuil E, Chen YB, Reuter VE, Sander C, Kennedy SR, Hsieh JJ, Lyssiotis CA, Tickoo SK, Hakimi AA. Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma. DeBerardinis R, Morrison SJ, DeBerardinis R, Frezza C, editors. *Elife* [Internet]. 2019;8:e38986. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.38986>
 94. Kaushik D, Kim SP, Childs MA, Lohse CM, Costello BA, Cheville JC, Boorjian SA, Leibovich BC, Thompson RH. Overall survival and development of stage IV chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *Eur Urol*. 2013;64(4):600–6.
 95. Nathany S, Monappa V. Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma: A Review of Histopathology and Clinical and Prognostic Implications. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 Mar 13;144(1):115–8. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0506-RS>
 96. Parwani A V, Husain AN, Epstein JI, Beckwith JB, Argani P. Low-grade myxoid renal

- epithelial neoplasms with distal nephron differentiation. *Hum Pathol.* 2001;32(5):506–12.
97. Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM, Suster S, Curik R, Sokol L, Ondic O, Mikulášťík J, Betlach J, Peychl L. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathology.* 2002;41(6):549–55.
 98. Nouh MAAM, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J, Taniguchi S, Nomura I, Inui M, Sugimoto M. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int.* 2010;105(5):620–7.
 99. Peckova K, Martinek P, Sperga M, Montiel DP, Daum O, Rotterova P, Kalusová K, Hora M, Pivovarcikova K, Rychly B. Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(4):226–31.
 100. Alexiev BA, Burke AP, Drachenberg CB, Richards SM, Zou YS. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with prominent papillary component, a non-classic morphologic variant. A histologic, immunohistochemical, electron microscopic and fluorescence in situ hybridization study. *Pathol Pract.* 2014;210(7):454–8.
 101. Fleming S. Distal nephron neoplasms. In: *Seminars in diagnostic pathology.* Elsevier; 2015. p. 114–23.
 102. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B, Group II in DUP. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):e35–49.
 103. Ferlicot S, Allory Y, Compérat E, Mege-Lechevalier F, Dimet S, Sibony M, Couturier J, Vieillefond A. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma: a report of 15 cases and a review of the literature. *Virchows Arch.* 2005;447(6):978–83.
 104. Paner GP, Srigley JR, Radhakrishnan A, Cohen C, Skinnider BF, Tickoo SK, Young AN, Amin MB. Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney: significant immunophenotypic overlap warrants diagnostic caution. *Am J Surg Pathol.* 2006 Jan;30(1):13–9.
 105. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol.* 2006;49(5):798–805.
 106. Kenney PA, Vikram R, Prasad SR, Tamboli P, Matin SF, Wood CG, Karam JA.

- Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney: a detailed study of radiological, pathological and clinical outcomes. *BJU Int.* 2015;116(1):85–92.
107. Andeen N, Tretiakova M. Acquired cystic disease associated. [Internet]. PathologyOutlines.com website. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneytumormalignantacquiredcysticRCC.html>
 108. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1469–89.
 109. Przybycin CG, Harper HL, Reynolds JP, Magi-Galluzzi C, Nguyen JK, Wu A, Sangoi AR, Liu PS, Umar S, Mehra R, Zhang X, Cox RM, McKenney JK. Acquired Cystic Disease-associated Renal Cell Carcinoma (ACD-RCC): A Multiinstitutional Study of 40 Cases With Clinical Follow-up. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2018;42(9). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2018/09000/Acquired_Cystic_Disease_associated_Renal_Cell.4.aspx
 110. Cossu-Rocca P, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Acquired cystic disease-associated renal tumors: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2006 Jun;19(6):780–7.
 111. Murshed KA, Akhtar M, Ben-Gashir M. Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential extending into the perinephric adipose tissue. *Hum Pathol Case Reports* [Internet]. 2019;17:200305. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214330018301913>
 112. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. *Amer Registry of Pathology*; 1994.
 113. Wahal SP, Mardi K. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a rare entity with review of literature. *J Lab Physicians.* 2014;6(01):50–2.
 114. Han K ryu, Janzen NK, McWhorter VC, Kim HL, Pantuck AJ, Zisman A, Figlin RA, Dorey FJ, Said JW, Belldegrun AS. Cystic renal cell carcinoma: biology and clinical behavior. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* Elsevier; 2004. p. 410–4.
 115. Sirohi D, Smith SC, Agarwal N, Maughan BL. Unclassified renal cell carcinoma: diagnostic difficulties and treatment modalities. *Res reports Urol* [Internet]. 2018 Nov 15;10:205–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510921>
 116. Mirsadraei L, Chen YB. Unclassified Renal Cell Carcinoma: Diagnostic and Molecular

- Updates. *AJSP Rev Reports* [Internet]. 2017;22(6). Available from:
https://journals.lww.com/pathologycasereviews/Fulltext/2017/11000/Unclassified_Renal_Cell_Carcinoma__Diagnostic_and.6.aspx
117. Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C, Lohse CM, Breau RH, Blute ML, Cheville JC, Leibovich BC. Unclassified renal cell carcinoma: impact on survival following nephrectomy. *Urology*. 2010 Sep;76(3):580–6.
 118. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli M, Yorukoglu K, Hartmann A, Cheng L. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):786–93.
 119. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, Guille F, de La Taille A, Novara G, Tostain J, Cindolo L, Ficarra V, Schips L, Zigeuner R, Mulders PF, Chautard D, Lechevallier E, Valeri A, Descotes JL, Lang H, Soulie M, Ferriere JM, Pfister C, Mejean A, Belldegrun AS, Patard JJ. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int*. 2007 Oct;100(4):802–8.
 120. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, Said JW, Belldegrun AS. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):950–5.
 121. Lindgren D, Boström AK, Nilsson K, Hansson J, Sjölund J, Möller C, Jirstrom K, Nilsson E, Landberg G, Axelson H, Johansson ME. Isolation and characterization of progenitor-like cells from human renal proximal tubules. *Am J Pathol*. 2011 Feb;178(2):828–37.
 122. Hes O, Síma R, Nemcová J, Hora M, Bulimbasic S, Kazakov D V, Urge T, Reischig T, Dvorák M, Michal M. End-stage kidney disease: gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y chromosome in non-neoplastic tissue. *Virchows Arch*. 2008 Oct;453(4):313–9.
 123. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, Han M, Lin F, Teh BT, Yang XJ. Renal papillary adenoma--a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2007 Feb;38(2):239–46.
 124. Caliò A, Warfel KA, Eble JN. Papillary Adenomas and Other Small Epithelial Tumors in the Kidney: An Autopsy Study. *Am J Surg Pathol*. 2019 Feb;43(2):277–87.
 125. Woldu SL, Weinberg AC, RoyChoudhury A, Chase H, Kalloo SD, McKiernan JM, DeCastro GJ. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol*. 2014 Nov;46(11):2127–32.
 126. Saleeb RM, Farag M, Ding Q, Downes M, Bjarnason G, Brimo F, Plant P, Rotondo F, Lichner Z, Finelli A, Yousef GM. Integrated Molecular Analysis of Papillary Renal Cell Carcinoma and Precursor Lesions Unfolds Evolutionary Process from Kidney Progenitor-Like Cells. *Am J Pathol*. 2019 Oct;189(10):2046–60.

127. Wobker SE, Williamson SR. Modern Pathologic Diagnosis of Renal Oncocytoma. *J kidney cancer VHL*. 2017;4(4):1–12.
128. Joshi S, Tolkunov D, Aviv H, Hakimi AA, Yao M, Hsieh JJ, Ganesan S, Chan CS, White E. The Genomic Landscape of Renal Oncocytoma Identifies a Metabolic Barrier to Tumorigenesis. *Cell Rep*. 2015 Dec;13(9):1895–908.
129. Montie J, Pontes J, Bukowski R, Editors. Detection and Diagnosis of Renal Cell Carcinoma. In: *Clinical Management of Renal Cell Cancer*. Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass: Year Book Medical Publisher; 1987. p. 6–90.
130. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol [Internet]*. 2002;4(4):163–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985675>
131. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2001 Oct;21 Spec No:S237-54.
132. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, Noeldge G, Kauffmann G. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(1):64–8.
133. Prando A, Prando D, Prando P. Renal cell carcinoma: unusual imaging manifestations. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2006;26(1):233–44.
134. Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):486–90; discussion 491.
135. Vargas HA, Delaney HG, Delappe EM, Wang Y, Zheng J, Moskowitz CS, Tan Y, Zhao B, Schwartz LH, Hricak H, Russo P, Akin O. Multiphasic contrast-enhanced MRI: single-slice versus volumetric quantification of tumor enhancement for the assessment of renal clear-cell carcinoma fuhrman grade. *J Magn Reson Imaging*. 2013 May;37(5):1160–7.
136. Frohmüller HGW, Grups JW, Heller V. Comparative value of ultrasonography, computerized tomography, angiography and excretory urography in the staging of renal cell carcinoma. *J Urol*. 1987;138(3):482–4.
137. Engelmann U, Schaub T, Schweden F, Jacobi GH, Thüroff JW. Digital subtraction angiography in staging renal cell carcinoma: comparison with computerized tomography and histopathology. *J Urol*. 1984 Dec;132(6):1093–6.
138. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography

- techniques. *Eur J Radiol.* 1991;13(1):37–42.
139. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004 Nov;22(5):307–15.
140. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1997 Aug;24(3):507–22.
141. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren (Union for International Cancer Control). Wiley-VCH Achte Auflage Weinheim Wiley-VCH Verlag GmbH Co KGaA Online verfügbar unter <http://www.wileyvch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-34280-8/>, zuletzt geprüft am. 2017;10:2021.
142. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(7):655–63.
143. Moch H. WHO-ISUP-graduierungssystem für nierenkarzinome. *Pathologe.* 2016;37(4):355–60.
144. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Jordan TW, Delahunt B. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(9):1091–6.
145. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, Jordan TW, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Samaratunga H, Srigley JR. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1134–9.
146. Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 2003;97(7):1663–71.
147. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, Ficarra V, Han KR, Cindolo L, De La Taille A. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3316–22.
148. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, Pantuck AJ, Zigeuner R, Karakiewicz PI. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol.* 2011;60(4):644–61.
149. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):454–63.
150. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J Iyun, Rini BI, Knox JJ, Bjarnason GA, Srinivas S, Pal SK, Yuasa T. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet*

- Oncol. 2015;16(3):293–300.
151. Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J, Shuch B, Said JW, Riggs SB, Zomorodian N, Kabbinar FF, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers*. 2009;18(3):894–900.
 152. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, Sheinin Y, Kuntz SM, Eckel-Passow JE, Blute ML, Kwon ED. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115(10):2092–103.
 153. Eichelberg C, Chun FK, Bedke J, Heuer R, Adam M, Moch H, Terracciano L, Hinrichs K, Dahlem R, Fisch M. Epithelial cell adhesion molecule is an independent prognostic marker in clear cell renal carcinoma. *Int J cancer*. 2013;132(12):2948–55.
 154. Brooks SA, Brannon AR, Parker JS, Fisher JC, Sen O, Kattan MW, Hakimi AA, Hsieh JJ, Choueiri TK, Tamboli P. ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2014;66(1):77–84.
 155. Iacovelli R, Nolè F, Verri E, Renne G, Paglino C, Santoni M, Cossu Rocca M, Giglione P, Aurilio G, Cullurà D. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol*. 2016;11(2):143–8.
 156. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;61(5):972–93.
 157. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;62(6):1097–117.
 158. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;110(11b):E737–43.
 159. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*. 2012;110(4):510–6.
 160. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, Tanguay S, Rendon RA, Gleave ME, Drachenberg DE. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*. 2011;60(1):39–44.
 161. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DYT, Jewett MA, Greenberg RE, Uzzo RG. Small renal masses progressing to metastases under active

- surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118(4):997–1006.
162. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):28–34.
 163. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, MacLennan G, McClinton S, Griffiths TRL, Skolarikos A. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;64(5):799–810.
 164. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, Chang YH, Escudier B, Donskov F, Magheli A. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2246–54.
 165. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004;171(3):1071–6.
 166. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PFA, Sinescu IC. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. 2010;58(3):398–406.
 167. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, Wegener G, Thüroff JW, Hofmann R, Stöckle M. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2347–52.
 168. Schrader AJ, Olbert PJ, Hegele A, Varga Z, Hofmann R. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options. *BJU Int*. 2008;101(11):1343–5.
 169. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2376–81.
 170. Herrmann E, Brinkmann OA, Bode ME, Bierer S, Köpke T, Bögemann M, Hertle L, Wülfing C. Histologic subtype of metastatic renal cell carcinoma predicts response to combined immunochemotherapy with interleukin 2, interferon α and 5-fluorouracil. *Eur Urol*. 2007;51(6):1625–32.
 171. Atzpodien J, Buer J, Sel S, Janssen J, Oevermann K. Chemoimmunotherapy in the systemic treatment of advanced renal carcinoma. *Urologe*. 1999;38(5):474–8.
 172. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000 Apr;27(2):177–86.
 173. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN,

- Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):141–8.
174. Oertelt-Prigione S. Putting gender into sex-and gender-sensitive medicine. *EClinicalMedicine.* 2020;20.
 175. Gelfond J, Al-Bayati O, Kabra A, Iffrig K, Kaushik D, Liss MA. Modifiable risk factors to reduce renal cell carcinoma incidence: Insight from the PLCO trial. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* Elsevier; 2018. p. 340-e1.
 176. Hew MN, Zonneveld R, Kümmerlin IPED, Opondo D, de la Rosette JJ, Laguna MP. Age and gender related differences in renal cell carcinoma in a European cohort. *J Urol.* 2012;188(1):33–8.
 177. Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH, Naghavi M, Fitzmaurice C. Global burden of urologic cancers, 1990–2013. *Eur Urol.* 2017;71(3):437–46.
 178. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264–73.
 179. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(4):415–7.
 180. Lucca I, Klatt T, Fajkovic H, De Martino M, Shariat SF. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2015;12(10):585–92.
 181. Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L, Negri E, Polesel J, Ramazzotti V, Montella M, Canzonieri V, Serraino D, La Vecchia C. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J cancer.* 2008;123(9):2213–6.
 182. Lee JE, Hankinson SE, Cho E. Reproductive factors and risk of renal cell cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(10):1243–50.
 183. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol.* 2008;54(1):133–42.
 184. Marchioni M, Martel T, Bandini M, Pompe RS, Tian Z, Kapoor A, Cindolo L, Autorino R, Briganti A, Shariat SF. Marital status and gender affect stage, tumor grade, treatment type and cancer specific mortality in T1–2 N0 M0 renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2017;35(12):1899–905.
 185. Bhindi B, Thompson RH, Lohse CM, Mason RJ, Frank I, Costello BA, Potretzke AM, Hartman RP, Potretzke TA, Boorjian SA. The probability of aggressive versus indolent histology based on renal tumor size: implications for surveillance and treatment. *Eur Urol.* 2018;74(4):489–97.
 186. Pierorazio PM, Patel HD, Johnson MH, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, Bass EB, Allaf ME. Distinguishing malignant and benign renal masses with composite models and

- nomograms: A systematic review and meta-analysis of clinically localized renal masses suspicious for malignancy. *Cancer*. 2016;122(21):3267–76.
187. Yoo S, You D, Song C, Hong B, Hong JH, Kim CS, Ahn H, Jeong IG. Declining incidence of benign lesions among small renal masses treated with surgery: Effect of diagnostic tests for characterization. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier; 2018. p. 362-e9.
 188. Mouracade P, Kara O, Dagenais J, Maurice MJ, Nelson RJ, Malkoc E, Kaouk JH. Perioperative morbidity, oncological outcomes and predictors of pT3a upstaging for patients undergoing partial nephrectomy for cT1 tumors. *World J Urol*. 2017;35(9):1425–33.
 189. Brannon AR, Haake SM, Hacker KE, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Rathmell WK. Meta-analysis of clear cell renal cell carcinoma gene expression defines a variant subgroup and identifies gender influences on tumor biology. *Eur Urol*. 2012;61(2):258–68.
 190. Chang Y, Zhou L, Xu L, Fu Q, Yang Y, Lin Z, Xu J. High expression of CXC chemokine receptor 6 associates with poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier; 2017. p. 675-e17.
 191. Huang Q, Sun Y, Ma X, Gao Y, Li X, Niu Y, Zhang X, Chang C. Androgen receptor increases hematogenous metastasis yet decreases lymphatic metastasis of renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2017;8(1):1–15.
 192. Lipworth L, Morgans AK, Edwards TL, Barocas DA, Chang SS, Herrell SD, Penson DF, Resnick MJ, Smith JA, Clark PE. Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. *BJU Int*. 2016;117(2):260–5.
 193. Steffens S, Roos FC, Janssen M, Becker F, Steinestel J, Abbas M, Steinestel K, Wegener G, Siemer S, Thüroff JW. Clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size. *Virchows Arch*. 2014;465(4):439–44.
 194. Kates M, Korets R, Sadeghi N, Pierorazio PM, McKiernan JM. Predictors of locally advanced and metastatic disease in patients with small renal masses. *BJU Int*. 2012;109(10):1463–7.
 195. Patel MI, Beattie K, Bang A, Gurney H, Smith DP. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: inequities in access exist despite improved survival. *Cancer Med*. 2017;6(10):2188–93.
 196. Moskowitz EJ, Paulucci DJ, Reddy BN, Blum KA, Rosen DC, Abaza R, Eun DD, Hemal AK, Krane LS, Badani KK. Predictors of medical and surgical complications after robot-assisted partial nephrectomy: an analysis of 1139 patients in a multi-

- institutional kidney cancer database. *J Endourol.* 2017;31(3):223–8.
197. Jordan BJ, Matulewicz RS, Trihn B, Kundu S. Venous thromboembolism after nephrectomy: incidence, timing and associated risk factors from a national multi-institutional database. *World J Urol.* 2017;35(11):1713–9.
 198. Mouli SK, McDevitt JL, Su YK, Ragin AB, Gao Y, Nemcek Jr AA, Lewandowski RJ, Salem R, Sato KT. Analysis of the RENAL and mRENAL scores and the relative importance of their components in the prediction of complications and local progression after percutaneous renal cryoablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(6):860–7.
 199. Casale P, Lughezzani G, Buffi N, Larcher A, Porter J, Mottrie A, Group ESW. Evolution of robot-assisted partial nephrectomy: techniques and outcomes from the transatlantic robotic nephron-sparing surgery study group. *Eur Urol.* 2019;76(2):222–7.
 200. Afshar N, English DR, Thursfield V, Mitchell PL, Te Marvelde L, Farrugia H, Giles GG, Milne RL. Differences in cancer survival by sex: a population-based study using cancer registry data. *Cancer Causes Control.* 2018;29(11):1059–69.
 201. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021;
 202. Scelo G, Li P, Chanudet E, Muller DC. Variability of sex disparities in cancer incidence over 30 years: the striking case of kidney cancer. *Eur Urol Focus.* 2018;4(4):586–90.
 203. Pierorazio PM, Murphy AM, Benson MC, McKiernan JM. Gender discrepancies in the diagnosis of renal cortical tumors. *World J Urol [Internet].* 2007;25(1):81–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0124-9>
 204. M. WJ, Katherine M, Jamie R, R. CP, J. KC. Sex Differences in Renal Cell Cancer Presentation and Survival: An Analysis of the National Cancer Database, 1993–2004. *J Urol [Internet].* 2008 May 1;179(5):1709–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.024>
 205. Nini A, Larcher A, Cazzaniga W, Dell'Oglio P, Cianflone F, Muttin F, Ripa F, Salonia A, Briganti A, Montorsi F, Bertini R, Capitanio U. The side and the location of the primary tumor does not affect the probability of lymph node invasion in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol [Internet].* 2019;37(8):1623–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2573-3>
 206. Melissourgios N, Doulas K, Messini I, Papaliiodi E, Kastrinakis NG, Lykourinas M. Multicentricity in Renal Cell Carcinoma: Can Primary Tumor Location Serve as a Co-Determinant of Surgical Treatment? *Eur Urol [Internet].* 2002;41(3):262–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283802000374>
 207. RICHSTONE LEE, SCHERR DS, REUTER VR, SNYDER ME, RABBANI F, KATTAN MW, RUSSO P. Multifocal Renal Cortical Tumors: Frequency, Associated

- Clinicopathological Features and Impact on Survival. *J Urol* [Internet]. 2004;171(2, Part 1):615–20. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705625426>
208. Crispen PL, Lohse CM, Blute ML. Multifocal Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Features and Outcomes for Tumors 4 cm. *Adv Urol*. 2008;2008.
 209. Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Chevillet JC, Blute ML. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology* [Internet]. 2004;64(3):462–7. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429504005084>
 210. Chen J, Shi B, Zhang D, Jiang X, Xu Z. The clinical characteristics of renal cell carcinoma in female patients. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc*. 2009 Jun;16(6):554–7.
 211. Lee S, Jeon HG, Kwak C, Kim HH, Byun SS, Lee SE, Lee E. Gender-specific clinicopathological features and survival in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2012 Jul;110(2 Pt 2):E28-33.
 212. May M, Aziz A, Zigeuner R, Chromecki T, Cindolo L, Schips L, De Cobelli O, Rocco B, De Nunzio C, Tubaro A. 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*. 2013;31(5):1073–80.
 213. AMNON Z, A. WJ, J. PA, H. CD, FREDERICK D, W. SJ, J. GB, B. de KJ, A. FR, S. BA. Renal Cell Carcinoma With Tumor Thrombus Extension: Biology, Role of Nephrectomy and Response to Immunotherapy. *J Urol* [Internet]. 2003 Mar 1;169(3):909–16. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000045706.35470.1e>
 214. Axel H, J. BP, Hildegard J, Maria P, Jesco P, Peter A, Peter H, C. MS, Markus H. Renal Cell Carcinoma With Tumor Thrombus Extension Into the Vena Cava: Prospective Long-Term Followup. *J Urol* [Internet]. 2007 May 1;177(5):1703–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.039>
 215. Kim KH, You D, Jeong IG, Kwon TW, Cho YM, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Type II papillary histology predicts poor outcome in patients with renal cell carcinoma and vena cava thrombus. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B):E673-8.
 216. Pan H, Ye L, Zhu Q, Yang Z, Hu M. The effect of the papillary renal cell carcinoma subtype on oncological outcomes. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):21073. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78174-9>
 217. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 1997 Jun;10(6):537–44.

218. Sebastià C, Corominas D, Musquera M, Paño B, Ajami T, Nicolau C. Active surveillance of small renal masses. *Insights Imaging*. 2020;11(1):1–18.
219. Paschen A, Schadendorf D. The Era of Checkpoint Inhibition: Lessons Learned from Melanoma BT - Current Immunotherapeutic Strategies in Cancer. In: Theobald M, editor. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 169–87. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-23765-3_6
220. Kono K, Nakajima S, Mimura K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer. *Gastric Cancer [Internet]*. 2020;23(4):565–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01090-4>
221. Doehn C. 50 Jahre Nierenzellkarzinom. *Aktuelle Urol*. 2019;50(04):378–85.
222. Junker K, Zeuschner P. Personalisierte Medizin bei Nierenzelltumoren. *Aktuelle Urol*. 2019;50(05):513–23.
223. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences* . 2020.
224. C. LB, M. LC, L. CP, A. BS, Houston TR, L. BM, C. CJ. Histological Subtype is an Independent Predictor of Outcome for Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Urol [Internet]*. 2010 Apr 1;183(4):1309–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.035>
225. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):612–24.
226. Dall’Oglio MF, Antunes AA, Pompeo AC, Mosconi A, Leite KRM, Srougi M. Prognostic relevance of the histological subtype of renal cell carcinoma. *Int braz j urol*. 2008;34:3–8.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Behschad Bashian, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Geschlechtsspezifische Unterschiede bildgebender und pathologischer Merkmale bei Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen; Sex differences in imaging and pathologic features in patients with renal cell carcinoma“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Anteilserklärung an Publikationen

1.) Dahlmann S. *, Bressemer K. *, **Bashian B.**, Ulas S. T., Rattunde M., Busch F., Makowski M. R., Ziegeler K., Adams L. (*geteilte Erstautorenschaft), **Sex Differences in Renal Cell Carcinoma: The Importance of Body Composition**, Annals of Surgical Oncology (2023)

- 1.1. Herr Bashian war an der Planung des Projekts gemeinsam mit Frau Dr. Adams und Herrn Dr. Dahlmann beteiligt.
- 1.2. Herr Bashian hat eigenständig CT-Datensätze analysiert und pathologische Befundberichte ausgewertet.
- 1.3. Nach statistischer Beratung durch Herrn Dario Zocholl führte Herr Bashian die statistischen Analysen in Rücksprache mit Herrn Dr. Bressemer und Herrn Dr. Dahlmann unter Nutzung der Software SPSS durch.
- 1.4. Herr Bashian war in enger Zusammenarbeit mit Frau Dr. Adams, Herrn Dr. Bressemer und Herrn Dr. Dahlmann an der kritischen Diskussion der Ergebnisse sowie der Einbindung der Anmerkung der übrigen Koautoren beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsliste

Originalarbeiten in Zeitschriften mit peer-review-Verfahren als Koautor

- | | IF |
|---|-----------------|
| 1. Dahlmann S. *, Bressem K. *, Bashian B. , Ulas S. T.,
Rattunde M., Busch F., Makowski M. R., Ziegeler K., Adams L.
Sex Differences in Renal Cell Carcinoma: The Importance of
Body Composition
Annals of Surgical Oncology, 02/2023, p: 1269-1276, doi: 10.1245/s10434-
022-12738-z
*shared first authors | 4.339
(2021) |

12. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. Lisa Adams und Herrn Priv.-Doz. Dr. Keno Bressemer für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung sowie Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses bedanken.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Sebastian Dahmann, der trotz seiner knappen verfügbaren Zeit mir durch stete Hilfsbereitschaft bei der statistischen Umsetzung und Manuskriptüberarbeitung eine große Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit war.

Darüber hinaus danke ich meiner Frau und meinen Kindern für Ihre stets liebevollen und aufmunternden Worte, die mich in dieser Zeit motiviert haben.

13. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Name, Vorname: Bashian, Behschad
Emailadresse: behschad.bashian@charite.de
Matrikelnummer: 229545
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Lisa Adams, PD Dr. Keno Bressem
Promotionsinstitution/Klinik: Klinik für Radiologie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Sauerbruchweg 3 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562175
dario.zocholl@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Behschad Bashian innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 01.06.2022
- Termin 2: 10.10.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Erklärung der Unterschiede zwischen klassischen statistischen Tests auf Gruppenunterschiede und Äquivalenztests zum Testen auf „Gleichheit“ zweier Gruppen.
- Fokussierung auf Konfidenzintervalle zur besseren Interpretierbarkeit der Schätzungen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 18.10.2022



Name des Beraters: Dario Zocholl

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel