Aus dem Med. Zentrum für Chirurgie II der Philipps-Universität Marburg
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Hofmann
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg und des
Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

Langzeitprognose des Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit von Staging, Grading und Art der Therapie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Marc Holzgraefe aus Göttingen

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
am: 20.10.2005

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. T. Kälble

Korreferent: Prof. Dr. med. R. Hofmann

2. Korreferent: Prof. Dr. med. V. Kretschmer

Inhaltsverzeichnis: **Seite**

1.	**Einleitung**	**7**
1.1	Das Nierenzellkarzinom	7
1.1.1	Epidemiologie	7
1.1.2	Ätiologie	8
1.1.3	Symptome	8
1.1.4	Klassifikation und Subtypisierung	9
1.1.5	Grading	12
1.1.6	Stadieneinteilung	13
1.2	Therapie des Nierenzellkarzinoms	18
1.2.1	Operative Verfahren	18
1.2.1.1	Organbegrenzte Nierentumoren	18
1.2.1.1.1	Radikale Nephrektomie	19

Inhaltsverzeichnis: **Seite**

1.2.1.1.2	Organerhaltende Nierentumorchirurgie	20
1.2.1.2	Lokal fortgeschrittene Nierentumoren	22
1.2.1.2.1	Nierentumoren mit Tumorthromben in der Vena cava	22
1.2.1.2.2	Tumorchirurgie bei lokal infiltrierenden Nierentumoren	24
1.2.1.3	Nephrektomie bei Fernmetastasen	24
1.2.2	Systemische Therapie	26
1.2.2.1	Hormontherapie	26
1.2.2.2	Chemotherapie	26
1.2.2.3	Immunotherapie	27
1.2.2.4	Kombinierte Therapie	28
1.2.2.5	Aktiv spezifische Immunisierung	28
1.3	Zielsetzung der Arbeit	29

Inhaltsverzeichnis **Seite**

2.	**Material und Methoden**	**30**
2.1	Verwendete Soft- und Hardware	30
2.2	Krankengut	30
2.3	Eingabemaske und Fragebögen	35
3.	**Ergebnisse**	**38**
3.1	Allgemeine Ergebnisse	38
3.1.1	Erstsymptome	41
3.2	Ergebnisse Tumorstaging	42
3.2.1	pT-Stadium	42
3.2.2	pN-Stadium	64
3.2.3	M-Stadium	71
3.3	Ergebnisse Grading	79
3.4	Ergebnisse Art der Therapie	87

Inhaltsverzeichnis **Seite**

4.	**Diskussion**	**97**
5.	**Zusammenfassung**	**111**
6.	**Literaturverzeichnis**	**113**

1. Einleitung

1.1 Das Nierenzellkarzinom

Inspiriert durch das makroskopische Erscheinungsbild hielt Virchow vor 140 Jahren Nierentumoren für im Bindegewebe wuchernde Lipome. Grawitz erkannte dagegen den epithelialen Charakter und ordnete Nierentumoren den adenomatösen Geschwülsten zu. Der Begriff des Hypernephroms wurde 1913 von Rosenfeld eingeführt. Zur Histiogenese von Nierentumoren entwickelte Grawitz 1883 die Hypothese, dysontogenetische Nebennierenrindenanteile seien Ausgangspunkt der Tumorentstehung. Diese Hypothese wurde schon damals von verschiedenen Stellen angezweifelt [134, 140], die den Ursprung der Nierentumoren in dem Nephron-Sammelrohrsystem vermuteten. Diese Vermutung konnte erst 70 Jahre später durch elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt werden [105].

1.1.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom hat zwar an allen malignen Tumoren des Menschen nur einen Anteil von ca. 2% [136], aber allein in den Vereinigten Staaten wurden für 1996 über 30600 Neuerkrankungen und 12000 Tote durch das Nierenzellkarzinom registriert, die Inzidenz ist steigend [85]. Im bundesdeutschen Krebsregister zeigt neben der Inzidenz auch die Mortalität des Nierenzellkarzinoms eine steigende Tendenz. Dieser Trend ist bei beiden Geschlechtern zu beobachten [126].
In Deutschland wurden 1993 5544 Sterbefälle durch das Nierenkarzinom registriert (Tumorregister München). Weltweit wurde für das Jahr 2000 eine Mortalität von über 100000 durch das Nierenzellkarzinom berechnet.
Der Anteil des Nierenzellkarzinoms an allen Malignomen des Erwachsenenalters beträgt etwa 1-3% [108]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen; der Altersgipfel des Nierenzellkarzinoms liegt jenseits des 50. Lebensjahres, Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr sind selten. Bei Kindern tritt das Nierenzellkarzinom extrem selten auf und ist differentialdiagnostisch schwierig von dem bei Kindern weitaus häufigeren

Wilmstumor abzugrenzen [37 ,74 ,78]. Das Adenokarzinom, mit einer Häufigkeit von mehr als 80% wichtigster Typ der Nierentumoren, befällt die linke bzw. rechte Niere mit gleicher Häufigkeit. In ca. 5% der Fälle wird auch ein doppelseitiger Nierentumor festgestellt [46].

1.1.2 Ätiologie

Die Karzinogenese der renalen Neoplasien ist weitgehend unbekannt. Die Tumoren treten vor allem sporadisch und selten vor dem 40. Lebensjahr auf, jedoch gibt es auch eine familiäre Häufung, z. B. im Rahmen erblicher Mißbildungssyndrome wie dem autosomal-rezessiven Hippel-Lindau Syndrom [5, 85]. In diesen Fällen manifestieren sich die Tumoren in jüngerem Alter und oft doppelseitig und/oder multifokal. Eine gesteigerte Inzidenz wurde ebenfalls dokumentiert bei Patienten mit polyzystischen Nieren [45].

Tierexperimentell konnten Nierenzellkarzinome durch Tabak, Dimethylnitrosamin und Diäthylstilbröstrol ausgelöst werden. In mehreren Studien wird das Rauchen oder auch Fettleibigkeit als Risikofaktor für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms betont. Hiernach sollen bis zu 30% aller Nierenzellkarzinome bei Männern und 24% bei Frauen durch Nikotinabusus verursacht werden. Als weitere Risikofaktoren werden Übergewicht, Analgetika- und Diuretikaabusus, Asbest und vorbestehende Nierenerkrankungen genannt [87, 158]. Auch für das früher zur i.v.-Pyelographie verwendete Röntgenkontrastmittel Thorotrast sowie für die Kadmiumexposition und eine genetische Komponente (Chromosomenaberationen an den Chromosomen 3 und 7) scheint eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos nachgewiesen zu sein [27, 79, 83, 154].

1.1.3 Symptome

Bis in die 80-er Jahre wurde das Nierenzellkarzinom aufgrund fehlender Frühsymptome nur selten in seinem Frühstadium diagnostiziert. Schmerzen, Hämaturie und palpabler Flankentumor gelten zwar als die klassische Symptomtrias, jedoch wird sie lediglich bei 5-32% aller Patienten beobachtet [10, 77].

Sonographie und Computertomographie können heute in ca. 95% der Fälle die Dignität einer renalen Raumforderung korrekt bestimmen [66]. Diese technischen Methoden sind in der ambulanten und stationären Betreuung von Patienten zunehmend Routine.
Seit Mitte der 80-er Jahre werden zunehmend Patienten mit sonographischem Zufallsbefund einer Raumforderung der Niere durch einen Hausarzt oder Internisten primär befundet. In gleicher Weise diagnostizieren ambulante Urologen viele Raumforderungen der Niere bei Vorsorgeuntersuchungen von Männern über 50 Jahren. So kommt es, dass zur Tumornephrektomie mehr Patienten mit einem lokal begrenzt wachsenden Nierenzellkarzinom eingewiesen werden [26, 100].
Selten führen heutzutage Makrohämaturie und unspezifischer Anzeichen wie unklares Fieber, Anämie, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und das plötzliche Auftreten einer Varikozele beim Mann zur Diagnosestellung [5]. Sporadisch werden wegen der Fähigkeit zu ektoper Hormonproduktion (Parathormon, Erythropoetin, Renin, Gonadotropin und Prolaktin) als Begleiterscheinungen paraneoplastische Syndrome angetroffen, wie zum Beispiel Hyperkalzämie, Polyglobulie, Hypertonie, Endokrinopathien und Neuropathien [113, 132]. Diese Parameter können dann aber zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Die Metastasierung des Nierenzellkarzinoms erfolgt vor allem auf hämatogenem Wege, wobei die Lunge mit 50-60% das am häufigsten betroffene Organ darstellt; es folgen Leber, Skelett und Gehirn.

1.1.4 Klassifikation und Subtypisierung

Die erste Klassifikation für Nierentumoren erarbeiteten MOSTOFI et al. 1981 für die WH0. Es wurden relativ unsystematisch klarzellige, granulierte und pleomorphe Karzinome unterschieden [99]. 5 Jahre später empfahlen Thoenes et al. eine Klassifikation nach histomorphologischen und histochemischen Kriterien; basierend auf immunhistochemischen und zytogenetischen Verfahren konnten 6 eigenständige Subtypen etabliert werden [146].

Tab. 1 Subtypisierung, Histiogenese und bevorzugtes Wachstumsmuster von Nierentumoren und ihre Häufigkeit nach Literaturangaben [136, 146]

Subtyp	Ursprung	Wachstumsmuster	Häufigkeit
Klarzellige Nierenkarzinome	Proximale Tubuluszelle	Solide, zystisch	62-71%
Chromophile Nierenzellkarzinome	Proximale Tubuluszelle	Tubulopapillär, papillär	15-25%
Chromophobe Nierenzellkarzinome	Schaltzelltyp B des Verbindungsstücks und Sammelrohres	Solide	3-5%
Spindel-/polymorphzellige Nierenzellkarzinome			1%
Ductus-Bellini-Karzinome	Hauptzelle des Sammelrohres	Variiert inmitten eines entzündlichen desmoplastischen Stromas	<1%
Renale Onkozytome	Schaltzelltyp A des Verbindungsstücks und Sammelrohres	Solide	5%

Als häufigster Subtyp dieser Klassifikation (62-71 %) findet sich das klarzellige Nierenkarzinom mit dem typischen pflanzenzellähnlichem Bild. Der zweithäufigste Subtyp (15-25 %) ist das chromophile bzw. tubulopapilläre Nierenkarzinom. Beide Subtypen haben ihren Ursprung in den proximalen Tubuluszellen. Diese Subtypen unterscheiden sich nicht nur lichtmikroskopisch, sondern auch zytogenetisch voneinander. Während beim klarzelligen Subtyp gehäuft Aberrationen des Chromosoms 3p und somatische Mutationen am von Hippel-Lindau-Gen (VHL) beobachtet werden,

finden sich beim chromophilen Subtyp vornehmlich Trisomien des Chromosoms 7 und 17 mit oder ohne Verlust des Y-Chromosoms [43, 68].

Der dritthäufigste Subtyp (3-5 %) ist das von Thoenes 1985 erstmalig beschriebene chromophobe Nierenkarzinom. Es unterscheidet sich von anderen Subtypen durch seine ausgeprägte Positivität (Blaufärbung) in der kolloidalen Eisenreaktion nach Hale [47, 145]. Elektronenmikroskopisch gelingt typischerweise der Nachweis von intrazytoplasmatischen Mikrovesikeln [143]. Als histiogenetischer Ursprung konnte der Schaltzelltyp B des Verbindungsstücks und des kortikalen Sammelrohrs identifiziert werden.

Sehr viel seltener (< 1 %) finden sich Nierenzellkarzinome, die sich aus den Hauptzellen der medullären Sammelrohre (sog. Bellini-Gänge) entwickeln [121]. Einige Varianten des Ductus-Bellini-Karzinoms scheinen mit dem Sichelzell-Gen assoziiert zu sein. Ebenso selten (1%) ist das spindel-/ polymorphzellige Nierenzellkarzinom.

Als weitere Entität (5 %) ist das benigne renale Onkozytom zu nennen. Renale Onkozytome entwickeln sich über dysplastische Vorstufen aus dem Schaltzelltyp A des Verbindungsstücks und des kortikalen Sammelrohrs. Lichtmikroskopisch stellen sie sich in typischerweise mit grob granulierten, mitochondrienreichen und großvolumigen Zellen dar [139].

Ca. 5 % der Nierenzellkarzinome lassen sich keinem der bekannten Subtypen zuordnen. Diese Tumoren beinhalten zumeist sarkomatöse Anteile ohne erkennbare epitheliale Strukturen. Sie gelten als Manifestation eines highgrade-Karzinoms einer der oben genannten Subtypen [136]. Die Prognose dieser Patienten ist in der Regel schlecht [118, 147].

Bei breiter Anwendung dieser Mainz-Klassifikation in Deutschland [135] und auch internationaler Akzeptanz [8, 136] wurde diese Einteilung modifiziert und vereinfacht in die im Dezember 1997 erschienene 2. Auflage der WHO-Klassifikation integriert.

Tabelle 2 Histologische Klassifizierung nach WHO und Mainz [135]

WHO-Klassifikation	Mainz-Klassifikation
A. Nierenzellkarzinome	
1. Klarzellkarzinom	Klarzelliges NZK
2. Granularzellkarzinom	-
3.Chromophobzelliges NZK	Chromophobes NZK
4. Spindelzellkarzinom	Spindel-/polymorphzelliges NZK
5. Zysten-assoziiertes Karzinom: - in Zysten entstandenes NZK - zystisches NZK	 - -
6. Papilläres NZK	Chromophiles NZK
B. Sammelrohrkarzinom	Ductus-Bellini-Karzinom

1.1.5 Grading

Das Graduieren von Nierenkarzinom geht auf Hand und Broders zurück. 1932 konnten sie schlechtere Verläufe bei Patienten mit sog. high-grade-Karzinomen beobachten [49]. Ein optimales, reproduzierbares Graduierungskonzept für die Nierenzellkarzinome gibt es derzeit nicht. Die wesentlichen Probleme liegen vor allem in der außerordentlichen intratumoralen Heterogenität [44, 151], in der individuellen Variationsbreite der Untersucher, der zum nukleolären Grading erforderlichen optimalen Gewebsfixation [90] und in der mangelnden Trennschärfe zwischen den einzelnen Malignitätsgraden insbesondere bei vierstufigen Graduierungssystemen [44, 88].

Unabhängig vom verwendeten Konzept können jedoch die meisten Graduierungssysteme die wenigen Patienten identifizieren, die postoperativ einen sehr günstigen Verlauf haben oder umgekehrt die wenigen Patienten identifizieren, die einen besonders schlechten Verlauf zeigen. Ein großer Teil der Patienten befindet sich jedoch

zwischen diesen beiden Extremen. In dieser Gruppe verwischt die prognostische Aussagekraft [41].

Das in der WHO-Klassifikation 1997 vorgeschlagene Grading berücksichtigt die Kerngröße in gleicher Weise wie die Mainz-Klassifikation und integriert zusätzlich die Merkmale der zellulären Anaplasie (G1 - geringster Grad der Anaplasie, der mit Malignität vereinbar ist; G3 - schwerste zelluläre Anaplasie; G2 - dazwischen liegend).

Unter den verschiedenen Grading-Vorschlägen sind jene, die auf nukleärer Basis beruhen, am geeignetsten, weil die verschiedenen Atypiegrade mit immunhistologisch bestimmter Proliferationsrate und autoradiographischen Ergebnissen korrelieren [146].

Derzeit wird für Deutschland das an die WHO angelehnte nukleäre Grading nach der Mainz-Klassifikation empfohlen. Dabei wird der Gesamttumor analysiert und der höchste Grad unabhängig von der Quantität angegeben.

Das Grading korreliert weiterhin mit der Tumorgröße, dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Auftreten von lokalen Rezidiven. Kleine Tumoren (Durchmesser < 3 cm) mit schlechter Graduierung sind dabei keinesfalls ausgeschlossen [25].

Neben dem Grading wurden auch histologische Wachstumsmuster sowie die Zellarchitektur zur Abschätzung der Prognose verwendet. Vor Einführung der Subtypisierung nach Thoenes wurden für die soliden oder kompakt wachsenden Nierenzellkarzinome günstigere Prognosen angenommen. Tubulopapillär oder papillär wachsende Nierenzellkarzinome zeigen dagegen in neueren Untersuchungen günstigere Verläufe [36, 86, 89, 103, 125]. Die objektiven Verlaufsunterschiede sind im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren dennoch nur marginal [44].

1.1.6. Stadieneinteilung

Unter Berücksichtigung der schon bekannten wesentlichen prognostischen Faktoren wie der perirenalen Infiltration, der regionären Lymphknotenmetastasierung, dem Übergriff auf Nachbarorgane und der Fernmetastasierung entwickelten 1969 Robson et al. eine vierstufige Stadieneinteilung, die insbesondere im angloamerikanischen Raum schon durch die einfache Handhabung weite Verbreitung fand [119].

Tabelle 3 Stadieneinteilung nach Robson [119] mit Entsprechung der TNM-Klassifikation

Robson-Stadium	Beschreibung	TNM-Klassifikation
I	Tumor auf Niere begrenzt	T1- T2 N0 M0
II	Tumor infiltriert perirenales Gewebe	T3a N0 M0
III	Lymphknotenmetastasen und/oder makroskopischer Einbruch in die Vena renalis oder Vena cava	T3b-c N0 M0 oder T1-T3b-c N1-2 M0
IV	Übergriff auf Nachbarorgane	T4 N0-N2 M0 oder T1-T4 N0-N2 M1

Ein Nachteil der Robson-Stadien ist die begrenzte Diversifikation eines prognostisch sehr unterschiedlichen Patientenguts. Der entscheidende Nachteil ist aber, dass der Tumorgröße zuwenig Bedeutung beikommt. Insbesondere im Robson-Stadium I ergaben sich bei Patienten mit sehr großen auf die Niere begrenzten Tumoren schlechtere Verläufe. Patienten mit Nierentumoren von mehr als 5 cm Durchmesser zeigten signifikant häufiger Fernmetastasen als Patienten mit kleineren Tumoren [89]. Störkel et al. demonstrierten außerdem für die Robson-Stadien II und III eine Annäherung der Überlebensraten nach 10 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit UICC-Stadien I oder II (1987) unterschieden sich jedoch mit jeweils 95 % und 92 % auch nicht signifikant voneinander. Die UICC-Stadien III und IV hatten 5-Jahres-Überlebensraten von jeweils 65 % und 15 % [137, 138].

Die Systematik der TNM-Klassifikation erlaubt im Gegensatz zu Robson eine Zuordnung in 48 verschiedene Tumorstadien für die UICC Version der 4. Auflage und immerhin noch rechnerisch 36 Tumorstadien für die 5. Auflage und erleichtert den Vergleich von Patientenkollektiven. Dieser offensichtliche Vorteil birgt allerdings auch

statistische Probleme. Im Hinblick auf die Prüfung der Signifikanz eines jeden einzelnen TNM-Stadiums sind große Fallzahlen und lange Beobachtungszeiträume notwendig.

Tabelle 4 UICC-Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation, 5. Auflage, 1997 [128]

UICC-Stadium			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
IV	T4	N0-1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Die fünfte und neueste Auflage der TNM-Klassifikation sieht einige wesentliche Veränderungen vor, die die nachgewiesenen Schwächen der vierten Auflage beseitigen soll. Mit der Anhebung des Tumordurchmessers von 2,5 cm auf 7 cm als Zuordnung für die organbezogenen T-Stadien 1 und 2 erhoffte man sich signifikant unterschiedliche Verläufe. Die drastische Anhebung des Tumordurchmessers stieß im Hinblick auf die Indikationsstellung zum nierenerhaltenen Operationsverfahren auf erhebliche Kritik [73, 76].

Die WHO-Arbeitsgruppe zum Staging von Nierenzellkarzinome hat in Kollaboration mit der UICC und der AJCC deshalb eine weitergehende Diversifikation des T-Stadiums 1 in die T-Stadien 1a (< 4 cm) und lb (4 bis 7cm) vorgeschlagen [109]. Diese wurde in der neuesten Revision von 2002 festgeschrieben.

Des Weiteren war eine Klarstellung zum T-Stadium 3a notwendig. Bezüglich der ipsilateralen Nebennierenbeteiligung als Einschlusskriterium wird nach Empfehlung der Arbeitsgruppe die direkte Invasion des Tumors in die Nebenniere verstanden. Alle anderen Nebennierenbeteiligungen gelten als metastatischer Prozess [109]. Erweitert

wurde dieses Stadium in der Revision 2002 um die Infiltration des peripelvinen Fettgewebes.

Eine weitere notwendige Änderung der TNM-Klassifikation erfolgte bei den N-Stadien, deren bisherige Diversifikation keine wesentlichen prognostischen Unterschiede ergab [137, 138]. Die neuen N-Stadien sind nun größenunabhängig und um eine Stufe reduziert.

Die Kontroverse um die prognostische Relevanz bei Beteiligung von V. renalis und V. cava fand keine Berücksichtigung. Im Gegenteil, die Schaffung des T-Stadiums 3c für Nierentumoren mit Cavathrombus über Diaphragma-Niveau wird den Ergebnissen vieler Studien nicht gerecht, die für Tumoren ohne perirenale Infiltration und bei fehlender regionärer Lymphknotenmetastasierung keine Verschlechterung der Prognose nachweisen konnten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass vielmehr der direkten Infiltration der Cavawand größere Bedeutung beikommt als der bloßen Ausdehnung des Tumorthrombus [39]. Die WHO-Arbeitsgruppe hat hierzu entsprechende Empfehlungen ausgegeben [99], die jedoch in dem neuesten Update der UICC-Einteilung von 2002 keine Umsetzungen fanden.

Ob die 5. Auflage der UICC TNM-Klassifikation mit ihrer Revision von 2002 eine wesentliche Verbesserung Ihrer prognostischen Relevanz und Trennschärfe erbringt, soll in dieser Studie mitbeleuchtet werden. Tabelle 5 zeigt die einzelnen Klassifikationen in der Zusammenschau.

Tabelle 5
Vergleich der TNM-Klassifikation von 1987 und 1997 sowie deren Revision 2002
Workgroup No 3. [53, 99, 128]

TNM-Stadien	4.Auflage 1987	5.Auflage 1997	Revision 5. Auflage 2002
T0	Kein Anhalt für Tumor	Kein Anhalt für Tumor	
T1	Tumor <=2,5 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt	Tumor <=7 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt	
T1a			Tumor <=4 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt
T1b			Tumor 4 bis 7 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt
T2	Tumor > 2,5 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt	Tumor > 7 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt	
T3a	Tumor infiltriert perirenales Gewebe und/oder Nebenniere nicht über die Gerotas-Faszie hinaus	Tumor infiltriert perirenales Gewebe und/oder Nebenniere nicht über die Gerotas-Faszie hinaus	Tumor infiltriert perirenales oder peripelvines Gewebe und/oder Nebenniere nicht über die Gerotas-Faszie hinaus
T3b	Tumor infiltriert makroskopisch die Vena renalis oder V. Cava	Tumor mit makroskopischer Ausdehnung in die V. cava unterhalb des Diaphragmas	
T3c		Tumor mit makroskopischer Ausdehnung in die V. cava oberhalb des Diaphragmas	
T4	Tumor infiltriert über die Gerotas-Faszie hinaus	Tumor infiltriert über die Gerotas-Faszie hinaus	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase 2 cm im Durchmesser	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase	
N2	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase 2 bis 5 cm im Durchmesser oder multiple regionäre Lymphknotenmetastasen	Multiple Lymphknotenmetastasen	
N3	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase > 5 cm im Durchmesser oder multiple regionäre Lymphknotenmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen	

1.2 Therapie des Nierenzellkarzinoms

1.2.1 Operative Verfahren

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms hängt entscheidend von dem Stadium ab, in dem sich der Tumor bei Diagnosestellung befindet. Man unterscheidet im Allgemeinen organbegrenzte von lokal fortgeschrittenen Tumoren.

1.2.1.1 Organbegrenzte Nierentumore

Organbegrenzte Nierentumoren (einschließlich Tumoren mit lokaler Infiltration der Nebenniere und/oder der Fascia Gerota) bilden die Domäne der chirurgischen Therapie. Zwei chirurgische Ansätze mit unterschiedlicher Radikalität werden als Standard akzeptiert.

1. Die radikale Tumornephrektomie als klassische und bewährte Therapieoption bei gesunder kontralateraler Niere und

2. die organerhaltende Tumorexstirpation, die in Situationen indiziert ist, wenn nach kompletter Entfernung der tumortragenden Niere eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz droht (imperative Indikationen). Die Indikation umfasst anatomische oder funktionelle Einzelnieren, bilaterale Nierentumoren sowie eine präexistente chronische Niereninsuffizienz.
Im Rahmen einer optimierten bildgebenden Diagnostik und der damit verbundenen höheren Inzidenz kleinerer, zufällig entdeckter Nierentumoren und unter Bezug auf die guten Überlebensraten bei imperativen Indikationen wird die organerhaltende Nierentumorchirurgie vermehrt auch bei funktionierender Gegenniere propagiert (elektive Indikation). Der onkologische Stellenwert der organerhaltenden Nierentumorchirurgie in elektiver Indikation wird zurzeit überprüft.

1.2.1.1.1 Radikale Nephrektomie

Die radikale Tumornephrektomie stellt seit ihrer Erstbeschreibung durch Foley 1952 immer noch die "State-of-the-art"-Therapie lokal begrenzter Nierentumoren dar. Als akzeptierter onkologischer Eingriff in kurativer Intention umfasst sie die Entfernung der tumortragenden Niere einschließlich der Nierenfettkapsel der renalen Lymphabflußwege und der ipsilateralen Nebenniere als En-bloc-Präparat. Erfüllt der Nierentumor in der präoperativen Bildgebung eindeutige Malignitätskriterien, werden im Sinne einer Non-touch-isolation (Verhinderung einer Tumorzellaussaat) die Nierengefäße freigelegt und die Nierenarterie vor jeder weiteren Manipulation an der tumortragenden Niere ligiert. Bei fraglicher Malignität erfolgen zunächst die Freilegung des Tumors unter separater Entnahme der peritumoralen Fettkapsel und die Biopsie (optional diagnostische Tumorresektion) mit Schnellschnittuntersuchung. Die Wahl des Zugangs richtet sich nach vorliegenden Gegebenheiten wie Tumorgröße, Patientenhabitus und dem geplanten Ausmaß der Lymphknotendissektion. Prinzipiell sind extraperitoneale (Flankenschnitt, Pararektalschnitt), transperitoneale (Oberbauchquerschnitt) oder thorakoretroperitoneale (-abdominelle) Zugänge möglich.
Der extraperitoneale Zugang über den Flankenschnitt ist mit dem geringsten präparatorischen und zeitlichen Aufwand verbunden. Wird eine diagnostische Resektion mit intraoperativer Schnellschnittuntersuchung zur Malignomsicherung benötigt, empfiehlt sich der Flankenschnitt wegen der primären Zugänglichkeit zur Nierenarterie. Eine extensive Lymphadenektomie einschließlich der Mitnahme von interaortokavalen Lymphstationen ist jedoch nur eingeschränkt möglich.
Aufgrund der guten Übersichtlichkeit mit Kontrolle der großen Gefäße, der Möglichkeit der Beurteilung abdomineller Organe und der exzellenten Verträglichkeit wird häufig als Standardzugang das transabdominelle Vorgehen über einen Oberbauchquerschnitt bevorzugt. Auch bei fortgeschrittenen Nierentumoren bietet die transverse Laparotomie in den meisten Fällen eine ausreichende Exposition. Sollte eine Leberinfiltration oder ein Kavathrombus vorliegen, lässt sich durch eine zusätzliche mediane Sternotomie (Mercedes-Schnitt) das Operationsfeld deutlich erweitern, ohne die Pleura zu eröffnen. Auch die simultane Entfernung von Lungenmetastasen ist über diesen Zugang möglich.

Der thorakoabdominale Zugang mit lateraler Spaltung des Zwerchfells [54] weist nur dann Vorteile auf, wenn im Rahmen einer linksseitigen Nephrektomie die retrocrurale Lymphknoten entfernt werden sollen. Die extensive Lymphadenektomie beinhaltet beim rechtsseitigen Nierentumor die Exstirpation der para-, prä- und interaortokavalen Lymphknoten vom Nierenhilus bis zur Bifurkation, auf der linken Seite werden analog die Lymphknotenbahnen entlang der Aorta entfernt. Die meisten Autoren erachten die Lymphknotenexstirpation als diagnostische Maßnahme, weswegen Sie die lokale hiläre Lymphadenektomie für ausreichend halten.

1.2.1.1.2 Organerhaltende Nierentumorchirurgie

Ausgeschlossen vom onkologisch bewährten Therapieprinzip der radikalen Nephrektomie bleiben Patienten mit bilateralen Nierenkarzinomen oder mit Nierenkarzinomen in funktionellen oder anatomischen Einzelnieren sowie Patienten mit einer eingeschränkten Nierengesamtfunktion, denen bei Entfernung der tumortragenden Niere eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz droht. Für dieses Patientenkollektiv (imperative Indikation) steht die organerhaltende Nierentumorchirurgie als akzeptierte Therapieoption zur Verfügung.

<u>In-situ-Resektion</u>

Der Zugang zu der betroffenen Niere erfolgt üblicherweise über einen Flankenschnitt. Nach kompletter Freilegung der Niere werden Arterie - und Vena renalis sowie der Harnleiter angezügelt. Bei rein exophytischen Solitärtumoren unter 3 cm kann die Exzision des Tumors einschließlich eines tumorfreien Randsaums ohne das Anlegen einer Blutleere erfolgen. Bei größeren oder multiplen Tumoren oder Tumoren mit Angrenzung an das Nierenbecken empfiehlt sich eine passagere Okklusion der Arterie renalis. Der Zeitraum der warmen Ischämiezeit ist kritisch. Erwartet man eine Exzisionszeit über 30 Minuten, muß die Niere mit Eis gekühlt, im speziellen Falle in situ perfundiert und die Resektion in lokaler Hypothermie durchgeführt werden. Bei der In-situ-Perfusion wird ein Perfusionskatheter entweder durch indirekte Kanülierung der

Arteria renalis via Aorta oder direkt in die Nierenarterie platziert. Die Perfusion erfolgt mit kalter physiologischer NaCl-Lösung. Bei der Tumorresektion wird das Parenchym ca. 1 cm vom Tumorrand elektrisch inzidiert und der Tumor kegelförmig, teils stumpf, teils scharf vom gesunden Parenchym exzidiert. Durch den venösen back-flow (offene Nierenvene) lassen sich problemlos eröffnete Gefäße identifizieren, diese werden mit resorbierbarem Nahtmaterial umstochen. Bei Verdacht auf akzidentelle Eröffnung des Pyelons muss selbiges wieder verschlossen werden, ggf. mit intraoperativer innerer Schienung des Harnleiters. Nach Entnahme von repräsentativen Biopsien wird der Gewebedefekt wieder verschlossen, z. B. mittels tiefgreifenden Parenchymnähten über geflochtenen Tabotampstreifen und danach die arterielle Versorgung freigegeben.

Work-bench-Technik

Trotz der Möglichkeit der In-situ-Perfusion kann es bei multiplen oder zentral gelegenen Nierentumoren erforderlich sein, die Resektion extrakorporal auf der work-bench mit anschließender Autotransplantation durchzuführen. Das Verfahren wurde erstmals 1963 von Hardy zur Behandlung von hohen Harnleiterverletzungen beschrieben [50]. Die Notwendigkeit für eine ex vivo Resektion ist jedoch selten und gilt ausschließlich für imperative Indikationen. Die work-bench Chirurgie eignet sich jedoch ideal bei simultanem Vorliegen einer Nierenarterienstenose. Die Entnahmetechnik entspricht der der Lebendspendernephrektomie (Flankenschnitt, Belassung eines langen Gefäßstils evtl. mit kleinem Cavapatch, Entnahme eines langen Harnleiterstückes) mit sofortiger Kühlung und Perfusion des Nephrektomiepräparats. Die Resektion des Tumors, die Adaptation der Resektionsränder und ggf. rekonstruktive Maßnahmen an den Nierengefäßen erfolgen auf der work-bench. Simultan wird der Flankenschnitt verschlossen und die kontralaterale Fossa iliaca über einen Hockeyschläger-förmigen Schnitt im Unterbauch extraperitoneal freigelegt. Die Reinkorporation der Niere nach extrakorporaler Tumorresektion entspricht dem üblichen transplantationschirurgischen Vorgehen: Die Nierengefäße werden mit den Iliakalgefäßen anastomosiert und der Harnleiter unter Bildung eines antirefluxiven Tunnels in die Blase eingepflanzt.

1.2.1.2 Lokal fortgeschrittene Nierentumoren

1.2.1.2.1 Nierentumoren mit Tumorthromben in der Vena cava

Patienten mit Tumorinvasion in die Vena cava inferior galten in den 60er Jahren als inkurabel, und die wenigen chirurgischen Behandlungsversuche waren durch eine hohe Mortalitätsrate gekennzeichnet. Mit der operativen Weiterentwicklung venöser Okklusions- und Bypassmanöver sowie der Möglichkeit angioplastischer Maßnahmen in den 80er Jahren konnten stadiengerechte operative Strategien entwickelt werden, die die Entfernung von Nierenkarzinomen mit Vena Cava-Zapfen bei vertretbarem Operationsrisiko ermöglichten. 1987 wurde von Staehler [131] eine chirurgische Einteilung in 4 Stadien vorgeschlagen, welche sich an den operativen Erfordernissen orientiert.

Tabelle 6 Stadieneinteilung nach Staehler [131]

Stadium	Kraniale Ausdehnung des Vena cava Thrombus
I	Zapfen max. 5 cm in das Lumen der V. cava hineinreichend
II	Größer als Stadium I, jedoch unterhalb der Lebervenenebene
III	In Höhe/oberhalb der Lebervenen, jedoch unterhalb der Vorhofebene
IV	Tumorthrombus in Vorhofebene

Als Zugangswege kommen Oberbauchquerschnitt, Mercedesschnitt, eventuell mit medianer Sternotomie ergänzt, und thorakoabdominelle Zugänge in Frage.
Grundsätzlich sind unnötige Manipulationen an der Tumorniere zu unterlassen, bevor durch geeignete Aus- und Abklemmungsmaßnahmen der Vena cava über dem Cava-Zapfen eine Thrombusembolie verhindert wird. Wegen der häufig massiv ausgeprägten venösen Kollateralisierung der Tumorniere empfiehlt sich zur Reduktion des renalen

Blutflusses präoperativ eine transfemorale Embolisation der A. renalis. Alternativ muss vor Präparation des Nierenstils bei rechtsseitigen Nierentumoren die Arteria renalis interaortokaval ligiert werden.

Im Stadium I wird - nach Ligatur der Nierenarterie - der knopfartig in das Lumen der Vena cava reichende Thrombus mit einer Gefäßklemme ausgeklemmt und mit der tumortragenden Niere in toto entfernt. Im Stadium II müssen vor Kavotomie die Vena cava oberhalb und unterhalb des Thrombus sowie die kontralaterale Nierenvene abgeklemmt werden. Bei Kavathromben im Stadium III sollte schon in der Operationsplanung an die mögliche intraoperative Notwendigkeit eines extrakorporalen Kreislaufs gedacht werden, so dass alle personellen und technischen Anforderungen notfalls sofort zur Verfügung stehen. Die kraniale Okklusion der Vena cava erfolgt supradiaphragmal intrakardial (Heaner Prozedur). Neben zusätzlichen Torniquets an der infrarenalen Vena cava sowie der kontralateralen Nierenvene muss die Leberpforte abgeklemmt werden (Pringle-Manöver). Entsprechend der warmen Ischämietoleranz einer gesunden Leber stehen etwa 40 Minuten zum Ausräumen des Kavazapfens zur Verfügung. Zeigen sich schon in der präoperativen Evaluation Wandadhärenzen zwischen dem Tumorthrombus und der Gefäßwand, sollte der Eingriff mit Hilfe einer Biopumpe (venöser Bypass zwischen Vena femoralis und Vena axillaris) oder unter Hypothermie und Kreislaufstillstand ein extrakorporaler Kreislauf durchgeführt werden.

Stadium IV- Nierenkarzinome mit einem atrialen Kavazapfen müssen in den meisten Fällen in Hypothermie und ertrakorporalem Kreislauf mit Herzstillstand operativ entfernt werden. Nach Abklemmen der infrarenalen Vena cava, der kontralateralen Nierenvene sowie der Leberpforte und Perikardotomie erfolgt die Kanülierung der großen Herzgefäße. Unter extrakorporalem Kreislauf und langsamer Kühlung bis auf 18°C wird eine Kardioplegie induziert, anschließend stehen maximal 40 Minuten in Blutleere für die Nephrektomie mit Extraktion des retrohepatischen Zapfenanteils sowie für die Atriotomie mit Entfernung des atrialen Anteils zur Verfügung. Die anschließende Aufwärmphase dauert ca. 2 Stunden.

Dies ist die riskanteste Phase der Operation, da die aus der Vollheparinisierung entstehenden Gerinnungsstörungen bei sehr großer Wundfläche zu erheblichen Blutungen führen können [129].

1.2.1.2.2 Tumorchirurgie bei lokal infiltrierenden Nierentumoren

Eine lokale Infiltration eines Nierenkarzinoms in benachbarte Organe liegt in 3-5 % der Fälle bei Diagnosestellung vor [48]. Solche Patienten leiden häufig unter Schmerzen, die auf Invasion der hinteren Bauchwand, der Nervenwurzeln und der Rückenmuskulatur zurückzuführen sind. In den meisten Fällen geht die lokale Infiltration mit simultanen Fernmetastasen einher, so dass kurative Therapieansätze meistens a priori ausgeschlossen sind. Aber auch in den wenigen Fällen mit ausschließlich lokaler Tumorprogredienz muss in über der Hälfte der Fälle mit einer lokalen Inoperabilität im Sinne einer radikalen Tumorexstirpation gerechnet werden. Die am häufigsten infiltrierten Organe sind Brustwand, Duodenum, Kolon, Mesenterium, Pankreas und Musculus psoas. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Tumorexzision aus benachbarten Organen liegt unter 5 % [22]. Staehler et al. berichten über eine hohe perioperative Mortalität (24 %) bei meist hohem operativen Aufwand. Bei nur 41% der Patienten konnte eine makroskopisch komplette Remission erreicht werden und alle dieser Patienten erfuhren nach durchschnittlich 4 Monaten eine Tumorprogredienz. Auch die mediane Überlebensrate war mit 6 Monaten nur sehr gering [130].

1.2.1.3 Nephrektomie bei Fernmetastasen

Die palliative Nephrektomie ohne adjuvante Therapiemaßnahmen ist unter onkologischen Gesichtspunkten sinnlos. Die kasuistisch beschriebenen Spontanremissionen von Fernmetastasen nach Nephrektomie treten unter 1% der Fälle auf. Schlüssige Belege für eine verbesserte Antitumorimmunität nach palliativer Nephrektomie existieren nicht. Zwar wiesen einige retrospektive Studien einen gewissen Überlebensvorteil nach palliativer Nephrektomie gegenüber nicht nephrektomierten Patienten auf [35, 84, 97], allerdings unterliegen diese Untersuchungen höchstwahrscheinlich einem bias aufgrund der Patientenselektion. Prospektive Studien existieren nicht. Auch der Stellenwert der palliativen Nephrektomie

eingebunden in ein multimodales Therapiekonzept mit postoperativer Immuntherapie ist zurzeit noch unklar. Der rationale Ansatz begründet sich darin, dass die Wirksamkeit adjuvanter Immuntherapien maßgeblich vom vorhandenen Tumor-/Metastasenvolumen zum Zeitpunkt der systemischen Therapie abhängt. Daneben erstreckt sich die antitumoröse Wirksamkeit adjuvanter Immuntherapien nur auf Metastasen und nicht auf ein in situ belassenes Nierenkarzinom. Einige präliminäre klinische Untersuchungen postulieren eine lebensverlängernde Wirksamkeit von Immuntherapien insbesondere in der Situation der minimal disease [33, 106]. Neuere Studien zeigen eine Remissionsrate nach zytoreduktiver Chirurgie und Interleukin-2-haltigen Immuntherapien zwischen 18 und 34%, allerdings nur temporär über ca. 1 Jahr [7, 31, 33, 35, 57]. Adjuvante Strategien mit Chemo- oder Strahlentherapie blieben bisher erfolglos [8]. Die Nephrektomie als Bestandteil einer supraradikalen Nierentumorchirurgie mit nachfolgender radikaler Exstirpation von Fernmetastasen erscheint für ein selektioniertes Patientengut mit gutem Allgemeinzustand möglich. Es zeigt sich jedoch in vielen Studien, dass die chirurgische Resektion von Metastasen, die simultan mit dem Nierenkarzinom entdeckt werden, eine schlechtere Prognose aufweist als die Metastasenchirurgie bei längerem rezidivfreien Intervall [12, 23, 112]. Beim ausschließlich pulmonal metastasierenden Nierenkarzinom dokumentieren Ergebnisse eine geschlechtsunabhängige 5-Jahres-Überlebensrate von 21% bis 37% nach Nephrektomie und Exstirpation aller pulmonalen Filiae, wobei die Radikalität des Eingriffs den entscheidenden prognostischen Faktor darstellt [12, 16, 19].

Hier bilden konzeptionelle Möglichkeiten in einem interdisziplinären Verbund zwischen Urologen, Thorax-, Neuro- und Abdominalchirurgen und Traumatologen sowie die Möglichkeit der Exstirpation aller vorhandenen Fernmetastasen die onkologische Voraussetzung der palliativen Nephrektomie. Die Indikation zur palliativen Nephrektomie bei Vorliegen von Fernmetastasen kann bei einer Symptomatik von seiten des Primärtumors in Form lokaler (Hämaturie, Schmerz), toxisch-systemischer (Fieber, Anämie, RR-Abfall, Stauffer-Syndrom) oder endokrinologischer (Erythrozytose, Hyperkalzämie) Nebenwirkungen bestehen. Die Entscheidung zur Nephrektomie sollte hier großzügig gestellt werden, auf unnötige

operative Radikalität (Ausnahmen: Konzept der supraradikalen Nierentumorchirurgie) sollte verzichtet werden.

1.2.2 Systemische Therapie

1.2.2.1 Hormontherapie

Wissenschaftliche Grundlage der hormonellen Behandlung sind Tiermodelle, bei denen eine Induktion des Nierenzellkarzinoms und eine Tumorwachstumshemmung durch Progesteron und Testosteron festgestellt wurden, wenngleich eine Übertragbarkeit auf das menschliche Nierenzellkarzinom bisher nicht gelang. Torti fand bei einer Studie mit Gestagenen, Androgenen und Antiöstrogenen Remissionsraten von 2-6% [148]. In ähnlichen Untersuchungen mit strenger Definition der Remissionskriterien ergaben sich nur Ergebnisse von 1-2%, weshalb die Hormontherapie beim Nierenzellkarzinom als nicht wirksam eingeschätzt wird [80, 153].

1.2.2.2 Chemotherapie

Ähnlich wie bei der Hormontherapie weist auch die zytostatische Chemotherapie nur eine marginale Wirksamkeit auch aufgrund der hohen P-Glykoprotein Expression (MDR-1) [8, 38] beim metastasierten Nierenzellkarzinom auf. Die höchsten Ansprechraten mit Vinblastin liegen bei durchschnittlich 15%, auch unter Modulation der MDR-1 mit Dexaverapamil, Cyclosporin, Quinidine oder Acrivastin zur Verstärkung des therapeutischen Effektes von Vinblastin konnte keine signifikante Verbesserung erreicht werden [38]. Mit vielen anderen Substanzen wie 5-Fluorourazil, Bleomycin, Hydroxyurea, Doxorubicin, Cyclophosphamid wurden geringere Remissionsraten bzw. Tumorwachstumsstillstände erreicht. Insgesamt sind die Remissionen jedoch nur von kurzer Dauer und tragen selten zu einer Lebensverlängerung bei.

1.2.2.3 Immunotherapie

Die Interferone wurden 1983 zum ersten Mal auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich des Nierenzellkarzinoms getestet und gehören heute zu den am häufigsten untersuchten „BRM“. Dabei bleiben Interferon-beta und Interferon-gamma nach bisherigen Studienergebnissen als Monotherapeutika ohne wesentlichen Einfluß auf den Tumor. Unter einer Monotherapie mit Interferon-alpha zeigen im Durchschnitt 25% eines ausgewählten Krankengutes (vorausgegangene Nephrektomie, guter AZ, langes krankheitsfreies Intervall, bei Metastasierung vor allem Lungenmetastasen) objektive Remissionen (davon 5% CR), auch wenn die Patienten unter einer vorausgegangenen Chemotherapie eine Tumorprogredienz hatten; im Falle eines unselektierten Krankengutes liegt die Rate jedoch bei nur 15%. Zwei prospektiv randomisierte Phase III-Untersuchungen [91, 115] konnten jedoch eine signifikante Überlebenszeitverlängerung unter Therapie mit IFN α nachweisen. Bei den vielen verschiedenen Dosierungsempfehlungen und Applikationsformen werden die besten Ergebnisse erzielt, wenn anstelle einer intermittierenden high-dose-Therapie die tägliche Gabe nahe an der noch tolerierbaren Höchstdosis vorgenommen wird [80]. Mit IL-2 als Monotherapeutikum können in der Hochdosis-Bolustherapie Remissionsraten in 22%, unter kontinuierlicher Infusion in 19% der untersuchten Fälle erreicht werden [56, 120, 155]. Die Patienten werden unter dieser Behandlung allerdings zumindest temporär in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt. Einen Ansatz zur Verminderung der IL-2 bedingten Nebenwirkungen stellt die IL-2-Inhalation dar. Über diese topische Anwendung, überwiegend jedoch in Kombination mit systemischer Applikation, kann die Verträglichkeit verbessert werden. Heinzer und Huland [51] berichten von einer objektiven Response-Rate von 11% und einer berechneten 5-Jahres-Überlebensrate von 21%. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensrate und dem Ansprechverhalten gegenüber der systemischen Therapie bei Lungenmetastasen konnte nachgewiesen werden [57].

1.2.2.4 Kombinierte Therapie

In Deutschland wird seit 1994 der kombinierte Einsatz von subkutan appliziertem IL-2 und IFN α sowie intravenöser Gabe von 5-Fluorouracil (5-FU) favorisiert. Zwei Arbeitsgruppen [3, 55] veröffentlichten 1996 Ansprechraten um 39% (120 bzw. 34 Patienten), erzielt mit dem von Atzpodien und Mitarbeitern [3] erarbeiteten Schema. Im Gegensatz dazu stand die Publikation der Arbeitsgruppe um Joffe, in der eine deutlich geringere Erfolgsrate mit nur 17% partieller Remission (55 Patienten) bei gravierenden Nebenwirkungen angegeben wurde [58]. 1997 konnte dann in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden , dass die Kombinationstherapie mit der oben angegebenen Dreierkombination gegenüber einer Monotherapie mit Tamoxifen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erwarten lässt [2]. Inzwischen sind von verschiedensten internationalen Arbeitsgruppen Daten über die Behandlung von über 750 Patienten mit dieser Kombination publiziert, kumulativ liegt die objektive Response-Rate bei 23%.

Trotz der bewiesenen Überlebenszeitverlängerung ist die Immunchemotherapie weiterhin kritisch zu beurteilen. Insbesondere IL-2 weist ein im Einzelfall dramatisches Nebenwirkungsspektrum auf. Der Patient wird durch die Behandlung zumindest temporär erheblich in seiner Lebensqualität eingeschränkt, diese Tatsache sollte bei prinzipiell palliativer Zielsetzung vor Einleitung einer Therapie ausführlich diskutiert werden.

Einen Ansatz zur Verminderung der IL-2 assoziierten Nebenwirkungen stellt die IL-2 Inhalation dar [57].

1.2.2.5 Aktiv spezifische Immunisierung

Die aktiv spezifische Immuntherapie (ASI) wurde nach Publikationen von Tallberg und Mitarbeitern [141] 1985 als nebenwirkungsarme effektive Behandlungsmethode für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom angesehen. Von einer ASI spricht

man, wenn die Immunreaktion des Patienten gegen seinen eigenen Tumor durch Vakzinierung mit biologisch oder chemisch modifizierten autologen bzw. allogenen Tumorzellen moduliert wird.
Die zunächst vielversprechenden Ergebnisse konnten später nur partiell reproduziert werden. Bei Auswertung der publizierten klinischen Studien ergab sich eine enttäuschende Gesamtansprechrate von 13%, so dass die Therapieoption im klinischen Alltag weitgehend verlassen wurde.
Hoffnung wird heute in die Vakzinierungsstrategien unter Einsatz dendritischer Zellen gesetzt, welche die Präsentation von Tumorantigenen und somit die Aktivierung zytotoxischer Zellen aktivieren sollen. Erste klinisch-experimentelle Untersuchungen ergaben eine Ansprechrate von 35%. Diese wären somit vergleichbar den Ergebnissen einer unspezifischen Immuntherapie mit deutlich besserer Verträglichkeit.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit soll die Abhängigkeit der Prognose des Nierenzellkarzinoms von Grading, Staging und Art der Therapie, auch unter Einbeziehung der 5. Auflage der TNM-Einteilung von 1997 und deren Revision von 2002, untersucht werden. Hierbei wurde retrospektiv ein Kollektiv von n = 427 Patienten untersucht, das in den Zeitraum von 1980 bis 1995 in unserer Klinik wegen eines Nierenzellkarzinoms operiert wurde. Es soll in diesem Zusammenhang nicht nur auf das Tumorstaging und Tumorgrading eingegangen werden, sondern auch patientenspezifische Parameter, wie Patientenalter als auch Geschlecht mit beleuchtet werden. Im Rahmen der immer besser werdenden diagnostischen Möglichkeiten soll auch die Art der operativen Therapie in die Auswertung der Daten miteinfließen.
Im Zuge der Novellierung des TNM-Stadiums bei Nierenzellkarzinomen sollen die beiden Systeme miteinander verglichen werden. Ob die neue TNM-Klassifikation eine wesentliche Verbesserung Ihrer prognostischen Relevanz und Trennschärfe erbringt, soll in dieser Studie ebenfalls untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1 Verwendete Hard- und Software

Für die Erstellung der Eingabemaske und der versandten Fragebögen wurde folgende Software angewandt:

1. FileMaker Pro 3.0: Datenbankprogramm aus dem Softwarehaus Claris zur Erhebung der Patientenparameter mittels der eigens programmierten Maske und Archivierung der relevanten Daten.

2. Microsoft Excel 97 Tabellenkalkulationsprogramm für die Erstellung von einigen Tabellenkalkulationen und als Transferformat.

3. SPSS 6.1.3 Statistikprogramm zur Erstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer und Berechnung der statistischen Relevanz der Unterschiede Überlebensanalyse mittels Log-Rank-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ($p<0,05$) gesetzt. Hoch signifikant wurde bei einem p-Wert $<0,01$ angenommen, ein statistischer Trend bei Verfehlung der Signifikanz um bis zu 20%.

Von Seiten der Hardware wurde ein Pentium II 233 MMX Rechnersystem verwandt.

2.2 Krankengut

Eine Antwort auf die Frage, in wie weit die Prognose des Nierenzellkarzinoms abhängig von Staging, Grading und Art der Therapie des einzelnen Patienten ist, wurde versucht, in dem unsystematisch selektierten Untersuchungsunterlagen von 427 Patienten zu finden. Diese Patienten waren in der Zeit von 1980 bis 1995 an der Urologischen Universitätsklinik Marburg wegen eines Adenokarzinoms der Niere operativ behandelt worden. Die entscheidenen Parameter wurden den Krankengeschichten, aus den an die niedergelassenen, weiterbehandelnden Ärzte

versandten Fragebögen oder aber deren Krankenakten direkt entnommen, falls die Fragebögen nicht beantwortet wurden. Das Restaging des Patientenguts im Rahmen der Novellierung der UICC-Systeme 1997 und 2002 erfolgte anhand der histologisch ermittelten Ergebnisse gemäß den Pathologieprotokollen. Die hier aufgeführten Tumorgrößen führten zu einer Neuverteilung des Patientengutes innerhalb der pT- und pN-Einstufungen sowie der abhängigen Stadieneinteilungen.
Aus diesem Kollektiv erwiesen sich erfreulicherweise alle erforderlichen Unterlagen der 427 Patienten als verwertbar. Das Kollektiv umfasst 172 (40,3%) Frauen und 255 (59,7%) Männer. Ihr Alter schwankte zwischen 10 und 85 Jahren und lag im Mittel bei 60.7 Jahren (Siehe Diagramm 1 und 2).

Diagramm 1 Alter der im Gesamtkollektiv erfassten Patienten bei der primären Operation

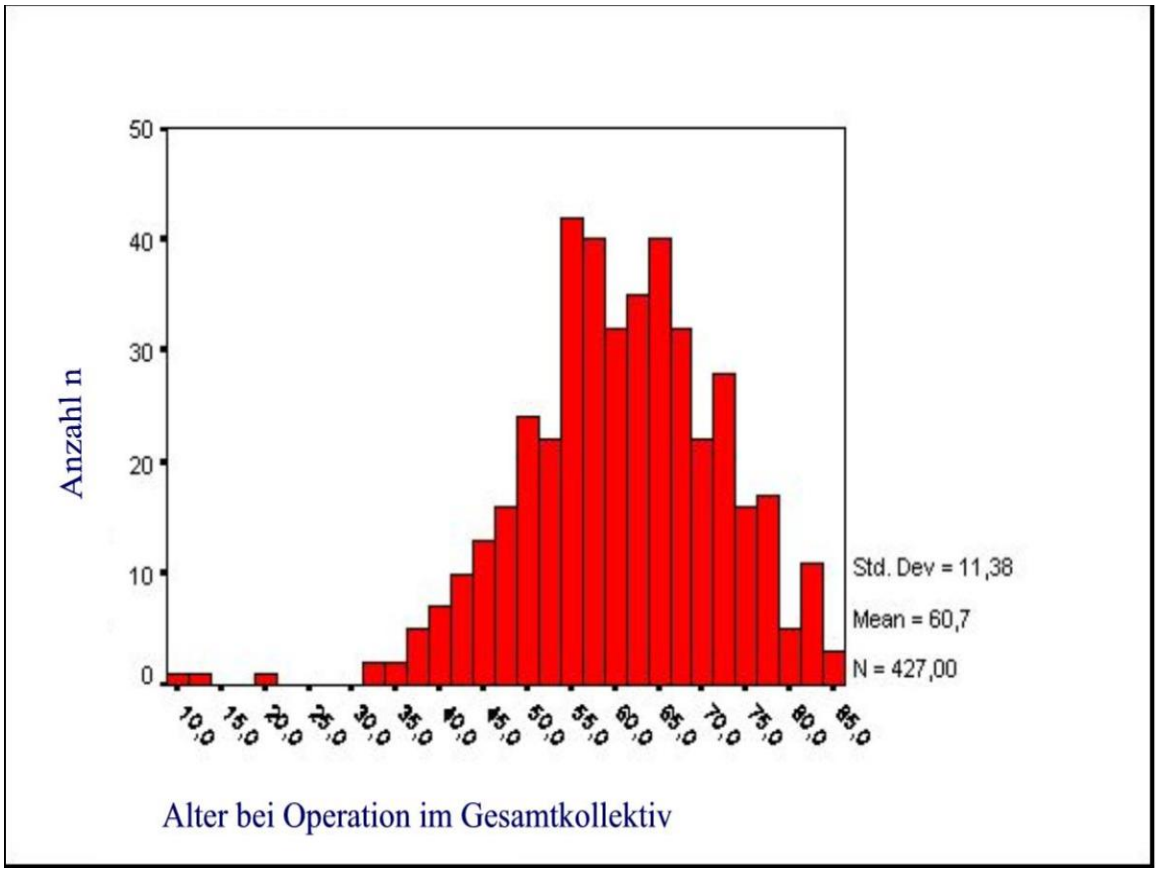
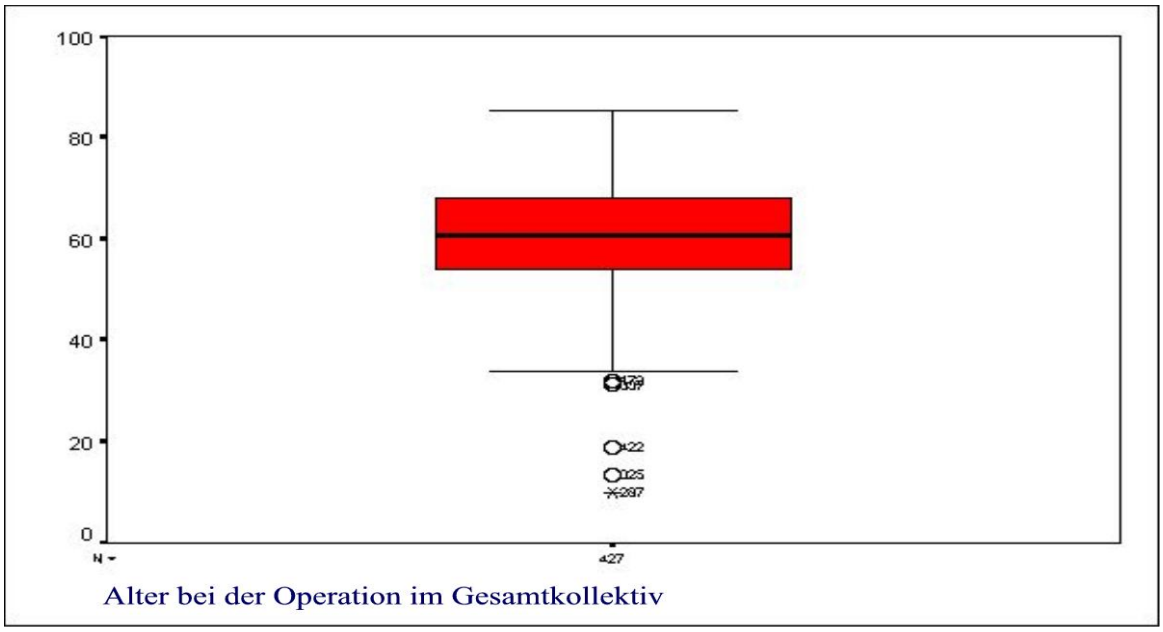


Diagramm 2 Altersdurchschnitt im Gesamtkollektiv



Hierbei waren die Männer durchschnittlich 59,6 Jahre, die Frauen 62,3 Jahre alt. Die Altersverteilung der verschiedenen Geschlechter bei Primäroperation wird in den folgenden Diagrammen verdeutlicht.

Diagramm 3: Altersverteilung der männlichen Patienten bei der Primäroperation

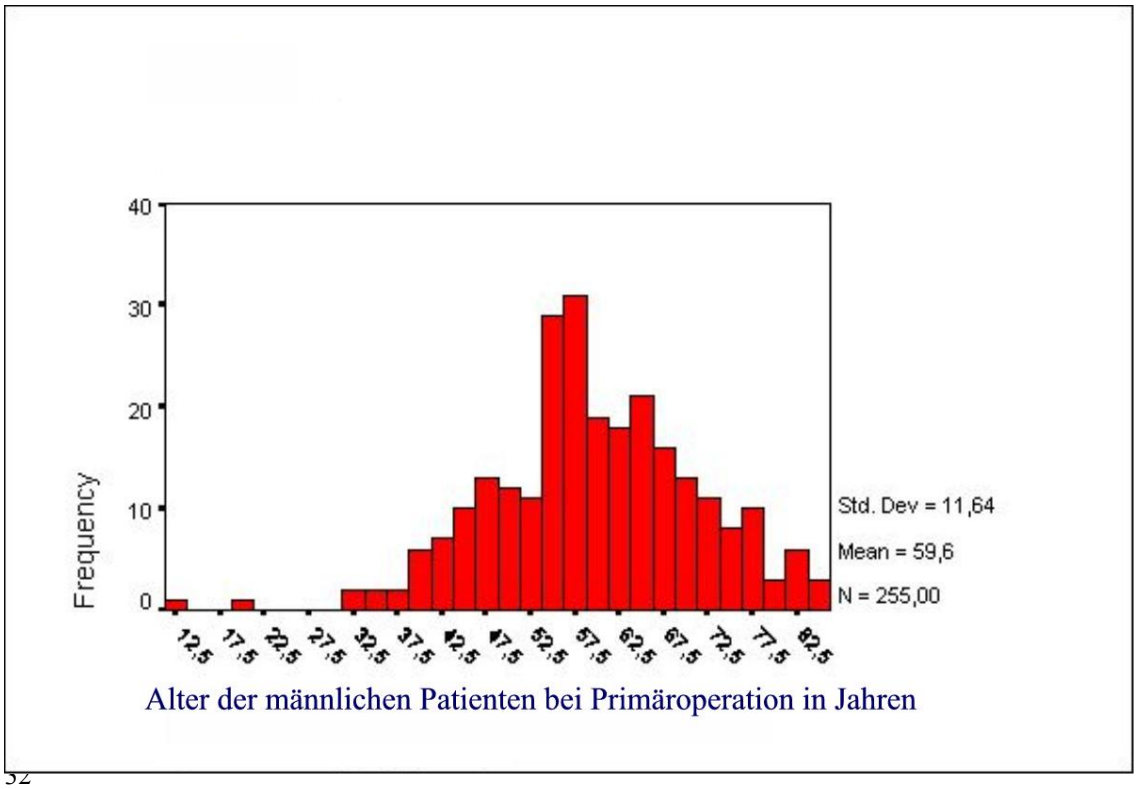


Diagramm 4: Altersverteilung der weiblichen Patientinnen bei der Primäroperation

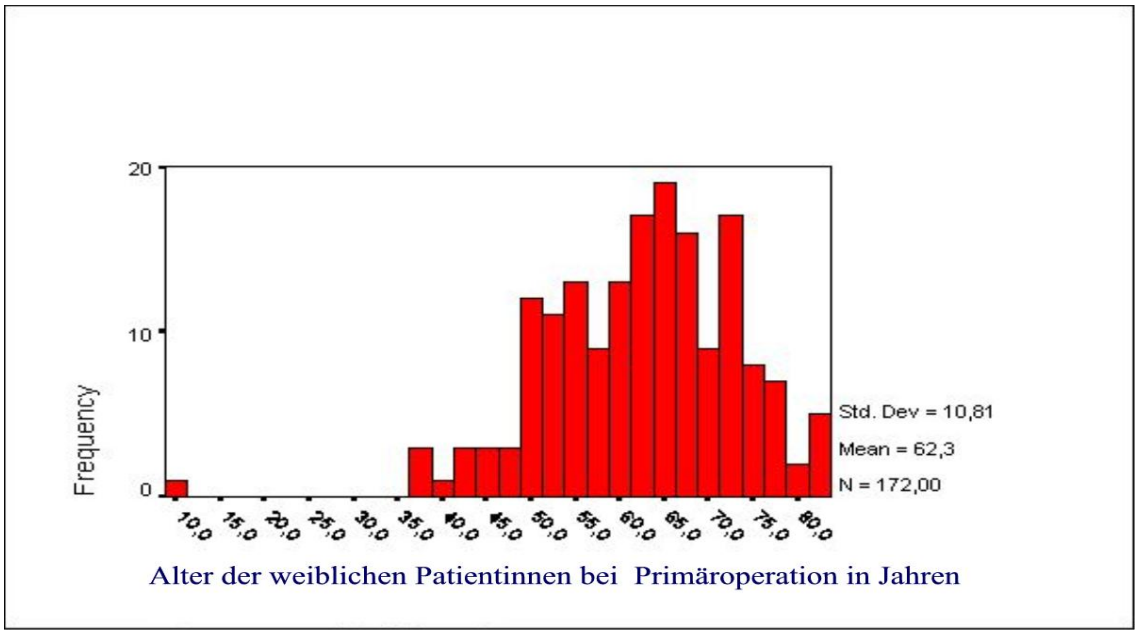
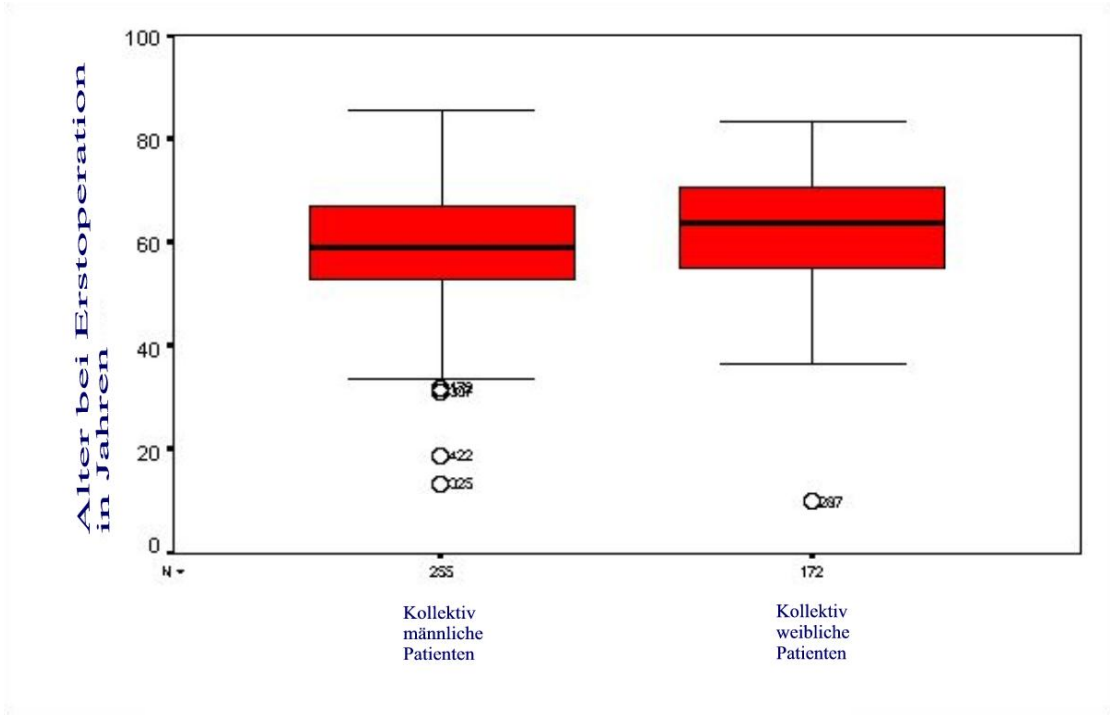


Diagramm5: Vergleich der Altersverteilung männliche zu weibliche Patienten



Das Nachsorgeintervall lag im Mittel bei 50 Monaten mit einer Standardabweichung von 41 Monaten (Range 0,3-204 Monate). In 212 (49,6%) Fällen war die rechte Niere tumorbefallen, in 200 (46,8%) Fällen die linke Niere und in 15 (3,6%) Fällen lag bei Diagnosestellung ein bilaterales Tumorleiden vor. Der Tumor hatte in 131 (30,7%) Fällen im Mittelgeschoß der Niere seinen Ursprung, in 145 (34,0%) Fällen im Oberpol sowie in 151 (35,3%) Fällen im Unterpol. Die Geschwulstquerschnitte lagen in den histologischen Aufarbeitungen zwischen 10 und 200 mm. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten waren an einem histologisch eindeutig gesicherten Adenokarzinom der Niere erkrankt. Ein initial metastasiertes Tumorstadium lag in 41 (9,6%) Fällen vor, hierbei litten die Patienten schon bei Therapiebeginn am häufigsten an in der Nebenniere befindlichen Tochterschwulsten (n=21, 58%) sowie an pulmonalen Filiae (n=14, 39%). Diese Patienten wurden vor geplanter palliativer Therapie einem Tumordebulking zugeführt.
Die primär operative Therapie bestand zum Großteil (n=394, 92,3%) in einer radikalen Tumornephrektomie, des Weiteren wurden 33 (7,7%) Nierenteilresektionen im Sinne von Enukleationen bzw. Tumorresektionen mit adhärentem Parenchym durchgeführt. Hierbei handelte es sich bei 3 Patienten um eine imperative Indikation bei drohender Dialysepflichtigkeit und beidseitigen Nierenbefall, bei den weiteren Patienten (n=30) wurde die Enukleation als elektive Indikation gewählt. Als Rezidivtherapie wurden kombinierte Chemo-Immun-Therapie, palliative Chirurgie und Bestrahlungen angewandt.

Da sich diese Arbeit auf retrospektiv erhobene Daten stützt, müssen Mängel in Kauf genommen werden, die sich im Nachhinein nicht mehr abstellen lassen. Manche Krankengeschichten sind nicht vollständig geführt, so sind zum Beispiel in 6 Fällen keine ausreichenden Angaben bzgl. des Tumorstadiums zu erheben. Es fehlten weiterhin zum Teil eindeutige Angaben zum Tumorbefall von Venen, Lymphknoten oder dem Vorliegen von Metastasen. Da aber im Rahmen der Gepflogenheiten der Klinik nur gesicherte pathologische Befunde festgehalten und Normalbefunde in der Regel nicht schriftlich fixiert werden, dürfte allerdings ein auf Dokumentationslücken basierender Fehler nicht sonderlich groß sein.

2.3 Eingabemaske und Fragebogen

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden in der folgenden eigens für diese Studie programmierten Eingabemaske des Datenbankprogramms FileMaker Pro 3.0 erfasst. Abbildung 1 zeigt einen Screenshot des Erfassungs- und Analysebogens. Die für die weitere Krankengeschichte und Follow-up der Patienten nötigen externen Daten wurden anhand des in Abbildung 2 gezeigten Fragebogens von den nachsorgenden, niedergelassenen Kollegen erhoben. In einigen Fällen wurden die relevanten Nachsorgedaten direkt den Krankenunterlagen der niedergelassenen Urologen und weiterbehandelnden Hausärzte entnommen. Einzelne unvollständige Verläufe und Todesdaten wurden in Zusammenarbeit der Einwohnermeldeämter der jeweiligen Gemeinden ermittelt.

Abbildung 1 Eingabemaske Datenerfassung und Analyse

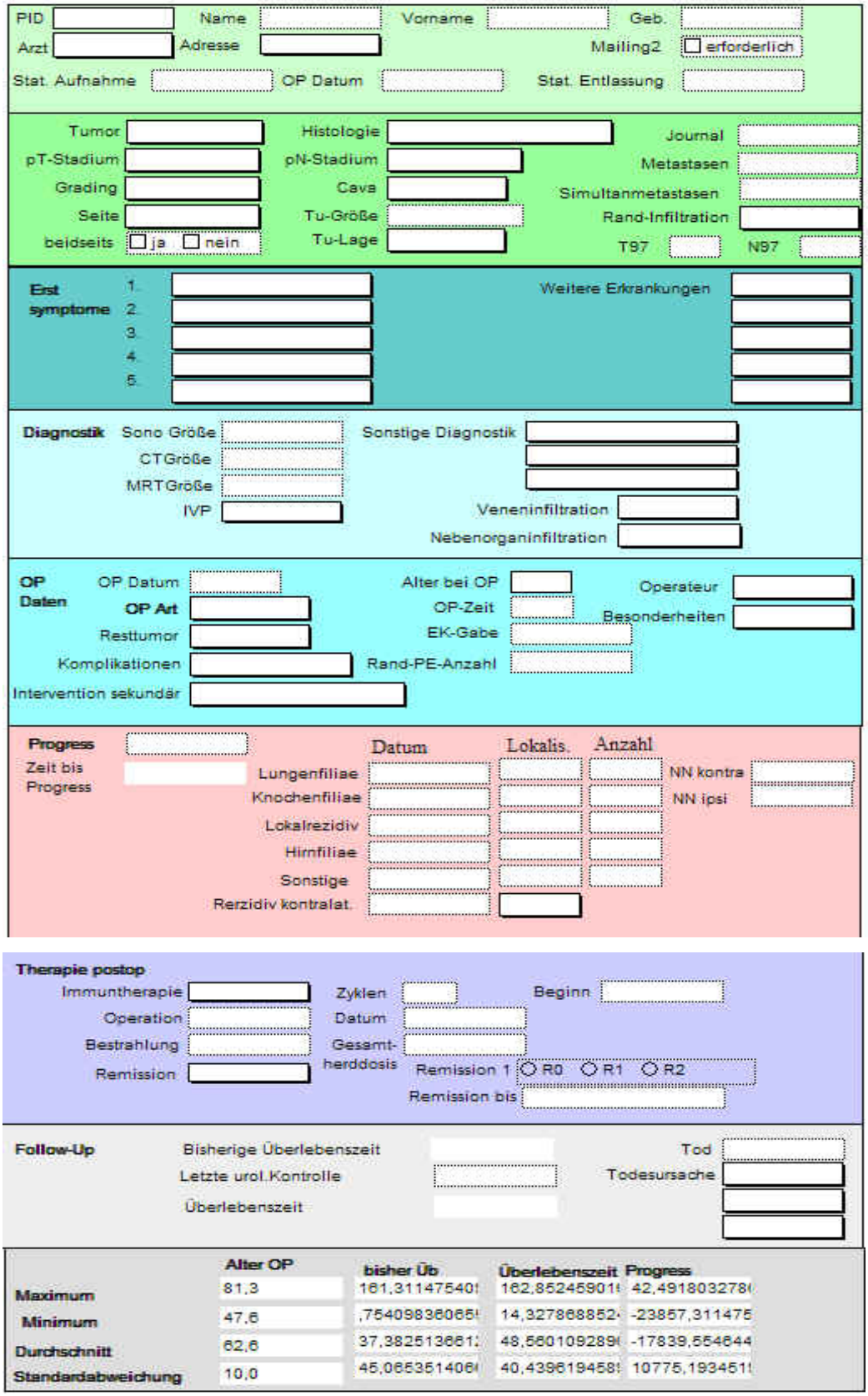


Abbildung 2 Fragebogen zur Datenerhebung des postoperativen Verlaufs falls aus Krankenakte nicht ersichtlich

Name
Vorname
Geb.
OP Datum
Tumor

Datum der letzten urologischen Untersuchung:

Thorax in 2 Ebenen	☐ Tumorprogreß	☐ Unauffällig
Sono Abdomen	☐ Tumorprogreß	☐ Unauffällig
Knochenszintigraphie	☐ Tumorprogreß	☐ Unauffällig
CT Abdomen	☐ Tumorprogreß	☐ Unauffällig

Abklärung weiterer Organsysteme erforderlich (z. B. ZNS-Symptome, suspekte Labor-, Schall- oder klinische Befunde) ☐ Ja ☐ Nein

Ggf. spezifizieren: _____

_____

Ergebnis: _____

_____

Tumorprogreß ☐ Ja ☐ Nein

Progreßdatum:

Todestag:

Todesursache:

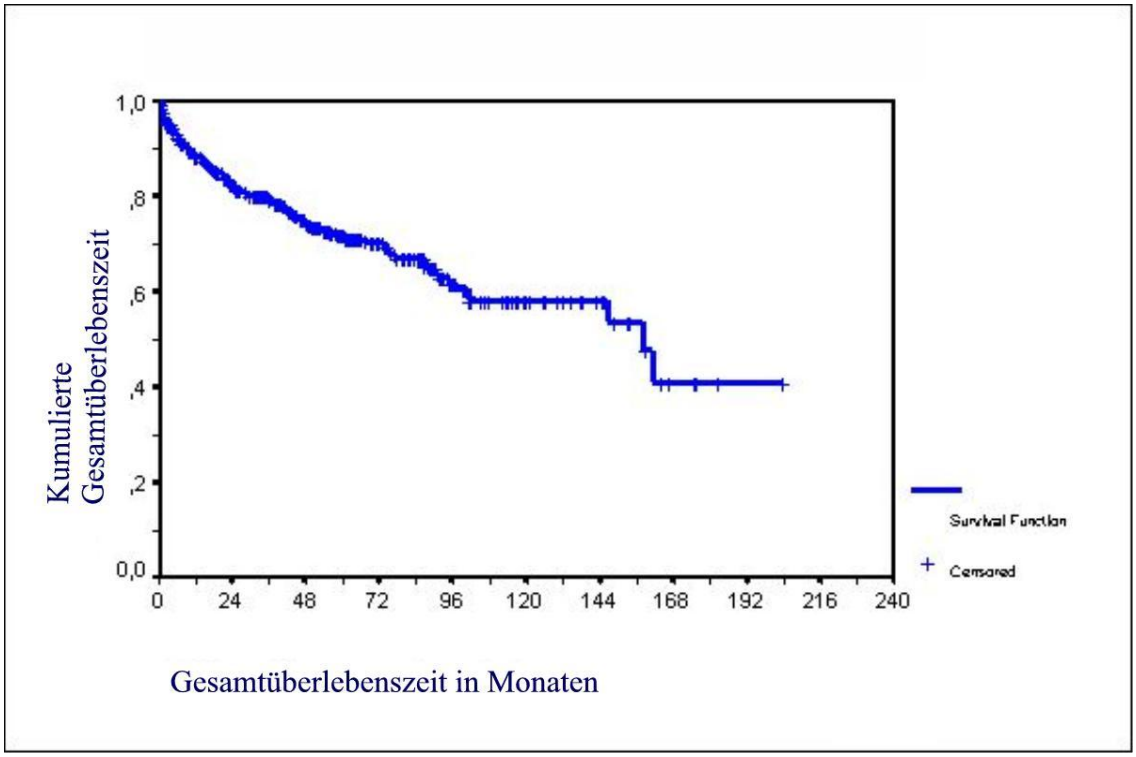
Obduktionsergebnis:

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Lässt man Risikofaktoren, Alter, Nebenerkrankungen sowie Staging und Grading der malignen Nierentumore außer Acht und betrachtet die Gesamtüberlebenszeit des Kollektives nach Kaplan-Meier, so stellt man fest, dass eine durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit für das hier betrachtete Kollektiv von 127,57 Monaten mit einer Standardabweichung von 6,26 Monaten besteht. Zu diesem Zeitpunkt, also ca. 10,5 Jahre nach der Primäroperation, leben noch 248 Patienten (58% des Gesamtkollektivs). Die 5-Jahresgesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (5-JÜR) beträgt 71%, die 10-Jahresgesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (10-JÜR) beträgt ebenfalls 58%. Für die tumorspezifische Gesamtmortalität lässt sich ein Wert von 23% errechnen. Diagramm 6 zeigt die kumulierte Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs nach Kaplan-Meier auf.

Diagramm 6 Überlebenswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv nach Kaplan-Meier

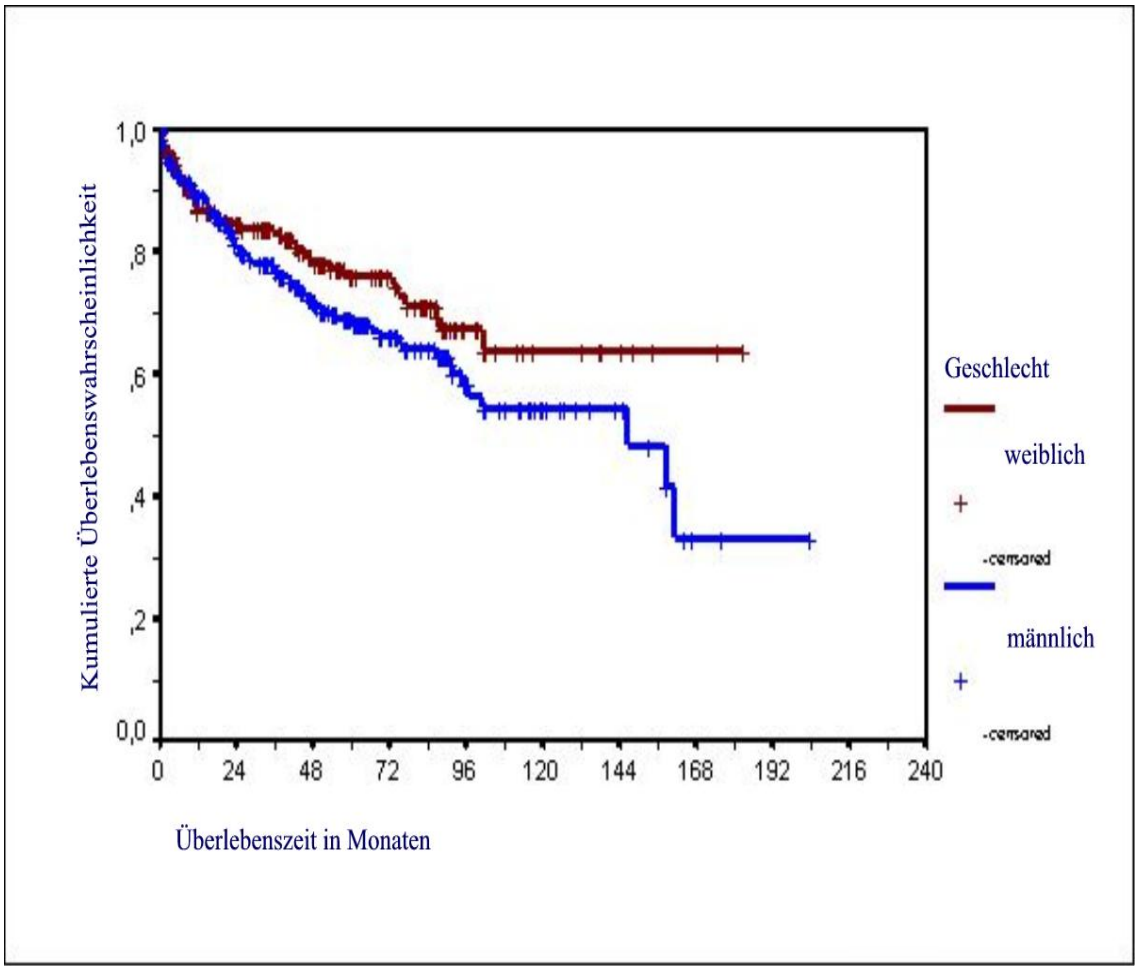


Unterteilt man das Patientenkollektiv in Männer und Frauen, dann ergeben sich folgende mittlere Überlebenswahrscheinlichkeiten:
Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für das Männerkollektiv von n=255 beträgt 120 Monate, für Frauen (n=172) beträgt sie in diesem Kollektiv rund 132 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit resultierend aus dem Geschlechtsunterschied existiert in diesem Kollektiv bei einem p-Wert von 0,1258 allerdings nicht. Das Diagramm 7 zeigt vergleichend die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Männer und Frauen des Gesamtkollektivs.

Tabelle 7 Gesamtüberlebenszeit (Overall survival = OS) Männer und Frauen im Gesamtkollektiv

Geschlecht	OS in Monaten	Standardabw.	5% Konfidenzint.	95% Konfidenzint.
Männer	119,65	±7,63	104,69	134,61
Frauen	131,58	±7,05	117,77	145,38

Diagramm 7 Kumulierte Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit Männer und Frauen im Gesamtkollektiv



Betrachtet man nun wieder die 5- und 10-Jahresüberlebensraten, zeigt sich, dass das Männerkollektiv mit einer 5-JÜR von 69% und einer 10-JÜR von 54% leicht unter, dagegen das Frauenkollektiv mit einer 5-JÜR von 76% und einer 10-JÜR von 63% leicht oberhalb des Durchschnittes liegt. Eine wesentliche klinische Relevanz lässt sich trotzdem nicht ableiten, allenfalls eine leichte Tendenz, da der prozentuale Abstand zwischen den beiden Kollektiven von der 5-JÜR zur 10-JÜR von Männern zu Frauen leicht ansteigend ist. Im Folgenden wird sich allerdings auch zeigen, dass die Verteilung der übrigen Prognosefaktoren sich zu ungunsten des männlichen Kollektives verschieben wird, so dass das Patientengeschlecht aufgrund der inhomogenen

Verteilung von Staging und Grading nicht als unabhängiger Faktor gewertet werden kann.

Bei 91 Patienten (21,3% des Gesamtkollektivs) war nach primärer operativer Therapie in einem Zeitraum von durchschnittlich 22 Monaten die Tumorerkrankung progredient. Hierbei handelte es sich in den häufigsten Fällen (n=49, 53,8%) um eine pulmonale Metastasierung, gefolgt von ossären Tochtergeschwulsten (n=32, 35,2%). Während der Nachsorge verstarben bis Dezember 1995 120 Patienten (28,1 %), davon 57 (13,3%) im Tumorprogress, 63 (14,8%) Patienten nicht tumorassoziiert. Hieraus errechnet sich eine tumorspezifische Mortalität im 5-Jahres-Intervall von 18% und im 10-Jahres-Intervall von 23%.

3.1.1 Erstsymptome

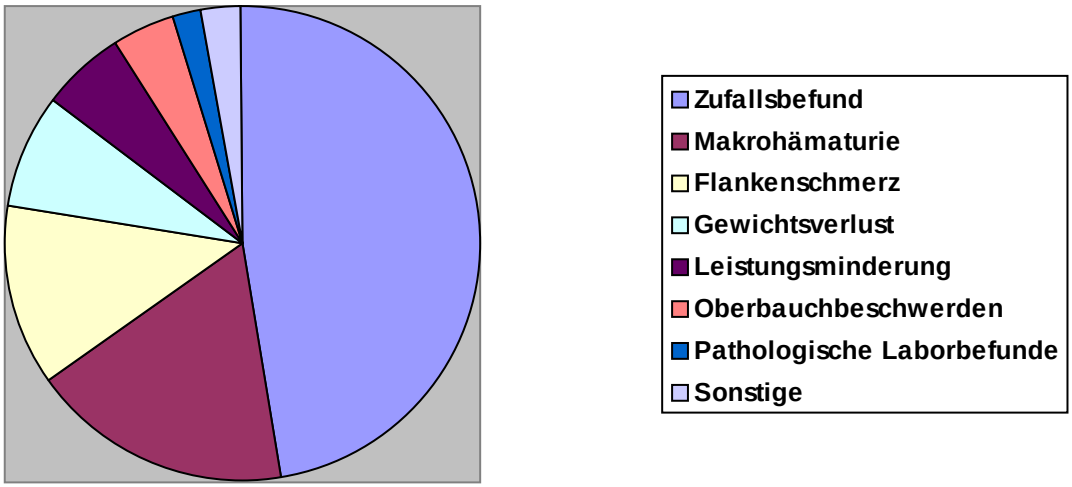
Das Nierenzellkarzinom als solches zeigt in der heutigen Zeit aufgrund der deutlich verbesserten diagnostischen Möglichkeiten immer seltener die klassische Symptomentrias des Flankenschmerzes, der Makrohämaturie und des palpablen Flankentumors. Während im Gesamtkollektiv (n=427) noch 6,3% (n=27) der Patienten diese Trias aufwiesen, zeigten von den ab 1990 diagnostizierten Patienten (n=232) nur noch 4,7% (n=11) diese ehemals klassische Symptomenkombination. Dies wird auch dadurch untermauert, dass das Nierenzellkarzinom am häufigsten mit 47,2% als Zufallsbefund auffiel.

Das am häufigsten auftretende Symptom war mit 23,4% (n=100) aller Fälle die Makrohämaturie, gefolgt von dem mit 16,4% häufig angegebenen Flankenschmerz (n=70) und den etwas selteneren Oberbauchbeschwerden (5%, n=23). Hier wurden die unspezifischere Leistungsminderung mit 8,0% (n=34) und der Gewichtsverlust (9,8%, n=42) schon häufiger angegeben.

Auffällige, als paraneoplastische Begleitreaktionen zu wertende Laborparameterveränderungen wie BSG-Beschleunigung (1,2%, n=5), Hypercalciämie (0,7%, n=3) und Anämie (0,5%, n=2) führten eher selten zur Diagnosestellung. Symptome, die aus einem sehr fortgeschrittenen Tumorwachstum resultierten wie z. B.

die symptomatische Varicozele (0,9%, n=4) waren eher selten. Diagramm 8 zeigt die Verteilung der Erstsymptome.

Diagramm 8 Verteilung der Erstdiagnosen im Gesamtkollektiv



3.2 Untersuchungsergebnisse des Tumorstagings

3.2.1 pT-Stadium

Entsprechend der TNM-Stadieneinteilung von 1987 (s. Tabelle 2) lassen sich von den 427 untersuchten Tumoren 39 Geschwulste dem Stadium pT1, 213 dem Stadium pT2, 168 dem Stadium pT3 und sechs dem Stadium pT4 zuordnen. In Tabelle 8 und Diagramm 9 sind diese durch histologische Untersuchungen gesicherten Gruppen entsprechend ihrem prozentualen Anteil an der Gesamtzahl ausgewerteter Nierentumoren aufgelistet und grafisch dargestellt.

Tabelle 8 pT-Stadienverteilung von 427 Patienten mit Nierenkarzinomen gemäß UICC 4 - Klassifikation

pT-Stadium	Anzahl der Tumoren des jeweiligen Stadiums	%
pT1	39	9,1%
pT2	213	50,0%
pT3	168	39,3%
pT3a	77	18,0%
pT3b	91	21,3%
pT4	6	1,4%
n. auswertbar	1	0,2%
	427	100,0%

Diagramm 9 pT-Stadienverteilung von 427 Patienten mit Nierenkarzinomen gemäß UICC 4 - Klassifikation

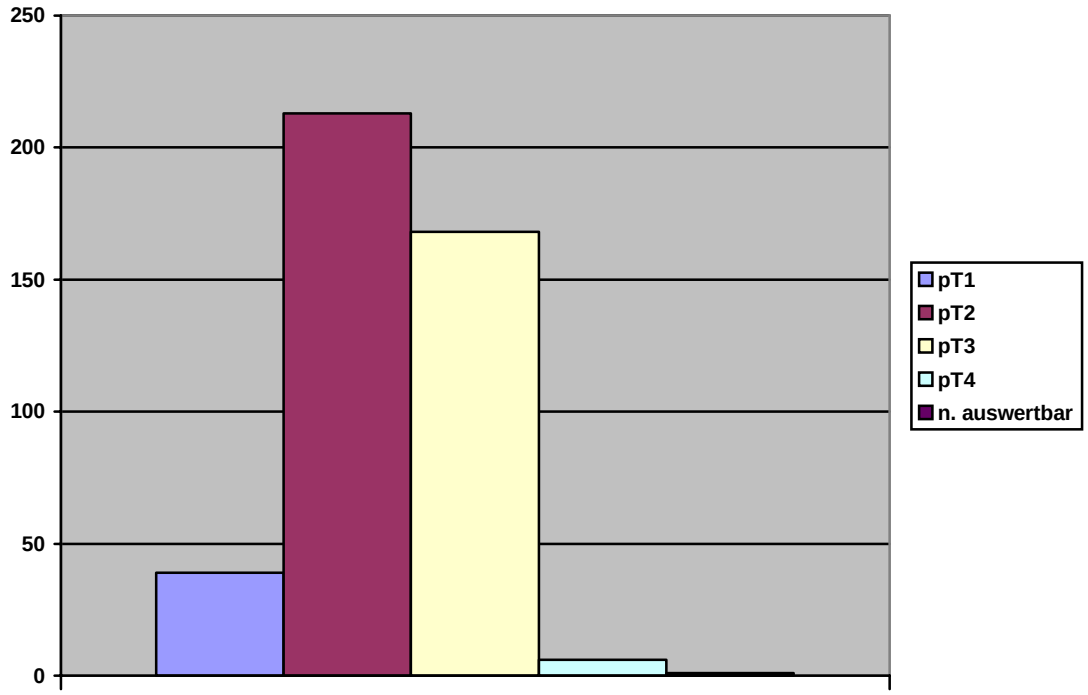


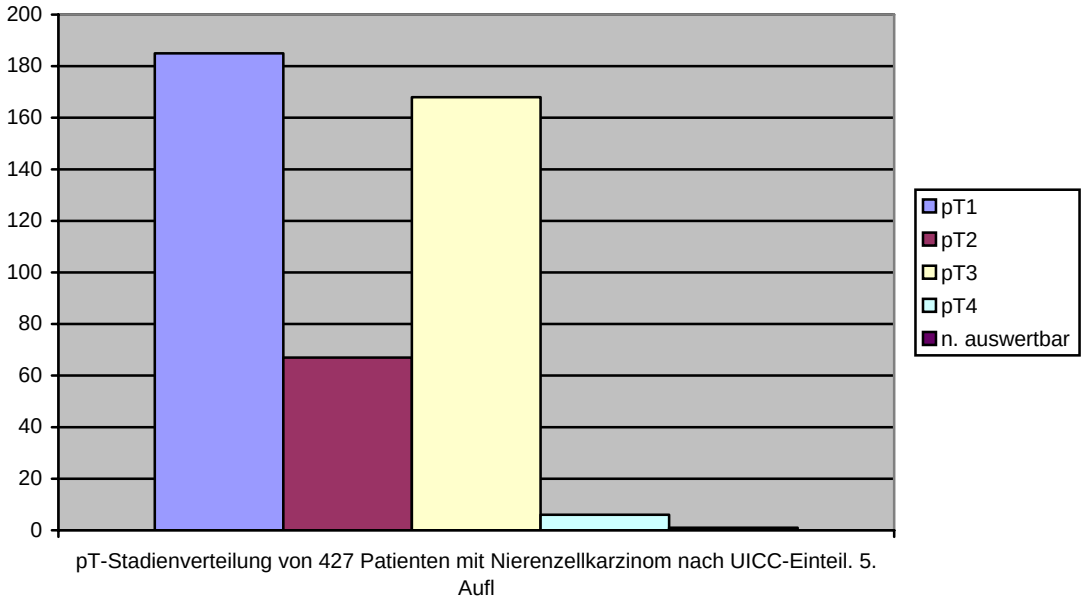
Tabelle 8 und Diagramm 9 zeigen, dass sich die Mehrzahl der untersuchten Nierenzellkarzinome bei Entdeckung der Erkrankung bereits im pT-Stadium 2 oder 3 befand. Das heißt, dass die Geschwulste in 50,0% der Fälle einen Durchmesser von über 2,5 cm aufweisen, ihr Wachstum sich allerdings nur auf die Niere beschränkte (pT2). 39,3% der Tumoren infiltrieren bereits die Fettkapsel der Niere, das Fettgewebe des Nierenhilus oder die Nierenhilusgefäße bzw. die Vena renalis oder V. cava. Das pT3-Stadium splittet sich in n=77 Fälle mit Infiltration der Nierenkapsel oder des perirenalen Fettgewebes ohne Infiltration der Gerotaschen Faszie (pT3a) und in n=91 Patienten mit Tumorwachstum bis in die Vena renalis oder Vena cava (pT3b) auf. Etwa 9% der Tumoren maß weniger als 2,5 cm im Durchmesser. In 1,4% lag bereits ein Befall benachbarter Organe oder der Bauchwand vor.

Gemäß der derzeitigen TNM-Einteilung der UICC Auflage 5 Rev. 2002 verschiebt sich das Patientengut analog der Tabelle 9 erwartungsgemäß zugunsten der pT1-Tumore auf Kosten der pT2-Fraktion. Insgesamt werden von den 427 Patienten nach der neuen TNM-Klassifikation 146 Patienten einer anderen pT-Kategorie im Vergleich zur Klassifizierung von 1987 zugeteilt, entsprechend 45,2%. Hierbei wechselten 146 Patienten vom pT2-Stadium UICC 4. Auflage zum pT1-Stadium gemäß UICC 5. Auflage.

Tabelle 9 pT-Stadienverteilung von 427 Patienten mit Nierenkarzinomen gemäß UICC 5 - Klassifikation

pT-Stadium	Anzahl der Tumoren des jeweiligen Stadiums	%
pT1	185	43,4%
pT1a	87	20,3%
pT1b	98	23,1%
pT2	67	15,7%
pT3	168	39,3%
pT3a	77	18,0%
pT3b	91	21,3%
pT4	6	1,4%
n. auswertbar	1	0,2%
	427	100,0%

Diagramm 10 pT-Stadienverteilung von 427 Patienten mit Nierenkarzinomen gemäß UICC 5 - Klassifikation



Seit der letzten Revision der 5. Auflage der TNM-Klassifikation 2002 spaltet sich das Kollektiv der pT1-gestagten Karzinome in pT1a (Tumoren ≤ 4 cm) und pT1b (Tumoren > 4cm und ≤ 7cm). Die Umverteilung des Kollektivs der pT1-Tumore dieser Studie ergibt somit 87 Patienten (47% des pT1-Kollektivs) mit einem pT1a- und 98 (53%) Patienten mit einem pT1b-Karzinom. Beide Subgruppen sind somit noch größer als die Gruppe der pT1-Karzinome der UICC-Klassifizierung der 4. Auflage. Die Altersverteilung der einzelnen Stadien, Seitenverteilung und Lokalisation der einzelnen Geschwulste ist den nachfolgenden Tabellen 10 und 11 zu entnehmen. Hierbei fällt auf, dass sich die einzelnen Kollektive homogen auf die unterschiedlichen Seiten und auch Lokalisationen im Bereich der befallenen Niere aufteilen. Offensichtlich scheint keine Seite als auch keine Lokalisation des Nierenparenchyms bevorzugter Wachstumsort des Nierenzellkarzinoms zu sein. Das Alter bei Diagnosestellung liegt ausnahmslos bei ca. 60 Jahren, sowohl für die Einteilung gemäß UICC 4. als auch 5.Aufl.. Männer sind für alle Kollektive etwas häufiger betroffen als Frauen. Im Gesamtkollektiv ist die Verteilung 60% zu 40% Männern zu Frauen. Diese Aufteilung zieht sich gleichmäßig durch alle Größenuntergruppen.

Tabelle 10 pT-Stadieneinteilung gemäß UICC 4. Auflage, 1987.

pT-Stadium	Fall-zahl n	Alter	Seite des Primarius (Rechts/Links)	Lok. d. NCC (OP/MG/UP)
pT1	39	58, 9 Jahre	19 (49%)/20 (50%)	9 (23%)/ 12 (31%) /18 (46%)
pT2	213	60,7 Jahre	110(52%)/103(48%)	70 (32%)/ 74 (38%) /69 (32%)
pT3	168	61,0 Jahre	86 (51%)/82 (49%)	62 (37%)/ 47 (28%) /59 (35%)
pT3a	77	60,3 Jahre	40 (52%)/ 37 (48%)	30 (39%)/ 19 (21%)/ 31 (40%)
pT3b	91	61,5 Jahre	46 (51%)/45 (49%)	32 (35%)/ 28 (31%)/ 31 (34%)
pT4	6	60,6 Jahre	4 (67%)/2 (33%)	2 (30%)/ 3 (50%) /1 (20%)
n. ausw.	1	73,7 Jahre	0 (0%)/1 (100%)	0 (0%)/ 1 (100%) /0 (0%)

Tabelle 11 pT-Stadieneinteilung gemäß UICC 5. Auflage, Revision 2002

pT-Stadium	Fall-zahl n	Alter	Seite des Primarius (Rechts/Links)	Lok. d. NCC (OP/MG/UP)
pT1	185	60,4 Jahre	94 (51%)/91 (49%)	54 (29%)/67 (36%)/64 (35%)
pT1a	87	60,9 Jahre	48 (55%)/39 (45%)	18 (21%)/35 (40%)/34 (39%)
pT1b	98	59,8 Jahre	46 (47%)/52 (53%)	34 (35%)/28 (29%)/36 (36%)
pT2	67	61,4 Jahre	34 (51%)/33 (49%)	25 (38%)/19 (29%)/23 (33%)
pT3	168	61,0 Jahre	86 (51%)/82 (49%)	62 (37%)/47 (28%)/59 (35%)
pT3a	77	60,3 Jahre	40 (52%)/ 37 (48%)	30 (39%)/ 19 (21%)/ 31 (40%)
pT3b	91	61,5 Jahre	46 (51%)/45 (49%)	32 (35%)/ 28 (31%)/ 31 (34%)
pT4	6	60,6 Jahre	4 (67%)/2 (33%)	2 (30%)/3 (50%)/ 1 (20%)
n. ausw.	1	73,7 Jahre	0 (0%)/1 (100%)	0 (0%)/1 (100%)/ 0 (0%)

Auffällig erscheint die Geschlechtsverteilung in Bezug auf die Lokalausdehnung des Nierenzellkarzinoms. Während das Gesamtkollektiv eine Geschlechtsverteilung von 60% Männern zu 40% Frauen aufweist, ist gemäß UICC 4. Auflage im Stadium pT1 ein Überwiegen der weiblichen Patientinnen zu bemerken. Das Verhältnis verschiebt sich mit zunehmender Größe zugunsten der männlichen Patienten. Bei einem kleinen Kollektiv von n=6 Patienten mit pT4-Tumoren ist eine Verteilung von 4 Frauen zu 2 Männern wohl eher als zufällig zu betrachten. Auch in der aktuellen Stadieneinteilung gemäß UICC 5. Auflage ist dieser Trend augenscheinlich. Allerdings überwiegt, abgesehen vom pT4er Kollektiv, die männliche Patientenzahl in allen Untergruppen.

Tabelle 12 Geschlechtsverteilung der Tumorstadien gemäß UICC 4. Auflage

pT-Stadium	Kollektivgröße Männer	Kollektivgröße Frauen	Alter bei Diagnosestellung Männer (Durchschnitt)	Alter bei Diagnosestellung Frauen (Durchschnitt)
pT1	18 (44,7%)	21 (55,3%)	56,0 Jahre	61,3 Jahre
pT2	127 (60,0%)	86 (40,0%)	60,1 Jahre	61,5 Jahre
pT3	107 (64,1%)	61 (35,9%)	59,3 Jahre	63,9 Jahre
pT4	2 (33,3%)	4 (66,7%)	62,5 Jahre	59,7 Jahre

Tabelle 13 Geschlechtsverteilung der Tumorstadien gemäß UICC 5. Auflage

pT-Stadium	Kollektivgröße Männer	Kollektivgröße Frauen	Alter bei Diagnosestellung Männer (Durchschnitt)	Alter bei Diagnosestellung Frauen (Durchschnitt)
pT1	98 (53,7%)	87 (46,3%)	59,1 Jahre	62,0 Jahre
pT2	44 (66,3%)	23 (33,7%)	60,8 Jahre	62,5 Jahre
pT3	107 (64,1%)	61 (35,9%)	59,3 Jahre	63,9 Jahre
pT4	2 (33,3%)	4 (66,7%)	62,5 Jahre	59,7 Jahre

Bezogen auf die allgemeine relative Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten untersuchten Kollektivs (Diagramm 6) ergeben sich analog UICC 4. Auflage von 1987 für die einzelnen Untergruppen nach Kaplan-Maier folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Im Patientenkollektiv der pT1-Tumore lässt sich eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 121 Monaten finden. Überraschenderweise liegt die Gruppe der pT1-Tumore hiermit unter der Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs (ca. 128 Monate). Im Gesamtalter dieser Patientengruppe kann nicht

der Grund für diese doch reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit gesucht werden, liegt doch das Durchschnittsalter mit 56,0 Jahren für die betrachteten Männer und 61,3 Jahren für die Frauen unterhalb des Durchschnittsalters des Gesamtkollektivs (M:59,6 Jahre; F:62,3 Jahre) bei Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms. Wie im Folgenden beschrieben scheidet diesbezüglich auch die Differenzierungsgrad der Karzinome aus, da bei den pT1-Tumoren mit 59% der höchste Prozentsatz der am prognostisch günstigsten G1-Differenzierung im gesamten Kollektiv vorliegend ist. Des Weiteren kann weder eine besondere Neigung zur Lymphknotenfiliarisierung noch zur Fernmetastasierung eruiert werden. Keiner der pT1-Tumore gemäß UICC 4. Auflage zeigte eine regionäre Lymphknotenfiliarisierung oder Fernmetastasierung wie aus Tabelle 26 und 31 hervorgeht. Es wurden 6 der 39 Patienten dieser Subgruppe tumorenukleiert, davon erlitt allerdings keiner der Patienten ein Rezidiv oder verstarb tumorassoziiert. Bei 2 Patienten lag ein beidseitiger Tumorbefall vor. Diese beiden Patienten waren die einzigen, die im Nachsorgeintervall von durchschnittlich 59 ± 42 Monaten im Tumorprogress in diesem Kollektiv verstarben. 5 weitere Patienten verstarben nicht tumorassoziiert. Dies ist mit 71% ein relativ hoher Prozentsatz an nicht tumorassoziiertem Versterben, somit muß die schlechtere Prognose dieses Kollektivs auf die höhere Nebenerkrankungsletalität zurückgeführt werden. Tabelle 14 zeigt die prozentuale Aufteilung des tumor- und nicht tumorassoziierten Versterbens in den Subgruppen nach UICC 4. Auflage. Hierbei ist sicherlich das pT4-Kollektiv nicht repräsentativ, da sich bei einem vergleichbareren Nachsorgeintervall die tumorassoziierte Letalität noch deutlich vergrößern würde. Hier ist nur der sich abzeichnende Trend verwertbar. Das Tumorleiden bestimmt in dieser UICC-Einteilung nach der vorliegenden Datenlage erst ab einem pT3-Stadium den Tod der Patienten, bis zu diesem Stadium sind eher die Nebenerkrankungen der Patienten Lebenszeit terminierend. Innerhalb des pT3-Kollektives scheint ein tumorassoziierter Tod für ein pT3a-Stadium wahrscheinlicher als für ein pT3b-Stadium. Ein lokal fortgeschritteneres Wachstum scheint folglich eher die Lebenszeit zu verkürzen als eine Gefäßinvasion. Allerdings muß diese Aussage kritisch gesehen werden, da die Todesursache der Patienten häufig den Unterlagen der behandelnden Hausärzte oder Urologen

entnommen werden musste, nur in weniger als 20% der Fälle wurde die Todesursache der Patienten Obduktionsprotokollen entnommen.

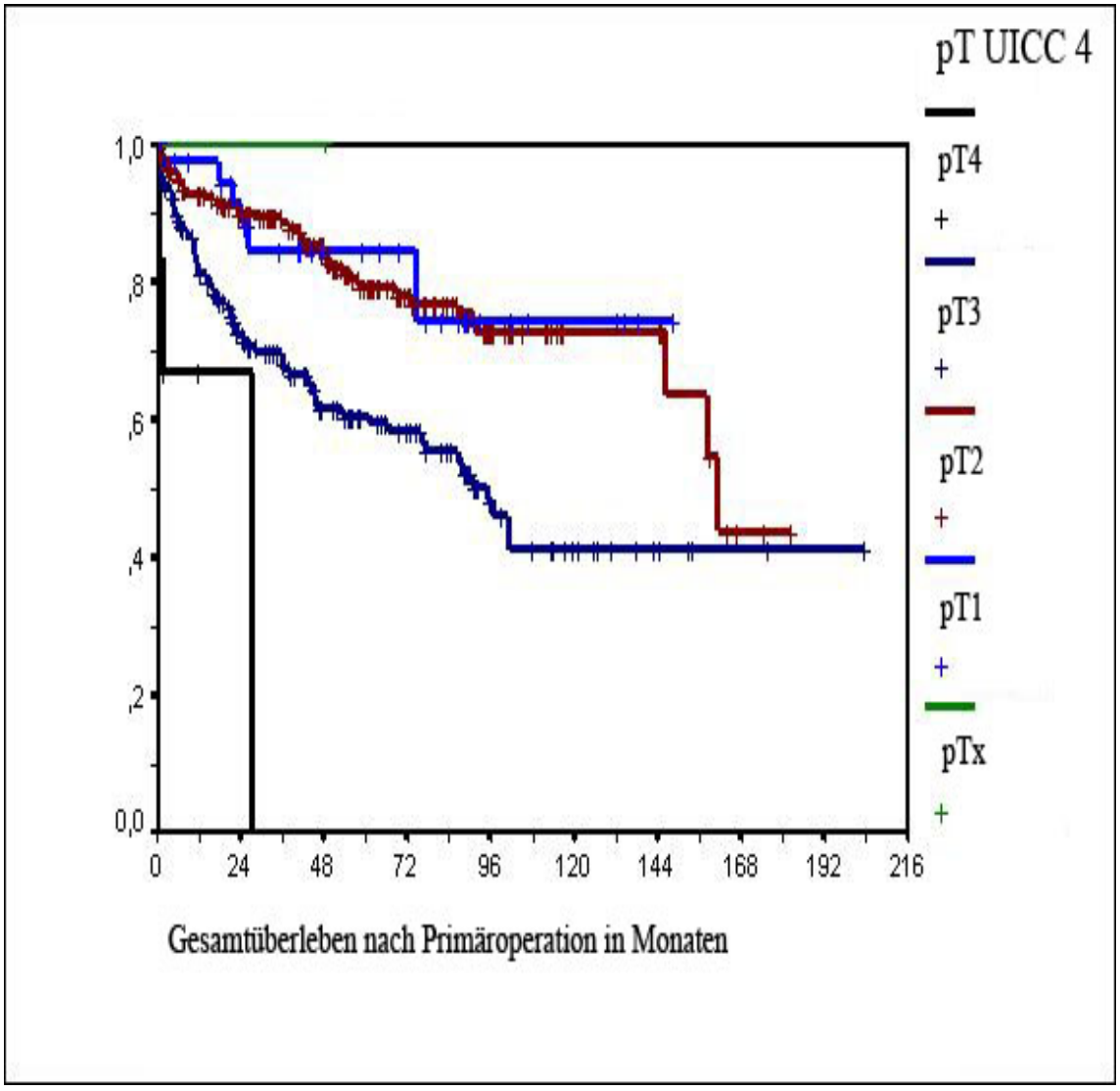
Tabelle 14 Mortalität in den Subgruppen des pT-Stadiums analog UICC 4-Klassifikation

pT-Stadium	Gesamt-mortalität im Nachsorge-intervall	Nachsorgeintervall ± Standard-abweichung in Monaten	Tumorspezifische Mortalität	Nicht tumor-spezifische Mortalität
pT1	17,9%	59 ± 42	2 (5,1%)	5 (12,8%)
pT2	20,2%	53,4 ± 39,4	16 (7,5%)	27 (12,7%)
pT3	39,9%	37,2 ± 34,9	43 (25,6%)	24 (14,3%)
pT3a	45,5%	41,6 ± 38,5	25 (32,5%)	10 (13,0%)
pT3b	35,2%	32,5 ± 30,3	18 (19,8%)	14 (15,4%)
pT4	50,0%	7,7 ± 10,6	2 (33,3%)	1 (16,7%)

Für das pT2-Kollektiv ließ sich eine durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 135 Monaten eruieren. Dieses Kollektiv liegt somit wie erwartet mit ca. 7 Monaten Unterschied oberhalb der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.
Betrachtet man nun die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit des pT3-Kollektivs ohne Aufsplittung in pT3a und pT3b, so findet man mit 108 Monaten ebenso eine hervorsehbare kürzere Überlebenswahrscheinlichkeit als im Gesamtkollektiv. Gleiches gilt mit 19 Monaten für das pT4-Kollektiv, wobei hier bei der geringen Gesamtzahl des Kollektives von n=6 nur eine sehr eingeschränkte Aussage möglich ist. Bei der statistischen Signifikanz-Analyse für die Unabhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen pT-Stadien ergibt sich jeweils ein p-Wert kleiner 0,0001. Folglich lassen sich in dieser Analyse aus dem pT-Stadium des Nierenzellkarzinoms gemäß UICC 4. Auflage hochsignifikante Voraussagen bezüglich

der wahrscheinlichen Überlebensdauer des Patienten machen. Diagramm 11 zeigt die einzelnen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in der Synopse.

Diagramm 11 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen pT-Stadien analog UICC 4-Klassifikation



Die folgende Tabelle zeigt die mittleren Überlebenszeiten in der Zusammenschau.

Tabelle 15 Mittlere Überlebenszeit (Overall survival = OS) der einzelnen pT-Stadien analog UICC 4-Klassifikation

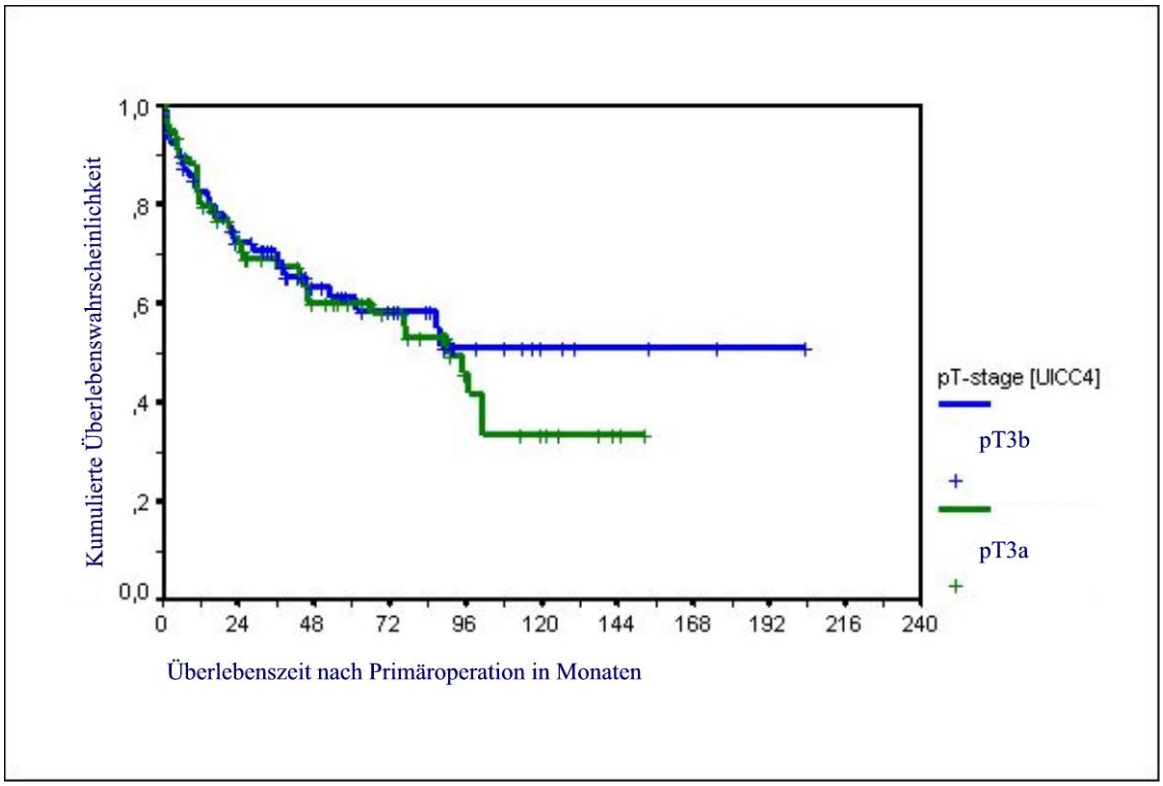
pT-Stadium	OS in Monaten	Standardabw.	5% Konfidenzint.	95% Konfidenzint.
pT1	121,17	±9,12	103,29	139,05
pT2	134,61	±6,40	122,06	147,16
pT3	107,97	±8,47	91,37	124,56
pT4	18,93	±6,18	6,81	31,05

Betrachtet man die beiden pT3-Stadien a und b gesondert, ergibt sich für das pT3a-Stadium eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 83 Monaten. Für das pT3b-Stadium findet sich eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 119 Monaten. Obwohl diese beiden Absolutwerte doch deutlich differieren, kann in der Signifikanz-Analyse bei einem p-Wert von 0,5871 kein wesentlicher Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden werden. Diagramm 12 zeigt die ähnlichen Verläufe der beiden Überlebenskurven, die erst im letzten Drittel bei nur noch wenigen „Events“ differieren.

Tabelle 16 Mittlere Überlebenszeit (Overall survival = OS) der einzelnen pT3-Stadien analog UICC 4-Klassifikation

pT-Stadium	OS in Monaten	Standardabw.	5% Konfidenzint.	95% Konfidenzint.
pT3a	82,63	±7,89	67,16	98,09
pT3b	118,96	±11,63	96,15	141,76

Diagramm 12 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen pT3-Stadien analog UICC 4-Klassifikation



Auch die klinisch relevanten 5-Jahresüberlebensraten differieren hier analog Tabelle 23 nur geringgradig um einen Monat. Dahingegen laufen die 10-JÜR mit 33% für das pT3a-Kollektiv zu 51% für die pT3b-Gruppe deutlich auseinander. Hier ist ein Trend erkennbar.

Betrachtet man nun das Zeitintervall bis zum Progress der Tumorerkrankung kann man die folgenden Daten in der Kaplan-Maier-Analyse erheben:

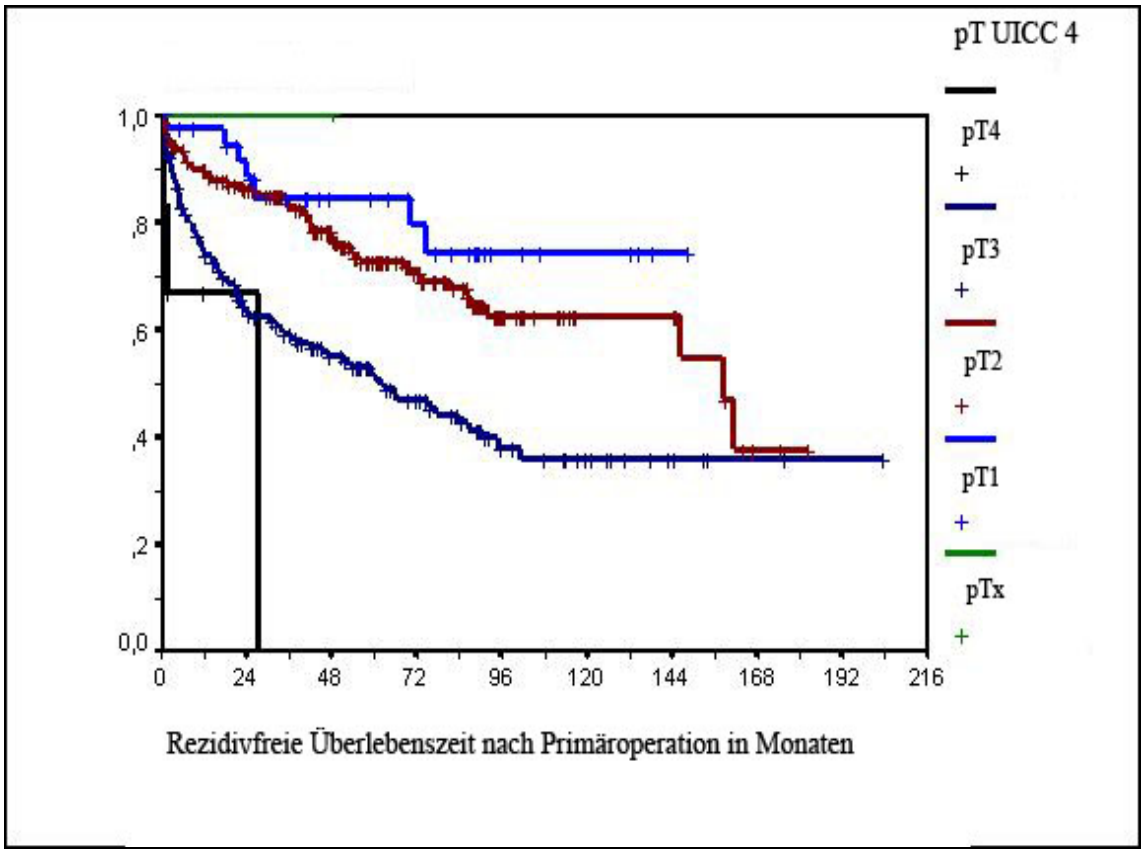
Das Kollektiv der pT1 und pT2-Patienten zeigt keinen wesentlichen Unterschied zwischen Gesamt- und progressfreiem Überleben, was auf die geringe Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs der Tumorerkrankung dieser beiden Subgruppen hindeutet. Im Falle des pT3-Kollektivs ohne Subgruppierung sinkt die mittlere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit auf ca. 94 Monate. Dies entspricht einem Rückgang von 14 Monaten gegenüber der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit des pT3-Kollektivs (ca. 108 Monate). Bei der geringen Größe des pT4-Kollektivs lässt sich

keine Verringerung der rezidivfreien Überlebenszeit zur Gesamtüberlebenszeit eruieren. Das Diagramm 13 zeigt die relativen rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Zusammenschau. Dabei wird deutlich, dass bei p-Werten jeweils <0,0001 in der Signifikanzanalyse des log-rank-Tests die statistisch hochsignifikante Unabhängigkeit der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten gegeben ist und sich eindeutige Aussagen bezüglich derselben machen lassen.

Tabelle 17 Mittlere rezidivfreie Überlebenszeit (Rezidiv free overall Survival = RFOS) der einzelnen pT-Stadien analog UICC 4-Klassifikation

pT-Stadium	RFOS in Monaten	Standardabw.	5% Konfidenzint.	95% Konfidenzint.
pT1	120,95	±9,19	102,93	138,97
pT2	133,96	±6,47	121,27	146,64
pT3	93,61	±7,97	78,00	109,22
pT4	18,91	±6,20	6,76	31,06

Diagramm 13 Kumulierte rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen pT-Stadien analog UICC 4-Klassifikation



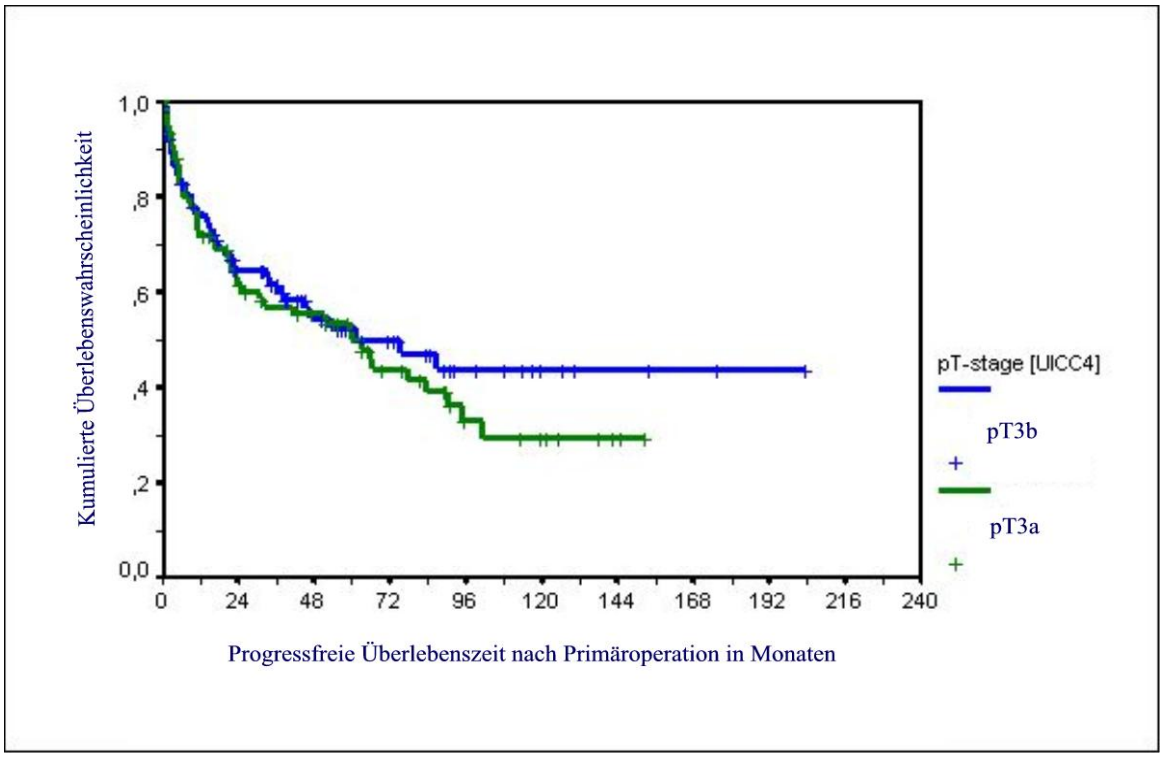
Gemäß der gesonderten Betrachtung der einzelnen “Overall Survival”-Zeiten für die subgruppierten pT3-Stadien sollen nun auch die rezidivfreien Überlebenszeiten dieser Stadien betrachtet werden. Wiederum zeigt sich zwar eine deutlich differierende mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von ungefähr 71 Monaten für die pT3a Subgruppe gegenüber 103 Monaten für die pT3b Subgruppe, jedoch lässt sich erneut keine statistisch signifikante Unabhängigkeit der Subgruppen nachweisen. Der p-Wert beträgt 0,5002 im log-rank-Test. Alleinig das Absinken der mittleren rezidivfreien Überlebenszeit um ca. 12 Monate für die pT3a- und pT3b-Subgruppe scheint parallel gegenüber der mittleren „Overall survival time“ der einzelnen Subgruppen. Dies legt den Verdacht nahe, dass die Beeinflussung der Überlebenszeit maßgeblich durch die

Tumorerkrankung gesteuert und in beiden Kollektiven symmetrisch kaum durch die Nebenerkrankungen beeinflusst wird. Tabelle 18 und Diagramm 14 zeigen die relativen rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten gemäß Kaplan Meier-Analyse für die pT3a und pT3b-Subgruppen.

Tabelle 18 Mittlere rezidivfreie Überlebenszeit der einzelnen pT-Stadien analog UICC 4-Klassifikation

pT-Stadium	RFOS in Monaten	Standardabw.	5% Konfidenzint.	95% Konfidenzint.
pT3a	70,53	± 7,69	55,46	85,60
pT3b	103,34	± 11,33	81,13	125,56

Diagramm 14 Kumulierte rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen pT3-Stadien analog UICC 4-Klassifikation



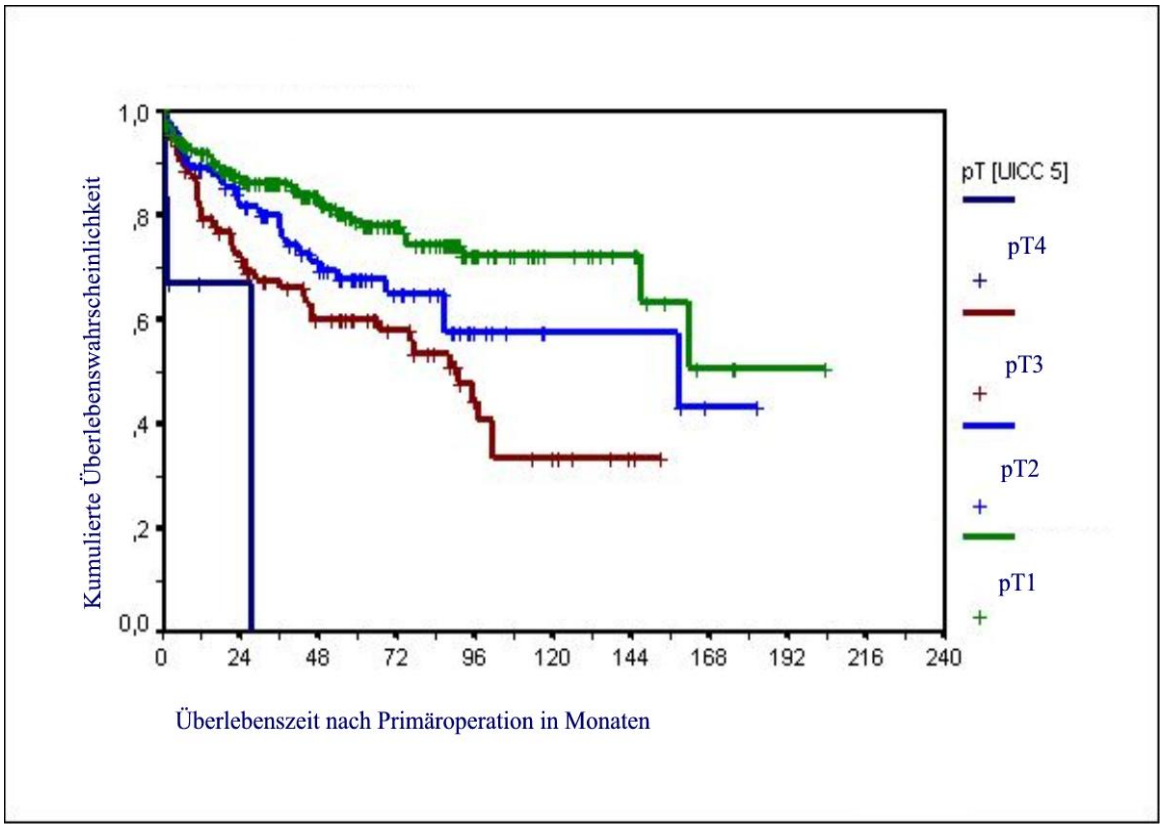
Analog der oben für die UICC 4. Auflage durchgeführten Analyse ergeben sich für die „Overall survival times“ der UICC 5. Auflage der einzelnen pT-Stadien die in Tabelle 19 aufgeführten Daten.

Tabelle 19 Mittlere Überlebenszeit der einzelnen pT-Stadien analog UICC 5-Klassifikation

pT-Stadium	OS in Monaten	Standardabw.	5% Konfidenzint.	95% Konfidenzint.
pT1	134,14	±6,51	121,39	162,94
pT2	126,60	±10,80	105,44	147,77
pT3	107,97	±8,47	91,37	124,56
pT4	18,93	±6,18	6,81	31,05

Hier fällt die doch deutliche Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit für das pT1-Kollektiv von 121 Monaten für die UICC-Einteilung gemäß der 4. Auflage (UICC 4) auf 134 Monate gemäß der UICC-Einteilung gemäß der 5. Auflage (UICC 5) auf. Genau gegenläufig verhält sich das OS des pT2-Kollektivs. Hier verkürzt sich die OS des pT2-Kollektivs von 135 (UICC 4) auf 126 Monate (UICC 5) und liegt somit auch knapp unterhalb der OS des Gesamtkollektivs (127,57±6,26 Monate). Das pT3-Kollektiv bleibt ebenso unverändert wie das der pT4-Tumoren. Die einzelnen Überlebenswahrscheinlichkeiten sind statistisch signifikant unabhängig (p-Werte jeweils <0,0001). Die Synopse der Verläufe der Überlebenskurven gemäß Kaplan-Meier-Analyse zeigt das Diagramm 15.

Diagramm 15 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen pT-Stadien analog UICC 5-Klassifikation



Bereits nach kurzer Zeit eine tritt eine Differenzierung bezüglich der Überlebenszeit zwischen den einzelnen Kurven auf. Im Vergleich zu Diagramm 11 (Synopse Kaplan Meier pT-Stadien UICC 4. Auflage) sind die Stadien pT1 und pT2 schärfer getrennt. Allerdings unterscheiden sich die Fallzahlen der beiden Subgruppen in den unterschiedlichen Versionen der UICC Auflagen deutlich. Die Fallzahl beträgt für UICC 4. Auflage gemäß Tabelle 9 n=39, während sie für die UICC 5. Auflage gemäß Tabelle 10 n= 185 Fälle aufweist. Da in diesem Kollektiv keinerlei pT3c-Tumore analog der UICC 5-Einteilung zu finden waren, sind die beiden pT3-Kollektive identisch.

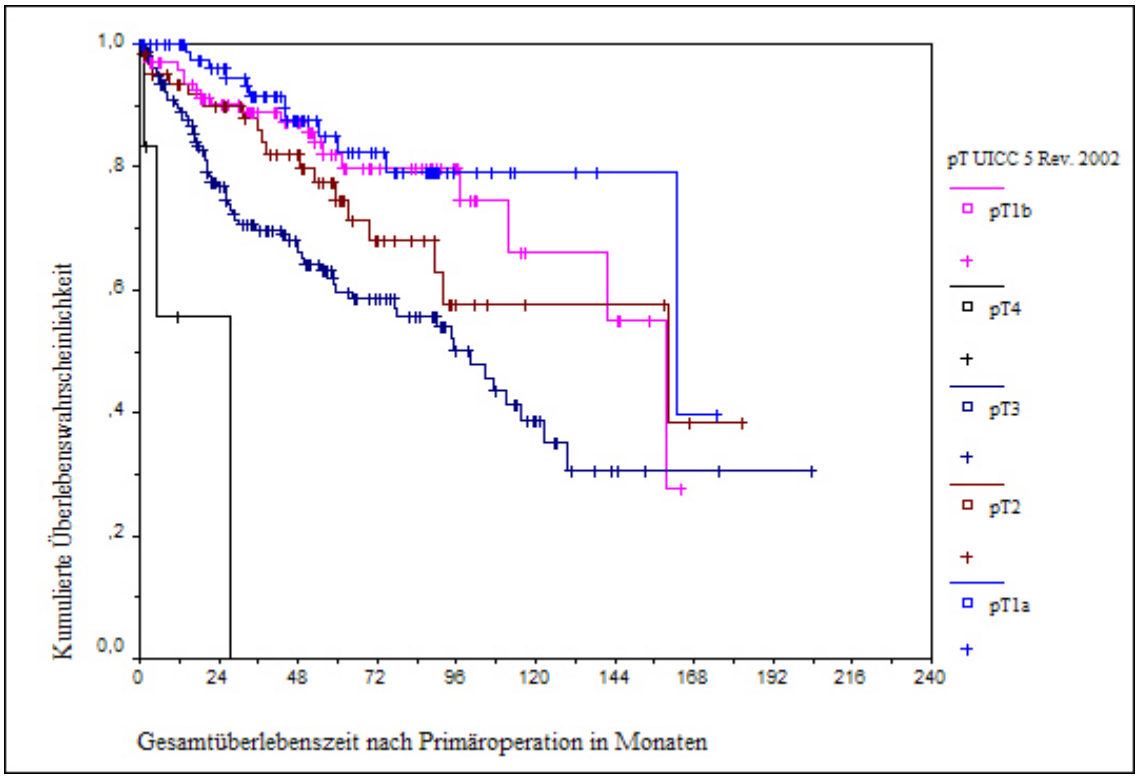
Für die Stadien pT1a und pT1b analog der jüngsten Revision der UICC 5 Einteilung von 2002 ergeben sich die in Tabelle 20 aufgeführten Überlebenszeiten. Die beiden Substadien gruppieren sich somit um die Gesamtüberlebenszeit des Stadiums pT1 nach

UICC 5 und liegen beide oberhalb des pT1-Stadiums der UICC 4-Einteilung. Hierbei sind beide Stadien nicht statistisch signifikant voneinander unabhängig (p=0,39). Ebenso findet sich in der log-rank-Analyse keine statistische Abgrenzbarkeit mehr zwischen Stadium pT1b und pT2 (p=0,29). Diese Tatsache kann man auch deutlich aus dem Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Analyse im Diagramm 16 erkennen.

Tabelle 20 Mittlere Überlebenszeit der einzelnen pT1-Stadien analog UICC 5-Klassifikation 2002

pT-Stadium	OS in Monaten	Standardabw.	5% Konfidenzint.	95% Konfidenzint.
pT1a	143,45	± 7,82	128,13	158,77
pT1b	126,61	± 7,41	112,08	141,14

Diagramm 16 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen pT-Stadien analog UICC 5-Klassifikation mit Aufsplittung des pT1-Stadiums gemäß Revision 2002



Betrachtet man wiederum das rezidivfreie Überleben (RFOS) gemäß der einzelnen pT-Stadien der UICC Auflage 5 und deren Revision von 2002, so fallen die einzelnen Überlebenszeiten gemäß Tabelle 21 aus.

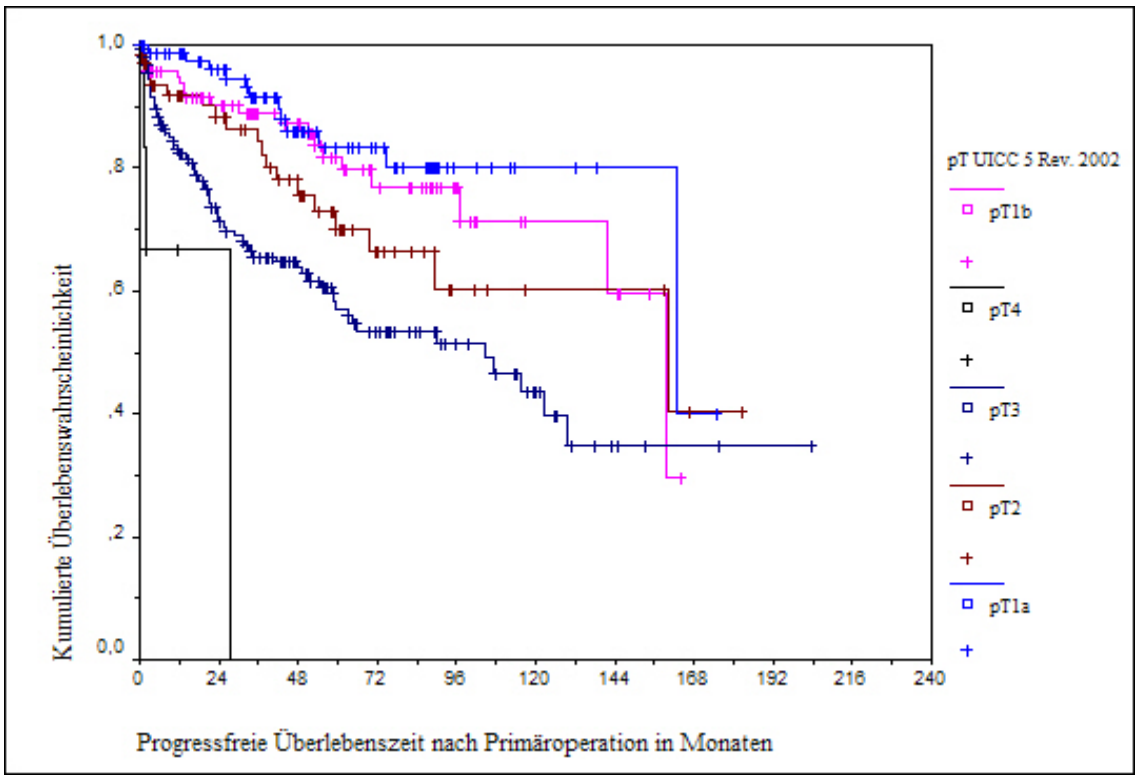
Tabelle 21 Mittlere rezidivfreie Überlebenszeit der einzelnen pT-Stadien analog UICC 5-Klassifikation

pT-Stadium	RFOS in Monaten	Standardabw. in Monaten	5%-Konfidenzint. in Monaten	95%-Konfidenzint. in Monaten
pT1	134,09	±6,52	121,31	146,87
pT1a	142,88	±7,92	127,35	158,40
pT1b	125,71	±7,62	110,78	140,64
pT2	124,97	±11,08	103,27	146,69
pT3	93,61	±7,97	78,00	109,22
pT4	18,91	±6,20	6,76	31,06

Auch hier findet man wiederum ein Absinken der RFOS gegenüber der OS, wobei der Abfall mit ca. 14 Monaten erneut im Bereich des pT3-Kollektivs am stärksten ist. pT1 und pT2-Stadium zeigen im Wesentlichen keinen großen Unterschied zwischen Gesamtüberlebenszeit und progressfreier Überlebenszeit. Die mittlere Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens gemäß Kaplan-Meier-Analyse für das pT1-Kollektiv liegt mit 134,09 Monaten dabei über der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs (127±6,26 Monate), während sie im pT2-Kollektiv durchschnittlich 10,5 Jahre beträgt. Keine Veränderung natürlich im pT3- und pT4-Kollektiv. Gegenüber den RFOS der UICC 4 ist die mittlere komplette Remissionszeit der pT1-Patienten über 13 Monate länger, dagegen für das pT2-Kollektiv mit einem Unterschied von über 9 Monaten deutlich kürzer. Hierbei wird deutlich, dass sich die Prognose durch die Veränderung der Tumorgrößeneinteilung zwischen den beiden Versionen der UICC-Einteilungen der pT-Stadien für die kleinen

Tumore deutlich bessert, hingegen für die Tumore mit einem Stadium größer gleich pT2 (UICC 5) stark absinkt. Die Prognose der pT-Stadien 1 und 2 in UICC 4 erfährt in der 5.Auflage der UICC-Einteilung eine deutlichere Trennung. Die statistische Signifikanz der Unabhängigkeit der einzelnen RFOS in UICC 5 ist bei p-Werten jeweils < 0,0001 gegeben. Allerdings ergibt sich unter den beiden pT1-Stadien und zwischen pT1b und pT2 Stadium kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,39 bzw. 0,29).

Diagramm 17 Kumulierte rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für pT-Stadien nach UICC-Einteilung Auflage 5, Revision 2002



Auch für diese UICC-Klassifikation soll noch einmal gesondert betrachtet werden, ob die Lebenszeitlimitierung tumorassoziert oder durch Nebenerkrankungen bestimmt wurde. Für diese Analyse gelten ebenfalls die bereits oben erwähnten Einschränkungen. Hier zeigt sich wie bereits für die Klassifizierung nach UICC 4. Auflage (Tabelle 14) eine Lebenszeitterminierung überwiegend durch die Tumorerkrankung ab dem pT3-

Stadium. Das Stadium 4 ist sicherlich aufgrund der geringeren Fallzahl und geringen Nachbeobachtungszeit nur als Tendenz zu werten. Die folgende Tabelle 22 zeigt die Daten in der Zusammenschau.

Tab. 22 Versterben in den Subgruppen des pT-Stadiums analog UICC 5-Klassifikation

pT-Stadium	Gesamtmortalität im Nachsorge-intervall	Nachsorgeintervall ± Standard-abweichung in Monaten	Tumorspezifische Mortalität	Nicht tumor-spezifische Mortalität
pT1	17,3%	48,2 ± 43,6	5,9%	11,4%
pT1a	13,8%	53,4 ± 45,8	1,1%	12,7%
pT1b	20,4%	36,2 ± 39,5	10,2%	10,2%
pT2	26,9%	46,0 ± 40,1	10,4%	16,5%
pT3	39,9%	37,2 ± 34,9	25,6%	14,3%
pT3a	45,5%	41,6 ± 38,5	32,5%	13,0%
pT3b	35,2%	32,5 ± 30,3	19,8%	15,4%
pT4	50,0%	7,7 ± 10,6	33,3%	16,7%

Die rein statistische Relevanz resultiert allerdings nicht immer in einer klinischen Relevanz, deshalb wurden auch die 5 Jahres- und 10 Jahres-Überlebenszeiten (5-JÜR bzw. 10-JÜR) der beiden Klassifikationen verglichen (siehe Tabelle 23). Es zeigt sich dabei der erwartete Trend sowohl für die UICC 4 als auch für die UICC 5 Klassifikation. Mit 85% bzw. 79% liegen beide pT1-Stadien oberhalb der Gesamt 5-JÜR, vor allem aber mit 74% bzw. 72% deutlich oberhalb der 10-JÜR des Gesamtkollektives mit 57%. Hier lässt sich sicherlich eine klinische Relevanz erkennen. Augenscheinlich ist auch der deutliche Unterschied zwischen den 5-JÜR bzw. 10 JÜR des pT1 und pT2-Kollektivs für die Klassifikation von 1997. Für die 5-JÜR beträgt die Differenz 12%, für die 10-JÜR bereits 15%, die Differenzen für die UICC 4-Einteilung ist hier mit 7% bzw. 3% wesentlich weniger aussagekräftig. Dagegen fällt dann der

Prozentsprung der pT2 zu den pT3-Patienten im UICC 4-Kollektiv deutlicher aus. 18% bezüglich der 5-JÜR und sogar 30% bezüglich der 10-JÜR gegen 7% bzw. 16% im UICC 5-Kollektiv sprechen eine deutliche Sprache. Die Abgrenzung des pT4-Kollektivs ist in beiden UICC-Einteilungen deutlich und klinisch auch sicher bekanntermaßen relevant.

Tabelle 23 5- und 10-Jahresüberlebensrate in der Synopse der UICC-Klassifikationen 4. und 5. Auflage

pT-Stadium	TNM-Klassifikation UICC 4. Auflage		TNM-Klassifikation UICC 5. Auflage	
	5-Jahres-Überl.-rate	10-Jahres-Überl.-rate	5-Jahres-Überl.-rate	10-Jahres-Überl.-rate
pT1	85%	74%	79%	72%
pT1a	-	-	85%	79%
pT1b	-	-	73%	65%
pT2	78%	71%	67%	57%
pT3	60%	41%	60%	41%
pT3a	60%	33%	60%	33%
pT3b	61%	51%	61%	51%
pT4	0%	0%	0%	0%

3.2.2 pN-Stadium

Bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung waren gemäß UICC 4.Auflage n= 16 Patienten an einem pN1-Tumorstadium erkrankt, d. h. es konnte bei 16 Patienten eine regionären Lymphknotenmetastase von einer Größe unter 2 cm nachgewiesen werden. Bei 11 Patienten fanden sich eine oder mehrere Lymphknotenfiliae von einer Größe zwischen 2 und 5 cm Durchmesser im Resektat und 4 Patienten hatten eine oder multiple Lymphknotenabsiedelungen von einer Größe über 5 cm maximalen Durchmesser. In einem Fall konnte keine sichere Aussage bezüglich des Lymphknotenstatus aus den Patientenunterlagen entnommen werden. Die patientenspezifischen Parameter sind der Tabelle 24 zu entnehmen.

Tabelle 24 Patientenspezifische Parameter für pN-Subgruppierung UICC 4.Auflage

Lymph-knoten-status	Anzahl Pat. (n)	Alter in Jahren	Seite (Rechts/ Links)	Lok. d. NCC (Oberpol/Mittelgeschoss/ Unterpol)	Geschlecht Männl./ Weiblich
pN0	395	60,9	200(51%)/ 195(49%)	133(34%)/123(30%)/139(36%)	237(60%)/158(40%)
pN1	16	60,3	11(69%)/ 5(31%)	6(38%)/ 6(38%)/ 4(34%)	10(63%)/ 6(37%)
pN2	11	56,4	7(64%)/ 4(36%)	3(28%)/ 4(36%)/ 4(36%)	5(45%)/ 6(55%)
pN3	4	53,9	1(25%)/ 3(75%)	2(50%)/ 2(50%)/ 0(0%)	2(50%)/ 2(50%)

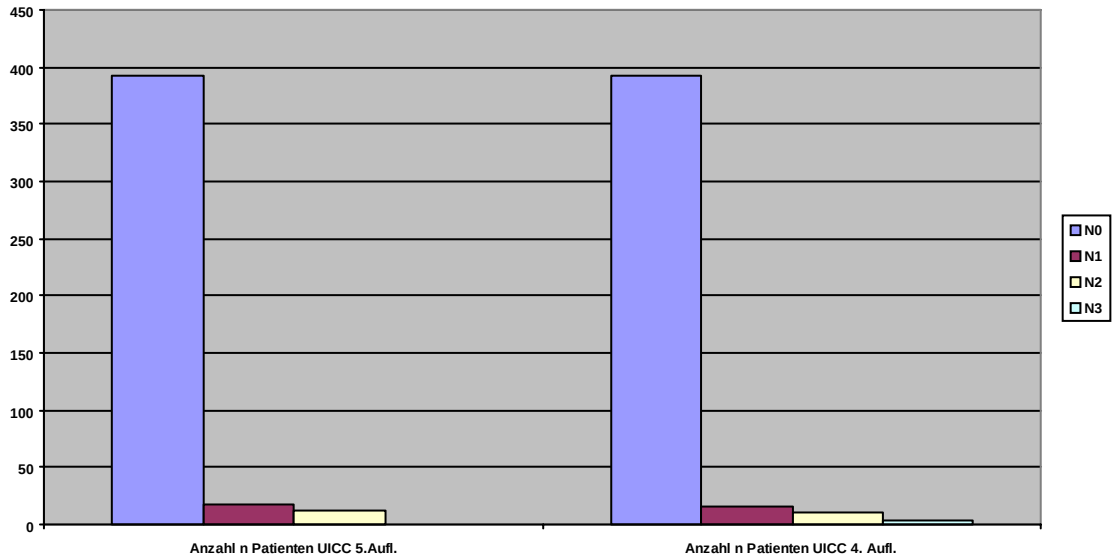
Bei den geringen Fallzahlen der pN2 und pN3-Kollektive scheint sich das Männer/Frauen-Verhältnis der einzelnen Kollektive bei einer 60% Männer/40%Frauen Verteilung in den pN0 und pN1-Gruppen zu einer ausgewogenen 50%/50%-Verteilung im Bereich der pN2 und pN3-Untergruppen zu verschieben. Es scheint folglich der negative prädiktive Faktor des männlichen Geschlechts bei einem noch nicht bekannten

weiblichen Faktor bei aggressiveren Tumoren mit stärkerer Lymphknotenfilialisierungsneigung in den Hintergrund zu treten.
Dagegen wird in der novellierten Version der 5. Aufl. der TNM-Einteilung des Nierenzellkarzinoms durch die UICC nur noch unterschieden, ob einzelne oder multiple Lymphknotenfiliae vorliegen. Das Patientenkollektiv teilt sich dann wie folgt auf:

Tabelle 25 Patientenspezifische Parameter für pN-Subgruppierung UICC 5.Auflage

Lymph-knoten-status	Anz. Pat. (n)	Alter in Jahren	Seite des Primarius (Rechts/Links)	Lok. d. NCC (Oberpol/Mittelgeschoss/ Unterpol)	Geschlecht Männl./ Weiblich
pN0	395	60,9	200(51%)/ 195(49%)	133(34%)/123(30%)/139(36%)	237(60%)/ 158(40%)
pN1	18	59,3	12(67%)/ 6(33%)	6(33%)/ 8(44%)/ 4(23%)	11(61%)/ 7(39%)
pN2	13	56,3	7(54%)/ 6(46%)	5(38%)/ 4(31%)/ 4(31%)	6(46%)/ 7(54%)

Diagramm 18 Gegenüberstellung pN-Stadien gemäß UICC 4 und UICC5-Klassifikation



Auf eine Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen pN-Stadien wird aufgrund der geringen Fallzahlen gegenüber dem N0-Vergleichskollektiv und der daraus resultierenden nur sehr eingeschränkten Beurteilbarkeit verzichtet. Eine Signifikanzanalyse ist bei der Größendifferenz der beiden Kollektive nicht sinnhaft. Wenn man allerdings die Überlebenswahrscheinlichkeit der N0-Gruppe mit der der N+-Gruppe vergleicht, findet man bei mittleren Überlebenszeiten von 132,9 ± 6,7 Monaten für das N0-Kollektiv bzw. 37,1 ± 12,3 Monaten für das N+-Kollektiv einen hochsignifikanten Unterschied.

Es soll nun versucht werden, eine Abhängigkeit zwischen dem lokalen Fortschreiten des Nierenzellkarzinoms und der Lymphknotenmetastasierung herzustellen. Gemäß Stadieneinteilung nach UICC 4. Auflage folgt die Verteilung in Tab. 26 und 27

Tabelle 26 Kreuztabelle pN- und pT-Stadium gemäß UICC 4.-Klassifikation

Lympknotenfilialisierung Lokale Tumorausdehnung	pN0 (n = 395)	pN1 (n = 16)	pN2 (n = 11)	pN3 (n = 4)
pT1	38 (100 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pT2	208 (97,5%)	1 (0,5%)	2 (1%)	2 (1%)
pT3 [a(%)/b(%)]	145 (86,3%) [68 (88,3%)/ 77 (84,6%)]	15 (8,9%) [7 (9,1%)/ 8 (8,8%)]	7 (4,2%) [2 (2,6%)/ 5 (5,5%)]	1 (0,6%) [0 (0%)/ 1 (1,1%)]
pT4	3 (50,0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)

Tabelle 27 Kreuztabelle pN- und pT-Stadium gemäß UICC 5.-Klassifikation

Lympknotenfilialisierung Lokale Tumorausdehnung	pN0 (n = 395)	pN1 (n = 18)	pN2 (n = 13)
pT1 [a(%)/b(%)]	179 (96,8%) [83 (95,4%)/ 96 (98,0%)]	2 (1,1%) [0 (0%)/ 2 (2,0%)]	3 (1,6%) [1 (1,1%)/ 2 (2,0%)]
pT2	67 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
pT3 [a(%)/b(%)]	145 (86,3%) [68 (88,3%)/ 77 (84,6%)]	15 (8,9%) [7 (9,1%)/ 8 (8,8%)]	8 (4,8%) [2 (2,6%)/ 6 (6,6%)]
pT4	3 (50%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)

Aus den beiden o. a. Tabellen wird deutlich, dass die Beziehung einer Lymphknotenmetastasierung zum pT1-Stadium von UICC 4 nach UICC 5 deutlich verwischt, denn waren im pT1-Stadium gemäß UICC 4 noch keinerlei Lymphknotenmetastasen aufgetreten, fanden sich bereits insgesamt n=5 (2,7%) Fälle mit Lymphknotenfiliae (2 Patienten mit Stadium pN1 und 3 Patienten mit Stadium pN2) im Kollektiv UICC 5. Legt man nun allerdings wieder den Maßstab der UICC Revision von 2002 an und vergleicht das pT1a mit dem pT1b-Stadium so findet sich ähnlich zur pT1-Einteilung der UICC 4-Klassifikation eine deutliche Trennung der beiden Stadien. Während nur 1,1% das Stadium pT1a eine Lymphknotenfiliarisierung zeigt, findet sie sich bereits in 4% der Fälle mit pT1b-Stadium. Für das pT2-Stadium erwartet man eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenfiliarisierung. Während dies für das pT2-Stadium nach UICC 4 mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 2% (n=5) gilt, waren in der Klassifikation nach UICC 5. Auflage keine positiven Lymphknoten nachweisbar.
Diese Tatsache verwundert, ist aber sicherlich auf die Größe des lymphknotenpositiven Kollektivs zurückzuführen. Ein deutlicher Trend findet sich dann aber wieder für das

pT3-Stadium: In 16% (n=23) der Fälle eines pT3-Stadiums hatte eine primäre Lymphknotenmetastasierung stattgefunden. Spaltet man die pT3 Stadien auf, dann fällt auf, dass bei Tumoren mit der pT3b-Einstufung tendenziell häufiger Lymphknotenfiliae auftraten als in der pT3a-Subgruppe.
Die pT4-Stadien unterschieden sich mit 50% (n=3) der Fälle nicht. Es wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenabsiedlung mit steigender Tumorgröße zunimmt. Beide Systeme nach UICC 4. und 5. Auflage verdeutlichen dies, allerdings scheint die Zuordnung einer Wahrscheinlichkeit und Abgrenzung der einzelnen Stadien untereinander gemäß UICC 4. Auflage in diesem Patientenkollektiv deutlicher.
Um der klinischen Relevanz der o. a. Ergebnisse gerecht zu werden, zeigt die nachfolgende Tabelle die 5-Jahresüberlebensraten der einzelnen Kollektive in der Gegenüberstellung.

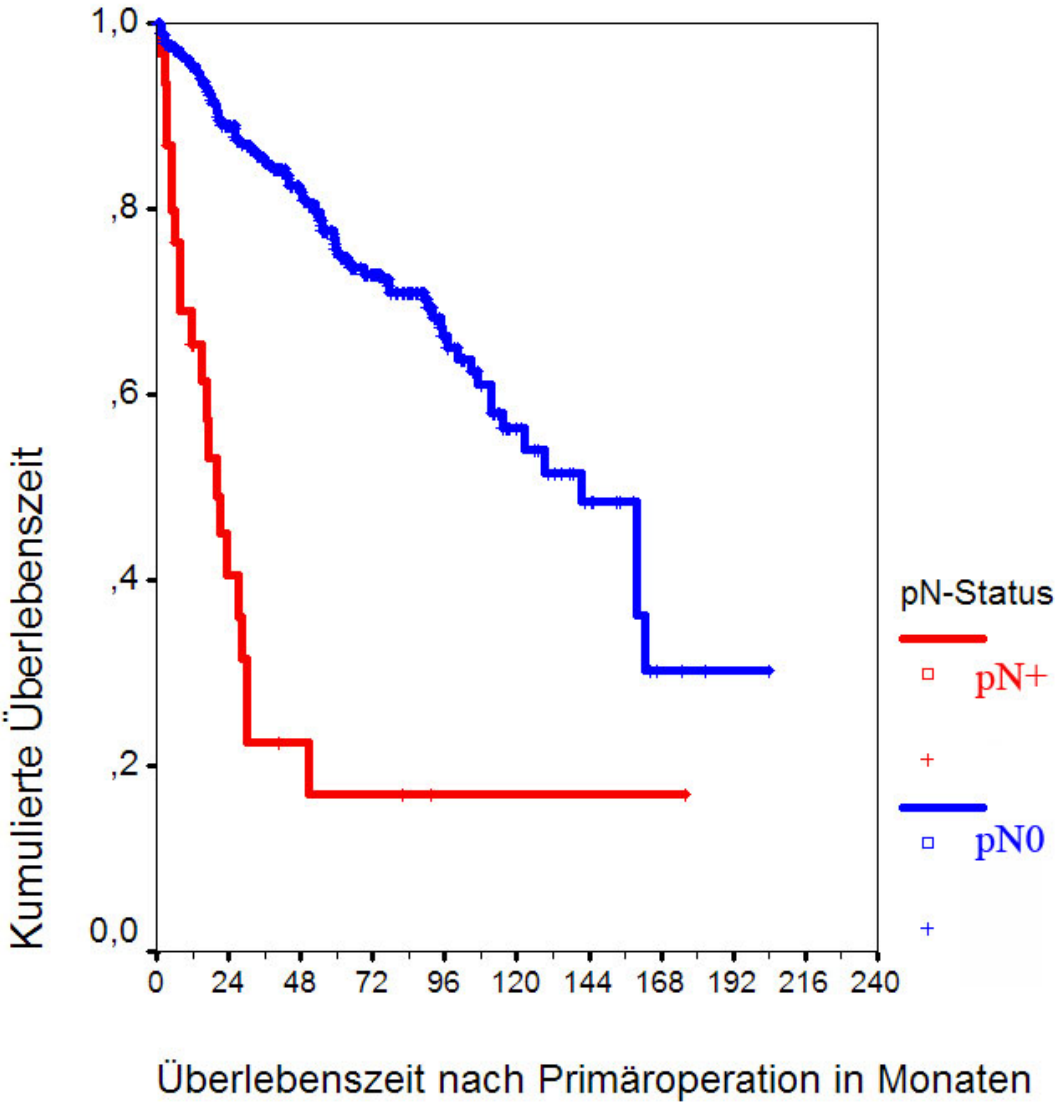
Tabelle 28 5- und 10-Jahresüberlebensraten der einzelnen pN-Kollektive gemäß UICC-4 und UICC-5-Klassifikation in der Zusammenschau

pN-Stadium	TNM-Klassifikation UICC 4. Auflage 5-Jahres-Überl.-rate	TNM-Klassifikation UICC 5. Auflage 5-Jahres-Überl.-rate
pN0	83%	83%
pN1	13%	11%
pN2	18%	15%
pN3	0%	-

Es zeigt sich hier bei natürlich identischen pN0-Kollektiven, die geringgradig bessere 5-JÜR des pN2-Kolektives gegenüber der pN1-Subgruppe, sowohl für die Klassifizierung nach der UICC 4. als auch 5. Auflage. Diese unerwartete Tatsache resultiert sicherlich aus den sehr kleinen Subgruppen. Ein großer Unterschied zwischen der Prognose eines pN1 und pN2-Tumorstadium scheint aber nicht zu bestehen. Lediglich ein pN3-Stadium zeigt noch einmal eine deutlich schlechtere Prognose,

keiner der Patienten mit einem initialen pN3-Stadium überlebte 5 Jahre. Offensichtlich ist auch der deutliche Prognoseunterschied zwischen einem negativen und einem positiven Lymphknotenbefund. Da das pN3-Stadium insgesamt sehr selten auftrat (<1%) ist der Verlust an Information durch die Reduzierung der pN-Subgruppen auf 3 in der UICC 5-Klassifizierung nur sehr gering und als sinnhaft zu werten, da hierdurch eine Verringerung der einzelnen Subgruppen erreicht wird, was wiederum die Vergleichbarkeit und Auswertbarkeit von einzelnen Studien verbessert. Generell erscheint die Prognose von Patienten mit tumorinfiltrierten Lymphknoten im Resektat der radikalen Tumornephrektomie im Vergleich zu Patienten mit einem negativen Lymphknotenstatus sehr schlecht. Dies zeigt auch der Vergleich der Kaplan-Meierkurven für die lymphknotenpositiven und lymphknotennegativen Patientengruppen in Diagramm 19. Die 5-JÜR der Patienten mit tumorfreien Lymphknoten im Resektat betrug 76%, die 10-JÜR errechnete sich auf 61%. Die Patienten überlebten durchschnittlich 132,9 ± 6,7 Monate. Für die Patienten mit positiven Lymphknoten verschlechterten sich die Werte auf eine 5-JÜR sowie 10-JÜR von 15%, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 37,1 ± 12,3 Monaten. Beide Subgruppen waren hochsignifikant von einander zu differenzieren, der log-rank-Test ergab einen p-Wert von kleiner 0,0001. Hierdurch wird die bekannt schlechte Prognose des lymphogen lokal metastasierten Nierenzellkarzinoms erneut unterstrichen.

Diagramm 19 Kaplan-Meier-Überlebenskurven lymphknotenpositive gegen lymphknotennegative Patientengruppe



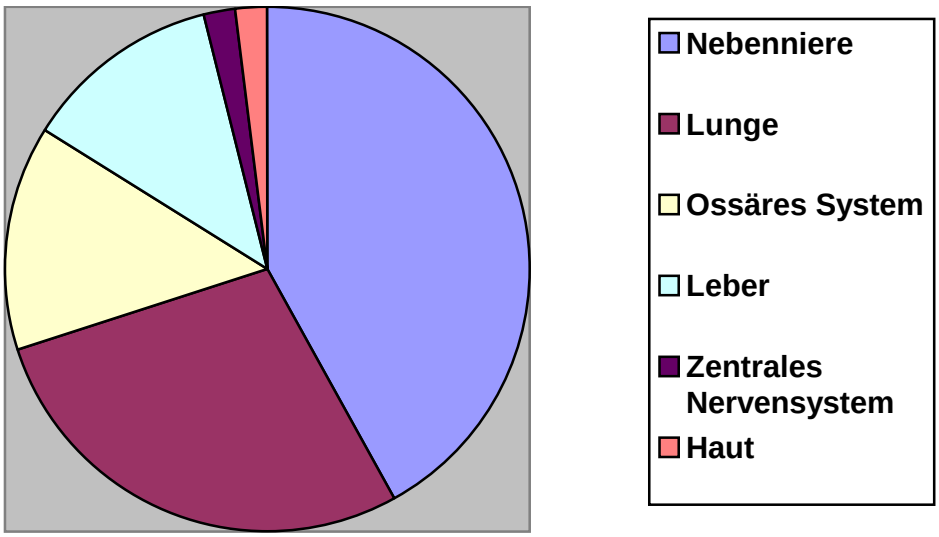
3.2.3 pM-Stadium

Da beim Metastasierungsverhalten der Nierentumoren bezüglich der Novellierung des UICC-Systems keine Veränderungen vorgenommen wurden, können beide Auflagen gleich betrachtet werden. Bei initialer Diagnosestellung waren n=41 (9,6%) Patienten bereits in einem Stadium der Fernmetastasierung. Am häufigsten waren Tochtergeschwulste in Nebennieren zu finden (n=21), wobei unterschieden wurde, ob eine wirkliche metatstatische Absiedlung bestand oder der Tumor per continuitatem in die Nebenniere infiltrierte. Im letztgenannten Fall, wurden diese Tumore dem pT3a- bzw. pT4-Kollektiv zugeordnet und das M-Stadium falls keinerlei weitere Fernmetastasen bestanden auf M0 gesetzt. An zweiter Stelle der Häufigkeitsliste folgten die Lungenfiliae (n=14). Wiederum 7 Patienten zeigten ossäre Filiae, 6 Patienten wiesen intrahepatische Absiedlungen auf, jeweils einmal wurden Patienten mit Haut- als auch mit Kleinhirnfiliae der operativen Therapie zugeführt. In 2 Fällen konnte aus den Unterlagen kein sicherer Hinweis auf eine primäre Fernmetastasierung des diagnostizierten Nierenzellkarzinoms gefunden werden. Tabelle 29 zeigt die absolute als auch prozentuale Anteiligkeit der Lokalisation im Gesamtkollektiv der primär generalisierten Krankheitsverläufe.

Tabelle 29 Verteilung der initialen Metastasierung bei Diagnosestellung

Lokalisation	Anzahl n	Prozent
Nebenniere	21	42 %
Lunge	14	28 %
Ossäres System	7	14 %
Leber	6	12 %
Zentrales Nervensystem	1	2 %
Haut	1	2 %
Insgesamt	47	100 %

Diagramm 20 Metastasierung bei primär operativer Therapie



Die folgende Tabelle soll die Abhängigkeit der Metastasierungsneigung von Nierenzellkarzinomen bezüglich der Tumorlokalisation und der Geschlechts des Patientenkollektivs deutlich machen. Es zeichnet sich dabei eine Metastasierungsneigung der rechten Seite mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,44 zu 1 gegenüber der linken Niere bei gleichmäßig verteiltem M0-Kontrollkollektiv ab. Des Weiteren scheint eine Metastasierung bei einem Primarius im Oberpol- oder Unterpolbereich der befallenen Niere wahrscheinlicher als bei einer im Mittelgeschoss der Niere ihren Ursprung nehmenden Geschwulst. Auch hier ist die Verteilung der Primarien mit Ursprung im Mittelgeschoß, Ober- oder Unterpol relativ homogen im M0-Kontrollkollektiv verteilt.

Tabelle 30 Verteilung der patientenspezifischen Parameter in Bezug auf das M-Stadium

Fern-meta-stasen	Anz. Pat. (n)	Alter in Jahren	Seite des Primarius (Rechts/Links)	Lok. d. NCC (Oberpol/Mittelgeschoss/Unterpol)	Geschlecht Männl./ Weiblich
M0	384	60,5	195(51%)/ 189(49%)	127(33%)/125(32%)/132(35%)	223(58%)/ 161(42%)
M1	41	61,4	24(59%)/ 17(41%)	16(40%)/ 9(20%)/ 16(40%)	31(77%)/ 10(23%)
Mx	2	75,8	1(50%)/ 1(50%)	1(50%)/ 1(50%)/ 0(0%)	1(50%)/ 1(50%)

Bei der Metastasierungsneigung des Gesamtkollektivs fällt auf, dass in der Hauptsache Tumore mit einem pT-Stadium 3a/b oder 4 metastasieren, insgesamt machen sie 70% aller im Gesamtkollektiv metastasierten Tumore aus. Dabei zeigt sich ein deutlicher Prozentsprung von dem pT2-Kollektiv mit 3% aller Patienten in einem M1-Stadium bei initial operativer Therapie zum pT3-Kollektiv mit 19% primär metatstasierten NCC für die UICC 4-Klassifikation. Für das pT1-Stadium lässt sich keine Fernmetastasierung feststellen. Diese Aussagen gelten nicht mehr für die UICC 5 Einteilung. Hier zeigt sich kein stetiger Anstieg der initial generalisierten Nierenzellkarzinome in den einzelnen pT-Stadien mehr. Das pT1-Kollektiv hat mit 3% eine marginal höhere Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung als das pT2-Kollektiv mit 1,5%. Hier ist sicherlich die Größenzunahme der pT1-Tumore als auch die deutlich unterschiedliche Größe der Subgruppen ursächlich. Das pT1a-Kollektiv der UICC 5-Klassifizierung zeigt mit einer primären Metastasierung in nur einem Prozent der Fälle eine Vergleichbarkeit mit dem pT1-Kollektiv der UICC 4-Klassifizierung. Unverändert erscheint wiederum die Kreuzkalkulation des pT3- und pT4-Kollektivs mit der Fernmetastasierung.

Die Metastasierungsmuster entsprechen in den beiden Untergruppen der pT3-Einteilung der beiden Klassifizierungen den zu erwartenden. Während in der pT3a-Gruppe die lokale Streuung überwiegt, zeigt die pT3b-Subgruppierung doch ein deutliches Überwiegen der hämatogenen Streuung. Während gemäß der Subgruppe pT3a mit

64,2% eher ein „lokales“ Metastasierungsmuster in die Nebennieren zu verzeichnen ist, findet sich in der pT3b-Gruppe mit 65% doch ein deutlich „ferneres“ Metastasierungsbild. Diese Tumoren streuen nur zu 35% in die Nebennieren. Offensichtlich ist eine hämatogene Fernmetastasierung bei fortgeschrittenem intraluminalen Tumorwachstum wesentlich wahrscheinlicher, als bei einem lokal aggressiveren Wachstum. Die Tabellen 31 und 32 zeigen die Verteilung der einzelnen TNM-Systeme bezüglich pT-Stadium und Metastasierung.

Tabelle 31 Metastasierung in Bezug auf das pT-Stadium nach UICC 4. Auflage

pT-Stadium/Metastasierung	M0	M1	Mx
pT1	39 (100 %)	0 (0 %)	0
pT2	205 (96 %)	7 (NNR=3, OSS=3, HEP=1, PUL=1) (3 %)	1 (1 %)
pT3	135 (80 %)	32 (BRA=1, NNR=16, OSS=4, HEP=3, PUL=12, SKI=1) (19 %)	1 (1 %)
pT3a	63 (82 %)	13 (NNR=9, OSS=2, PUL=4, SKI=1, HEP=1) (17 %)	1 (1 %)
pT3b	72 (79 %)	19 (BRA=1, NNR=7, OSS=2, HEP=2, PUL=8) (21 %)	0 (0%)
pT4	4 (67 %)	2 (NNR=2, PUL=1) (33 %)	0 (0%)

Tabelle 32 Metastasierung in Bezug auf das pT-Stadium nach UICC 5. Auflage

pT-Stadium/Metastasierung	M0	M1	Mx
pT1	179 (97 %)	6 (NNR=2, OSS=3, HEP=1, PUL=1) (3 %)	0 (0 %)
pT1a	86 (99%)	1 (OSS=1) (1%)	0 (0 %)
pT1b	93 (95%)	5 (NNR=2, OSS=2, HEP=1, PUL=1) (5%)	0 (0 %)
pT2	65 (97 %)	1 (NNR=1) (1,5 %)	1 (1,5 %)
pT3	135 (80 %)	32 (BRA=1, NNR=16, OSS=4, HEP=3, PUL=12, SKI=1) (19 %)	1 (1 %)
pT3a	63 (82 %)	13 (NNR=9, OSS=2, PUL=4, SKI=1, HEP=1) (17 %)	1 (1 %)
pT3b	72 (79 %)	19 (BRA=1, NNR=7, OSS=2, HEP=2, PUL=8) (21 %)	0 (0%)
pT3c	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pT4	4 (67 %)	2 (NNR=2, PUL=1) (33 %)	0

Setzt man die Lymphknotenmetastasierung in Beziehung zur Fernmetastasierung zeigt sich für die beiden UICC-Versionen folgende Verteilung:

Tabelle 33 Kreuzkalkulation pN-Stadium zur Fernmetastasierung analog UICC 4. Auflage

Fernmetastasen Lympknotenfiliarisierung	M0	M1	Mx
pN0 (n = 393)	355 (90,3%)	30 (7,6%)	8 (2,1%)
pN1 (n = 16)	9 (56,3%)	6 (37,5%)	1 (6,2%)
pN2 (n = 11)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)
pN3 (n = 4)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)
pNx (n = 1)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

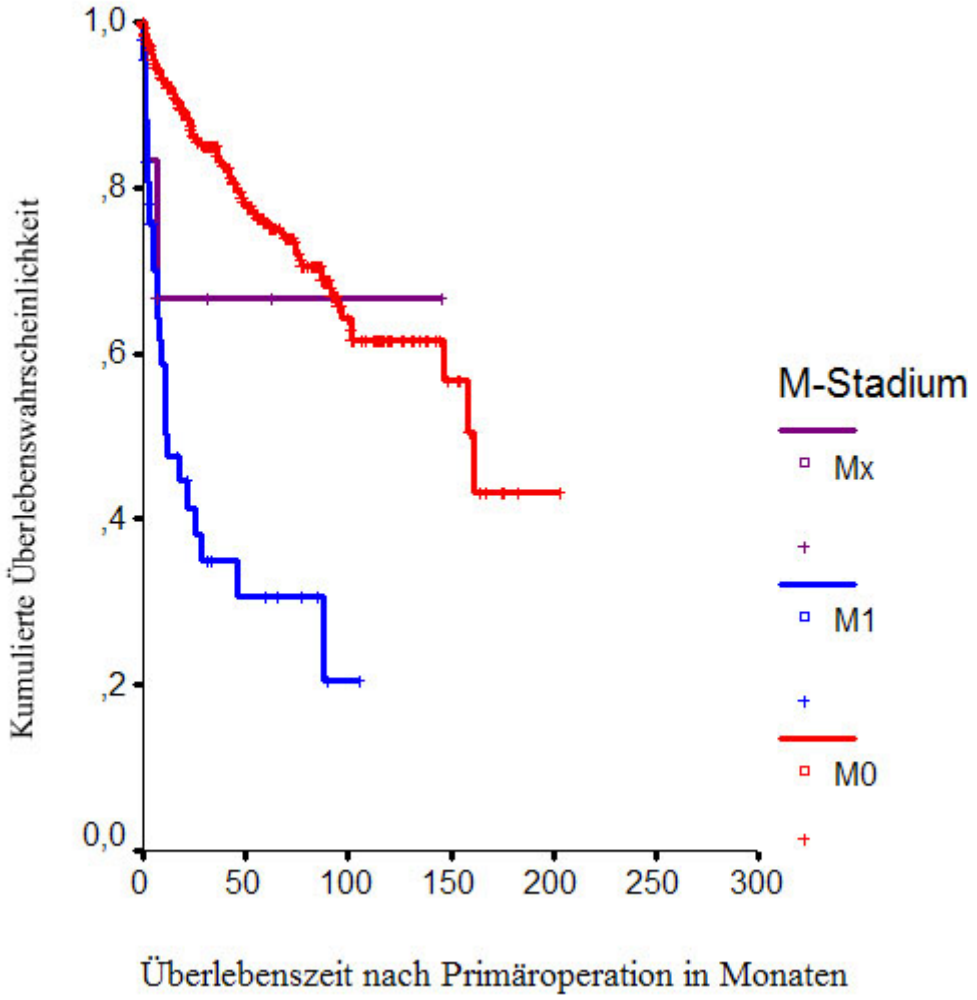
Tabelle 34 Kreuzkalkulation pN-Stadium zur Fernmetastasierung analog UICC 5. Auflage

Fernmetastasen Lympknotenfiliarisierung	M0	M1	Mx
pN0 (n = 393)	355 (90,3%)	30 (7,6%)	8 (2,1%)
pN1 (n = 18)	10 (55,6%)	7 (38,9%)	1 (5,5%)
pN2 (n = 13)	11 (84,6%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)
pNx (n = 1)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

In Anbetracht der niedrigen Fallzahlen der oben angegebenen Subgruppen kann keine sichere Aussage bezüglich der Prädiktivität einer Fernmetastasierung in Bezug auf die Lymphknotenfiliarisierung gemacht werden. Wenn man alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen in einer Gruppe zusammenfasst und diese mit dem N0-Kollektiv vergleicht, fällt allerdings auf, dass bei einem Gesamtkollektiv von n=31 Patienten mit positiven Lymphknoten zu einem Prozentsatz von 29,0% bereits eine

Fernmetastasierung vorliegt. Im Vergleich zur bei primärer operativer Versorgung noch nicht lymphknotenpositiven Patientengruppe mit Fernmetastasen (7,6 % des Gesamtkollektivs) ist der Unterschied doch deutlich. Jedoch auch der Unterschied in der Größe der Kollektive ist augenscheinlich, so dass allenfalls ein Trend sichtbar wird. Die Größe oder die Anzahl der positiven Lymphknoten scheint aber auf die Metastasierungsneigung keinen prognostischen Einfluß zu haben, denn pN1-Tumore haben anhand der hier erhobenen Daten mit 37,5% für die UICC 4. Auflage und sogar 38,9% für die UICC 5. Auflage eine größere Wahrscheinlichkeit auf eine Fernmetastasierung als das pN2 und sogar pN3-Kollektiv der UICC 4. Bezüglich der Überlebenszeit nach Diagnosestellung eines initial metastasierten Nierenzellkarzinoms fanden sich die erwartet ungünstigen Zeitspannen. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Patienten betrug 38,2 ± 7,3 Monate. Im Vergleich hierzu errechnet sich für die nicht fernmetastasierten Karzinome eine durchschnittliche Überlebenszeit von 135,0 ± 6,5 Monaten. Zwischen diesen beiden Gruppen besteht in der log-rank-Analyse ein hochsignifikanter bei einem p-Wert von kleiner als 0,0001. Die 5-Jahresüberlebensrate eines bei Erstdiagnose bereits durch Fernmetastasen belasteten Patienten beträgt in unserem Kollektiv durchschnittlich 31%. Kein Patient überlebte 10 Jahre nach Primäroperation. Dem gegenüber stehen eine 5-JÜR von 76% und eine 10-JÜR von 61% für primär nicht metastasierte Karzinome. Diagramm 21 zeigt die einzelnen Überlebenskurven in der Kaplan-Meier Analyse.

Diagramm 21 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für primär metastasierte gegen nicht metastasierte Nierenzellkarzinome



In 19 Fällen (46%) kam es nach der Primäroperation nach 13,6 ± 21,4 Monaten zu einem Progress der Erkrankung. 12 dieser Patienten verstarben im Tumorprogress nach durchschnittlich 22 Monaten nach initialer Diagnosestellung bei einem durchschnittlichen Nachsorgeintervall von ca. 27 Monaten. Dies untermauert die in der Literatur bekannte schlechte Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms [3].

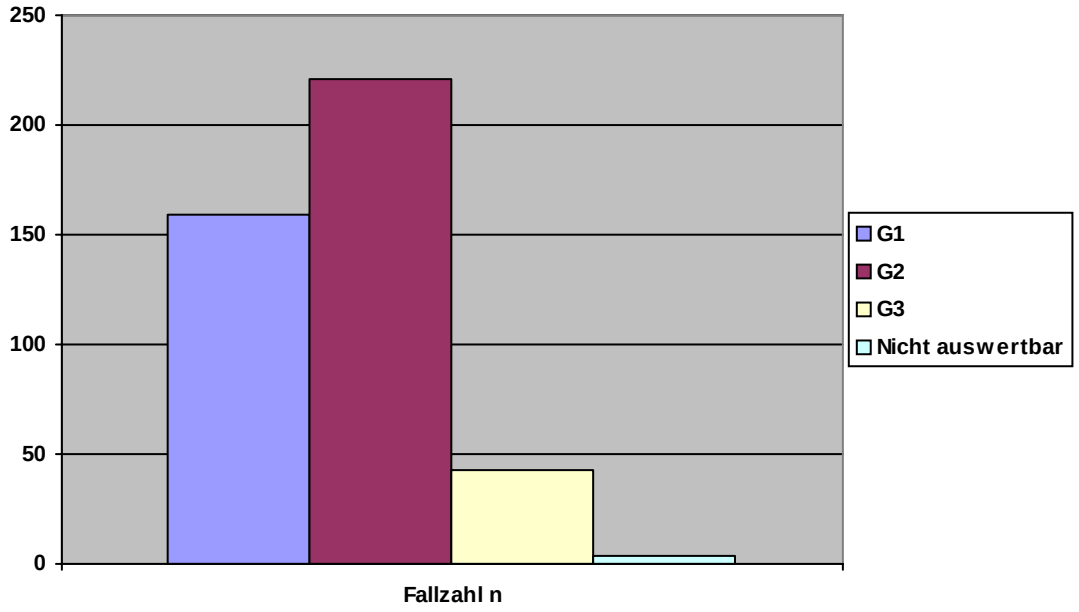
3.3 Untersuchungsergebnisse des Tumorgradings

Gemäß der geläufigen und auch in der neuesten Version der TNM-Klassifizierung wieder aufgenommen Dreiteilung der Differenzierung analog der Mainz-Klassifikation ergab sich für das hier aufgearbeitete Krankenkollektiv eine Verteilung auf G1 159 Fälle, G2 221 Fälle und G3 43 Fälle. In 4 Fällen ließ sich aus den vorliegenden Unterlagen keine genaue Angabe des Gradings entnehmen (Tab. 35).

Tabelle 35 Grading im Gesamtkollektiv

Grading	Fallzahl n	Prozent
G1	159	37,2%
G2	221	51,8%
G3	43	10,1%
Nicht auswertbar	4	0,9%
	427	100%

Diagramm 22 Grading im Gesamtkollektiv



Das durchschnittliche Nachsorgeintervall betrug für die „G1“-Patienten im Mittel 53,8 Monate (Standardabweichung ±41,8 Monate), für die „G2“-Patienten 50,9 Monate (STD ± 39,4 Monate) und schließlich für die „G3“-Patienten 32,3 Monate (STD ±43,6 Monate). Die nächste Tabelle zeigt die patientenspezifischen Parameter der einzelnen Kollektive.

Tabelle 36 Patientenspezifische Parameter in Bezug auf die unterschiedlichen Gradingstufen

Grading	Anz.	Alter in Jahren	Seite des Primarius (Rechts/Links)	Lok. d. NCC (Oberpol/Mittelgeschoss/Unterpol)	Geschlecht Männl./ Weiblich
G 1	159	60,9	85 (53%)/ 74 (47%)	44 (28%)/53 (33%)/62 (39%)	95(53%)/ 64(47%)
G 2	221	61,7	113 (51%)/ 108 (49%)	83 (38%)/71 (32%)/67 (30%)	136(62%)/ 85(38%)
G 3	43	60,6	28 (65%)/ 15 (35%)	14 (33%)/10 (24%)/19 (43%)	21(49%)/ 22(51%)

Hier zeigt sich eine relativ homogene Verteilung über alle Kollektive, der Altersdurchschnitt liegt bei etwa 61 Jahren, seitengleiche Verteilung, bis auf eine leicht vermehrte Inzidenz des G3-Karzinoms auf der rechten Seite. Für die G1- und G2-Kollektive überwiegt das Vorkommen beim männlichen Geschlecht während für das G3-Kollektiv bei deutlich geringerer Fallzahl ein Gleichgewicht zwischen den beiden Geschlechtern besteht.

Betrachtet man die Gesamtüberlebenszeit der einzelnen Kollektive mit unterschiedlichem Grading fällt auf, dass sich die Kollektive mit einem Grading G1 und G2 in Ihrer Gesamtüberlebenszeit kaum unterscheiden, sie differieren lediglich um ca. 8 Monate.

Dies spiegelt sich auch im log-rank-Test wieder, die p-Werte für die statistische Unabhängigkeit der Stadien 1 und 2 sind mit 0,3625 nicht als unabhängig zu werten. Statistisch hochsignifikant unabhängig und somit aussagekräftig für einen

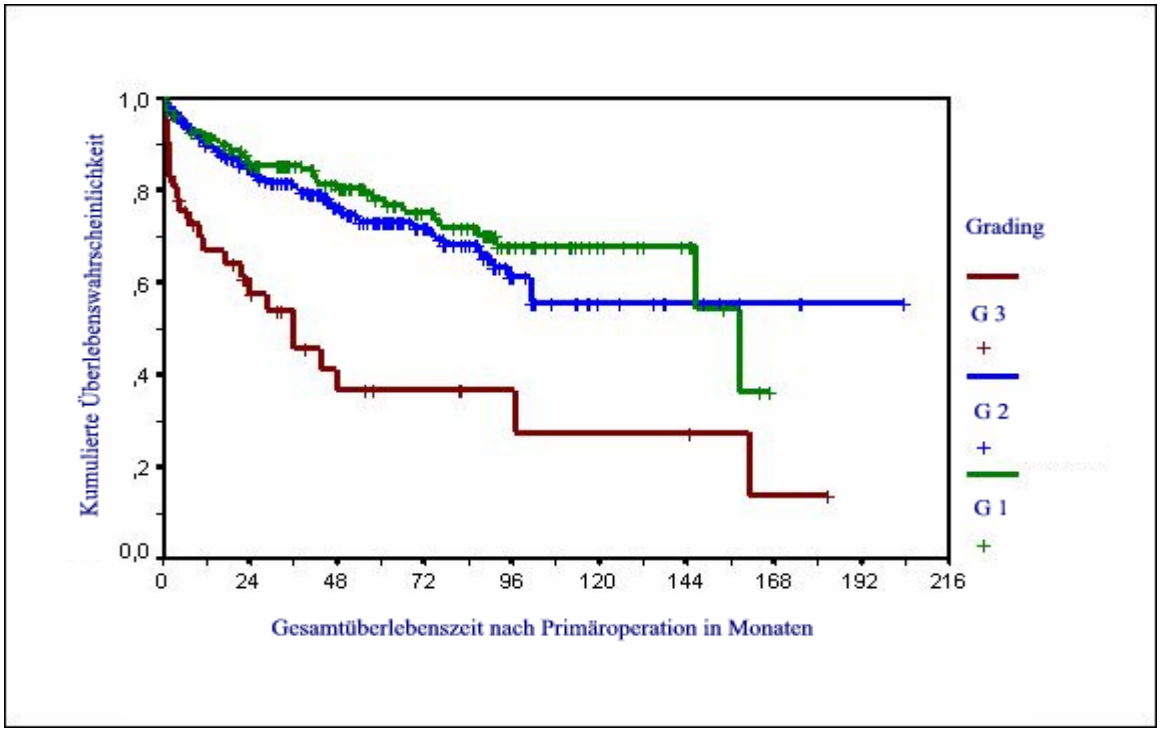
Prognosevergleich der einzelnen Stadien sind G1 und G3 ($p<0,00001$) sowie G2 und G3($p<0,00001$).

Tabelle 37 Gesamtüberlebenszeit der unterschiedlichen Gradingstufen

Tumorgrading	OS in Monaten	Standardabw. in Monaten	5%-Konfidenzintervall	95%-Konfidenzintervall
G1	121,50	±6,24	109,26	133,73
G2	134,58	±7,75	119,39	149,78
G3	67,22	±13,62	40,52	93,92

Die folgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Gradingstufen.

Diagramm 23 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug auf das Tumorgrading



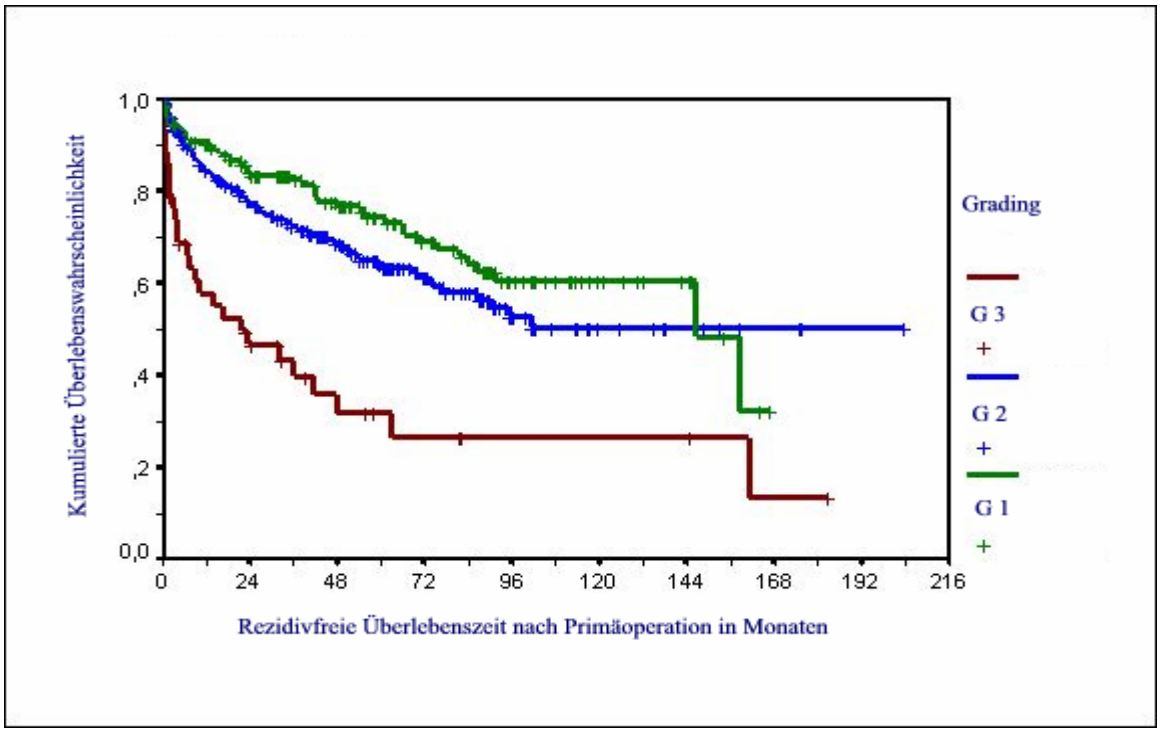
Die rezidivfreie Gesamtüberlebenszeit (RFOS) der einzelnen Kollektive unterschiedlichen Gradings wird in der folgenden Tabelle aufgezeigt. Während sich Grading 1 und 2 mit einem RFOS von ca. 113 und 121 Monaten nur unwesentlich unterscheiden, differieren beide Gradingstufen doch deutlich von dem RFOS der Gradingstufe 3.

Tabelle 38 Rezidivfreie Gesamtüberlebenszeit der unterschiedlichen Gradingstufen

Tumorgrading	RFOS in Monaten	Standardabw. in Monaten	5%-Konfidenzintervall	95%-Konfidenzintervall
G1	112,96	±6,37	100,48	125,44
G2	121,04	±7,43	106,48	135,60
G3	58,14	±12,67	33,31	82,97

Hierbei besteht eine statistisch hochsignifikante Unabhängigkeit nur für die Stadien G1 und G3 sowie G2 und G3 (p-Werte jeweils < 0,0001). Eine Aussage über die Prognoseänderung der RFOS zwischen den Kollektiven mit Grading 1 und 2 kann bei einem p-Wert von 0,1363 nicht gemacht werden.

Diagramm 24 Kumulierte rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug auf das Tumorgrading



Überraschend ist insgesamt die doch höhere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und längere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der histopathologisch doch entdifferenzierteren Karzinome im Stadium G2 im Verglich zum G1-Kollektiv. Es zeigt sich, dass das Grading Einfluß auf die Tumorgröße, den Lymphknotenstatus und die Fernmetastasierung des Nierenzellkarzinoms und umgekehrt hat. Je höher der Differenzierungsgrad eines Tumors desto höher der Prozentsatz der kleinen Tumore. Mit fallender Differenzierung steigt dann sowohl für die UICC4- als auch 5-Klassifizierung der Prozentsatz der fortgeschrittenen Tumorgrößen. Dies scheint für die in der pT3b-Subgruppe nur eingeschränkt zu gelten, hier steigt zwar auch der Prozentsatz der pT3b-Tumore mit sinkendem Differenzierungsgrad, jedoch deutlich langsamer als im pT3a-Kollektiv. Auffällig ist weiterhin, dass für die G1-Tumore analog UICC 5 noch die pT1-Tumore überwiegen, während schon beim G1-Kollektiv der UICC 4-Einteilung die pT2-Karzinome die größte Subgruppe ausmachen. Anders herum hat das pT1-Stdium der UICC 4-Klassifizierung den größten Anteil an G1 Tumoren mit 59%. Im pT2-Kollektiv erniedrigt sich der Prozentsatz der G1-Tumore auf 42%, während die G2 Tumore auf 50% ansteigen. In der UICC 5-Klassifizierung ist

bereits der Anteil an G1- (48%) und G2-Tumoren (47%) ausgeglichen. Betrachtet man aber die Subgruppe pT1a, so überwiegen die G1-Tumore mit 59% gegenüber der Gruppe der G2-Tumore mit 38%. Dies entspricht von der Verteilung ungefähr dem Kollektiv der pT1-Tumore der UICC 4-Einteilung.

Für die Lymphknotenmetastasierung der beiden UICC-Klassifikationen als auch für die Fernmetastasierung gilt ebenfalls, dass mit steigender Entdifferenzierung die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoten- als auch Fernmetastasierung zunimmt. Die folgenden Tabellen zeigen die Zusammensetzungen der einzelnen Gradings in Bezug auf Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Metastasierung.

Tabelle 39 Grading zu Tumorgröße analog UICC 4. Auflage

	Anzahl n	pT1	pT2	pT3 (a/b)	pT4
G1	159 (100%)	23 (14%)	89 (56%)	47 (30%) (16 (10%)/31(20%))	0 (0%)
G2	221 (100%)	16 (7%)	106 (48%)	96 (44%) (47 (21%)/49(23%))	3 (1%)
G3	43 (100%)	0 (0%)	15 (36%)	25 (58%) (14 (33%)/11(25%))	3 (6%)
Gx	4 (100%)	0 (0%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)

Tabelle 40 Grading zu Tumorgröße analog UICC 5. Auflage

	Anzahl n	pT1 (a/b)	pT2	pT3 (a/b)	pT4
G1	159 (100%)	89 (56%) (51 (32%)/38 (24%))	23 (14%)	47 (30%) (16 (10%)/31 (20%))	0 (0%)
G2	221 (100%)	87 (39%) (33 (15%)/54 (24%))	35 (16%)	96 (43%) (47 (21%)/49 (22%))	3 (2%)
G3	43 (100%)	7 (16%) (1 (2%)/6 (14%))	8 (19%)	25 (58%) (14 (32%)/11 (26%))	3 (7%)
Gx	4 (100%)	2 (50%) (1 (25%)/1 (25%))	1 (25%)	0 (0%)	1 (25%)

Tabelle 41 Grading zu Lymphknotenstatus analog UICC 4. Auflage

	Anzahl n	pN0	pN1	pN2	pN3
G1	159 (100%)	157 (99%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
G2	221 (100%)	200 (91%)	11 (5%)	7 (3%)	3 (1%)
G3	43 (100%)	34 (82%)	3 (6%)	4 (9%)	1 (3%)
Gx	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 42 Grading zu Lymphknotenstatus analog UICC 5. Auflage

	Anzahl n	pN0	pN1	pN2
G1	159 (100%)	157 (99%)	2 (1%)	0 (0%)
G2	221 (100%)	200 (91%)	13 (6%)	8 (3%)
G3	43 (100%)	34 (82%)	3 (6%)	5 (12%)
Gx	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 43 Grading zu Metastasierungsverhalten

	Anzahl n	M0	M1	Mx
G1	159 (100%)	152 (96%)	7 (4%)	0 (0%)
G2	221 (100%)	199 (90%)	20 (9%)	2 (1%)
G3	43 (100%)	29 (67%)	14 (33%)	0 (0%)
Gx	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Wie erwartet zeigt sich die Verschiebung zu einer ungünstigeren Prognose auch in der klinischen Überlebensrate. Während hochdifferenzierte Tumore mit einer 79%igen 5-JÜR und 68%igen 10-JÜR noch eine sehr gute Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten, fallen die Überlebensraten mit zunehmender Entdifferenzierung der Primarien auf ein 5-JÜR von 38% bzw. auf eine 10-JÜR von 28% für die G3-Karzinome. Die

Differenzierung zwischen dem G1- und G2-Stadium ist allerdings im Vergleich zum doch deutlich abzugrenzenden G3-Stadium nur geringgradig, vor allem für die 5-JÜR mit 7%, ausgeprägt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading des Karzinoms.

Tabelle 44 5- und 10-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorgrading

Grading	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate
G1	79%	68%
G2	72%	56%
G3	38%	28%

3. 4 Ergebnisse Art der Therapie

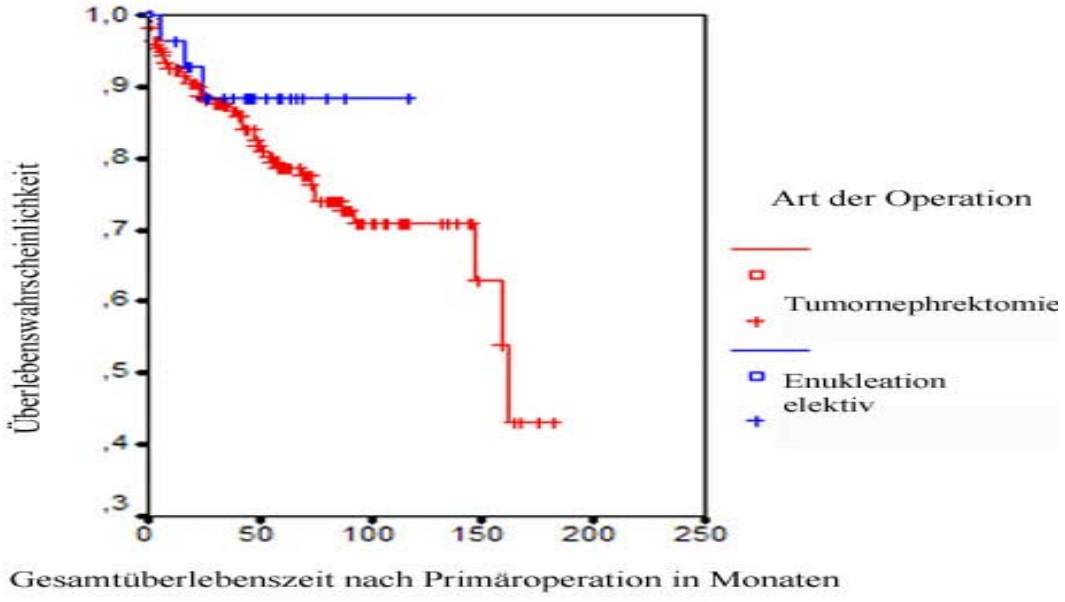
Im Rahmen dieses Patientenkollektives wurde bei 394 Patienten die radikale Tumornephrektomie durchgeführt. In 33 Fällen wurde der Primarius im Rahmen einer Tumorenukleation reseziert. Davon waren 3 Fälle imperative Indikationen und 30 Fälle elektive Indikationen. Das durchschnittliche Nachsorgeintervall betrug bei den tumornephrektomierten Patienten 51 Monate mit einer Standardabweichung von ± 42 Monaten, bei den durch Enukleation behandelten Patienten fand sich ein Intervall von 46 ± 28 Monaten. Der durchschnittliche maximale Durchmesser der enukleierten Karzinome betrug 36,3 mm. Der größte enukleierte Tumor wies einen maximalen Durchmesser von 60 mm auf, der kleinste Längsdurchmesser betrug 13 mm. Bei keinem der elektiv enukleierten Patienten fand sich im Nachsorgeintervall ein Tumorrezidiv. Kein Patient aus dieser Subgruppe verstarb tumorassoziiert. Gleiches gilt auch für die Gruppe der imperativen Enukleationen. Hier fand sich bei einem Altersdurchschnitt von 61,9 ± 3,5 Jahren, einem durchschnittlichen Tumordurchmesser 2,43 cm und einem Nachsorgeintervall von 20,9 ± 21,9 Monaten eine Tumormortalität 0%. Die patientenspezifischen Parameter finden sich in Tabelle 55. Aufgrund ihrer geringen Größe wird die Subgruppe der imperativen Enukleationen nicht aufgelistet. Als Vergleichsgruppen werden das Kollektiv der pT1 bzw. pT2-Subgruppe der UICC 4 Einteilung bzw. das pT1-Kollektiv der UICC 5 Klassifikation inklusive der Substratifizierung in pT1a und pT1b der tumornephrektomierten Patienten geführt. In diesen pT-Gesamtkollektiven lassen sich sämtliche Patienten abbilden, die elektiv tumorenukleiert wurden. Es ließ sich durchschnittlich ein Längsdurchmesser von 24 mm für das pT1-UICC 4-Kollektiv, von 61 mm für das pT2-UICC 4-Kollektiv und von 42 mm für das pT1-UICC 5-Kollektiv der tumornephrektomierten Patienten ermitteln. Zum Vergleich fand sich im Kollektiv des selektiv enukleierten Patienten ein mittlerer Tumordurchmesser von 32 mm. Des Weiteren wird das Gesamtkollektiv der tumornephrektomierten Patienten aufgeführt. Es zeigt sich für das Gesamtkollektiv der mit einer Tumorenukleation behandelten Patienten ein leicht geringeres Alter zum Zeitpunkt der OP als im Kollektiv der tumornephrektomierten Patienten. Die sonstigen patientenspezifischen Parameter stimmen aber bis auf die Tumorlokalisation weitgehend überein. Über die Hälfte aller Enukleationen fand bei Tumoren im

Mittelgeschoss der befallenen Niere statt, bei den Nephrektomien fand sich ein leichtes Übergewicht der Unterpoltumore. Somit kann für die Vergleichskollektive nicht von einer positiven Selektion gesprochen werden. Tabelle 45 zeigt zunächst die 5- und 10-Jahresüberlebensraten der beiden Gesamtkollektive. Bei einem p-Wert von 0,05 kann von einem statistisch signifikanten Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ausgegangen werden. Hierbei ist allerdings auch das deutlich risikobehaftetere Kollektiv der tumornephrektomierten Patienten zu sehen. Diagramm 25 veranschaulicht die Unterschiede der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Subgruppen.

Tabelle 45 5- und 10-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der Art der Therapie - Gesamtkollektive

Therapie	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate
Tumornephrektomie	70%	56%
Enukleation.	89%	89%

Diagramm 25 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art der Therapie - Gesamtkollektive



Tab. 46 Patientenspezifische Parameter in Bezug auf die Art der Therapie und Tumorstaging

Therapie des Primarius	Anz.	Alter (Durchschnitt)	Seite (Rechts/Links)	Lok. d. NCC (Oberpol/Mittelgesch./ Unterpol)	Geschlecht Männl./ Weiblich
Enukleation Gesamtkollektiv	33	58,1 Jahre	16(48%)/ 17(52%)	7 (21%)/18 (55%)/ 8 (24%)	22(67%)/ 11(33%)
Enukleation ele. pT1 UICC 4	6	60,8 Jahre	2 (33%)/ 4 (67%)	1 (17%)/2 (33%)/ 3 (50%)	5(83%)/ 1(17%)
Enukleation ele. pT2 UICC 4	24	57,3 Jahre	13 (54%)/ 11 (46%)	6 (25%)/15 (62%)/ 3 (13%)	16(67%)/ 8(33%)
Enukleation ele. pT1 UICC 5	30	58,0 Jahre	15 (50%)/ 15 (50%)	7 (23%)/17 (57%)/ 6 (20%)	21(70%)/ 9(30%)
Nephrektomie Gesamtkollektiv	394	60,9 Jahre	202(51%)/ 192(49%)	137 (34%)/117 (30%)/ 140 (36%)	233(59%)/ 161(41%)
Nephrektomie pT1 UICC 4	33	58,5 Jahre	17(52%)/ 16(48%)	8 (24%)/10 (31%)/ 15 (45%)	13(39%)/ 20(61%)
Nephrektomie pT2 UICC 4	189	61,1 Jahre	97(51%)/ 92(49%)	64 (34%)/59 (31%)/ 66 (35%)	111(59%)/ 78(41%)
Nephrektomie pT1 UICC 5	155	61,6 Jahre	79(51%)/ 76(49%)	47 (30%)/40 (26%)/ 58 (44%)	77(50%)/ 78(50%)

Betrachtet man nun die nachfolgenden Tabellen, wird schnell deutlich, dass ein Vergleich der beiden Therapieformen am ehesten mit den Kollektiven der tumornephrektomierten UICC 4-pT1-Tumoren und den elektiv enukleierten Patienten möglich ist. Zwar ist der maximale Tumordurchmesser des UICC 4-pT1-Kollektivs mit 24 mm gegen 32 mm etwas kleiner, jedoch liegen in beiden Kollektiven keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor. Durch diese Parameter ist folglich keine Beeinträchtigung des Verlaufs zu erwarten. Alleinig die Gradingverteilung der einzelnen Subgruppen ist unterschiedlich, es finden sich im Kollektiv der tumornephrektomierten pT1-UICC 4 Patienten mit 45% mehr Tumore mit dem

prognostisch ungünstigerem G2-Stadium als im elektiv tumorenukleierten Gesamtkollektiv mit 33% (Tabelle 47 und 48).

Tabelle 47 Verteilung Grading, Lymphknotenstatus und Metastasierung bei Patienten mit elektiver Enukleation

Stadium	G1	G2	G3	N0	N1	N2	N3	M0	M1
pT1 UICC 4	5 83%	1 17%	0	6 100%	0	0	0	6 100%	0
pT2 UICC 4	15 62%	9 38%	0	24 100%	0	0	0	24 100%	0
pT1 UICC 5	20 67%	10 33%	0	30 100%	0	0	-	30 100%	0
pT1a UICC 5	17 77%	5 23%	0	22 100%	0	0	-	22 100%	0
pT1b UICC 5	3 38%	5 62%	0	8 100%	0	0	-	8 100%	0

Tabelle 48 Verteilung Grading, Lymphknotenstatus und Metastasierung bei Patienten mit Tumornephrektomie

Stadium	G1	G2	G3	N0	N1	N2	N3	M0	M1
pT1 UICC 4	18 55%	15 45%	0	33 100%	0	0	0	33 100%	0
pT2 UICC 4	74 39%	97 51%	15 8%	183 97%	1 1%	2 1%	2 1%	181 96%	7 4%
pT1 UICC 5	69 45%	77 50%	7 5%	150 97%	2 1%	3 2%	-	149 96%	6 4%
pT1a UICC 5	25 61%	16 39%	0	40 98%	0 0%	1 2%	-	40 98%	1 2%
pT1b UICC 5	44 39%	61 54%	7 7%	110 96%	2 2%	2 2%	-	109 96%	5 4%

Das nachfolgende Diagramm 26 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der relativen Gesamtüberlebenszeiten der elektiv tumorenukleierten Patienten im Vergleich zu den Patienten des Tumorstadiums pT1 der beiden Klassifikationen UICC 4 und 5 sowie des pT2-Stadiums analog UICC 4 für die tumornephrektomierten Patienten. Die log-rank-Analyse findet keine signifikanten Unterschiede der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zwischen den einzelnen Kollektiven, insbesondere nicht für die vergleichbaren Subgruppen der elektiv enukleierten Patienten und den Patienten des UICC 4-pT1-Kollektivs, welche einer Tumornephrektomie zugeführt wurden. Der p-Wert beträgt hier 0,83. Die einzelnen 5- und 10 Jahres-Überlebensraten werden in Tabelle 50 aufgeführt. Mit 90% für die 5- und 10-JÜR hat die elektive Enukleation des pT1a-Stadiums die beste Prognose. Trotzdem ergibt sich für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit analog zu Tabelle 49 der geringste Wert für die elektive Enukleation. Dies ist sicherlich durch die Größe und das um durchschnittlich 5 Monate kürzeren Nachsorgeintervall dieses Kollektivs sowie dem hohen Prozentsatz an nicht tumorassoziiertem Versterben bedingt. Eine statistische Signifikanz errechnet sich nicht. Die tumorspezifische Mortalität liegt hier bei 0%, 3 Patienten (10% des Kollektivs) verstarben in der Nachsorge nicht tumorassoziiert. Wie oben bereits ausgeführt verstarb kein Patient, der einer elektiven oder imperativen Tumorenukleation unterzogen wurde im Tumorprogress. Nach Substratifizierung der pT1-UICC 5 Klassifizierung fällt auf, dass die kumulierte Überlebenszeit des pT1a-Kollektivs doch deutlich besser ausfällt, als die des pT1b-Kollektivs. Auch die 5- und 10 Jahres-Überlebensraten differieren, wie aus Tabelle 50 ersichtlich, sowohl für das tumornephrektomierte als auch für das tumorenukleierte Patientenkollektiv.

Tabelle 49 Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art der Therapie – Subgruppen

Therapie Kollektiv	OS in Monaten	Standardabw. in Monaten	5%-Konfidenzint. in Monaten	95%-Konfidenzint. in Monaten
Tumornephrektomie gesamt	125,10	± 6,31	112,73	137,47
Enukleation elektiv	105,29	±6,44	92,66	117,91
Tumornephrektomie pT1 UICC 4	122,62	± 9,39	104,22	141,02
Tumornephrektomie pT2 UICC 4	132,61	±6,64	119,59	145,63
Tumornephrektomie pT1 UICC 5	128,22	±7,06	114,38	142,06
Tumornephrektomie pT1a UICC 5	140,65	±9,04	122,94	158,36
Tumornephrektomie pT1b UICC 5	124,34	±8,04	108,58	140,11

Diagramm 26 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art der Therapie ohne Aufsplittung der UICC 5 pT1-Klassifikation

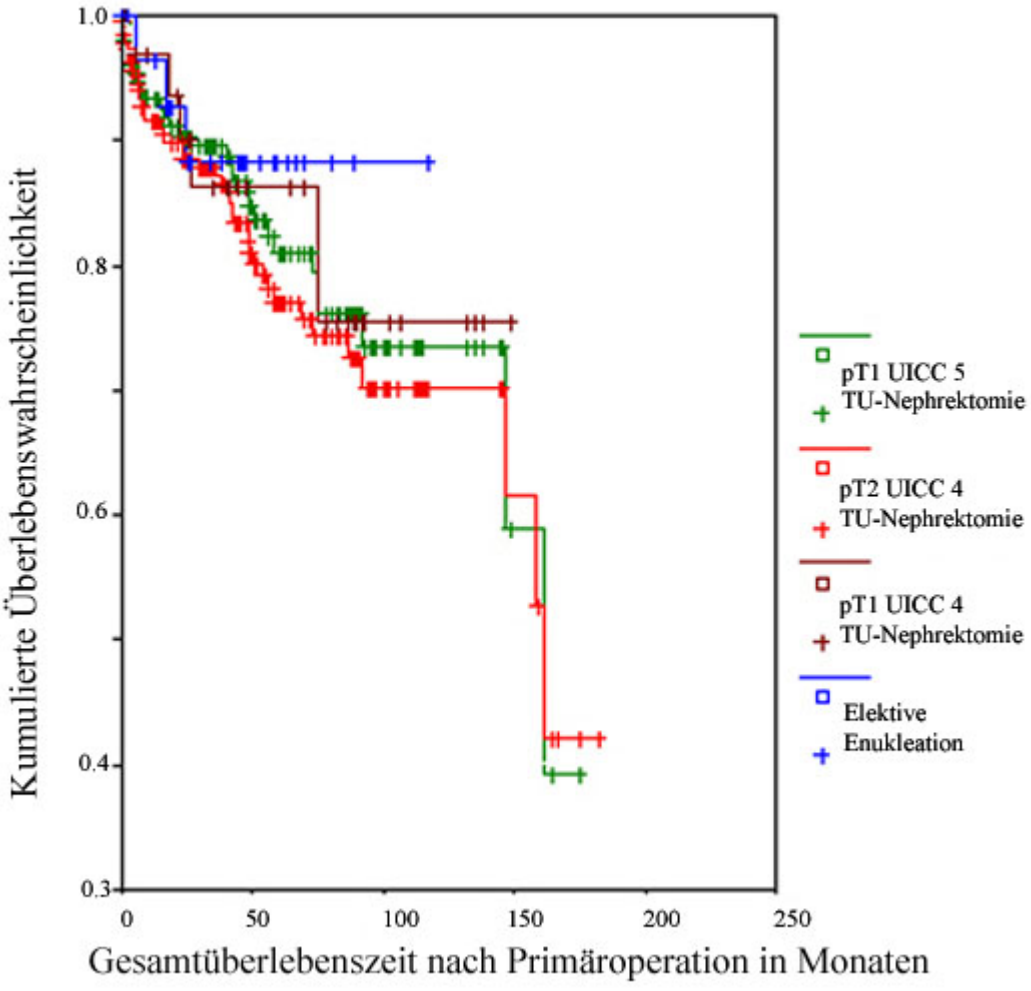


Tabelle 50 5- und 10-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der Art der Therapie

Therapie	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate
Tumornephrektomie pT1 UICC 4	85%	74%
Tumornephrektomie pT2 UICC 4	78%	71%
Tumornephrektomie pT1 UICC 5	79%	72%
Tumornephrektomie pT1a UICC 5	85%	79%
Tumornephrektomie pT1b UICC 5	73%	65%
Enukleation elektiv	89%	89%
Enukleation elektiv pT1 UICC 4	75%	75%
Enukleation elektiv pT2 UICC 4	90%	90%
Enukleation elektiv pT1a UICC 5	90%	90%
Enukleation elektiv pT1b UICC 5	88%	88%

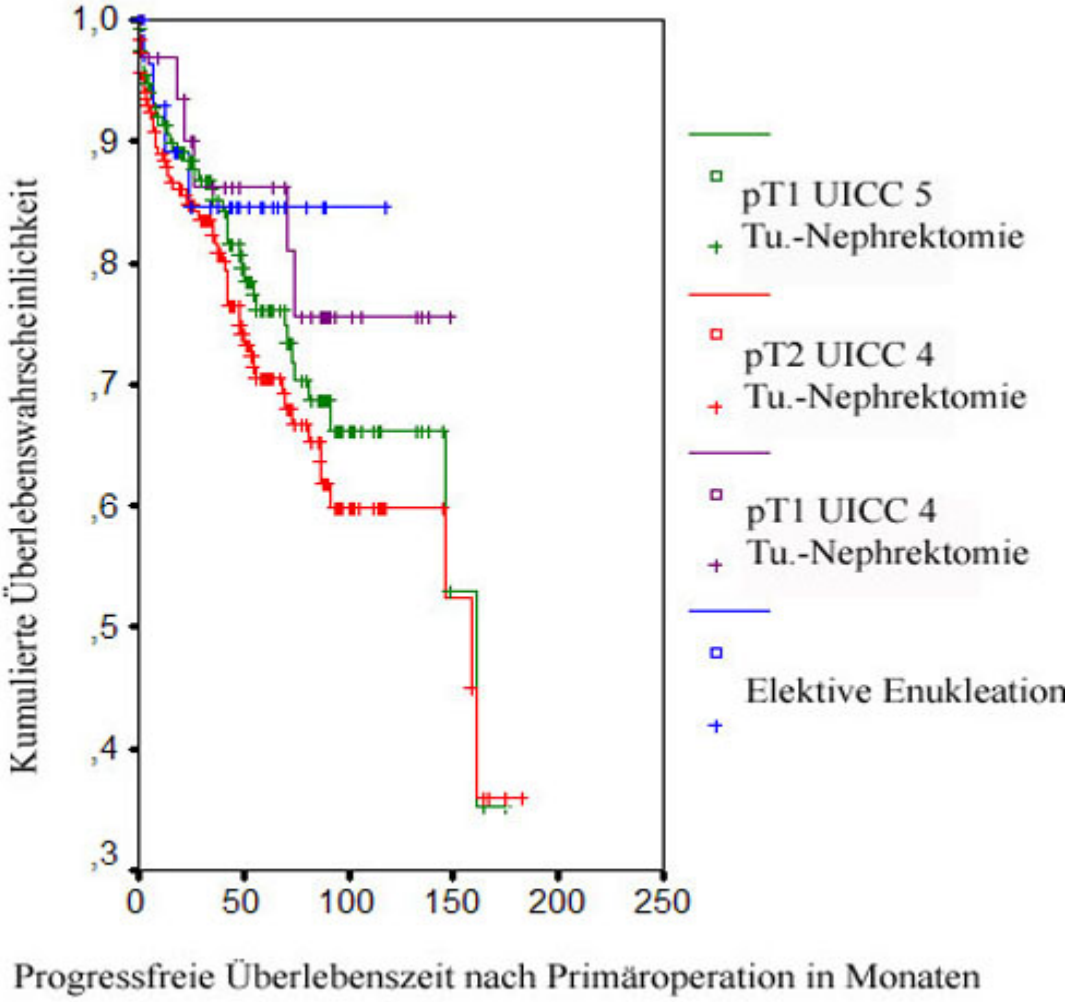
Auch die progressfreie Überlebenszeit der einzelnen Kollektive unterscheidet sich im log-rank-Test mit p-Werten > 0,16 nicht. Deutlich wird die sehr hohe Tumorkontrolle in den einzelnen Subgruppen. Die Zeit bis zum Auftreten eines Tumorprogresses und die Gesamtüberlebenszeit unterscheiden sich kaum. Die maximale Abweichung beträgt im Gegensatz zum tumornephrektomierten Gesamtkollektiv mit 13 Monaten nur 4 Monate. Lediglich im tumornephrektomierten UICC 4-pT2-Kollektiv zeigt sich eine ähnliche Differenz wie im Gesamtkollektiv mit 14 Monaten. Als Ursache kann nicht die steigende Tumorgröße mit ihrer schlechteren Prognose gesehen werden, da sich im pT2 UICC 4 Gesamtkollektiv das Gesamtüberleben und das progressfreie Überleben kaum

unterscheiden. Siehe auch Tabelle 17 und 19. Vielmehr ist sicherlich der Anteil der bereits lymphogen und fernmetastasierten Tumore als auch der höhere Anteil an höhergradigen Entdifferenzierungen in dieser Subgruppe zu sehen (siehe Tabellen 46 und 47).

Tabelle 51 Kumulierte progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art der Therapie – Subgruppen

Therapie Kollektiv	RFOS in Monaten	Standardabw. in Monaten	5%-Konfidenzint. in Monaten	95%-Konfidenzint. in Monaten
Tumornephrektomie gesamt	112,29	± 5,97	100,60	123,99
Enukleation elektiv	101,06	±7,42	86,52	115,60
Tumornephrektomie pT1 UICC 4	122,39	± 9,46	103,85	140,94
Tumornephrektomie pT2 UICC 4	118,93	±6,70	105,79	132,07
Tumornephrektomie pT1 UICC 5	123,61	±6,88	110,14	137,09

Diagramm 27 Progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art der Therapie



4. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung konnten die bekannten Eigenschaften des Nierenzellkarzinoms wie gleichmäßige Seiten- und Lokalisationsverteilung, Altersgipfel im 7. Lebensjahrzehnt und Verteilung der Fernmetastasen bestätigt werden. [3]. Frauen zeigten keine statistisch signifikant höhere tumorbedingte Überlebenswahrscheinlichkeit als Männer. Die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung an einem Nierenzellkarzinom lag für Männer 1,5x höher als für Frauen. Männer erkrankten mit im Mittel 59,6 Jahren etwas früher als Frauen mit 62,3 Jahren. Auch diese Erhebungen korrelieren mit den Literaturangaben [42, 87, 101]. Neben dem Patientengeschlecht lassen sich in der Literatur Risikofaktoren wie Übergewicht und Nikotinabusus finden [32, 108].

Nach wie vor zeigt das Nierenzellkarzinom ein schlechtes Ansprechen auf Radiatio, Chemotherapie und Immuntherapie. Die besten Chancen für eine erfolgreiche Behandlung des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms bestehen in der radikalen chirurgischen Exstirpation von Niere mit perirenalem Fett, eventuell mit Nebenniere, bei kleinen Tumoren auch in der elektiven Tumorenukleation. Maßnahmen wie Immuntherapie und Radiatio haben lediglich adjuvanten oder palliativen Charakter. Die Prognose des Nierenzellkarzinoms korreliert dabei mit Tumorgröße, Lymphknoten- und Fernmetastasen- sowie Gradingstatus. Um die Prognose der Patienten mit dieser Tumorerkrankung in Abhängigkeit vom TNM-Stadium besser abschätzen zu können und gleichzeitig die Möglichkeit der elektiven Tumorexstirpation zu berücksichtigen, wurden die Änderungen der TNM-Klassifikation der UICC [1, 128] 1997 und deren Revision im Jahre 2002 durchgeführt. Für das Nierenzellkarzinom wurde in der T-Kategorie der Grenzwert für T1-Tumoren von bisher 2,5 cm drastisch auf nunmehr 7 cm angehoben. Bereits im Jahre 2002 kam es allerdings zur Aufteilung des Stadiums pT1 in die Subgruppen pT1a und pT1b, um die Möglichkeiten der Therapieoption Tumorenukleation zu berücksichtigen. Daneben wurden nur noch kleinere Änderungen vorgenommen. So werden Patienten mit einem Tumorthrombus der Vena cava mit einer Ausdehnung oberhalb des Zwerchfells neuerdings als eigenständige Kategorie T3c zusammengefasst, in der alten Klassifikation wurden diese Tumoren zu den T3b-Tumoren gerechnet. Die N-Kategorie wurde mit der Klassifikation von 1997

vereinfacht. Von vier Unterkategorien, welche neben der Anzahl von Lymphknotenmetastasen auch den größten Durchmesser der Lymphknoten berücksichtigten, wurde in der neuen Fassung auf drei Kategorien (N0, N1 und N2), die nur zwischen solitären und multiplen Lymphknotenmetastasen unterscheiden, reduziert.
In dieser Studie wurde das Patientengut des Universitätsklinikums Marburg auf die prognostische Relevanz der TNM-Klassifikation von 1997 sowie deren Revision von 2002 im Vergleich zur TNM-Klassifikation von 1987 überprüft. Bei einem Nachweis der Abhängigkeit der Prognose der Tumorerkrankung vom TNM-Status und dem Grading der Tumors, konnte gezeigt werden, dass die neue UICC-Klassifikation durch die Anhebung der maximalen Tumorgröße von 2,5 auf 7 cm in ihrer Aussage auf die Überlebenszeiten der Patienten statistisch relevant sowie in Ihrer Aussage besser als die UICC 4-Klassifikation war, als auch durch die Diversifizierung des pT1-Stadiums mit einem Cut-off-Point bei 4 cm die Prognose des enukleierten Nierenzellkarzinoms besser kalkulierbar wird.
Das pathologische Tumorstadium des Nierenzellkarzinoms gilt unbestritten als der wichtigste prognostische Faktor dieser Tumorentität [24, 532, 117]. Auch in der eigenen Analyse sind sowohl die TNM-Klassifikation der UICC 4. und 5. Auflage statistisch hochsignifikante prognostische Faktoren des Nierenzellkarzinoms. Nach der TNM-Klassifikation UICC 4. Auflage ergeben sich rechnerisch 40 mögliche Subkategorien, welche in der Neufassung der 5. Auflage durch die Reduzierung der N-Stadien auf 36 Kombinationen reduziert wurden. Durch die Diversifikation des pT1-Stadiums lassen sich sogar 42 unterschiedliche TNM-Stadien für die letzte Revision von 2002 berechnen. Die prognostische Aussagekraft lässt sich für Patienten sicherlich umso exakter eingrenzen, je mehr Subkategorien vorhanden sind, auf der anderen Seite kann eine derartige Vielzahl von Untergruppen umständlich und nicht praktikabel in der Anwendung sein.

Auffallend ist die hohe Zahl an Patienten, welche nach den beiden TNM-Klassifikationen in unterschiedliche Stadien eingeteilt werden. Mehr als ein Drittel aller in unserer Klinik behandelten Patienten wurde unterschiedlich klassifiziert. Die Umverteilung betrifft vor allem die Kategorie T1 und T2, hier werden insgesamt fast 69% der in der alten Klassifikation als T2-Tumore eingestuften Nierenzellkarzinome

aufgrund des geänderten Grenzwertes des maximalen Tumordurchmessers jetzt als T1-Tumoren analog UICC 5 Auflage geführt. Es wird deutlich, dass die neue Klassifizierung von 1997 den Verbesserungen bezüglich Diagnostik und Therapie gerecht wird.

In unserem eigenen Patientengut war in der alten Klassifikation ein Unterschied zwischen pT1- und pT2-Tumoren bzgl. der 5- und 10-JÜR festzustellen. Bei zunächst noch deutlichen 7% Differenz in der 5-JÜR (85% bzw. 78%) verringerte sich allerdings die Differenz der beiden Stadien nach 10 Jahren der Kontrolle auf nur noch 3% (74% bzw. 71%). Beide Unterschiede sind jedoch signifikant sowohl für das Gesamtüberleben als auch für den Tumorprogress in der Kaplan-Meier-Analyse mit log-rank-Test. Die neue Klassifikation zeigt deutlichere Differenzen, welche auch in der 10-JÜR stabil bleiben. Es wurden 5-JÜR von 79% für die pT1- und 67% für die pT2-Subgruppe gefunden, die 10-JÜR betrugen 72% und 57%. Hier konnten ebenfalls statistische Signifikanzen gesichert werden. Bei deutlicherer Trennung des pT1 und pT2-Stadiums der einzelnen UICC-Einteilungen zeigt die pT1-Klassifizierung der UICC 5-Einteilung eine bessere 5- und 10-JÜR als die pT2-Klassifizierung der UICC-Klassifizierung. Dies deutet darauf hin, daß der Cut off-Point von 7 cm maximalen Tumordurchmessers bezüglich der Prognoseabschätzung der Erkrankung eine sinnhafte Verbesserung gegenüber dem Cut off-Point von 2,5 cm bringt. Zu diesem Ergebniss kommen auch Kinouchi und Mitarbeiter, die jedoch den Cut off-Point bei 5,5 cm als am prognostisch am sinnvollsten erachten [65]. Die pT1a-Tumore der neuesten Revision der UICC 5-Klassifizierung von 2002 zeigen bei einem maximalen Durchmesser von 4 cm ebenfalls einen deutlichen Überlebensvorteil, falls sie kurativ durch eine organerhaltene Therapie behandelt wurden. Die 5- und 10-JÜR liegen hierbei bei 90% und sind somit im Gegensatz zu den 5- und 10-JÜR der Patienten dieser Substratifizierung, welche mit einer radikalen Tumornephrektomie therapiert wurden (85% und 79%) deutlich höher. Unter diesem Gesichtspunkt macht es also Sinn, daß die Tumorgröße immer wieder als unabhängiger Faktor in multivariante Analysen einfließt [29, 32, 65, 142]. Moch und Mitarbeiter zeigen, dass die Tumorgröße als prognostisch günstig für Tumoren mit einem maximalen Durchmesser unter 3 cm und prognostisch besonders ungünstig mit einem Durchmesser über 12 cm [95] einzustufen ist. Andere Studien sahen einen sinnvollen Cut-off-Point für die

Prognosestellung zwischen 4,5 und 5 cm [20, 30, 161]. Sehr große, nierenbegrenzte Tumoren zeigen einen deutlichen Einbruch in der Überlebenswahrscheinlichkeit mit knapp unter 10 Jahren im Durchschnitt (117,1 +-9,64 Monate). Da sich auch im Hinblick der immer besser werdenden diagnostischen Möglichkeiten, dem somit immer weiter steigenden Anteil der inzidentellen Nierentumore, auch in dieser Studie wurden mit über 47% die meisten RCC zufallsbefundlich diagnostiziert, und sicheren operativen Techniken (offene und laparoskopische Nierenteilresektion) die elektive Enukleation bei kleinen Nierenzellkarzinomen immer mehr durchsetzt [6], ist die Revision der UICC 5-TNM-Klassifikation mit einem Cut-off-Point von 4 cm sinnhaft. Die alte Klassifikation von 1987, welche bei einem Grenzwert von 2,5 cm im Bereich der Tumoren mit besonders günstiger Prognose lag, zeigt den Nachteil, dass diese Tumoren zum einen insgesamt selten sind. In der Untersuchung von Moch u. Mitarb. [95] waren diese sehr kleinen Tumoren mit einem Größendurchmesser von unter 2,5 cm eine Rarität und andere Untersucher geben die Häufigkeit mit 1 -8% an [10, 26, 53, 122]. Im eigenen Patientengut fanden sich mit 39 Fällen immerhin 9,1% pT1-Tumoren nach der TNM-Klassifikation von 1987. Dem gegenüber stehen immerhin 87 Patienten mit einem pT1a-Stadium der UICC 5-Klasifikation, welche dann immerhin 20,3% des Gesamtkollektivs ausmachen. Zum anderen ist die Abgrenzung zwischen pT1 und pT2-Kollektiv in der Einteilung nach UICC 5 deutlicher als in der UICC 4-Einteilung. Es fanden sich statistisch signifikante Differenzen in den 5-Jahresüberlebensraten von 7% bzw. 12% bezogen auf die pT1-/pT2-Kollektive der UICC 4 bzw. UICC 5-Stagingsysteme.

Im Hinblick auf die Sinnhaftigkeit des Treatments kleiner nierenbegrenzter Karzinom mit der elektiven Enukleation stellte Bell bereits 1950 bei Patienten mit Tumoren von weniger als 3 cm Durchmesser die geringste Inzidenz von Metastasen (5%) fest [4]. Bei Fuhrmann et al. metastasierten ausschließlich Tumoren mit mehr als 3 cm Durchmesser [36]. Ähnliche Studien bestätigten diese Beobachtungen, wobei die Tumordurchmesser stark variierten [9, 42, 61, 82]. Auch in dieser Arbeit ließ sich eine deutliche Abhängigkeit des Metastasierungsverhaltens zum Tumordurchmesser ableiten. Während kleine Tumore mit einem maximalen Größendurchmesser kleiner oder gleich 2,5 cm überhaupt nicht metastasierten, fanden sich bei Tumoren mit einer Größe von 2,5-4 cm mit auf die Niere beschränktem Tumorwachstum in 1% der Fälle

Fernmetastasen, bei Tumoren zwischen 4 und 7 cm in 5% . Trotzdem spiegelt sich dies nicht in der Überlebenswahrscheinlichkeit wieder. Kleine Tumoren (< 2,5 cm) zeichneten sich durch eine durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit von über 10 Jahren aus (121,2 +- 9,1 Monate), während im deutlich größeren Kollektiv der Tumore mit einem maximalen Durchmesser über 2,5 cm ohne Nierenkapselüberschreitung eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von über 11 Jahren (134,6 +- 6,4 Monaten) gefunden wurde. Wie allerdings oben bereits erwähnt, ist in der eigenen Studie das Kollektiv der pT1-UICC 4-Patienten eher klein. Bei dem über doppelt so großen Kollektiv der pT1a-Patienten (87 Fälle) ist dann auch eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit mit ca. 143 Monaten errechenbar, ohne daß dies einen Unterschied in der 5-JÜR zeigt. Hier findet sich für beide Kollektive ein Wert von 85%. Lediglich die 10-JÜR unterscheiden sich zugunsten des pT1a Kollektivs (79%) um 5%. Auch die 5- und 10-JÜR der pT1a und pT1b-Kollektive nach UICC 5 (2002) differieren deutlich, sodaß entgegen der Studie von Zucchi et al. [160] der Cut-off-Point von 4 cm sinnvoll erscheint.

Der Unterschied der eigenen berechneten Überlebenszeiten im Vergleich mit denen der Literatur [57, 160] bzgl. der verschiedenen Cut off-Points begründet sich zumeist aus den inhomogenen Patientenkollektiven der verschiedenen Kliniken. Eine weitere Erklärung für diese Beobachtung stellt die Tatsache dar, dass Nierenzellkarzinome mit zunehmender Größe eine schlechtere Differenzierung zeigen. Dadurch kommt es in unserem eigenen Patientengut zu einer Selektion schlechter differenzierter Tumoren aus der pT2-Kategorie nach der neuen TNM-Klassifikation. Der prozentuale Anteil schlecht differenzierter T2-Tumoren steigt von 8% nach der Klassifikation von 1987 auf 12 % nach der neuen Einteilung. Auch Minervini u. Mitarb. [94] konnten zeigen, dass insbesondere in der Gruppe der pT2-Tumoren der Differenzierungsgrad die Prognose dieser Patienten beeinflusst. Die Autoren fordern deswegen das TNM-System auf ein TNM-G-System umzustellen.

Im Gegensatz zu Minervini und Mitarb. [94] geht im eigenen Patientengut durch die Umverteilung von lokal begrenztem Nierenzellkarzinom in die T1-Gruppe der Unterschied der T2- und T3 Tumoren, der in dem Staging-System von 1987 noch statistisch signifikant war, nicht verloren. Auch für die UICC 5-Klassifikation fand sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied sowohl für das Gesamtüberleben als auch

für das progressfreie Überleben. Bei dem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv von 172 Patienten findet sich bei der Untersuchung von Minervini [94] eine 5-JÜR von 69% für pT2-Tumoren und 67% für pT3-Tumoren nach der neuen Klassifikation. Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass sich pT2 und pT3-Tumoren prognostisch gleich verhalten. In unserem eigenen Patientengut, mit einem Gesamtkollektiv von 427 Patienten, zeigt sich zwar nicht mehr die ausgeprägte Divergenz zwischen pT2- und pT3-Kollektiv nach UICC 4 von 18% bei der 5-JÜR, es finden sich lediglich noch 7 %. Trotzdem ist bei unserem pT2-Stadium mit einer 10-JÜR von 57% einen deutlicher Abstand zu der des pT3-Kollektivs mit 41% zu registrieren. Auch die Arbeitsgruppe um Tsui [150] berichtet von einer niedrigeren 5-JÜR im Stadium pT2 mit nur 57% trotz einer hohen Gesamtfallzahl von 643 Patienten. Die Erklärung liegt allerdings in der Spezialisierung der Klinik, welche als Zentrum für metastasierte Nierenzellkarzinome in ihrer Serie insgesamt 49% metastasierte Erkrankungen zählt, im Vergleich hierzu liegt die Rate metastasierter Nierenzellkarzinome in diesem Kollektiv bei 9,6%. Dies kann als Erklärung für die niedrige Überlebensrate herangezogen werden, insbesondere wenn man die 5 -JÜR im Stadium 1 nach Robson mit 91 % sieht, welche sogar oberhalb unserer Ergebnisse der Tumorstadien nach UICC 4 und 5 liegt. Im Vergleich hierzu würde sich für das Robson Stadium 1 des eigenen Kollektivs eine 5-JÜR von 84% errechnen.

Im Falle eines Kapseldurchbruchs bzw. einer Infiltration des perirenalen Fettgewebes sinkt die Prognose der Erkrankung deutlich ab. Dies erkannten auch schon früh Kaufman et al. und Kay [60, 61]. Es fand sich in diesem Kollektiv eine Verringerung der 5-JÜR von ca. 23% und der 10-JÜR von ca. 28% für beide Klassifizierungen bei Kapseldurchbruch ohne Überschreitung der Gerotas-Faszie und ohne Infiltration der Nierenvenen oder der Vena cava gegenüber den auf die Niere begrenzten Karzinomen. Mit zunehmender Tumorgröße steigt die Häufigkeit von Kapseldurchbrüchen bzw. perirenaler Infiltration. Bei Tumoren mit Durchmessern von über 10 cm findet man sie in über 70% der Fälle [53].

Die prognostische Relevanz der tumorösen Veneninfiltration ist weiterhin kontrovers. Als Prediktor einer schlechten Prognose ist dieses Tumormerkmal in den Stadieneinteilungen von Robson und der UICC berücksichtigt worden. In der TNM-Klassifikation von 1987 werden die Tumoren mit Veneneinbruch in Tumoren mit

einem Tumorthrombus in die Vena renalis als T3b-Stadium eingeteilt, welche in unserem Patientengut eine 5-JÜR von 61 % aufweisen. Zahlreiche Studien unterstützen dieses Ergebnis [32, 64, 70, 104], wobei nicht unerwähnt bleiben sollte, dass das untersuchte Patientengut neben der Veneninfiltration zumeist wesentlich ungünstigere prognostische Faktoren wie z. B. Kapseldurchbruch, perirenale Infiltration oder regionäre Lymphknotenmetastasierung hatte [12, 59, 96, 123]. Hermanek et al. konnten aber selbst für die nicht metastasierten, ausschließlich organbezogenen Tumorstadien eine signifikante Verschlechterung der Prognose feststellen, wenn mikroskopische Gefäßeinbrüche gesichert werden konnten. Diese Beobachtung erfolgte allerdings ohne Berücksichtigung der Tumorgröße [53]. Die eigene Studie lässt einen Vergleich der Veränderung der Prognose bezüglich der beiden Subgruppen des pT3-Kollektives gemäß UICC 4 nicht zu. Die Prognose ändert sich bei einer perirenalen Infiltration bezüglich des Gesamtüberberlebens als auch der rezidivfreien Überlebenszeit analog zur makroskopischen Infiltration der Vena renalis oder der Vena cava nicht signifikant. Allerdings zeigt sich bei nahezu identischer 5-JÜR (pT3a 60%, pT3b 61%) ein deutlicher Abfall der 10-JÜR (33% zu 51%). Diese Daten liegen aber noch deutlich über den von Han und Mitarbeitern errechneten Werten von einer tumorspezifischen 5-JÜR von 36% für das pT3a-Kollektiv bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 36 Monaten. [48]. Auch gemäß UICC 5 wurden hier bei Dreiteilung der pT3-Gruppe keine signifikanten Unterschiede gefunden. Kein Tumor konnte in diesem Kollektiv der pT3c-Subgruppe zugeordnet werden.

Bei einer Korrelation der Tumorgröße mit der Häufigkeit von Gefäßeinbrüchen, ähnlich wie mit der Häufigkeit von regionären Lymphknotenmetastasen, perirenaler Infiltration und Nierenbeckeneinbrüchen kann somit für die Nierengefäß- bzw. Vena cava-Infiltration kein unabhängiger Prognosefaktor vermutet werden [53]. Diese Auffassung wird ebenfalls unterstützt durch Sanchez et al., die zeigen konnten, dass Patienten mit ausschließlicher Veneninfiltration ohne Kapseldurchbruch und ohne regionäre Lymphknotenmetastasierung gegenüber Patienten ohne Veneninfiltration keine signifikant schlechtere Prognose haben [124]. Eine ähnliche Korrelation erhielten Weiss [157] und Fuhrmann [36]. Henriksson et al. fanden selbst bei Beteiligung der Vena cava keine wesentliche Verschlechterung der Prognose, sofern keine regionäre Lymphknotenmetastasierung vorlag [52]. Man kann sich somit der von Skinner bereits

in den 70er Jahren geäußerten Meinung anschließen, dass der alleinigen Veneninfiltration wohl keine entscheidende prognostische Bedeutung beikommt [127], denn auch im eigenen Patientengut zeigten die pT3b gestagten Tumore eine deutlich bessere 10-JÜR als die pT3a-Karzinome. Die Revision von 1997 trägt diesen Erkenntnissen Rechnung, indem die Tumoren mit Tumorthrombus in der Vena renalis oder der Vena cava unterhalb des Zwerchfelles zur T3b-Kategorie zusammengefasst werden. Moinzadeh und Mitarbeiter konnten hier jedoch einen deutlichen Unterschied in der 10-JÜR zwischen Tumoren mit einem Tumorthrombus in der Vena renalis oder der Vena cava unterhalb des Zwerchfells finden [96]. Ebenso wird die prognostischen Relevanz der Höhenlokalisation von Cavathromben in der Literatur kontrovers diskutiert [70, 64, 96] Die Kategorie pT3c wird für Tumoren mit einem Venenthrombus der Vena cava oberhalb des Zwerchfells reserviert. Diese Einteilung ist für die therapeutische Entscheidung von Interesse, da für dieses Patientengut meist eine Kardiotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine notwendig ist. Für die prognostische Einstufung dürfte diese Kategorie aufgrund des seltenen Vorkommens, in unserem Kollektiv fand sich wie oben erwähnt kein Patient mit einem pT3c-Grading, keine Rolle spielen.

Der Befall von regionalen Lymphknoten hat jedoch eine deutlich höhere prognostische Bedeutung als der Veneneinbruch [32]. Pantuck und Mitarbeiter konnten für lymphknotenpositive Patienten auch einen Nachteil im Ansprechverhalten bei systemischen Immunotherapien finden [107]. Es lässt sich jedoch auch häufig eine Abhängigkeit zwischen den einzelnen Prognosefaktoren und dem Lymphknotenstatus finden. Lymphknotenpositive Patienten sind sowohl im eigenen Kollektiv als auch in der Literatur deutlich häufiger mit großen und schlechter differenzierten Nierenzellkarzinomen vergesellschaftet als lymphknotennegative Karzinome [107]. Während im Kollektiv der pT1-Tumore nach UICC 4 keine Lymphknotenfiliae und im pT1a-Kollektiv nach UICC 2002 nur in 1,1% bzw. im pT1b-Kollektiv in 4% der Fälle zu finden waren, zeigten abgesehen vom pT2-Kollektiv alle weiteren Tumorstagings einen steigenden Anteil an Lymphknotenfiliae. Für das pT2-Stadium erwartete man ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenfiliarisierung. Während dies für das pT2-Stadium nach UICC 4 mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 2% (n=5) auch gilt, waren in der Klassifikation nach UICC 5. Auflage keine positiven

Lymphknoten nachweisbar. Hier ist wohl die geringe Größe des lymphknotenpositiven Kollektivs ursächlich.

Die Zusammenfassung der N-Einteilung in zwei statt wie bisher in drei N-positive Kategorien ist somit sinnvoll und führt zu keinerlei Verlust der prognostischen Aussagekraft, vielmehr zeigten abgesehen vom pN3-Stadium der UICC 4-Klassifikation alle positiven Lymphknotenstadien eine ähnlich schlechte Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug für die UICC 4-Einteilung für das pN1-Stadium 13%, für das pN2-Kollektiv 18% und für die pN3-Gruppe 0%. Die UICC 5-Einteilung zeigte mit 11% für pN1 und 15% für pN2 ähnliche Ergebnisse. Dies legt den Verdacht nahe, dass eine weitere Reduzierung in pN0 und pN1 sinnvoll wäre. Bei der jedoch geringen Fallzahl der lymphknotenpositiven Patienten sind hier Studien mit größeren Kollektiven zur Beantwortung dieser Frage erforderlich.

Konfrontiert mit der konfliktträchtigen Situation fehlender Alternativtherapien wird der Therapeut im Einzelfall einer Fernmetastasierung entscheiden müssen, ob eine radikalchirurgische Maßnahme unter kurativer Zielsetzung sinnvoll erscheint. Rein zytoreduktive Operationsmaßnahmen (z. B. einfache Nephrektomie) mit adjuvanten Therapieansätzen wie der Immuntherapie zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil, welcher aber nur durchschnittlich 5,8 Monate betrug und durch die Operation mit einer Mehrbelastung für den Patienten einhergeht [35]. Die bisherigen Studien zeigen einen möglichen Benefit einer adjuvanten Interleukin-2-Therapie auf [31, 33, 98, 149]. Allerdings liegen die Gesamtansprechraten bei ca. 20% und die kompletten Remissionen unter 5% [18]. Somit ist die Prognose des bei Diagnosestellung metastasierten Nierenzellkarzinoms insgesamt aber als sehr schlecht einzuschätzen. In unserem Kollektiv fanden sich 41 Patienten (9,6%) mit einem primär metastasierten Nierenzellkarzinom. Ältere Studien geben höhere prozentuale Anteile an. Hier wurde bei bis zu 30% der Patienten eine Fernmetastasierung festgestellt [23]. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei präoperationem bereits metastasierten Nierenzellkarzinomen belief sich auf durchschnittlich 38,2 ± 7,3 Monaten. Die 5-JÜR beträgt 31%, und liegt somit deutlich höher als die in der Literatur beschriebenen 0-20% [18], wenn auch die Vergleichsgruppe der Patienten mit nicht metastasierten Nierenzellkarzinomen mit 76% eine hochsignifikant bessere Überlebenschance hat. Der Unterschied zu den in der Literatur angegebenen Überlebensraten resultiert sicherlich

aus den verbesserten palliativen Maßnahmen der kombinierten Immunochemotherapie mit Interleukin und Interferon sowie der aktiv spezifischen Immunisierung, obgleich hier noch der Beweis der lebenszeitverlängernden Wirksamkeit aussteht [3, 149]. Des Weiteren ist auch der im eigenen Kollektiv mit 42% hohe Prozentsatz der Tochtergeschwulste in den jeweiligen Nebennieren zu sehen. Hier ist die radikale Tumornephrektomie bereits der operativ kurierende Eingriff [31]. Dem gegenüber sehen andere Arbeitsgruppen nur in 0,5-2,3% der Fälle einen Überlebensvorteil durch gleichzeitige ipsilaterale Adrenalektomie und halten deshalb die Entfernung der Nebenniere für ein „overtreatment“, welcher nur bei radiologischen Suspizien durchgeführt werden sollte [62].

In Anlehnung an die in Deutschland seit den 80er Jahren für die histomorphologische Klassifikation von Nierenzellkarzinomen etablierte Mainz-Klassifikation entstand die jüngste Modifizierung der WHO-Klassifikation. Die wesentliche Einteilung in klarzellige, chromophobe, spindel- bzw. polymorphzellige und papilläre (chromophile Tumoren entsprechend der Mainz-Klassifikation) Nierenzellkarzinome wurde dabei beibehalten [128].
Insbesondere die klarzelligen Karzinome, die etwa 70% aller Nierenzellkarzinome stellen, sind gegenüber chromophoben und papillären Tumoren mit einer eher ungünstigen klinischen Prognose assoziiert [36, 86, 89, 103, 125]. Auch das Spindelzellkarzinom, dem mit einem Anteil von 1-2% an allen Nierenzellkarzinomen eine allerdings eher geringere Bedeutung zukommt, scheint ein ausgeprägteres biologisches Aggressivitätspotential aufzuweisen. So variierte das Langzeitüberleben in einer Untersuchung von Thoenes et. al. [144] im Vergleich klarzelliger und chromophober Tumoren zwischen 60% und 80%.
Im Hinblick auf die histologischen Wachstumsformen wird zwischen kompakt, tubulo-papillär und zystisch differenzierten Tumoren unterschieden, wobei insbesondere die erstgenannte Differenzierungsform mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist.
In dieser Studie wurde nun die Prognose des histopathologischen Gradings, allerdings unter Nichtberücksichtigung der histomorphologischen Klassifizierung und des histologischen Wachstumsmusters, begutachtet, welches sich im wesentlichen am zytologischen Kriterium der zellulären Anaplasie, aber auch an der Kerngröße

orientiert. In der Literatur wurde bereits mehrfach auf die herausragende prognostische Bedeutung der histologischen Differenzierung bzw. des Ausmaßes der zellulären Anaplasie des jeweiligen Tumors in Unabhängigkeit vom lokalen Tumorstadium hingewiesen [93]. Fand sich für histologisch gut differenzierte Nierenzellkarzinome (G1) ein 10-Jahres Überleben von 90%, so war letzteres bei Vorliegen histologisch entdifferenzierter Karzinome (G3) auf 20% verkürzt [34]. Die eigene Studie zeigte ebenfalls eine deutliche Divergenz der Überlebenszeiten zwischen den G1 und G3 gegradeten Tumoren, hier findet sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens mit 121 zu 67 respektive 113 zu 58 Monaten. Analog ließen sich 10 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 68% für G1-Tumore und 28% für G3-Tumore errechnen. In anderen multivarianten Studien konnte jedoch nachgewiesen werden, dass das Grading in Anwesenheit von Tumorstadium oder z. B. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) kein unabhängiger Prognosefaktor ist [26]. Bezüglich der prognostischen Signifikanz steht es hinter dem Tumorstadium an zweiter Stelle [156]. Dies gilt sicherlich auch für die eigene Arbeit, zumal die einzelnen Gradingstufen nicht homogen in ihrer Verteilung der Tumorgröße und Lymphknoten- wie Fernmetastasierung sind. Gute Differenzierungen sind überdurchschnittlich häufig mit kleinen Tumoren gekoppelt (pT1a UICC5 und pT1 UICC 4 59% G1-Tumore), während sehr große oder metastasierte Nierenzellkarzinome mit einer steigenden Entdifferenzierung assoziiert sind, 58% aller G3-Tumore befanden sich in einem pT3-Stadium. Im kleinen pT4-Kollektiv war kein Tumor dem G1-Grading zuzuorten. Auch zeigen die G1-gegradeten Tumore in 99% der Fälle keine Lymphknotenmetastasen, hingegen finden sich bereits bei 18% der G3-Tumore Absiedlungen der Primärgeschwulst in den mitresezierten Lymphknoten. Ähnliches gilt auch für die Fernmetastasierung. Hier zeigen die G1-Tumore in nur 4% eine Metastasierung während bei G3-Tumoren in 33% der Fälle bei Diagnosestellung bereits Tochtergeschwulste nachweisbar waren.

Die tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten dokumentieren den kurativen Charakter der imperativen organerhaltenden Nierentumorchirurgie. Morgan et al. beschreiben bei insgesamt 84 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 88% [98]. Die 5-Jahresüberlebensrate von Licht et al. mit insgesamt 199 Patienten (imperative und

relative Indikationen) liegt bei einer Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten ebenfalls bei 87% [76]. Auch im eigenen Kollektiv findet sich bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten eine 5-Jahresüberlebensrate von 89%. für elektive und imperative Enukleationen. Die tumorspezifische 5-JÜR beträgt gar 100%. Zahlreiche Serien bestätigen diese Ergebnisse für die imperative Indikation [71, 114].
Brkovic et al. berichten über eine im Vergleich zur Literatur schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate von 67 % (overall survive) bei Patienten ohne Fernmetastasen [14]. Ursache dafür ist ein hoher Anteil organüberschreitender Tumorstadien (30 % T3-Karzinome, 10 % positive Lymphknoten) sowie im Vergleich zu dieser eigenen Studie der deutlich größere mittlere Tumordurchmesser. Lokale Rezidive nach organerhaltender Nierentumorchirurgie bei imperativen Indikationen werden in der Langzeitbeobachtung zwischen 0 % und 12 % beobachtet [40, 75, 65, 152]. Im eigenen Kollektiv kam es in einem Nachbeobachtungszeitraum von immerhin fast 4 Jahren nicht zu einem lokoregionären Rezidiv. Für die Entstehung von lokalen Rezidiven gibt es 2 Ursachen: Die Bestrebung nach geringem Verlust von funktionstüchtigem Nierenparenchym könnte - trotz negativer Schnellschnitträndern - zu einer inkompletten Resektion führen, so dass in situ belassene Tumorzellen als eine Ursache für Rezidive wirken können. Ein weiteres Problem liegt in der Präsenz von multifokalen Tumornestern, die in 5-30 % der Fälle neben dem Primärtumor histologisch nachgewiesen werden können [72, 92, 102]. Sie entziehen sich sowohl der präoperativen Bildgebung als auch der intraoperativen Inspektion und können nach organerhaltender Nierentumorchirurgie als Ausgangsfokus für Rezidive wirken [16]. Die Präsenz dieser multifokalen Tumorzellnester mit der möglichen Gefahr des Rezidivs ist das Hauptargument gegen den Organerhalt bei elektiven Indikationen. Diesbezüglich kann in dieser Studie keine Aussage gemacht werden, da die Tumorhistologien nicht bezüglich einer Multifokalität gesichtet wurden.
Gleichwohl gewinnt die organerhaltende Nierentumorchirurgie in elektiver Indikation in den letzten Jahren an Bedeutung. Die empfohlenen Selektionskriterien sind kleine, peripher lokalisierte Tumoren mit voraussichtlich niedrigem Malignitätsgrad bei jungen Patienten sowie die zunehmende Anzahl kleiner, klinisch inapparenter Tumoren unklarer Malignität die zufällig durch Ultraschall oder CT entdeckt werden. In bisherigen Untersuchungen zeigt sich kein Verlust an onkologischer Radikalität. Die

5-Jahres-Überlebensraten größerer Studien liegen zwischen 95 und 100 % [6, 40, 98, 133], die lokale Rezidivrate zwischen 0 und 16,7%. Dies deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Eine 5-Jahresüberlebensrate von 89% bei einer allerdings relativ hohen nicht tumorassoziierten Mortalität im Vergleich zum Gesamtkollektiv in dieser Subgruppe konnte eruiert werden. Die tumorassoziierte Mortalität beträgt auch im eigenen Kollektiv 100%. Lokale Rezidive fanden sich nicht. Mit einer Fallzahl von 30 elektiv tumorenukleierten Patienten ist diese Patientengruppe im Vergleich zu den o. a. Studien doch sehr klein.

Auch der in der Literatur häufig durchgeführte direkte Vergleich zwischen elektivem Organerhalt und radikaler Nephrektomie bei kleinen solitären Nierenkarzinomen wies im Marburger Patientengut hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Butler et al. [17] konnten jedoch im Hinblick auf Überleben und Lokalrezidivrate einen Unterschied zwischen Nephrektomie und Lokalresektion feststellen. Es stellt sich somit die Frage, wie viele Patienten tatsächlich von der elektiven organerhaltenden Nierentumorchirurgie profitieren. Maximal 5 von 100 Patienten mit Nierenkarzinom sind von einem asynchronen kontralateralen Nierenkarzinom bedroht. Dagegen besteht nach elektiver Tumorresektion in bis zu 30 % die Gefahr eines multifokalen Tumorwachstums. Die geringeren Rezidivraten müssen auch im Zusammenhang mit den kurzen mittleren Nachbeobachtungszeiten gewertet werden. Bisher aus der Literatur bekannte Lokalrezidive nach elektivem Organerhalt sind Spätrezidive und traten erstmals nach 4 Jahren auf [16]. Es lässt sich nicht ausschließen, dass die lokale Rezidivrate im Laufe längerer Nachbeobachtungszeiten trotz des hoch selektionierten Patientenguts noch höher ausfällt. Diese Erfahrungen implizieren, dass die elektive organerhaltende Nierentumorchirurgie nur von solchen Zentren durchgeführt werden sollte, die eine engmaschige Langzeitnachsorge gewährleisten können. In der Vergangenheit war die perioperative Komplikationsrate organerhaltender Nierentumoreingriffe deutlich höher als bei der radikalen Nephrektomie. Krejci beschreibt bei insgesamt 256 Tumorresektionen eine Komplikationsrate von 18 % [69], andere Arbeitsgruppen [71] sahen ähnliche Raten an Frühkomplikationen. Die perioperative Mortalitätsrate der organerhaltenden Nierentumorchirurgie lag in diesen Studien zwischen 0,8% und 4,8% [14, 98, 111]. In dem hier untersuchten relativ kleinen Kollektiv fanden sich keine

perioperative Mortalität sowie auch keine wesentlichen perioperativen Komplikationen. Dies entspricht den Erfahrungen neuerer Studien. [69]. Es kann folglich bei einem Spätrezidiv immer noch eine radikale Nephrektomie durchgeführt werden, ohne dass das Risiko für eine perioperative Komplikation steigt. Bei gewährleisteter suffizienter Nachsorge ist somit die elektive Nierenteilresektion für kleine Nierenzellkarzinome indiziert. Neben Blutungen und Infektionen werden in der Literatur aufgrund einer resektionsbedingten Eröffnung des Nierenbeckens Urinfisteln als perioperativen Komplikationen beschrieben. Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz nach imperativen Resektionen muss in 1-5 % erwartet werden [111], wobei die Resektion von über 50 % des Nierenparenchyms, Nierentumoren über 7 cm und eine Ischämiezeit von über 1 Stunde besonders riskant sind. Als Langzeitfolgen können segmentale oder globale Glomerulosklerosen mit Proteinurien auftreten, deren Ausmaß von der entfernten Masse des Patenchyms abhängt.

5. Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom hat mit einer 5-JÜR von 71% und einer 10-JÜR von 58% eine sehr gute Prognose. Frauen haben keine statistisch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Männer, obgleich die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Männer 1,5x höher lag als für Frauen. Männer erkrankten im Mittel mit 59,6 Jahren etwas früher als Frauen mit 62,3 Jahren. Beide Nieren waren in gleicher Häufigkeit befallen, ein initial beidseitiges Tumorleiden lag in 3,5% der Fälle vor. Die Tumore waren weitgehend gleichmäßig über die Niere verteilt, im Ober- und Unterpolbereich fanden sie sich geringgradig häufiger. Meist wurden die Nierenzellkarzinome als Zufallsbefund diagnostiziert, eine klassische Beschwerdetrias fand sich mit 6,3% selten. Von insgesamt 427 Patienten wurden in dieser Studie 394 radikal tumornephrektomiert und 33 nierenteilreseziert. Das durchschnittliche Nachsorgeintervall betrug 50 Monate.
Die Stagingsysteme des Nierenzellkarzinoms, sowohl die TNM-Klassifikation von 1987 wie die Neufassung von 1997 und deren Revision von 2002 zeigen eine eindeutige prognostische Relevanz für die Patienten. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten ergaben für die derzeit aktuelle UICC-Klassifikation für die einzelnen pT-Stadien: pT1 79% (72%), pT2 67% (57%), pT3 60 (41%) sowie pT4 0% (0%). Im Vergleich beider Systeme ist die Neufassung von 1997 auch aufgrund der Rarefizierung der Substratifizierungen dem System von 1987 überlegen. Bei signifikant unterschiedlichen Gesamt- und rezidivfreien Überlebenszeiten beider UICC Einteilungen ist die Trennung der 5- und 10-JÜR für die UICC 5 Klassifizierung nach Anhebung des maximalen Tumordurchmessers des pT1-Stadiums von 2,5 auf 7 cm in Bezug auf das pT1 und pT2-Stadium im Gesamtkollektiv deutlicher. Auch die 2002 vorgenommene Unterteilung des pT1-Stadiums in pT1a (Durchmesser 0-4cm) und pT1b (4-7cm) war sinnvoll. So ist selbst bei der elektiven Tumorenukleation eine nicht tumorspezifische 90%ige 5-JÜR für pT1a Nierenzellkarzinome (UICC 5/2002, Durchmesser <4cm) gegenüber 79% 5-JÜR der pT1-Patienten (UICC 5, Durchmesser <7cm) mit Tumornephrektomie nachzuweisen und somit bei einem Cut off-Point von 4cm ein deutlicher Überlebensvorteil vor allem bzgl. der Nierenteilresektion errechenbar. Der Lymphknotenstatus hat eine hohe prognostische Aussagekraft: So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate bei pN0-Status 72,6%, beim Vorhandensein von

Lymphknotenmetastasen 19,3%. Am stärksten wirkt sich das Vorhandensein von Fernmetastasen auf die Prognose aus: Liegt eine Metastasierung vor, so beträgt die 5-JÜR lediglich 6,7%, beim Fehlen von Fernmetastasen 77,7%. Auch wenn Lymphknotenmetastasen vorliegen, ist das Vorhandensein oder Fehlen einer Fernmetastasierung ein signifikanter Prognosefaktor.

Das 3-stufige Graduierungssystem nach Fuhrmann ist hochsignifikant aussagekräftig für die Prognoseeinschätzung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens für die hoch- und niedrigdifferenzierten Karzinome. Die Aussagekraft verwischt zwischen G1 und G2 klassifizierten Tumoren. Weiterhin ist dieses Graduierungssystem nicht unabhängig vom TNM-System, mit steigender Tumorgröße, Lymphknoten- oder Fernmetastasierung sinkt der Differenzierungsgrad der Nierenzellkarzinome im Marburger Kollektiv. Somit ist das dreistufige Graduierungssystem nach Fuhrmann in Übereinstimmung mit der Literatur auch in unserer Arbeit nur mäßig aussagekräftig.

Im Rahmen der besser werdenden diagnostischen Möglichkeiten und somit steigenden Anzahl von Inzidentaliomen (47,2%) wird die Nierenteilresektion als therapeutische Option immer wichtiger. Die nachgewiesene tumorspezifische 5- JÜR von 100% für das pT1a-Karzinom dokumentiert den kurativen Charakter und spricht für die hohe Tumorkontrolle. Hierbei unterscheiden sich imperative wie elektive Indikation in unserem Kollektiv nicht. In keinem der beiden Kollektive kam es zu einem lokalen Rezidiv im Nachbeobachtungsintervall von durchschnittlich 4 Jahren. Eine perioperative Mortalität war ebenfalls nicht zu beklagen. Der in der Literatur häufig geführte Vergleich zwischen elektiver Enukleation und radikaler Tumornephrektomie kleiner Nierenzellkarzinome (pT1 bzw. pT2-UICC 4 und pT1, pT1a und pT1b UICC 5) ergab in dem eigenen Kollektiv keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich Gesamt- und progressfreiem Überleben. Die 5-JÜR betrugen für die nephrektomierten Patienten 85% für die nierenteilresezierten Patienten 89%. Somit ist bei einem vergleichbaren durchschnittlichen Nachsorgeintervall kein Verlust an onkologischer Radikalität zu verzeichnen. Aufgrund der jedoch kleinen Kollektive der elektiven und imperativen Enukleation sind zur weiteren Begutachtung sicherlich Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

1. American Joint Comittee on Cancer. Manual for Staging of Cancer, 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992
2. Anton P, Kirchner H, Jonas U, Atzpodien J. Prospektiv randomisierter Vergleich der kombinierten Immunchemotherapie mit alpha-INF, IL-2 und 5-Fluorouracilmit Tamoxifen als Monotherapie. Urologe A 1997; 37:42(Suppl 1/97)
3. Atzpodien J, Kirchner H, Poliwoda H. Interleukin 2 based ambulatory therapy of metastatic renal cell carcinoma Med Klin 1996 Apr 12;91 Suppl 3:38-43
4. Bell E., Renal disease, Philadelphia, Lea & Febiger, 1950, 2
5. Belldegrun A, Abi-Aad AS, Figlin RA, deKernion JB. Renal cell carcinoma: basic biology and current approaches to therapy. Semin Oncol 1991 Oct;18(5 Suppl 7):96-101
6. Bhayani SB, Clayman RV, Sundaram CP, Landman J, Andriole G, Figenshau RS, Bullock A, Brandes S, Shalhav A, McDougall E, Kibel AS. Surgical treatment of renal neoplasia: evolving toward a laparoscopic standard of care. Urology. 2003 Nov;62(5):821-6.
7. Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P, Mulders PF. Immunotherapy for renal cell carcinoma. Eur Urol. 2003 Jul;44(1):65-75.
8. Blüthner-Hässler, A. Kugler, M. Kallerhoff, R.-H. Ringert. Influence of vinblastine on DNA parameters and multidrug resistance in renal cell carcinoma in vitro. Urological Research 26 1998; 2, 123-127
9. Böttiger L., Prognosis in renal carcinoma, Cancer, 1970, 26: 780-786
10. Bos SD, Mellema CT and Mensink HJ: Increase in incidental renal cell carcinoma in the Northern part of Netherlands. Eur Urol 37: 267-270, 2000.
11. Bostwick DG, Eble JN, Murphy GP, Conference summary. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma. 1997 Workshop, Lochester, Minnesota, March 21-22, 1997. Cancer 80 1997; 975-976

12. Branscheid D, Krysa S, Stoelben E, Bülzebruck H, Probst G, Vogt-Moykopf Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen beim Nierenzellkarzinom - Diagnostik, Strategie, Ergebnisse. Akt Urol, 1999, 223:106-112
13. Bretheau D, Koutani A, Lechelvallier E, Coulange C. A french national epidemiologic survey on renal cell carcinoma. Oncology Committe of the Association Francaise D'Urologie. Cancer 1998; 82: 538-544
14. Brkovic D, Riedasch G, Staehler G. Stellenwert der organerhaltenden Chirurgie beim Nierenkarzinom, Urologe [A] 1997 36:103-108
15. Brkovic D, Riedasch G, Waldherr R, Röhl L, Staehler G Lokale Rezidive nach organerhaltender Nierentumorchirurgie. Urologe [A] 1994 33:104-109
16. Brkovic D, Schneider P, Vogt-Moykopf I, Staehler G. Bedeutung der Lungen-chirurgie beim pulmonal metastasierenden Nierenzellkarzinom. In Staehler G (HRSG) Nierentumoren. Springer Berlin Heidelberg New York 1997, S. 131-140
17. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron sparing surgery. Urology 1995 45: 34-41
18. Campbell SC, Flanigan RC, Clark JI. Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2003 Oct;4(5):363-72.
19. Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, Daly RC, Wallrichs SL, Trastek VF, Pairolero PC Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Ann Thorac Surg, 1994, 54: 339-344
20. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL.2: Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinmoa: pathological features associated with cancer specific survival. J Urol 2001 Aug;166(2):453-6
21. DeKernion JB. Renal tumors. In : Campbell´s Urologie, 5th ed. Edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD Stamey TA. Philadelphia: W.B.Saunders Co. Vol 2, chapt 29 (1986) pp 1294-1342
22. DeKernion JB, Belldegrun A (1992) Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED jr. (eds) Campbell´s Urology. Saunders, Philadelphia London Toronto, pp 1053-1092

23. DeKernion JB., Ramming KP., Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol, 1978, 120,148-152
24. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. Semin Diagn Pathol 1998; 15: 68-76
25. Delahunt B., Bethwaite P.B., Nacey J.N., Ribas J.L., PCNA expression as a prognostic indicator for RC C: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver staining nucleolar organizer region numbers, J Pathol, 1993, 170: 471-477
26. Delahunt B, Kittleson JM, McCredie MRE, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma. Assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic factors. Cancer 94: 658-664, 2002.
27. Delahunt B, Velickovic M, Grebe SK. Evolving classification of renal cell neoplasia. Expert Rev Anticancer Ther 2001 Dec;1(4):576-84
28. De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Cosentino L, De Placido S, D'Armiento M. Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. Urol Int. 2003;71(4):361-7.
29. Di Silverio F, Casale P, Coleila D, Andrea L Seccareccia F, Sciarra A. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ confined renal cell carcinoma. Cancer 2000; 88: 835-843
30. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. Cancer. 2003 Dec 1;98(11):2329-34.
31. Fallick ML, Mc Dermott DF, LaRock D, Long JP,Atkins MB. Nephrectomy before Interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 1997;158:1691-1695
32. Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'Amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. Eur Urol 2002; 41: 190-198

33. Figlin RA, Pierce WC, Kaboo R, Tso CL, Moldawer N, Gitikz B, deKernion J, Belldegrun A Treatment of metastatic renal cell carcinoma with nephrectomy, Interleukin-2 and cytokine-primed CD8(+) selected tumor infiltrating lymphocytes from primary tumor. J Urol, 1997,158:740-745
34. Fiori E, De Cesare A, Galati G, Bononi M, D'Andrea N, Barbarosos A, Izzo L, Bolognese A. Prognostic significance of primary-tumor extension, stage and grade of nuclear differentiation in patients with renal cell carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 2002 Jun;21(2):229-32
35. 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 Mar;171(3):1071-6
36. Fuhrmann S., Lasky L., Limas C., Prognostic significance of morphological parameters in RCC, Am J Surg Pathol, 1982, 6:655-663
37. Geller E, Smergel EM, Lowry PA. Renal neoplasms of childhood. Radiol.Clin.North Am. 1997; 35:1391
38. Gamelin E, Mertins SD, Regis JT, Mickley L, Abati A, Worrell RA, Linehan WM, Bates SE. Intrinsic drug resistance in primary and metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1999 Jul;162(1):217-24
39. Glater A.A., Novick A.C., Long-term follow up after surgical treatment for renal call carcinoma extending into the right atrium, J Urol, 1996, 155: 448-450
40. Gofrit ON, Shapiro A, Kovalski N, Landau EH, Shenfeld OZ, Pode D. Renal cell carcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery. Eur Urol 2001 Jul;39(6):669-75
41. Goldstein NS, The current state of RCC grading, Cancer, 1997, 80(5): 977-980
42. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. Urology 1986 Apr;27(4):291-301
43. Granata P., Portentoso P., Minelli E., Righi R., Meroni E., Bono A., Pozzi E., Salvadore M., Simi P., Casalone R., Clonal chromosome changes in RCC, Cancer Genet Ctogenet, 1992, 64(1): 30-34
44. Green L., Ayala A., Ro J., Swanson D., Grignom D., Giacco G., Guinee V., Role of nuclear grading in Stage 1 RCC, Urology, 1989, 34(5): 310-315

45. Gregoire JR, Torres VE, Holley KE, Farrow GM Renal epithelial hyperplastic and neoplastic proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1987 Jan; 9(1):27-38
46. Grimaldi G, Reuter V, Russo P. Bilateral non-familial renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol 1998 Sep;5(6):548-52
47. Hale C., Histochemical demonstration of acid mucopolysaccharides in animal tissues, Nature, 1946, 204: 745-747
48. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukouyama H, Figlin RA, Belldegrun AS. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol. 2003 Mar;169(3):899-903; discussion 903-4.
49. Hand JR, Broders A, Carcinoma of the Kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis, J Urol, 1932, 28: 199-216
50. Hardy JD High ureteral Injurles: management by autotransplantation of the kidney. J Am Med Assoc, 1963, 184:97-101
51. Heinzer H, Huland E, Aalamian M, Huland H. Treatment of pulmonary metastases from kidney cell carcinoma with inhalational interleukin-2. 10-year experience Hamburger Unicenter Urologe A 1999 Sep;38(5):466-73
52. Henriksson C., Aldenborg F., Haljamäe H., Johansson S., Pettersson S., Zachrisson B., RCC with vena cava extension - Diagnostic and surgical features of 41 cases, Scand J Urol Nephrol, 1986, 21: 291-296
53. Hermanek P., Schrott K., Evaluation of the new TNM-classification of RCC, J Urol, 1990, 144(2): 238-241
54. Höltl W, Aharinejad S (1994) Operativer Zugang zu den retrokruralen Lymphknoten. In v. Hohenfellner R (Hrsg) Ausgewählte urologische Operationstechniken. Thieme, Stuttgart New York, 5.189-5194
55. Hofmockel G, Langer W, Theiss M, Gruss A, Frohmüller HG. Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil. J Urol. 1996 Jul;156(1):40.
56. Huben RP. Advances in chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Urol 1992 Feb;10(1):16-22

57. Huland E, Burger A, Fleischer J, Fornara P, Hatzmann E, Heidenreich A, Heinzer H, Heynemann H, Hoffmann L, Hofmann R, Huland H, Kampfer I, Kindler M, Kirchner H, Mehlhorn G, Moniak TH, Rebmann U, Roigas J, Schneider TH, Schnorr D, Schmitz HJ, Wenisch R, Varga Z, Vinke J. Efficacy and safety of inhaled recombinant interleukin-2 in high-risk renal cell cancer patients compared with systemic interleukin-2: an outcome study. Folia Biol (Praha). 2003;49(5):183-90.

58. Joffe JK, Banks RE, Forbes MA, Hallam S, Jenkins A, Patel PM, Hall GD, Velikova G, Adams J, Crossley A, Johnson PW, Whicher JT, Selby PJ. A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation. Br J Urol 1996 May;77(5):638-49

59. Jonas D., Thoma B., Beckert H., Weber W., The value of morphological prognostic criteria in the assessment of RCC, Urol Int, 1985, 40(3): 148-154

60. Kaufman J., Mims M., Tumors of the kidney - Current problems in surgery, Yearbook Medical Publisher, 1966, 1-44

61. Kay S., Renal carcinoma - A 10 year study, Am J clin Pathol, 1968, 50: 428-435

62. Kiesow U, Kieser W, Kohl U, Weingartner K, Riedmiller H. Adrenalectomy within the scope of tumor nephrectomy--overtreatment? Urologe A. 2001 Jan;40(1):52-7

63. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol. 2003 Nov;170(5):1742-6

64. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? J Urol. 2004 Feb;171(2 Pt 1):596-7

65. Kinouchi T, Siki S, Meguro N, Maeda 0, Kuoda M, Usami M. Impact of tumor size an the clinical outcomes of patients with Robson stage I renal cell carcinoma. Cancer 1999; 85: 689-695

66. Kitamura H, Fujimoto H, Tobisu K, Mizuguchi Y, Maeda T, Matsuoka N, Komiyama M, Nakagawa T, Kakizoe T. Dynamic computed tomography and color Doppler ultrasound of renal parenchymal neoplasms: correlations with histopathological findings. Jpn J Clin Oncol. 2004

67. Kontak JA, Campbell SC Prognostic factors in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2003 Aug;30(3):467-80.

68. Kovacs G., Erlandsson R., Boldog F., Ingvarsson S., Müller-Brechlin R., Klein G., Sümegi J., Consistent chromosome 3p deletion and loss of heterozygosity in RCC, Proc Natl Acad Sci, 1988, 85: 1571-1575

69. Krejci KG, Blute ML, Cheville JC, Sebo TJ, Lohse CM, Zincke H. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. Urology. 2003 Oct;62(4):641-6.

70. Kuczyk MA, Bokemeyer C, Kohn G, Stief CG, Machtens S, Truss M, Höfner K, Jonas U. Prognostic relevante of intracaval neoplastic extension for patients with renal cell cancer. BJU 1997; 80: 18

71. Kural AR, Demirkesen O, Onal B, Obek C, Tunc B, Onder AU, Yalcin V, Solok V. Outcome of nephron-sparing surgery: elective versus imperative indications. Urol Int. 2003;71(2):190-6.

72. Lang H, Lindner V, Martin M, Letourneux H, Roy C, Saussine C, Jacqmin D.Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma. Eur Urol. 2004Jun;45(6):749-53.

73. Lerner S., Hawkins C., Blute M., Disease outcome in patients with low stage RCC treated with nephron sparing or radical surgery, J Urol, 1996, 155: 1868-1873

74. Leuschner 1, Harms D, Schmidt D. Renal cell carcinoma in children: histology, immunohistochemistry, and follow-up of 10 cases. Med.Pediatr. Oncol. 1991; 19:33-41

75. Licht M, Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell cardnoma. J Urol 1993 149:1-7

76. Licht M, Novick AC, Goormastic M, Nephron sparing surgery in incidental vs. suspected RCC, J Urol, 1994, 152: 39-43

77. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P and Prichard HM: Impact of non-invasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. Eur Urol 37: 521-527, 2000.

78. Linderkamp C, Flocken W, Schulz E, Schmid H, Henze G. [Renal cell cancer in childhood] Nierenzellkarzinom im Kindesalter. Monatsschr.Kinderheilkd. 1992; 140:799-802.

79. Linehan WM, Gnarra JR, Lerman MI, Latif F, Zbar B. Genetic basis of renal cell cancer. Important Adv Oncol 1993;:47-70

80. Linehan WM, Walther MM, Alexander RB, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy of renal cell carcinoma: studies from the Surgery Branch, National Cancer Institute, Semin Urol 1993 Feb;11(1):41-3

81. Loy V., Krech R., Gerdes J., Kramer W., Stein H., Malignitätsgrad und Wachstumsfraktion beim Nierenzellkarzinom, Verh Dtsch Ges Path, 1986, 70: 633-638

82. Machtens S, Kuczyk M., Becker AJ, Bokemeyer C, Serth J, Jonas U, Prognostisch relevante biologische Marker für das Nierenzellkarzinom. Der Urologe [A] 1999 38:442-451

83. Maestro ML, del Barco V, Sanz-Casla MT, Moreno J, Adrover E, Izquierdo L, Zanna I, Fernandez C, Redondo E, Blanco J, Resel L. Loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 3 in renal cancer. Oncology 2000 Aug;59(2):126-30

84. Maldazys JD, Dekernion JB (1986) Prognostic factors in metatstatic renal carcinoma. J Urol, 1986, 136: 376-379

85. Malek RS, Omess PJ, Benson RC Jr, Zincke H. Renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. Am J Med 1987 Feb;82(2):236-8

86. Mancilla-Jimenez R., Stanley R., Blatz R., Papillary RCC - A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases, Cancer, 1976, 38: 2469-2473

87. McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1984 Feb;72(2):275-84

88. Medeiros J., Gelb A., Weiss L., Low-grade RCC, Am J Surg Pathol, 1987, 11(8): 633-642

89. Medeiros J., Gelb. A., Weiss L., RCC - Prognostic significance of morphologic parameters in 121 Cases, Cancer, 1988, 61: 1639-1651

90. Medeiros J.L., Jones E.C., Aizawa S., Aldape H.C., Cheville J.C., Goldstein N., Lubensky I.A., Ro J., Shanks J., Pacelli A., Jung S-H, Grading of RCC, Cancer, 1997, 80(5):990-991

91. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal cell carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:14-17

92. Melissourgos N, Doumas K, Messini I, Papaliodi E, Kastrinakis NG, Lykourinas M Multicentricity in renal cell carcinoma: can primary tumor location serve as a co-determinant of surgical treatment? Eur Urol. 2002 Mar;41(3):262-6

93. Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C., Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. Cancer 2002 May 15;94(10):2590-5

94. Minervini R, Minervini A. Fontana N, Traversi C, Cristofani R. Evaluation of the 1997 tumour, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. BJU 2000; 86: 199-202

95. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM Staging system of renal cell carcinoma. Cancer 2000; 89: 604-614

96. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? J Urol. 2004 Feb;171(2 Pt 1):598-601

97. Montie JE, Stewat BH, Straffon RA, Banowsky LHW, Hewitt CB, Montague DK The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol, 1977, 117: 272-275

98. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal conserving surgery of renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended follow up. J Urol 1990 144:857-858

99. Mostofi F., Histological typing of kidney tumours, International Classification of Tumours, Geneva, WHO, 1981, No. 25

100. 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 Feb 1;22(3):454-63.

101. Motzer RJ, Bancer NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. N.Engl.J.Med. 1996; 335:865-875.

102. Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Servadio C. lncidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. J Urol 1988 140:22-24

103. Mydlo J., Bard R., Analysis of papillary renal adenocarcinoma, Urology, 1987,30(6): 529-534

104. Myers G., Fehrenbaker L., Kelalis P., Prognostic significance of renal vein invasion of hypernephroma, J Urol, 1968, 100: 420-426

105. Oberling C., Riviere M., Hagueneau F., Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their origin, Nature, 1960, 186:402-403

106. Palmer PA., Vinke J., Philip T, Negrier S., Atzpodien J., Kirchner H., Oskam R., Franks CR. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. Ann Oncol, 1992, 3:475-480

107. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz B, Belldegrun AS, Figlin RA. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. Cancer. 2003 Jun 15;97(12):2995-3002

108. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. Am J Epidemiol. 2004 Jan 1;159(1):42-8

109. Patrick G., Sobin L.H., Algabe F., Badellino F., Kameyama S., MacLennan G., Novick A., TNM Staging of RCC, Cancer, 1997, 80 (5): 992-993

110. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W: Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. Int J Epidemiol 29 (2000) 238-247

111. Polascik TJ, Pound CR, Meng MV, Partin AW, Marshall FF. Partial nephrectomy: technique, complications and pathological findings. J Urol 1995 154:1312-1318

112. Pomer S. Das metastasierende Nierenzellkarzinom. In Staehler G (HRSG) Nierentumoren. Springer Berlin Heidelberg New York 1997, S. 195-250

113. Possinger K, Hartenstein R, Ehrhart H. Clinical aspects and chemotherapy of adenocarcinoma of the kidney. Fortschr Med 1981 Mar 26;99(12):419-423

114. Provet 1, Tessler A, Brown J, Golimbu M, Bosniak M, Morales P. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications. J Urol 1991 145: 472-476

115. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol 1999 Sep;17(9):2859-67

116. Reuss J: Der Nierentumor als sonographischer Zufallsbefund. Ultraschall Med 15 (1994) 163-167

117. Rini Bl, Vogelzang NJ. Prognostic factors in renal carcinoma. Semin Oncol 2000: 27: 213-220

118. Ro J., Ayala A., Sella A., Samiiels M., Swanson D., 1987, Sarcomatoid RCC Clinicopathologic study of 42 cases, Cancer, 59: 516-526

119. Robson C., Churchill B., Anderson W., The results of radical nephrectomy for RCCs, J Urol, 1969, 101: 297-301

120. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, Seipp CA, Einhorn JH, White DE. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. JAMA. 1994 Nov 2: 272(17):1327

121. Rumpelt H., Störkel S., Moll R., Schärfe T., Thoenes W., Bellini Duct carcinoma further evidence für this rare variant of RCC, Histopathology, 1991, 18: 115-122

122. Salama ME, Peralta-Venturina M, Guru K, Peterson E, Stricker H, Javidan J, Peabody J, Amin M, Tamboli P, Menon M, Amin MB pT1 Substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of renal tumors Mod Pathol. 2003; 16: 168A

123. Samma S., Yoshida K., Ozono S., Ohara S., Hayashidi Y., Tabata S., Uemura H., lwai A., Hirayama A., Hirao Y., Tumor thrombus and microvascular invasion as prognostic factors in RCC, Jpn J Clin Oncol, 1991, 21(5): 340-345

124. Sanchez de la Muela P., Zudaire J., Robles J., Rosell D., Aguera L., De Castro F., Isa W., Berian J., RCC - vena cava invasion and prognostic factors, Eur Urol, 1991, 19(4): 284-290

125. Schecter D., Silverman M., Papillary adenocarcinoma of the kidney - A analysis of 35 cases, Lab Invest, 1985, 52: 58a

126. Schön D, Bertz J, Hoffmeister H:Bevölkerungsbezogene Krebsregister in Bundesrepublik Deutschland (Band 2), BGA-Schrift 4/89, MMV, München, 1989

127. Skinner D., Colvin R., Vermillion C., Pfister R., Leadbetter W., Diagnosis and management of RCCs. A clinical and pathologic study of 309 cases, Cancer, 1971, 28:1165-1170

128. Sobin LH, Wittekind C, Ackerley W. UICC TNM classification of malignant tumours. Sixth edition. Wiley and Sons: New York, 2002.

129. Staehler G., Brkovic D., Nierenkarzinome mit Vena cava Befall. Operative Strategien und Ergebnisse. Urologe [A] 1997 36:109-116

130. Staehler G., Brkovic D., Die chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms, Urologe [A] 1999 38:452-459

131. Staehler G, Liedl B, Kreuzer E, Sturm W, Schmiedt E. Nierenkarzinom mit Cavazapfen: Einteilung, Operationsstrategie und Behandlungsergebnisse. Urologe [A] 1987 26:46-50

132. Steinbach F, Stöckle M, Hohenfellner R. Diagnosis and therapy of benign and malignant kidney tumors. Urologe A 1992 Jan; 31(1):W1-10

133. Steinbach F, Stöckle M, Hohenfellner R. Current controversies in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. World J Urol 1995 13:163-165

134. Stoerck O., Zur Histiogenese der Grawitzschen Nierengeschwülste, Beitr Anat Allg Path, 1908, 43: 393-437
135. Störkel S. Karzinome und Onkozytome der Niere. Fischer (1993) Stuttgart Jena New York
136. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no 1. Cancer. 1997; 80:987-989
137. Störkel S., Thoenes W., Jacobi G., Engelmann U., Lippold R., Prognostic parameters of RCC, Eur Urol, 1990,18(2): 36-37
138. Störkel S., Thoenes W., Jacobi G., Lippold R., Prognostic parameters in renal cell carcinoms -a new approach, Etir Urol, 1989, 16 (6): 416-422
139. Störkel S., Thoenes W., Rumpelt H., Brecht E., Düber C., Zur Morphologie und Klinik des Onkozytoms der Niere, Verh Dtsch Ges Pathol, 1985, 69: 615-619
140. Sudeck K., Zwei Fälle von Adenosarcom der Niere, Virch Arch Path Anat, 1893,133: 558-562
141. Tallberg T, Tykka H, Mahlberg K, Halttunen P, Lehtonen T, Kalima T, Sarna S. Active specific immunotherapy with supportive measures in the treatment of palliatively nephrectomized, renal adenocarcinoma patients. A thirteen-year follow-up study. Eur Urol 1985;11(4):233-43
142. Targonski PV, Frank W, Stuhldreher D, Guinan P. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes, metastasis stage 1 and stage 2 patients. J Urol 1994; 152: 1389-1392
143. Thoenes W., Baum H., Störkel S., Müller M., Cytoplasmatic microvesicles in chromophobe cell renal carcinoma demonstrated by freeze fracture, Virchows Arch B Cell Pathol, 1987, 54(2): 127-130
144. Thoenes W, Störkel S. Die Pathologie der benignen und malignen Nierenzelltumoren. Urologie A30 (1991) W41-W50
145. Thoenes W., Störkel S., Rumpelt H., Human chromophobe RCC, Virchows Arch B Cell Pathol, 1985, 48(3): 207-217
146. Thoenes W., Störkel S., Rumpelt H., Histopathology and classification of RCC, Pathol Res Praet, 1986, 181: 125-143

147. Tomera K., Farrow G., Lieber M., 1983, Sarcomatoid renal carcinoma, J Urol, 130: 657-659

148. Torti FM. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. Recent Results. Cancer Res. 1983;85:123-42

149. Tourani JM, Pfister C, Tubiana N, Ouldkaci M, Prevot G, Lucas V, Oudard S, Malet Subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of SCAPP III, a large, multicenter, phase II, nonrandomized study with sequential analysis design—the Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21):3987-94

150. Tsui K-H, Shwarts 0, Smith RB, Figlin RA, DeKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol 2000;163:1090-1095

151. Ulshofer B., Rüschoff J., Pracht R., Deichert L., Rohrmoser L., Untersuchung von Großflächenschnitten infiltrierender Nierenzellkarzinome (pT3) und Langzeitbeobachtung (>4 Jahre), Helv Chir Acta, 1990, 57(3): 483-486

152. Van Poppel H, Claes H, Willemen P, Oyen R, Beart L. Is there a place for conservative surgery in the treatment of renal carcinoma. Br J Urol 1991, 67:129-133

153. Wagner G. Frequency of pain in patients with cancer. Recent Results Cancer Res 1984;89:64-71

154. Weaver DJ, Michalski K, Miles J. Cytogenetic analysis in renal cell carcinoma: correlation with tumor aggressiveness. Cancer Res 1988 May 15;48(10):2887-9

155. Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, Sznol M, Atkins MB, Dutcher JP, Gaynor ER, Boldt DH, Doroshow JH, Bar MH, et al. A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1992 Feb;10(2):275-81

156. Weiss L.M., Gelb A.B., Medeiros L.J., Adult renal epithelial neoplasms, Am J Clin Pathol, 1995, 103: 624-635

157. Weiss L.M., Harlos J., Torhorst L., Gunthard B., Hartveit F., Svendson E., Huang W., Grundmann E., Eder M., Zwicknagl M., Metastatic pattern of renal carcinoma - an analysis of 687 necropsies, J Cancer Res Clin Oncol, 1988, 114(6): 605-612

158. Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1986 Aug;77(2):351-6

159. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, de Kernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma, 6. J Urol 2001 Jul;166(1):54-8

160. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Costantini E. Stage pT1 renal cell carcinoma: review of the prognostic significance of size. Urol Int. 2003;70(1):47-50.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Marc Holzgraefe
Anschrift	Großer Kamp 5 D – 38518 Gifhorn Tel. 0049 – 5371 / 895599
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geboren am	26.01.1969 in Göttingen
Familienstand	verheiratet, 1 Tochter 2 Jahre

Ausbildung

1976 bis 1978	Besuch der Grundschule Höxter
1978 bis 1980	Besuch der Grundschule „Am Sandkamp“, Hannover
1980 bis 1981	Besuch der Orientierungsstufe Bemerode, Hannover
1981 bis 1982	Besuch der Orientierungsstufe „Christopher-Kolumbus-Schule“, Gifhorn
1982 bis 1988	Besuch der Sekundarstufen I (Klasse 7 bis 10) und II (Klasse 11 bis 13) des Otto-Hahn-Gymnasiums Gifhorn
05/1988	Schulabschluss mit der Abiturnote 2,6
06/88 bis 10/89	Grundwehrdienst bei der Deutschen Bundesmarine
10/89 bis 04/93	Studium Maschinenbau an der Carolina-Universität zu Braunschweig Vordiplom mit dem Notendurchschnitt Praktische Leistungen 2,0, Theoretische Leistungen 4,0 2 Semester Allgemeiner Maschinenbau im Hauptdiplom
04/93 bis 05/99	Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg Vorklinik (4 Semester); Physikum mit Note 2,0 Klinik (2 Semester); 1. Staatsexamen mit der Note 3,0 Klinik (4 Semester); 2. Staatsexamen mit der Note 1,7 Praktisches Jahr (2 Semester) am Klinikum Kassel; 3. Staatsexamen mit der Note 1,0
06/99 bis 09/04	Arzt im Praktikum bzw. Assistenzarzt und Facharztausbildung in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und plastische Kopf-Hals-Chirurgie am Klinikum Kassel in Kassel
10/04 bis 07/05	Oberarzt der Klinik für HNO und Plastische Kopf-Halschirurgie des Klinikums Kassel
Ab 07/05	Oberarzt der Klinik für HNO und Plastische Kopf-Halschirurgie des Klinikums Wolfsburg

Meine akademischen Lehrer waren die Herren

Prof. Dr. med. Riedmiller in Marburg,
Prof. Dr. med. Kälble in Fulda und
Prof. Dr. med. M. Schröder in Kassel.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Herren Professoren Dr. med. Tilman Kälble und Dr. med. Michael Schröder, die mit ihrer Beharrlichkeit und ihrem Einsatz erst die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichten. Des Weiteren gebührt der Dank natürlich meinen Eltern Ilona Franke und Dr. med. Ekkehard Holzgraefe, die mir mein Studium der Medizin ermöglichten und schließlich und vor allem meiner Frau, Daniela Holzgraefe, die mich immer wieder an meinen Schreibtisch zurückführte und mit stetem aber sanftem Druck die Beendigung dieser Arbeit vorantrieb.

Diese Dissertationsarbeit ist meiner Tochter Emma und meiner Frau Daniela gewidmet.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Langzeitprognose des Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit von Staging, Grading und Art der Therapie“ im Medizinischen Zentrum für Chirurgie II, Klinik für Urologie und Kinderurologie unter Leitung von Prof. Dr. med. Hofmann mit Unterstützung durch Prof. Dr. Kälble ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 04.02.2005

(Marc Holzgraefe)