

Aus der Fachrichtung: Urologie
Fachbereich 4 (klinische Medizin)
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. M. Stöckle)

***Status des malignen Nierentumors :
eine retrospektive monozentrische
Analyse bei 1628 Patienten***

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin**

der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2010

Vorgelegt von: Katrin POHMER
Geboren am: 28.08.1981
Geburtsort: Pirmasens

Inhaltsverzeichnis

I. Inhalt

II. Abkürzungsverzeichnis

III. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1. Zusammenfassung

Deutsch S. Z1

Englisch S. Z4

2. Einleitung

2.1 Definition S. 1

2.2 Epidemiologie S. 2

2.3 Klassifikation S. 3

2.4 Risikofaktoren S. 7

2.5 Metastasierung S. 8

2.6 Diagnose S. 10

2.7 Differentialdiagnose S. 13

2.8 Therapie

2.8.1 Therapie des lokal begrenzten NZK S. 15

2.8.2 Therapie des metastasierten NZK S. 19

2.9 Prognose S. 22

3. Fragestellung S. 25

4. Methodik S. 27

5. Charakterisierung des Patientengutes

5.1	Alter und Geschlecht der Patienten	S. 36
5.2	Symptomatik bei Diagnosestellung	S. 37
5.3	Diagnosestellung bei Patienten ohne Symptomatik	S. 38
5.4	Tumorlokalisation	S. 38
5.5	Tumorgröße	S. 39
5.6	Histologie	S. 45
5.7	pT-Stadienverteilung	S. 46
5.8	pN-Stadienverteilung	S. 48
5.9	pM-Stadienverteilung	S. 48
5.10	Grading / Differenzierungsgrad	S. 50
5.11	operative Versorgung	S. 50
5.12	Komplikationen	S. 53
5.13	Follow-Up	S. 54

6. Ergebnisse

6.1	Überlebensrate aller Patienten	S. 58
6.2	Überlebensrate bei Männern und Frauen	S. 62
6.3	Altersspezifische Überlebensraten	S. 63
6.4	Überlebensraten bei symptomatischen und inzidentell entdeckten Tumoren	S. 64
6.5	Überlebensrate bei verschiedenen Tumorlokalisationen	S. 66
6.6	Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße	S. 69
6.7	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie	S. 72
6.8	Überlebensrate in Abhängigkeit vom TNM-Stadium	S. 74
6.9	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad	S. 79
6.10	Überlebensrate in Abhängigkeit von der Operationsart	S. 81
6.11	Überlebensraten in Abhängigkeit von den Follow-Up-Daten	S. 83

I. INHALT

6.12 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim gesamten
Patientengut mit malignem Nierentumor S. 88

6.13 Unterschied der Überlebensraten speziell bei
radikaler Resektion gegenüber elektiver Nierenteilresektion S. 89

7. Diskussion

7.1 Tumorspezifische Gesamtüberlebensrate aller malignen
Nierentumoren S. 98

7.2 Unterschiede der Langzeitüberlebensraten der
einzelnen Tumorstadien S. 101

7.3 Einfluss der unterschiedlichen Operationsmethoden
(radikal/organerhaltend) auf die Langzeitsüberlebensrate S. 107

7.4 Einfluss verschiedener Parameter S. 113

7.5 Multivariate Analyse mittels COX-Regression S. 125

7.6 Schlussfolgerung S. 126

8. Literaturverzeichnis S. 130

IV. Dank

V. Anhang (Follow-UP-Bogen)

VI. Lebenslauf

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
anatom.	Anatomisch
Anz.	Anzahl
AP	Alkalische Phosphatase
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
ca.	zirka
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d.	der
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
d.h.	das heißt
diast.	diastolisch
et. al.	et altera
funkt.	funktionell
ggf.	gegebenenfalls
Hypert.	Hypertonus
JÜL	Jahresüberleben
LK	Lymphknoten
Lokalis.	Lokalisation(en)
max.	maximal
min.	Minuten
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
Niereninsuff.	Niereninsuffizienz
n	Anzahl der Patienten
neg.	negativ
n.s.	nicht signifikant
NZK	Nierenzellkarzinom

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

o.g.	oben genannt
OP	Operation
p	p-Wert
Pat.	Patient(en)
pos.	positiv
s.	siehe
sog	so genannt
stat.	Stationär
St.	Stadium
st. error	standard error / Standardfehler
st. dev.	standard deviation / Standardabweichung
syst.	systolisch
TNM	klinische Stadienbestimmung, vorgeschlagen von der UICC
UICC	Unio Internationalis Contra Cancrum
ÜL	Überleben
ÜLR	Überlebensrate
ÜLZ	Überlebenszeit
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil
%	Prozent

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabellen:

Tabelle 1:	TNM-Klassifikation für NZKS nach UICC 2002	S.4
Tabelle 2:	Einteilung der Nierentumore nach Thoenes	S.5
Tabelle 3:	Stadieneinteilung nach Robson aus dem Jahr 1969	S.5
Tabelle 4:	WHO-Klassifikation von Nierentumoren 2004	S.6
Tabelle 5:	Häufige Lokalisationen von Fernmetastasen und ihre prozentuale Häufigkeit	S.9
Tabelle 6:	Mögliche Symptome bei NZK	S.10
Tabelle 7:	Bildgebende Diagnostik vor Nierentumoroperationen	S.13
Tabelle 8:	Differentialdiagnosen bei Raumforderungen der Niere	S.14
Tabelle 9:	elektiver Organerhalt beim Nierentumor: PRO und CONTRA	S.16
Tabelle 10:	Risiko-Gruppen nach Motzer	S.23
Tabelle 11:	Einteilung der Indikationen zur organerhaltenden Nierentumorchirurgie	S.28
Tabelle 12:	Diagnose bei asymptomatischen Patienten	S.38
Tabelle 13:	Tumorlokalisation innerhalb der Niere	S.38
Tabelle 14:	prozentuale Häufigkeit Tumorgrößen	S.39
Tabelle 15:	Tumorgröße bei radikaler/organerhaltender Resektion	S.42
Tabelle 16:	Tumorgröße bei elektiver/imperativer Indikation bei Nierenteilresektion	S.43
Tabelle 17:	Symptomatische und asymptomatische Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgröße	S.44
Tabelle 18:	Histologische Befunde bei Patienten mit malignen Nierentumoren	S.45
Tabelle 19:	Häufigkeit pT-Stadien	S.47

III. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 20: Häufigkeit pN-Stadien	S.48
Tabelle 21: Häufigkeit pM-Stadium	S.48
Tabelle 22: Häufigkeit/Lokalisation Venenbefall	S.49
Tabelle 23: Einteilung der Nierenzellkarzinome mit Vena-Cava-Thrombus nach Staehler	S.49
Tabelle 24: Grading-Stadien der NZKs	S.50
Tabelle 25: Häufigkeit Nebennierenbefall	S.51
Tabelle 26: Häufigkeit OP-Art im Homburger Kollektiv	S.52
Tabelle 27: Häufigkeit verschiedener Indikationen für NTR	S.52
Tabelle 28: Häufigkeit von Komplikationen nach radikaler/ Organerhaltender Resektion	S.53
Tabelle 29: Lokalisationen der Tumorrezidive bei 145 Patienten	S.54
Tabelle 30: Abhängigkeit der Rezidive von der OP-Art	S.55
Tabelle 31: prozentuale Abhängigkeit des Serum-Kreatininwertes/ OP-Methode	S.57
Tabelle 32: Prozentuale tumorspezifische Gesamtüberlebensraten nach der Kaplan-Meier- Methode	S.59
Tabelle 34: Prozentuale tumorunspezifische Gesamtüberlebensraten nach der Kaplan-Meier- Methode	S.60
Tabelle 36: rezidivfreie Überlebenszeit aller Patienten mit beobachtetem Rezidiv	S.61
Tabelle 37: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier- Methode bei Männern und Frauen im Vergleich	S.63
Tabelle 39: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von dem Alter der Patienten	S.63
Tabelle 41: Vergleich der kumulativen Überlebensraten zwischen symptomatischen und inzidentell entdeckten Tumoren nach der Kaplan-Meier-Methode	S.65

III. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 43: Vergleich der prozentualen Überlebensraten zwischen rechts- und linksseitig gelegenen Tumoren	S.66
Tabelle 45: Prozentuale Überlebensraten nach Kaplan-Meier bezogen auf die unterschiedlichen Lokalisationen innerhalb der Niere	S.67
Tabelle 47: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die unterschiedlichen Tumorgrößen	S.70
Tabelle 49: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die unterschiedlichen Tumorgrößen (0-4 cm/> 4cm)	S.71
Tabelle 51: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bei den unterschiedlichen Histologien	S.73
Tabelle 53: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die verschiedenen Tumorstadien (pT)	S.74
Tabelle 55: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf den Lymphknotenstatus (pN)	S.76
Tabelle 57: Prozentuale Überlebensraten nach Kaplan-Meier bei pM0 und pM+	S.79
Tabelle 59: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die unterschiedlichen Differenzierungsgrade	S.80
Tabelle 61: Vergleich der prozentualen Überlebensraten bei unterschiedlichen Operationsmethoden	S.82
Tabelle 63: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Rezidiven	S.83
Tabelle 65: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit vom Serum-Kreatinin-Wert (prä-OP)	S.85
Tabelle 67: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit vom Serum-Kreatinin-Wert (post-OP)	S.87
Tabelle 69: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression	S.88

III. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 70: Numerische Verteilung von verschiedenen Faktoren von je 100 Patienten im Vergleich (organerhaltende/radikale Resektion)	S.91
Tabelle 71: Vergleich der prozentualen Überlebensraten bei unterschiedlichen Operationsmethoden (Gegenüberstellung von je 100 Patienten)	S.93
Tabelle 72: Vergleich der prozentualen Überlebensraten bei unterschiedlichen Operationsmethoden (Tumorgröße > 4cm)	S.95
Tabelle 74: Vergleich der prozentualen Überlebensraten bei unterschiedlichen Operationsmethoden (Tumorgröße 0-4cm)	S.97
Tabelle 76 Vergleich der kumulativen tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten mit verschiedenen Studien	S.98
Tabelle 77 Tumorspezifische Überlebensraten der einzelnen pT-Stadien des Homburger Kollektives	S.101
Tabelle 78 Vergleich der kumulativen tumorspezifischen Überlebensraten bezüglich der einzelnen pT-Stadien mit verschiedenen Studien	S.106
Tabelle 79 Vergleich der prozentualen Überlebensraten bei unterschiedlichen Operationsmethoden des Homburger Kollektives (Gegenüberstellung von je 100 Patienten) mit anderen Studien	S.111
Tabelle 80 Vergleich der kumulativen prozentualen Überlebensraten bei elektiver Nierenteilresektion (Tumorgröße 0-4 cm) mit verschiedenen Studien	S.112
Tabelle 81: Vergleich der prozentualen 5-JÜR nach der Kaplan-Meier-Methode mit verschiedenen Studien abhängig von der Histologie	S.116
Tabelle 82: Anteil (%) der inzidentell entdeckten und symptomatischen NZK im Vergleich mit anderen Studien	S.117

III. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 83: Vergleich der prozentualen 5-JÜR nach der Kaplan-Meier-Methode mit verschiedenen Studien abhängig vom Grading	S.120
Tabelle 84: Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit von der OP-Art	S.122

Abbildungen:

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten	S.36
Abbildung 2: Art der Symptomatik bei Diagnosestellung	S.37
Abbildung 3: Größe der Tumoren in Gruppen	S.40
Abbildung 4: Tumorgröße in Abhängigkeit von der Operationsmethode	S.41
Abbildung 5: Tumorgröße in Abhängigkeit von elektiver/imperativer Indikation bei Nierenteilresektion	S.43
Abbildung 6: Symptomatische/asymptomatische Patienten und Tumorgröße	S.45
Abbildung 7: Häufigkeit histologischer Befunde beim NZK	S.46
Abbildung 8: Häufigkeit pT-Stadien	S.47
Abbildung 9: Abhängigkeit der Rezidive von der OP-Art	S.55
Abbildung 10: Abhängigkeit des Serum-Kreatininwertes/OP-Methode	S.57
Abbildung 11: Kumulative tumorspezifische Gesamtüberlebensrate	S.59
Abbildung 12: Kumulative tumorunspezifische Gesamtüberlebensrate	S.60

III. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 13: rezidivfreie Überlebenszeit aller Patienten mit beobachtetem Rezidiv	S.61
Abbildung 14: Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht	S.62
Abbildung 15: Kumulative tumorspezifische Überlebensrate bei symptomatisch/inzidentell entdeckten Tumoren	S.65
Abbildung 16: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei Patienten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	S.68
Abbildung 17: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgröße	S.69
Abbildung 18: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgröße (0-4 cm, > 4cm)	S.71
Abbildung 19: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie	S.73
Abbildung 20: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten in Abhängigkeit von den pT-Stadien	S.75
Abbildung 21: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten in Abhängigkeit des pN-Stadiums	S.77
Abbildung 22: Kumulative tumorspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier bei Patienten mit und ohne Metastasen	S.78
Abbildung 23: Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit vom Grading	S.80
Abbildung 24: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei Patienten mit verschiedenen Operationsmethoden	S.82
Abbildung 25: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei Patienten mit und ohne Tumorrezidiv	S.84

III. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 26: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten in Abhängigkeit vom Serum-Kreatinin-Wert (prä-OP)	S.86
Abbildung 27: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei 100 Patienten mit elektiver organerhaltender Resektion vs. 100 Patienten mit radikaler Resektion	S.92
Abbildung 28: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei Patienten mit elektiver organerhaltender Resektion vs. radikale Resektion bei Tumoren > 4cm	S.95
Abbildung 29: Kumulative tumorspezifische Überlebensraten bei Patienten mit elektiver organerhaltender Resektion vs. radikale Resektion bei Tumoren 0-4 cm	S.96

Skizzen:

Skizze 1: Segmentresektion eines Tumors am oberen Nierenpol mit Absetzen der 2 betroffenen Segmentarterien	S.31
Skizze 2: Organerhaltende Nierentumorchirurgie in warmer Ischämie mit Keilexzision eines auf der lateralen Nierenoberfläche gelegenen Tumors	S.31
Skizze 3: Tumorlokalisationen innerhalb der Niere	S.39

1.Zusammenfassung

1. Deutsche Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 1628 Patienten, die wegen eines Nierenzellkarzinoms organerhaltend oder radikal operiert wurden, retrospektiv ausgewertet.

In einer aktuellen Follow-Up-Untersuchung wurden unterschiedliche Einfluss-größen mit den Überlebensraten korreliert.

Im Mittelpunkt der Arbeit steht eine vergleichende Analyse der Überlebensraten der Patienten in Hinblick auf organerhaltende und radikale Operation und der einzelnen prognostischen Faktoren, die das tumorspezifische Langzeitüberleben unterschiedlich beeinflussen.

Charakteristika des Patientengutes und Methodik: Die Daten von 2166 Patienten, die im Zeitraum von 1975 bis 2004 an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie in Homburg/Saar wegen eines malignen Nierentumors radikal oder organerhaltend operiert wurden, konnten ausgewertet werden.

Im Rahmen einer Follow-Up-Untersuchung konnten Daten von 75,2 % (n =1628) der Patienten erhoben werden. Von diesen Patienten waren 32,6 % (530) bereits verstorben, 21,3 % tumorbedingt. Insgesamt 8,9 % (145) aller Patienten erlitten ein Tumorrezidiv; dabei waren jedoch 78,1 % der radikal resezierten und 80,7 % der organerhaltend operierten Patienten rezidivfrei.

33,7 % der Patienten (548) hatten postoperativ erhöhte Kreatinin-Werte, davon 38,9 % der Patienten mit radikaler Tumornephrektomie und 26,3 % der Patienten mit organerhaltender Resektion.

Bei statistischer Analyse wurden die tumorspezifischen Überlebensraten univariat nach Kaplan-Meier und multivariat nach der Cox-Regression bestimmt.

Ergebnisse: Das Alter der Patienten lag im Durchschnitt bei 60,28 Jahren, wobei Männer mit 1,8 : 1 im Vergleich zu Frauen häufiger betroffen waren. Als Zufallsbefund wurden 61,8 % der Nierentumore diagnostiziert; die durchschnittliche

Tumorgröße lag bei 6,25 cm. Die histologische Abklärung ergab bei 86,9 % Patienten (n = 1414) ein konventionelles Nierenzellkarzinom, bei 8,2 % der Patienten (n = 133) ein papilläres NZK und in 3,5 % (n = 57) ein chromophobes NZK. Spindelzellige bzw. Ductus-Bellini-Karzinome fanden sich nur in 0,9 bzw 0,6 %. Die pT-Stadienverteilung ergab in 15 % der 1628 Patienten pT1a (n = 244), in 31,8 % pT1b (n = 518) und in 10,7 % pT2 (n = 175). 13,3 % der Patienten wiesen das Tumorstadium pT3a auf (n = 216), 18,8 % pT3b (n = 306), 0,8 % pT3c (n = 13) und 3,2 % pT4 (n = 52). Bereits zum Zeitpunkt der Operation ergab sich bei 8,7 % (n = 141) ein Befall der Lymphknoten; 13,5 % der Patienten (n = 220) wiesen bereits Fernmetastasen auf. Die Verteilung der verschiedenen Differenzierungsgrade der Tumore ergab in 11,9 % (194) G I, in 55,5 % (904) GII, bei 20,6 % (336) G III und 2,1 % (35) der Tumore G IV. Der Großteil der Operationen (64,6 %) wurde als radikale Nephrektomie (1052) durchgeführt; an zweiter Stelle stand mit 22,9 % die organerhaltende Resektion (373). In 0,1 %, (2 Patienten) erfolgte eine ex-vivo-Operation, im Sinne einer Work-bench-surgery. In 11,8 % (192) erfolgte die Nephrektomie nur noch palliativ.

Die tumorspezifische Überlebensrate aller Patienten lag nach 1, 5, 10 und 15 Jahren bei 89,7 %, 78,1 %, 72,1 % und 64,5 %.

Die rezidivfreie Überlebenszeit beträgt nach 1, 5, 10 und 15 Jahren 95,3 %, 93,6 %, 92,9 % und 92,7 %.

Die günstigsten tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten bezüglich der Histologie ergaben sich in absteigender Reihenfolge bei den chromophoben NZK mit 87,8 %, im Anschluss daran die konventionellen Tumoren mit 78,3 %, dann die papillären Tumoren mit 74,9 %, und letztendlich die spindelzelligen und Ductus-Bellini-Tumoren von 50,3 % bzw. 70,0 %.

Das tumorspezifische 5-JÜL der einzelnen lokalen Tumorstadien (pT) lag bei 93,1% (pT1a), 97,0% (pT1b), 82,5% (pT2), 67,1% (pT3a), 56,1% (pT3b), 31,6 % (pT3c) und 29,9 % (pT4); das tumorspezifische 5-JÜL des Lymphknotenstatus beträgt bei pN 1 23,0% (52) und bei pN2 15,8 % (89). Patienten ohne Lymphknotenbefall zeigten eine tumorspezifische Überlebensrate nach 5 Jahren von 83,6 % (1467).

Bei den Patienten mit vorliegenden Metastasen (M1) zeigte sich eine tumorspezifische Überlebensrate der Patienten nach 5 Jahren von 25,0 % (220); bei den Patienten ohne Metastasen von 86,2 % (1383).

Ergebnisse einer Gegenüberstellung der tumorspezifischen Überlebensrate von annähernd 100 Patienten mit organerhaltender Resektion gegenüber 100 Patienten mit radikaler Resektion unter gleichen Bedingungen im Vergleich erbrachte eine tumorspezifische Überlebensrate der Patienten nach 1, 5, 10 und 15 Jahren von 93,8 %, 84,3 %, 81,7 % und 47,9 % für die radikale Resektion und von 97,1%, 96,0% und 87,5 % für die elektive Nierenteilresektion.

Signifikanter Einfluss auf die Überlebensrate bei univariater Betrachtung wurde beim Geschlecht (Männer), der Tumorlokalisation (ausgedehnter Befall), der Tumorgröße, Tumorart, pT-, pN-, pM-Stadium, Differenzierungsgrad, „Vorhandensein eines Rezidivs in der Nachbeobachtung“ , Operationsmethode, „Symptomatik bei Diagnosestellung“ und „Vorhandensein eines erhöhten Serum-Kreatinin-Wertes vor der Operation“ beobachtet.

Bei multivariater Betrachtung wurden die zuvor ermittelten signifikanten Einflüsse miteinander korreliert. Hier zeigten sich nur noch das Vorhandensein eines Rezidivtumors und das Vorhandensein von Metastasen (pM), ein positiver Lymphknotenbefall, das Vorliegen eines wenig differenzierten Differenzierungsgrades (Grading) und unterschiedliche Operationsmethoden als signifikante Einflussgrößen.

Schlussfolgerung: Für das Langzeitüberleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom haben sich bei der retrospektiven Analyse vor allem das Vorhandensein von Rezidiven bzw. Metastasen, ein positiver Lymphknotenbefall, das Vorliegen eines wenig differenzierten Differenzierungsgrades (Grading) und unterschiedliche Operationsmethoden als entscheidend erwiesen. In bezug auf die Wahl der Operationsmethode bei kleinen unilateralen Nierentumoren < 4cm hat sich die organerhaltende Resektion als absolut gleichwertige und in vielen Faktoren wie postoperative Rezidivfreiheit, postoperativer Nierenfunktion und allgemeiner Lebensqualität der Patienten noch als überaus bessere Therapieoption dargestellt. Auch für ausgewählte Tumoren von 4 bis 7 cm gibt es in der Literatur Hinweise, die

zeigen, dass aufgrund der exzellenten Langzeitüberlebensraten und der besseren postoperativen Nierenfunktion auch diese Operationsmethode in naher Zukunft eine gleichwertige Alternative zu radikalen Methode darstellen kann.

2. Englische Zusammenfassung (*Abstract*):

In this survey the data of 1628 patients with renal cell carcinoma, who underwent nephron sparing surgery or radical nephrectomy, were analysed retrospectively.

In a topical follow-up-survey different dimensions of influence were correlated to survival-rates.

In the focus of this survey there is a comparative analysis of the survival rates of the patients in view of nephron sparing surgery and radical nephrectomy and the different prognostic factors which influence the cancer specific long-time survival in a different way.

Material and Methods: The data of 2166 patients, who between 1975 and 2004 underwent nephron sparing or radical nephrectomy at the University Hospital of Urology in Homburg/Saar, were analysed.

The mean age of the patients was 60,28 years, whereas men were more often concerned than women (1.8 : 1). Renal tumors were incidentally diagnosed in 61,8 %. The mean tumor-diameter was 6,25 cm. Regarding the histological subtyp there were in 86,9 % of the patients (n = 1414) clear cell , in 8,2 % (n = 133) papillary and in 3,5 % of the patients (n = 57) chromophob renal carcinoma.

Spindle cell renal cell carcinoma and Bellini duct carcinoma were found in 0,9 % and 0,6 % of the patients.

Pathological stage of the primary tumor (TNM, 2002) was pT1a in 244 cases (15 %), pT1b in 518 (31, 8 %), pT2 in 175 (10,7 %), pT3a in 216 (13,3 %) pT3b in 18,8 % (n = 306), pT 3c in 13 (0,8 %) and pT 4 in 3,2 % (n = 52) cases.

In histological examination 8,7 % of the patients (n = 141) showed lymph node metastasis and distant metastasis were found in 13,5 % of the patients (n = 220) at the time of operation.

In relation to the histological grading, there were GI in 194 cases (11,9 %), GII in 904 (55,5 %), GII in 336 (20,6 %) and G IV in 35 (2,1 %) of the patients.

The bigger part of the operations (64,6 %) was the radical nephrectomy (1052), in second place came the nephron sparing surgery. In 0,1 % (2 Patients) an ex-vivo-operation was done (work-bench-surgery).

In 11,8 % (192) the nephrectomy was carried out for palliative reasons.

In a follow-up-survey the data of 75,2 % (n = 1628) of the collective could be evaluated. 32,6 % (530) of the population had deceased, 21,3 % in cause of cancer. Tumor-recidives appeared in 8,9 % of the population, but 78,1 % of the patients with radical surgery and 80,7 % with nephron sparing surgery showed no recidives.

An increase in creatinine serum levels was postoperatively remarkable in 33,7 % (548), thereof 38,9 % of the patients with radical surgery and 26,3 % of the patients with nephron sparing surgery.

In the statistical analysis cancer specific survival rates were determined univariatively by Kaplan-Meier and multivariatively by Cox-Regression.

Results:

Cancer-specific survival rates of all patients were after 1, 5, 10 and 15 years by 89,7 %, 78,1 %, 72,1 % and 64,5 %.

Recurrence-free survival was after 1, 5, 10 and 15 years by 95,3 %, 93,6 %, 92,9 % and 92,7 %.

Cancer-specific survival rates after five years concerning the histological subtyp were 87,8 % in the chromophob renal cell carcinoma, 78,3 % in the clear cell renal carcinoma, 74,9 % in the papillary renal carcinoma and finally in the spindle cell renal carcinoma and in Bellini duct carcinoma 50,3 % respectively 70 %.

The cancer-specific 5- year survival rates of the different local tumor stages (pT) was by 93,1 % in pT1a , 97,0 % in pT1b , 82,5 % in pT2 , 67,1 % in pT3a , 56,1 % in pT3b, 31,6 % in pT 3c and 29,9 % in pT 4.

Concerning pN the cancer-specific 5-year survival rates showed 23,0 % (52) pN 1 and 15,8 % (89) p N2.

83,6 % (1467) of the patients without lymph node metastasis had survived after 5 years.

The cancer-specific-survival rate after 5 years in patients with existent (M1) metastasis was 25 % (220); of the patients without metastasis 86,2 % (1383) had survived.

Results of a matched-pairs analysis of the cancer-specific survival rate of about 100 patients with nephron sparing surgery in contrast to 100 patients with radical nephrectomy showed after 1, 5, 10 and 15 years 93,8 %, 84,3 %, 81,7 % and 47,9 % (radical nephrectomy) to 97,1 %, 96,0 % and 87,5 % (nephron sparing surgery).

Following parameters showed statistical significant influence on the survival rate by univariate consideration: “age of patient”, “tumorlocalisation” (extended involvement), “tumour size”, “histologic subtyp”, “different local tumor stages (pT)”, “existence of lymph nodes involvement (pN), “existence of distant metastasis” (pM), “grading”, “existence of recidives”, “method of operation” (mainly the ex-vivo-method), “symptoms at the time of the diagnosis” and “preoperative increase of serum creatinine”.

These significant influences were correlated with each other (multivariate consideration). Only the existence of recidives and the existence of metastasis, a positive lymph nodes involvement, the different stadiums of grading and the different methods of operation (mainly the ex-vivo-method) showed significant influences.

Conclusions: For the long-time-survival of patients with renal cell carcinoma, the existence of metastasis and recidives, a positive lymph node involvement, the different stadiums of grading and the different methods of operation were the decisive factors.

Considering the method of operation of small unilateral renal cell carcinoma, the nephron sparing surgery has proved to be an equivalent or even significantly better option of therapy with respect to postoperative recurrence-free survival, postoperative renal function and general quality of life.

Therefore nephron-sparing surgery has already been generally recommended for patients with tumours < 4 cm in diameter in the current guidelines (LUNGBERG, 2007).

As shown in the literature even for patients with selected carcinoma of 4 to 7 cm because of the excellent long time survival rates and the positive aspects mentioned above, the nephron sparing surgery can be an equivalent alternative to the radical nephrectomy in the near future.

2. Einleitung

2.1. Definition

Das Nierenzellkarzinom ist der bedeutendste maligne Nierentumor :

80 bis 90 Prozent der malignen Nierentumore entfallen auf das Nierenzellkarzinom, ein von den Zellen des Tubulussystems ausgehender epithelialer Tumor (THOENES, 1991; STORKEL, 1995).

Von allen weltweit diagnostizierten Erkrankungen bildet das Nierenzellkarzinom einen Anteil von 2 bis 3 Prozent. (HERMANEK, 1987; STEINBACH, 1992; WOLK, 1996) ist damit aber immer noch nach dem Prostata- und Blasenkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom. (GUNIA, 2004).

Aufgrund der inzwischen überholten Vorstellung, dass dieser Tumor seinen Ursprung in versprengten Nebennierenresten habe (GRAWITZ, 1883) werden vor allem in älteren Literaturbeiträgen die Begriffe *Hypernephrom* oder *hypernephroides Nierenzellkarzinom*, *Grawitz-tumor* und *renales Adenokarzinom* verwendet.

Wegen der heutigen Kenntnis von dem eigentlichen Ausgangspunkt

- den Tubuluszellen - ist die alleinige Verwendung des Begriffes Nierenzellkarzinom existent (MOSTOFI, 1981; BURGER, 1991). Hierbei zu beachten ist, dass – entgegen lang vorhandener Vorstellung von der Einheitlichkeit des Nierenzellkarzinoms – unter diesem Oberbegriff eine Reihe sowohl klinisch, histopathologisch als auch zytogenetisch heterogener Tumore zusammengefasst wird (MOTZER, 1996). Man unterscheidet nach der „*Thoenes-Klassifikation*“ (THOENES, 1986; THOENES, 1990) eine zytomorphologische Unterteilung in klarzellige, chromophobe, chromophile sowie spindelzellige Nierenzellkarzinome sowie Ductus-Bellini-Karzinom und Onkozytom.

2.2 Epidemiologie

Laut Literatur erkranken Männer zwischen 1,6 und 2- (bis maximal 4-) mal häufiger am Nierenzellkarzinom (NZK) als Frauen; dabei kann dieses in jedem Lebensalter auftreten. Es betrifft jedoch hauptsächlich Patienten über 40 Jahre; der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen der 6. und 8. Lebensdekade. (HAFERKAMP, 2006)

In Deutschland ist derzeit mit ca. 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen (kurzgefasste Leitlinien dt. Krebsgesellschaft/DGU, 2002).

Das NZK ist für ca. 3 Prozent der Malignome bei Männern verantwortlich; dabei steht es an 7. Stelle der malignen Erkrankungen. Die Inzidenz des NKZ ist in den letzten Jahrzehnten signifikant um bis zu 38 % gestiegen (FIGLIN, 1999). Die geschätzte altersstandardisierte Inzidenz für Nierentumoren beträgt dabei für das Jahr 2002 21,3/100.000 bei Männern und 10,0/100.000 bei Frauen (HAFERKAMP, 2006). Diese Zunahme ist vor allem auf 2 Faktoren zurückzuführen :

- (a) zum einen durch Fortschritte in der Entwicklung und Anwendung bildgebender Verfahren, vor allem der Sonographie, durch welche die verbesserte Möglichkeit gegeben wurde, noch früher symptomlose kleine Tumormassen zu diagnostizieren
- (b) zum anderen bieten die sich ständig im Wandel befindlichen sozioökonomischen Strukturen maßgebliche Gründe. An Wohnort und Arbeitsplatz ist häufig mit einer erhöhten Exposition für chemische Noxen (zum Bsp. Ölderivate, Kadmium oder Asbest) zu rechnen. Diese stellen, wie auch die terminalen Niereninsuffizienz, einen Risikofaktor für die Entstehung eines NZK dar. Die Anzahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wächst ebenso; die Ursache hierfür sind die stetig wachsende Lebenserwartung der Bevölkerung sowie die bessere Therapiemöglichkeit dieser fortgeschrittenen Nierenerkrankungen bzw. die Verfügbarkeit der Dialyse.

2.EINLEITUNG

Dass die Inzidenz des NKZ in Europa jedoch wirklich steigt und somit unabhängig von der vermehrten Entdeckung symptomloser Tumore ist, konnte anhand der steigenden Inzidenzen bei Autopsien bestätigt werden (WUNDERLICH, 1998). Die höchsten Inzidenzraten wurden in Island, Nordamerika und Skandinavien beobachtet (MOTZER, 1996).

2.3 Klassifikation

Maligne Tumoren werden mittels klinischer Untersuchungen und bildgebender Verfahren in TNM-Kategorien klassifiziert. Für das NZK galt seit 1987 die 4. Auflage der europäischen Klassifikation der „International Union Against Cancer“ (UICC); ab 1997 existierte eine überarbeitete Version (5. Edition) (PREISS, 2002).

Die bisher aktuellste TNM-Klassifikation nach UICC (6. Auflage) erschien im Jahre 2002 (→ Tabelle 1).

Dabei erfolgte die histopathologische Einteilung der NZKs nach Thoenes et al. (MOSTOFI, 1981; THOENES 1986; THOENES, 1991) in unterschiedliche *Wachstumsmuster* (kompakt, tubulopapillär und zystisch), *Zelltypen* (konventionell/klarzellig, chromophil, chromophob, spindelzellig) und zytologische *Gradingstufen* (→ Tabelle 2).

Seit 1997 existiert eine weitere, molekular-genetische Einteilung nach Kovacs, welche sich von der Thoenes-Klassifikation ableitet und auf die besonderen chromosomalen Veränderungen bei einzelnen histopathologischen Tumor-Typen eingeht, sich aber bislang noch nicht durchsetzen konnte (KOVACS, 1997). Im angloamerikanischen Bereich wird meist die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO verwendet, die jedoch mit der UICC vergleichbar ist. Eine derzeit aktuelle gültige histopathologische Klassifikation von Nierentumoren ist von der WHO 2004 publiziert worden (HAFERKAMP, 2006). In diese Klassifikation gehen sowohl histomorphologische als auch genetische Faktoren ein. Tabelle 4 zeigt die verschiedenen Tumoreinteilungen.

2.EINLEITUNG

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T1a : Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung T1b : Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert die Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, jedoch nicht über die Gerotafaszie hinaus T3a : Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, aber nicht über die Gerotafaszie hinaus (schließt peripelvines Fettgewebe mit ein) T3b : Tumor mit Ausbreitung in Nierenvene/n oder V. cava unterhalb des Zwerchfells T3c : Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die V. cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerotafaszie hinaus
Nx	benachbarte (regionäre) LK sind nicht beurteilbar
N0	keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in regionären LK
N2	Metastase(n) in mehr als einem regionären LK
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (häufig Lunge, Skelett, LK)

→ Tabelle 1 : TNM Klassifikation für Nierenzellkarzinome nach UICC

2002

2.EINLEITUNG

<u>Benigne Neubildungen:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - papilläre Adenome - renale Onkozytome - metanephrische Adenome und Adenofibrome
<u>Maligne Neubildungen:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - klarzelliges Nierenkarzinom - papilläres Nierenkarzinom - chromophobes Nierenkarzinom - Sammelrohr-Karzinome - Nierenkarzinom, unklassifiziert

➔ Tabelle 2: Einteilung der Nierentumore nach Thoenes

Daneben wird häufig noch die Stadieneinteilung nach Robson aus dem Jahr 1969 zitiert (➔ Tabelle 3)

Stadium I	Auf die Niere beschränkter Tumor
Stadium II	Infiltration in das peri-/pararenale Fettgewebe innerhalb der Faszia Gerota
Stadium III	Makroskopische Veneneinbrüche und/oder Lymphknotenmetastasen
➔IIIa	Makroskopische Veneninvasion
➔IIIb	Regionäre LK-Metastasen
➔IIIc	Makroskopische Veneninvasion zusammen mit regionären LK-Metastasen
Stadium IV	Infiltration in Nachbarorgane oder Fernmetastasen

➔ Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Robson aus dem Jahr 1969

2.EINLEITUNG

Klarzelliges Nierenzellkarzinom
Multilokuläres klarzelliges Nierenzellkarzinom
Papilläres Nierenzellkarzinom
Chromophobes Nierenzellkarzinom
Ductus-Bellini-Karzinom
Renales medulläres Karzinom
Xp11-Translokation Karzinom
Karzinom assoziiert mit Neuroblastom
Muzinöses, tubuläres und spindelzelliges Karzinom
Nierenkarzinom, nicht klassifiziert
Papilläres Adenom
Onkozytom

→ Tabelle 4 : WHO-Klassifikation von Nierentumoren 2004

Es bestehen derzeit einige Kontroversen bezüglich der TNM-Klassifikation hinsichtlich ihrer prognostischen Information. Ein Schwerpunkt des Streites liegt in der Ausweitung der Größe der T1-Nierentumoren auf 7 cm, auch wenn diese in T1a (≤ 4 cm) und T1b (≥ 4 , aber nicht > 7 cm) unterteilt wurden. An seinem Patientenkollektiv konnte beispielsweise Zisman et al. zeigen, dass T1-Tumoren $> 4,5$ cm die gleichen Überlebensdaten aufweisen wie T2-Karzinome. (Haferkamp, 2006). Die Zusammenfassung von Nebenniereninfiltration und Infiltration ins perirenale Fettgewebe als ein Tumorstadium T3a sorgt ebenfalls für Kontroversen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Nierenkarzinomen, die das perirenale Fettgewebe infiltrierten, eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen als Patienten mit Nebenniereninfiltration ihres Tumors. Die Überlebensdaten der Patienten mit Nebenniereninfiltration waren stattdessen vergleichbar mit denen von Patienten mit T4-Tumoren (Siemer, 2005; Haferkamp, 2006).

2.4 Risikofaktoren

Zahlreiche Risikofaktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung eines NZKs. Ihr Stellenwert und tatsächlicher Einfluss auf die Entwicklung dieser malignen Erkrankung werden jedoch heftig diskutiert. Die folgende Zusammenstellung gibt einen Überblick über die zum Teil kontrovers diskutierten Risikofaktoren, gegliedert nach ihrer Zugehörigkeit zu chemischen, sozioökonomischen, genetischen und hormonellen Einflüssen :

- **chemisch :**

Rauchen (Zigaretten und Zigarren) (McLAUGHLIN, 1995; LIPWORTH, 2006; BJERREGAARD; 2005)

Exposition für Ölderivate, Kadmium, Asbest (MANDEL, 1995; JANOUT, 2004)

Analgetikaeinnahme (YUAN, 1998; JANOUT, 2004)

Diuretikaeinnahme, umstritten (SHAPIRO, 1999; LIPWORTH, 2006)

Aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen (JANOUT, 2004)

Trichlorethylen (JANOUT, 2004)

Ionisierende Strahlung, umstritten (JANOUT, 2004)

(fraglich Inhibition des Tumorwachstums durch Antihypertensiva (HII, 1998))

- **sozioökonomisch :**

Übergewicht, häufige Gewichtsschwankungen, vor allem bei Frauen (SHAPIRO, 1999; MOYAD, 2001; PAN, 2006)

Diabetes mellitus (LINDBLAD, 1999; MOORE, 2005)

Hypertonie (YUAN, 1998; MOYAD, 2005;)

Eiweißreiche Diät (JANOUT, 2004)

Fleischverzehr (insbesondere "rotes Fleisch", Milch, Margarine, Zucker)

2.EINLEITUNG

Tierische Fette, Mate-Tee

Arbeiten in der Schwermetall verarbeitenden und chemischen Industrie
(VAMKAS, 1998)

Wohnen in städtischen Gebieten

Erkrankung an einer chronischen Niereninsuffizienz

- **genetisch :**

Von Hippel-Lindau-Erkrankung: 40-45 % der Betroffenen erkranken an
einem NZK (POMER, 1998; JANOUT, 2004)

Polyzystische Nierendegeneration

Tuberkulöse Sklerose (JANOUT, 2004)

NZK bei Verwandten 1. Grades (SCHLEHOFER, 1996) : bis zu 10 %
betroffen

- **hormonell :**

Erhöhtes Risiko für Männer, insbesondere bei Amphetamineinnahme
(MELLEMGAAARD, 1995)

Durch Östrogene im Tierversuch induzierbar (JANOUT, 2004)

Erhöhtes Risiko bei Frauen mit früher Menarche, nach mehreren Geburten,
Hysterektomie und Adnexektomie

2.5 Metastasierung

Bereits bei der Erstdiagnose eines Nierenzellkarzinoms liegen bei 25-30 Prozent der
Patienten Fernmetastasen vor (MOTZER, 1996; YOUNG, 1998)

→ Tabelle 5 zeigt häufige Lokalisationen dieser Metastasen

Für Nierenkarzinome werden aber auch immer wieder Metastasen ungewöhnlicher
Lokalisation beschrieben, wie Metastasen im Bereich der Schilddrüse, des
Mediastinums, des Pankreas, des Skelettmuskels, des Dünndarms, der Ethmoidal-

2.EINLEITUNG

und Frontalhöhlen oder der Haut (HESSION, 1997; JANZEN, 1998; KRUPIENSKI 1998; GOTTLIEB, 1998; TERADA, 1998)

Lungenparenchym	50-60%
Leber	30-40%
Skelettsystem	30-40%
Ipsilaterale Nebenniere	19%
Kontralaterale Niere	1,6-11%
Gehirn	5%

→ Tabelle 5: häufige Lokalisationen von Fernmetastasen und ihre prozentuale Häufigkeit (STEINBACH, 1992; MOTZER, 1996)

Bei Patienten, die primär (zum Zeitpunkt der Diagnose) metastasenfrei waren, ist mit einem Auftreten von Metastasen vor allem in den ersten 3 postoperativen Jahren zu rechnen. Über 90% der Metastasen werden in dieser Zeitspanne diagnostiziert (SAIDI, 1998). Da Metastasen in bis zu 100% der Fälle durch Auswertung von Abdominal-CTs und Röntgenthoraces diagnostiziert werden, wird insbesondere für Patienten mit Lymphknotenbefall nach der Operation eine regelmäßige Kombination dieser bildgebenden Verfahren diskutiert. So empfehlen Wissenschaftler der Columbia University, New York z.B. alle 6 Monate für 3 Jahre postoperativ (danach jährlich) das Durchführen von einem Abdominal-CT zusammen mit der Röntgenaufnahme des Thorax (SAIDI, 1998).

Darüber hinaus sollte man jedoch bedenken, dass auch über Metastasenentstehung mehr als 10 Jahre nach Primärversorgung berichtet wird (HESSION, 1997).

2.6. Diagnose

Nierenzellkarzinome zeichnen sich durch eine große klinische Vielfalt aus. Beim Auftreten von richtungsweisenden Symptomen (➔ Tabelle 6) liegt meist schon ein fortgeschrittenes Stadium vor. 5 bis 9 Prozent aller Nierenzellkarzinome werden primär durch ihre Metastasen diagnostiziert (STEINBACH, 1992).

„Klassische Triade“ (in 5-10% vorliegend)	Hämaturie Flankenschmerz Palpabler Tumor
Unspezifische Symptome	Fieber Nachtschweiß Gewichtsverlust Leistungsminderung Gastrointestinale Beschwerden Anämie BSG-Erhöhung
Dysurische Beschwerden	
Bluthochdruck	
Druck- oder Klopfeschmerz /Koliken	
Symptome durch Tumorinvasion in V.renalis bzw. V.cava.inf.	Varikozele (v.a. linksseitig, durch Obstruktion der V.testicularis) Fußödem Nephrotisches Syndrom Malabsorptionsbeschwerden Lungenembolien
Invasion der hepatischen Venen	Budd-Chiari-Syndrom
Invasion des rechten Vorhofs	Progrediente Herzinsuffizienz
Endokrine und paraneoplastische Symptome	Hypercalcämie (Vitamin D, Parat- hormon, Prostaglandin) Hyperkaliämie (ACTH) Galaktorrhoe (Prolaktin) Gynäkomastie Libidoverlust (Gonadotropine) Hypertonie (Renin) Leberdysfunktion: „ Stauffer-Syndrom “ (AP↑, γGT↑, α-2- Hyperglobulin↑, Serumalbumin↓, Prothrombin↓) Amyloidose, bullöses Pemphigoid
Symptome durch Metastasen	

➔ Tabelle 6: Mögliche Symptome beim NZK (STAEHLER, 1997; JAYSON, 1998)

2.EINLEITUNG

Was die Identifikation von Tumormarkern für das NZK betrifft, werden immer mehr Versuche unternommen. Ein Beispiel hierfür ist der Transforming growth factor (TGF)-beta 1, der (deutlich erhöht in NZK) als possible tumor-prognostic marker“ gewertet wird (WUNDERLICH, 1998).

Für das NZK existieren jedoch bislang keine „gesicherten Tumormarker“. Laborbefunde (zum Bsp. BSG-Erhöhung) sind dabei – falls überhaupt vorhanden – eher unspezifisch und wenn dann oft Ausdruck einer bereits vorliegenden Fernmetastasierung und damit einer fortgeschrittenen Erkrankung (Anämie, Hyperkalzämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Vorliegen von Knochenmetastasen). Aus diesem Grunde spielen neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung vor allem bildgebende Verfahren bei der Diagnostik der NZK eine große Rolle, da nach neueren Arbeiten zunehmend inzidentielle Nierentumoren mittels Computertomographie und Sonographie entdeckt werden, noch bevor sie Symptome hervorrufen.

Die meisten Nierentumoren werden heute primär sonographisch diagnostiziert, oft als Zufallsbefund bei abdominellen, orientierenden Sonographien. Die Sonographie reicht mit einer Sensitivität und Spezifität von 93-98 % bzw. 90-98 % bei dem Nachweis von Nierentumoren ab 2,5 cm Durchmesser durchaus an die modernen CT und MRT heran. Der Vorteil ist hierbei jedoch die einfache Zugänglichkeit bei relativ geringem Organisations- und Materialaufwand. Bei unklaren Befunden und vor Operationen ist jedoch eine weitergehende Abklärung (CT/MRT) erforderlich (SIEMER, 2002).

Die Frage nach Tumorthrombenausbreitung in die venösen Gefäße (Vena renalis oder Vena cava), kann man mit einer hohen Sensitivität und Spezifität mittels Doppler- bzw. Duplexsonographie beurteilen, vor allem auch zu Gunsten einer exakten präoperativen Abklärung, wobei diese eine kostengünstigere Methode im Vergleich zu CT und MRT darstellt. Dennoch gilt allgemein die MRT als Untersuchungsmethode der Wahl zur Darstellung von Cavathromben, denn die Verfügbarkeit der Doppler- bzw. Duplexsonographie im urologischen Alltag ist zurzeit noch sehr begrenzt. Da Lungenmetastasen die häufigste

2.EINLEITUNG

Metastasenlokalisation beim Nierenparenchymentumor darstellen, gehört eine Röntgenuntersuchung des Thorax obligat zur präoperativen Stagingabklärung. Bei Nachweis einer Raumforderung hierbei sollte die Diagnostik durch die CT-Untersuchung des Thorax erweitert werden.

Die Urographie wird nach den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Nierenparenchymkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) nicht mehr empfohlen, wobei Patienten mit einer Hämaturie eine Ausnahme darstellen: hier sollte dann die Urographie zur Abgrenzung eines möglichen Urothelkarzinoms durchgeführt werden.

Die präoperative Stadieneinteilung ist eine Domäne der CT und MRT. Bezüglich der Tumorstadium-Beurteilung sind beide Methoden bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität nahezu gleichwertig. Lymphknoten können ab einem Durchmesser von > 1cm erkannt werden und gelten dann als suspekt. Die MRT bietet jedoch den Vorteil der frontalen Abbildungsebene, was im Einzelfall bei Vorliegen eines Tumorzapfens in der Vena cava für die Operationsplanung hilfreich sein kann. Desweiteren werden Infiltrationen ins perirenale Fettgewebe besser erfasst.

Eine Indikation zur Angiographie wird heute nur noch in Ausnahmefällen, bei der Vermutung von zusätzlichen Nierenarterien und venösen Anomalien gestellt, wobei hierfür keine allgemeine Empfehlung seitens der DGU besteht. Hier ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) Goldstandard, aber auch die kontrastverstärkte MR-Angiographie oder CT-Angiographie gelten als suffiziente Methoden.

Die diagnostische Aussagekraft der Knochenszintigraphie ist heutzutage umstritten (STAUDENHERZ, 1999); daher wird die Indikation hierfür nur noch bei symptomatischen Patienten oder bei erhöhten Laborparametern, wie Alkalische Phosphatase oder Serumkalzium, gestellt. Die gleiche Indikation gilt für ein MRT vom Schädel. Bei asymptomatischen Patienten, günstigem Tumorstadium (T1-T3) und unauffälliger Alkalischer Phosphatase sollte, auch nach den Richtlinien der DGU, von einem Knochenszintigramm abgesehen werden.

Bei organerhaltenden Nierenoperationen sollten die Möglichkeiten moderner bildgebender Verfahren voll ausgeschöpft werden (zum Bsp. auch die Angiographie), da hier viel höhere Anforderungen, wie beispielsweise die Kenntnis von Tumorlage, Tumorausdehnung und individuelle Anatomie der tumortragenden

2.EINLEITUNG

Niere an den Operateur gestellt werden, wobei ein modernes diagnostisches Konzept heutzutage sowohl dem Zwang zur Reduktion der Kosten als auch dem Verlangen nach genauerer Information Rechnung tragen sollte (SIEMER, 2000; SIEMER, 2002).

Wie in den vorigen Abschnitten beschrieben, kann die bildgebende Diagnostik von Nierentumoroperationen wie in → Tabelle 7 zusammengefasst werden :

Obligat:	Sonographie CT oder MRT der Nieren Röntgen-Thorax
Fakultativ:	Duplex-/Dopplersonographie (Tumorthrombus) Urographie (Hämaturie) CT-Thorax (Verdacht auf pulmonale Filiae) MRT-Schädel (Symptome) Angiographie (am ehesten noch bei imperativer Indikation zur organerhaltenden Operation) Knochenszintigraphie (Symptome, erhöhter AP)

→ Tabelle 7: bildgebende Diagnostik vor Nierentumoroperationen (SIEMER, 2002)

2.7. Differentialdiagnose

Wenn im Bereich der Niere sonographisch eine Raumforderung festgestellt wird, so sind zahlreiche Differentialdiagnosen (→ Tabelle 8) zum Nierenzellkarzinom abzugrenzen :

2.EINLEITUNG

Benigne Raumforderungen	Onkozytome Lipome/Fibrome/Angiomyolipome Zysten Lymphangiome Hämangiome Juxtaglomeruläre Tumoren Nierenkarbunkel Xanthogranulomatöse Pyelonephritis
Potentiell maligne Raumforderungen	„Adenome“
Maligne Raumforderungen a) epithelial b) mesenchymal c) Mischtumore	Nierenzellkarzinome Liposarkome Myosarkome Angioendotheliome Hämangioperizytome Osteogene Sarkome Wilms-Tumore
Sekundär maligne Raumforderungen	Maligne Lymphome Metastasen anderer Tumore

➔ Tabelle 8: Differentialdiagnosen bei Raumforderungen der Niere

Mit der heutigen Vielfalt an diagnostischen Möglichkeiten ist jedoch in den meisten Fällen schon präoperativ abgrenzbar, um welche Art von Raumforderung es sich am wahrscheinlichsten handelt (vor allem CT/MRT oder Sonographie) (SIEMER, 2002). Eine letztendlich sichere Diagnose kann jedoch nur der vom Pathologen ausgestellte histologische Befund gewährleisten.

2.8. Therapie

2.8.1 Operative Therapie des lokal begrenzten NZK

a) Radikale Nephrektomie (=Tumornephrektomie)

Die von Robson erstmals 1969 beschriebene radikale Tumornephrektomie mit regionaler Lymphadenektomie stellt die Therapie der Wahl des nicht metastasierten Nierenzellkarzinom dar und gilt damit als Goldstandard (ROBSON, 1969). Diese Operation beinhaltet außerdem die Entfernung der Niere einschließlich der sie umgebenden Gerota-Faszie, Entfernung des perirenal Fettgewebes, Resektion des oberen Harnleiters sowie der Nebenniere. Inwieweit die genannte Lymphknotenresektion und die Adrenalektomie notwendig sind, wird kontrovers diskutiert.

b) Organerhaltende Nierentumorthherapie

Hier wird unter Erhaltung des funktionstüchtigen Nierenparenchyms der Tumor (mit Sicherheitssaum von ca. 5 mm = sog. „margin“) exzidiert. Dieses Verfahren wird auch Nierenteilresektion genannt und wurde erstmals 1884 von Wells bei benignen Raumforderungen der Niere und 1890 von Czerny bei malignen Nierentumoren in der Literatur erwähnt (LICHT, 1993; WALSH, 1997).

Wurde die Nierenteilresektion noch vor wenigen Jahren vor allem bei imperativer Indikation wie Einzelniere, Niereninsuffizienz oder Tumorbefall beider Nieren empfohlen (PALMER, 1983; LICHT, 1993; DANUSER, 1993; FERGANY, 2000; GACCI, 2000; NOVICK, 2002), erfolgt heute aufgrund der guten Langzeitüberlebensraten der Patienten nach organerhaltender Operation eine Nierenteilresektion auch bei gesunder kontralateraler Niere.

Gerade durch die oben erwähnten Fortschritte in der Ultraschalldiagnostik rückt die Nierenteilresektion als bevorzugtes Verfahren bei kleinen (< 4 cm), singulären, peripher gelegenen Tumoren mit umgebender Pseudokapsel und/oder präoperativ zweifelhafter Dignität auch bei gesunder kontralateraler Niere immer mehr in den Vordergrund (STEINBACH, 1995; LEE, 1994; NISSENKORN, 1995;

2.EINLEITUNG

STEINBACH, 1995; BUTLER, 1995; YAMASHITA, 1996; KRISHNAMURTI, 1996 [sogar bei Metastasen]; CAMPBELL, 1996; DUQUE, 1998; NOVICK, 1998; LERNER 2002).

Die Vorteile einer Nierenteilresektion werden jedoch bei elektiver Indikation von anderen Autoren in Frage gestellt. Spricht doch die gute postoperative Nierenfunktion der gesunden kontralateralen Niere nach Tumornephrektomie mit dem Vorteil der definitiven lokalen Tumorkontrolle (auch Satellitentumoren und multifokale Tumoren werden reseziert) und niedriger operativer Komplikationsrate für die radikalere Operationstechnik (BRKOVIC, 1997; LJUNGBERG, 1998; HAFEZ, 1998; SCHLICHTER, 2000); wobei die in →Tabelle 9 aufgeführten möglichen Argumente für und gegen den elektiven Organerhalt beim Nierentumor dies eher widerlegen (SCHRÖDER, 1997).

Mittlerweile existieren zahlreiche Studien, mit Daten zum Vergleich der lokalen Tumorkontrolle bei dem radikalen Verfahren versus der organerhaltenden Therapie, welche im Großen und Ganzen anhand ihrer Ergebnisse für die organerhaltende Methode der Nierentumorchirurgie sprechen (BECHT, 1991; STEINBACH, 1992; BUTLER, 1995; MOTZER, 1996; STÖCKLE, 1997; DUQUE, 1998; BELLDEGRUN, 1999; SHINOHARA, 2001; NOVICK, 2002). Letztendlich gab es in den letzten Jahren mehr und mehr einen Wandel der Therapiestrategien zum organerhaltenden Vorgehen; vor allem aufgrund der konsekutiven Linksverschiebung zu früheren Tumorstadien seit Entwicklung der Ultraschallära (steigende Inzidenz kleinerer asymptomatischer Tumoren bei jüngeren Patienten) (FICHTNER, 1998).

PRO	<ul style="list-style-type: none">- steigende Inzidenz kleiner, asymptomatischer Tumoren- kompressives Wachstum (Größe, Grading, MRT)- Dignität kleiner Tumoren präoperativ unklar- Erhaltung gesunden Nierenparenchyms- 2-4% Inzidenz kontralateraler Tumoren- Multifokalität von Tumoren (von Hippel-Lindau
CONTRA	<ul style="list-style-type: none">- infiltratives Wachstum (Größe, CT, MRT)- Multifokalität (unilateral ?)- Follow-up-Diagnostik erschwert: Postoperativer Ausgangsbefund (CT/MRT)

→ Tabelle 9: elektiver Organerhalt beim Nierentumor: PRO und CONTRA

2.EINLEITUNG

c) Laparoskopische Nierentumorchirurgie

Zunehmend wird neben der offenen radikalen Tumornephrektomie bei lokalisierten kleinen NZK (< 5 cm) auch über eine laparoskopische radikale Nephrektomie berichtet und diese wird in einigen größeren Zentren als Standardeingriff betrachtet (CADEDDU, 1998; RASSWEILER 1998; JANETSCHEK, 2002). Trotz längerer Operationszeiten wird diese Methode von einigen Autoren empfohlen, da sie weniger invasiv sei und über geringere Blutverluste und kürzere Rekonvaleszenzzeiten berichtet wird (BARRETT, 1998; ONO, 1999). Die Konsequenz der geringeren Aussagekraft zum präzisen pathologischen Tumorstadium sowie das Risiko einer Tumoraussaat über die Stichkanäle bei der laparoskopischen Operation werden kontrovers beurteilt, wobei in den letzten Jahren diese Komplikationen zu vernachlässigen waren (SHALHAV, 1998; JANETSCHEK, 2002). Bislang fehlen noch prospektive Langzeitstudien, die über Metastasierungshäufigkeiten und Überlebenszeit vergleichend zwischen offener und laparoskopischer Methode Auskunft geben.

In einzelnen speziellen Zentren erfolgt bereits die laparoskopische Nierenteilresektion, wobei die Ergebnisse - trotz kleiner Fallzahlen - in Bezug auf die Morbidität der Patienten recht vielversprechend erscheinen.

d) Radiofrequenzablation (RFA)

Bei erhöhtem Operationsrisiko, Zweittumoren oder Rezidivtumor bei Einzelnieren kann ein chirurgisches Vorgehen zur Therapie des NZK kontraindiziert sein. (TACKE, 2004; AHRAR, 2006). Perkutane Verfahren zur Ablation von Nierentumoren gewinnen wegen der geringen Invasivität und der effektiven Tumorkontrolle zunehmend an Bedeutung. Der periphere, bis 4 cm große Tumor ist aufgrund der zu Verfügung stehenden Sonden für die Radiofrequenzablation mit einmaliger Punktion geeignet (BREHMER, 2005). Die RFA ist eine effektive Methode, die durch Temperaturerhöhung bis zu 100 C° mittels hochfrequentem Wechselstrom (bis 40000 hz) zu einer kompletten Destruktion von Tumorgewebe führt. Hierbei wird eine thermische Koagulationsnekrose induziert. Durch die CT-gesteuerte Punktion erfolgt die histologische Diagnosesicherung und die exakte Positionierung der Sonden im Zentrum des Tumors, so dass das umgebende

2.EINLEITUNG

normale Gewebe geschont werden kann. Die komplette Tumorablation wird durch posttherapeutische CT-Kontrolle an der fehlenden Kontrastmittelanreicherung erkannt. Während exophytische oder im Parenchym gelegene Tumoren unproblematisch im Gesunden ablatiert werden können, gelten zentral gelegene Tumoren und solche mit breitem Kontakt zum Nierenbecken als Kontraindikationen, da diese nicht ohne Verletzung des Hohlraumsystems zu behandeln sind. (TACKE, 2004). Nach den bisherigen Erfahrungen von 300 publizierten Ablationen liegt die Rate vollständig behandelter Tumoren bei 88-95%, bei einer sehr geringen Komplikationsrate.(TACKE, 2004). Langzeitergebnisse werden über die Effektivität der Tumorkontrolle Auskunft geben.

e) Kryoablation

Bei der Kryoablation, die seit ca. 1960 bereits für die Prostata im klinischen Einsatz ist, wird eine kälteinduzierende Gewebenekrose des NZK über Gefrierzyklen mit Stickstoff oder Argongas induziert. Die Platzierung der Sonde erfolgt unmittelbar in den Tumor durch eine perkutane oder laparoskopische Applikation (HÄCKER, 2006). Die Indikation und das Patientengut, für welches diese Therapieform geeignet ist, ist mit derjenigen der RFA vergleichbar. Zwischenergebnisse einer Studie des Medical College of Wisconsin von 59 Patienten , welche im Zeitraum von 2000 und 2004 cryoabladiert wurden, zeigen, dass die Tumorrezidivrate dieser behandelten Patienten mit der Tumorezidivrate bei Patienten mit offenen und laparoskopischen Nierenteilresektionen vergleichbar ist. (LAWATSCH, 2006). Die Kryoablation stellt zunehmend eine effektive und minimal-invasive Therapieoption bei kleinen (< 4 cm) NZK dar und findet auch immer mehr Akzeptanz bei Patienten mit NZK (MOURAVIEV, 2006). Langzeitstudien fehlen.

f) Hochenergetische Fokussierter Ultraschall (HIFU)

Neben der Möglichkeit zur minimal-invasiven Gewebeablation durch perkutane Elektrodenplatzierung in den Tumor kann eine weitere Reduktion der Invasivität durch eine transkutan extrakorporale Applikation der Energie erreicht werden. Hochenergetischer fokussierter Ultraschall bietet die bisher einzigartige Möglichkeit der nicht invasiven, kontaktlosen Applikation. Durch Fokussierung der

2.EINLEITUNG

Ultraschallwellen kann selbst in tieferen Gewebeschichten eine so hohe Energiedichte erreicht werden, dass durch die Absorption und Transformation in Wärme eine Gewebestruktion erzielt werden kann. Erste Applikationen an der Niere wurden Anfang der 1990er Jahre begonnen. Seit dieser Zeit führten weltweit drei Arbeitsgruppen die Behandlung von Nierentumoren mit fokussiertem Ultraschall in klinischen Studien mit kleiner Patientenzahl durch. Eine komplette Tumorablation konnte bisher von keiner der Arbeitsgruppen nachgewiesen werden. Eine wesentliche Limitation im klinischen Einsatz des fokussierten Ultraschall besteht weiterhin in einer fehlenden zuverlässigen Visualisierung der bereits behandelten Areale (HÄCKER, 2006; DGU-KONGRESS; REPORT).

2.8.2. Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinom

Bei primär metastasierten NZK ergibt sich die Indikation zur palliativen Tumornephrektomie aufgrund einer anders nicht beherrschbaren Symptomatik (zum Bsp. Hämaturie, Schmerzen, als Zeichen der Kompression bzw. Infiltration benachbarter Strukturen)

Ein Überlebensvorteil für palliativ nephrektomierte Patienten besteht allerdings nicht. Außerdem wird auch eine starke psychische Belastung des Patienten als Indikation für die palliative Tumornephrektomie gesehen.

Vor Immuntherapien mit Interferon und/oder Interleukin wird generell zur Verminderung der Tumorzellmasse eine radikale Nephrektomie als zytoreduktive Operation innerhalb eines Konzepts einer multimodalen Behandlungsstrategie durchgeführt (MICKISCH, 2001; SCHEEPE, 2002).

Die operative Therapie der Metastasen sowohl bei synchronem als auch bei metachronem Vorkommen von Metastasen wird vor allem bei Vorliegen einer singulären Metastase und einem langen krankheitsfreien Intervall (Auftreten der Metastase nach mehr als 12 Monaten nach Tumornephrektomie) befürwortet, da sich bei diesen Patienten die Prognose mit zunehmender Länge des Intervalls zwischen Tumornephrektomie und Auftreten einer Metastase verbessert (YUAN, 1998). So wird gerade nach kompletter Resektion einer singulären Lungenmetastase

2.EINLEITUNG

von längeren tumorrezidiv- und metastasenfrem Überlebenszeiten berichtet (LANGER, 1997). Ein chirurgisches Vorgehen bei Metastasen sollte somit bei symptomatischen Metastasen, aber auch bei der elektiven Planung mit kurativem Ansatz in Erwägung gezogen werden (VOLKMER, 2002). Von einigen Autoren wird sogar die Nierenteilresektion bei adjuvanter Therapie oder bei Verlust der anderen Niere durch bilaterale Tumoren bei Vorliegen von Metastasen empfohlen (KRISHNAMURTHI, 1996).

Die trotz aller operativen Erfolge weiterhin recht unbefriedigenden Langzeitergebnisse beim metastasierten NZK komplizieren die Suche nach weiteren adjuvanten Therapeutika, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass es sich beim NZK um weitgehend strahlen-, chemo- und hormonresistente Tumore handelt. Zahlreiche adjuvante und/oder palliative Therapieansätze werden zurzeit in experimentellen und klinischen Studien geprüft; so z.B. die Therapien mit Immunmodulatoren wie Interleukin 2, Interferon α und β , Immuntherapie mit Zelltransfer oder die Therapie mit Retinoiden (PAULE, 1997; YOUNG, 1998).

Die ersten Langzeitergebnisse für die systemische Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Interferon α und Interleukin-2 als in Deutschland zugelassene Medikamente weisen jedoch ein gutes Therapieansprechen auf (BRINKMANN, 2002; AULITZKY, 2004). Weiterhin sollte die lokoregionale Immuntherapie, als inhalative Gabe, v.a. bei pulmonalen Metastasen, als mögliche Ergänzung zur systemischen Therapie erwähnt werden (HEINZER, 2002). Gute Ergebnisse erwiesen sich bereits auch bei einer Kombinationstherapie von Interleukin-2, Interferon α und dem Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil. In mehreren Therapieserien und multizentrischer Evaluation ergibt sich mittlerweile eine stabile Response-Rate von 30-40 % mit etwa 4-10 % kompletter Response (STAEHLER, 2006).

Antiangionese als neues Therapieprinzip :

Auch die Inhibition der Gefäßbildung von Tumoren eröffnet völlige neue Therapieansätze. Eine Behandlung mit Angiogeneseinhibitoren zielt nicht wie die Immuntherapie auf die Aktivierung des Immunsystems ab, sondern auf die tumorbiologischen Vorgänge, die eine Existenz und Metastasierung von

2.EINLEITUNG

Tumorzellen ermöglichen (STAEHLER, 2006). Fast jeder größere Pharmahersteller ist mittlerweile dabei an der Entwicklung neuer Angiogenesehemmer beteiligt.

Die Inhibition zum Beispiel des EGF-Signals (epidermal growth factor) mittels Gefitinib, welches ebenfalls an der Angiogenese der Tumore mitwirkt, wird derzeit klinisch untersucht und hat zum Teil positive Wirkung in Bezug auf eine Hemmung der Progression des Tumors gezeigt, jedoch bislang noch ohne klinische Relevanz (FAVARO, 2005).

Die VEGF- (vascular endothelial growth factor) Inhibitoren wie Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper, und VEGFR-Inhibitoren wie Sutent, konnten in mehreren Studien ihre Wirksamkeit bei der Behandlung des metastasierten Nierenkarzinoms beweisen, in dem sie die Gefäßbildung des Tumors blockieren und damit eine signifikante Verlängerung der "time to progression" zeigen konnten (STAEHLER, 2006). Weitere Studien laufen und werden ausgewertet.

Auch der Angiogeneseinhibitor Sorafenib, eine Tyrosinkinaseinhibitor, konnte seine Wirksamkeit bei soliden Tumoren, darunter auch dem metastasierten Nierenkarzinom zeigen. Es erwies sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens auf 5,5 Monate (FAVARO, 2005; STAEHLER, 2006). Außerdem zeigte sich eine Tumorverkleinerung in 75% der Fälle unter der Gabe von Sorafenib. Seit 2005 sind die Substanzen Sunitinib und Sorafenib in der First- und Secondline-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinom durch die FDA zugelassen. Die o.g. Substanzen sollen zukünftig eine effektive Erweiterung des therapeutischen Spektrums darstellen.

mTOR ist eine Serin-Threonin-Kinase, welche wesentlichen Einfluss auf das Zellwachstum und die Zellproliferation hat.

Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus wurde in einer Phase-III-Studie gegenüber IFN- α und einer Kombination von Temsirolimus und IFN- α bei Patienten mit schlechter Prognose entsprechend den Kriterien von Motzer untersucht (HUDES, 2007). Das Gesamtüberleben war für Patienten, die mit Temsirolimus behandelt wurden, signifikant gegenüber IFN- α verlängert (median 10,9 Monate versus 7,3 Monate). Grad-3-Astenie (27%), Dyspnoe (8%) und Anämie (24 %) waren die wesentlichen Nebenwirkungen.

2.EINLEITUNG

Der Kombinationsarm erbrachte keine Verlängerung des Überlebens, aber eine signifikant höhere Nebenwirkungsrate.

Für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom hat die zulassungsrelevante Phase-III-Studie ARCC (A Global Trial for Advancend Renal Cell Carconima) gezeigt, dass Temeirolimus das Gesamtüberleben um 49 % gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit IFN- α verlängern kann (HUDES, 2007; BELLMUNT, 2008). Nach neusten Erkenntnissen profitieren dabei alle Patienten von der Therapie mit Temeirolimus, unabhängig davon, ob sich diese bereits einer operativen Entfernung der Niere unterzogen haben, oder nicht.

In einer kürzlich veröffentlichten, separaten Auswertung haben Bellmunt et al. zudem herausgefunden, dass Temeirolimus für fast ein Drittel (28,8 %) der ursprünglich in der ARCC-Studie erfassten Nebenwirkungen nicht ausschlaggebend war.

Weitere ASCO (American Society of Clinical Oncology)-Studiendaten haben gezeigt, dass Temeirolimus zwar die Entwicklung von Hyperglykämien, Hypercholesterinämien oder Hyperlipidämie begünstigte, dies aber keinen negativen Einfluss auf das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben hatte (De Souza PL et al. 2008).

2.9. Prognose

Der entscheidende Faktor für die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist die Metastasierung. Die mittlere Überlebenwahrscheinlichkeit beträgt ein Jahr nach der Diagnose der Metastasierung nur noch etwa 50 % (deutsche Krebsgesellschaft 2002). Durch den ubiquitären Einsatz der Sonographie werden die meisten Tumoren heute allerdings in einem frühen Stadium entdeckt; die Prognose hängt dann hauptsächlich vom Lymphknotenstatus ab, weniger von der Tumorkategorie bzw. der Tumorgroße. Am „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center“, New York, wurde ein prognostisches Vorhersagemodell im Stadium der Metastasierung

2.EINLEITUNG

entwickelt, wo die Prognosegruppen nach Motzer-Kriterien eingeteilt werden, deren medianes Überleben je nach Zahl der Risikopunkte zwischen 4 und 20 Monaten liegt (Motzer, 1999).

Risikokriterium	keine Nephrektomie
	KPS (Karnofsky performance status) kleiner 80
	niedriges Hämoglobin (<unterer Normwert)
	hohes korrigiertes Kalzium (>10mg/dl)
	hohe LDH (>1.5x oberer Normwert)
Risikopunkte:	medianes Überleben
0	20 Monate
1 oder 2	10 Monate
3 oder mehr	4 Monate

Tabelle 10: Risiko-Gruppen nach Motzer im Stadium der Metastasierung

Von der University of California in Los Angeles (UCLA) wurde ein Vorhersagesystem zur Einschätzung der postoperativen Prognose bei Nierenzellkarzinomen entwickelt (LAM, 2006). Dieser UISS- (University of California Los Angeles Integrated Staging System) Score basiert auf einer Einteilung der teil- bzw. radikalnephrektomierten Patienten in low risk, intermediate risk und high risk groups bezüglich dem histologischen Stadium ihrer Tumorerkrankung. Postoperative Tumorrezidive wurden registriert und deren Entstehungsort und die Zeitdauer bis zum Auftreten wurden verfolgt. Antonelli et al. zeigte, dass das Rezidivrisiko am höchsten war für die high risk group (53,6%), dann für die intermediate risk group (21,9%) und letztendlich für die low risk group (10,2%), wobei sich auch gleichzeitig charakteristische Entstehungsorte der Tumorrezidive für die einzelnen Gruppen herausstellten. Ausserdem zeigten die Patienten mit Nierenteilresektion keine höhere Rate von Lokal- oder Fernmetastasen verglichen mit den Patienten nach radikaler Nephrektomie (LAM, 2005). Diese signifikanten Erkenntnisse lassen eine zukünftige Anwendbarkeit des UISS-Scores bezüglich der postoperativen Prognose erhoffen.

2.EINLEITUNG

Aus der steigenden Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in der Vergangenheit ergibt sich jedoch auch weiterhin der Bedarf an weiteren Prognosefaktoren zur individuellen Prognoseeinschätzung.

3. Fragestellung

In der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätskliniken des Saarlandes wurden im Zeitraum vom 03.02.1975 bis 29.12.2004 2776 Patienten wegen eines Nierentumors operiert. Operationsspezifische Daten dieser Patienten konnten in einer Datenbank festgehalten werden.

Von diesen 2776 Patienten wurde in den letzten 29 Jahren bei 574 Patienten eine organerhaltende Operation durchgeführt; bei 1820 wurde eine radikale, bei 334 eine palliative Resektion vorgenommen .

Im Rahmen dieser Arbeit wurde von den Patienten mit malignem Nierentumor (nach organerhaltender Operation, radikaler Resektion etc.) eine separate Datenbank angelegt (2166 Patienten, benigne Tumoren wurden ausgeschlossen).

In dieser wurden sowohl operationsspezifische Angaben, als auch die ausgewerteten Daten einer Nachsorge-Umfrage anhand eines selbst konzipierten Fragebogen (der an behandelnden Urologen, Hausarzt oder den Patienten selbst geschickt wurde), festgehalten.

1628 Patienten konnten somit nachgesorgt und damit ausgewertet werden.

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

1. Mit welcher generellen Langzeitüberlebensrate bei Patienten mit malignen Nierentumoren ist insbesondere *tumorspezifisch* zu rechnen?
2. Inwiefern unterscheidet sich die Überlebensrate bei den einzelnen Tumorstadien?
3. Welchen Einfluss nimmt der Unterschied der operativen Behandlung eines malignen Nierentumors, besonders die Wahl zwischen organerhaltender

3. FRAGESTELLUNG

Operation oder radikaler Resektion, auf die Langzeitüberlebensrate der Patienten?

4. Der Einfluss unterschiedlicher Parameter auf das tumorspezifische Langzeitüberleben wurde in einer multivariaten Analyse mittels Cox-Regression dargestellt.

4. Methodik

Im Zeitraum von 03.02.1975 bis 29.12.2004 wurden an der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes in Homburg 2776 Patienten aufgrund eines Nierentumors einer Operation unterzogen. Die Daten dieser Patienten wurden in einer eigens dafür erstellten Datei erfasst, fehlende Daten unter Zuhilfenahme der sich im Archiv der Klinik befindlichen Patientenakten und mittels Auswertung von Fragebögen an die „Hausurologen“ der Patienten ergänzt.

Zusätzlich wurde eine Datenbank für die Patienten, welche sich vor allem auf die Patienten mit malignen Nierentumoren bezieht, angelegt. Die Patienten mit benignen, und anderen nicht malignen Tumoren (auch Nierenmetastasen) wurden dabei ausgeschlossen. Ein speziell entworfener Follow-Up-Fragebogen für diese 2166 Patienten, welcher an „Hausurologen“, Hausärzte der Patienten und letztlich an die Patienten (bei keinem Feedback durch Hausarzt/-urologe) selbst versandt wurde, gab Auskunft über die aktuelle Situation der Patienten. Bei den Fragebögen interessierte, ob der jeweilige Patient zum Zeitpunkt der Bearbeitung lebte oder verstorben war. Fragen bezüglich der Nachsorge wurden an den Hausarzt/-urologen gerichtet. Hierbei wurde nach dem „Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung“, „Vorhandensein von Rezidiven“ (ggf. Lokalisation) „Arten der Bildgebung“, „Blutdruck-Wert“, „Nierenfunktion“ und „Kreatinin-Wert im Serum“ gefragt. (→ s. Anhang: Fragebogen).

Daten von 1628 dieser 2166 Patienten – davon 1052 Männer und 576 Frauen – konnten mit diesem Fragebogen nachgesorgt und so ausgewertet werden. Sie wurden zusätzlich mit den Daten aus der Datenbank für diese Studie herangezogen.

Schwerpunkt der Arbeit ist unter anderem ein Vergleich der verschiedenen operativen Möglichkeiten (radikal versus organerhaltend) der malignen Nierentumoren im Hinblick auf die Langzeitüberlebensrate der Patienten sowie auch die generelle Überlebensrate der Patienten in bezug auf Tumorstadium und Tumorspezifität.

Außerdem sollten prognostische Parameter, die das Langzeitüberleben der bösartigen Nierentumore beeinflussen, herausgestellt und besser quali- und quantifiziert werden.

4. METHODIK

Die radikale Resektion beinhaltet die Entfernung der Niere einschließlich der sie umgebenden Gerota-Faszie, Entfernung des perirenal Fettgewebes, Resektion des oberen Harnleiters sowie der Nebenniere. Inwieweit die genannte Lymphknotenresektion und die Adrenalektomie notwendig sind, wird kontrovers diskutiert.

Bei der Nierenteilresektion unterscheidet man zwischen *imperativer Indikation* ,d.h. es lag eine Einzelniere (funktionell oder anatomisch), ein Tumor beidseits oder eine funktionseingeschränkte kontralaterale Niere vor, und der *elektiven Indikation*, die aktuell an Bedeutung gewinnt. Grundsätzlich gehören hierzu die Patienten mit gesundem kontralateralem Organ und kleineren Nierentumoren, vor allem solche, die peripher an der Niere gelegen sind sowie solche, die ausgehend von den bildgebenden Verfahren in Ihrer Dignität ungeklärt bleiben (SCHLICHTER, 2000).

Eine Einteilung der Indikationen zur organerhaltenden Nierentumor Chirurgie kann aus → Tabelle 11 entnommen werden.

Imperativ	Elektiv (mit gesunder kontralateraler Niere)
Anatomische/funktionelle Einzelniere (auch Z.n. Nephrektomie)	Kleiner Nierentumor (< 4 cm)
Bilaterale Nierentumore (synchron/asynchron)	Peripher sitzender Tumor
Eingeschränkte Nierenfunktion	Tumor unklarer Dignität

→ Tabelle 11: Einteilung der Indikationen zur organerhaltenden Nierentumor Chirurgie

Beim organerhaltenden Eingriff wird die sog. Pseudokapsel um das Malignom belassen und der Tumor unter Mitnahme einer Manschette normalen Nierengewebes und unter Belassen des perirenal Fettgewebes auf dem Tumor (bei peripheren Tumoren) mit einem Sicherheitsabstand von ca. 5 mm exzidiert. Zur Sicherheit wird aus dem Tumorgrund eine Gewebeprobe zur histologischen Schnellschnittuntersuchung eingesandt. Bei einem Nachweis von Tumorgewebe ist bei

4. METHODIK

imperativer Indikation eine Nachresektion, bei elektiver Indikation die Nephrektomie durchzuführen.

Wichtig bei dieser Art der Operation ist eine sorgfältige Blutstillung, welche mittels Parenchymnähten erfolgt. Diese werden tangential U-förmig gestochen und dann das Parenchym komprimierend geknotet. Zudem kann auf die Wundfläche zur Abdichtung und Blutstillung Fibrinkleber oder ein Vlies bzw. Cellulose-Streifen mit blutstillender Wirkung (z.B. TachoComb® oder Tabotamp®) angebracht werden; alternativ wird auch z.T. perirenales Fettgewebe in die Wundhöhle unter den Parenchymnähten zur verbesserten Kompression fixiert.

Eine Nierenteilresektion kann mit oder ohne Ischämie bzw. in kalter Ischämie erfolgen. In Abhängigkeit von der Tumorgröße/-lokalisierung bzw. von der Tumorausdehnung wird das entsprechende Verfahren vom Operateur meistens bereits präoperativ festgelegt. In Abhängigkeit des intraoperativen Befundes kann das OP-Verfahren aber auch gewechselt werden (HOHENFELLNER, 1994; COCKETT, 1996; WALSH, 1997):

1) organerhaltende Nierentumorchirurgie *ohne Ischämie*:

Diese Möglichkeit der Tumorresektion kann bei kleinen solitären Tumoren angewendet werden. Hier wird ohne Abklemmen der renalen Gefäße der Tumor reseziert.

2) *Segmentresektion* der Niere:

Durch Ausklemmen oder Absetzen von jeweiligen Segmentarterien wird der Tumor schonend und sicher entfernt (vor allem bei Polytumoren mit Versorgung durch Segmentarterien) (s. → Skizze 1)

3) Organerhaltende Nierentumorchirurgie in *warmer Ischämie*:

Hier können durch einen zeitlich begrenzten renalen Gefäßverschluss von maximal 40 min. größere Tumoren entfernt und die Resektionsfläche sicher versorgt werden. Als nephroprotektive Substanzen werden in Homburg vor

4. METHODIK

Gefäßverschluss ein ACE-Hemmer (Xanef®), Mannit und Heparin zur Vermeidung bzw. Reduktion von ischämischen Nierenschäden intravenös appliziert.

Diese Methode wurde in Homburg am häufigsten praktiziert (s. → Skizze 2).

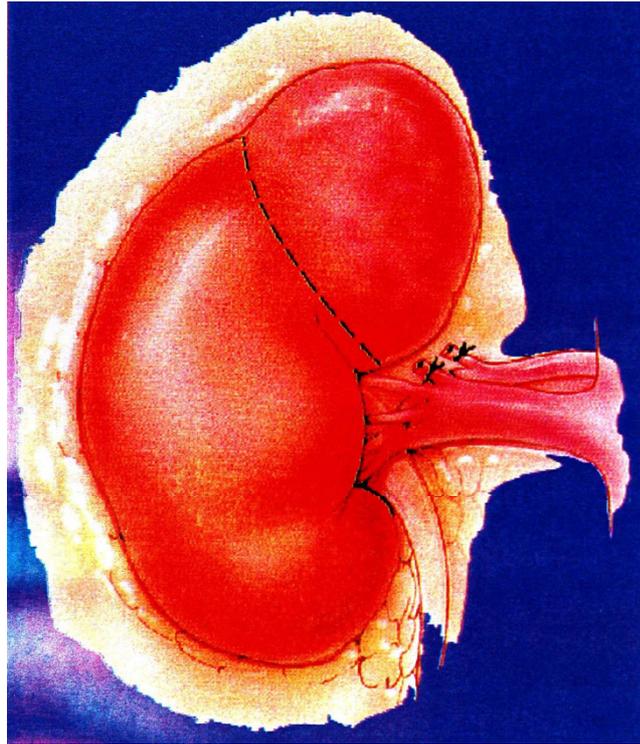
4) Organerhaltende Nierentumorchirurgie in *kalter Ischämie* (in situ):

Erscheint eine Resektionszeit von 40 Minuten nicht ausreichend, empfiehlt sich die in situ Perfusion mit organprotektiven Lösungen. Hierbei kann die benötigte Ischämiezeit auf 3-4 Stunden ausgedehnt werden. Die Perfusion erfolgt mit Ringer-Laktat (kaliumarm; wegen der Gefahr des Eindringens in den Blutkreislauf), welche bei abgeklemmtem Gefäßstiel über dünne Kanülen in die Niere geleitet wird.

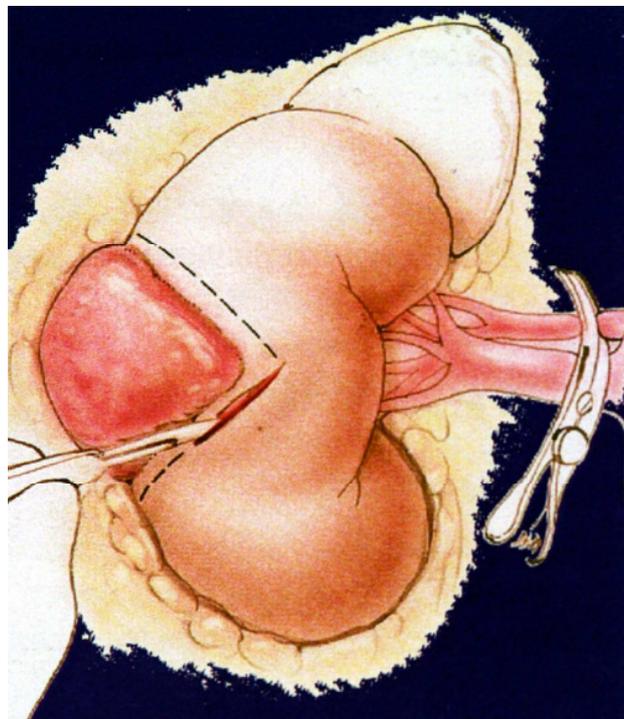
5) Organerhaltende Nierentumorchirurgie *ex vivo* (Werkbank-Chirurgie):

Die sogenannte work-bench-surgery wird nur bei imperativer Indikation in seltenen Fällen bei nicht sicher in situ zu entfernenden Tumoren durchgeführt. Hier kann, wie bei der allogenen Nierentransplantation, unter extrakorporaler Perfusion und Belassen der Niere im Eiswasserbad die Operationszeit auf mehrere Stunden ausgedehnt werden, sodass ohne Zeitdruck eine ausreichende Rekonstruktion an den Gefäßen und dem Hohlraumssystem durchgeführt werden kann. Die Niere wird anschließend in die kontralaterale Fossa iliaca autotransplantiert.

4. METHODIK



- Skizze 1: Segmentresektion eines Tumors am oberen Nierenpol mit Absetzen der 2 betroffenen Segmentgefäße (HOHENFELLNER, 1994)



- Skizze 2: Organerhaltende Nierentumorchirurgie in warmer Ischämie mit Keilexzision eines auf der lateralen Nierenoberfläche gelegenen Tumors (HOHENFELLNER, 1994)

4. METHODIK

Alle in die Studie mit aufgenommenen Tumoren wurden einheitlich nach der 5. Auflage der UICC-Klassifikation eingeteilt (HERMANEK, 1987). Nach deren Einführung im Jahr 1987 wurden die Tumore der in den Jahren 1975 bis 1987 operierten Patienten nachklassifiziert, so dass die Aufnahme dieser Patientendaten in die Studie möglich war. Beim Vergleich der 4. und 5. Edition der UICC-Klassifikation wurden unter dem Tumorstadium pT3b auch die Tumore pT3c zusammengefasst, da diese nicht gesondert erhoben worden waren.

Die histologische Einteilung der Tumoren erfolgte nach der Klassifikation von Thoenes 1986 und der aktuellen WHO-Klassifikation 2004.

Wesentliche Charakteristika des in die Studie eingegangenen Patientengutes wurden festgehalten. Als Streumaß wurde – wenn nicht anders angegeben – die Standardabweichung berechnet. Die Häufigkeitsverteilungen verschiedener Parameter bei unterschiedlichen Patientengruppen wurden mittels Kreuztabellen untersucht und Unterschiede in den Verteilungen mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf ihre statistische Signifikanz geprüft.

Überlebensraten:

Bei der Betrachtung der Überlebensraten unterscheidet man zwischen allgemeiner und tumorspezifischer Überlebensrate. Dabei wird bei der Berechnung der allgemeinen Überlebensrate nicht die Todesursache der verstorbenen Patienten berücksichtigt, vielmehr gehen alle Todesfälle – welcher Ursache sie auch immer gewesen waren – in die Analysen mit ein. Im Gegensatz dazu betrachtet die tumorspezifische Überlebensrate lediglich alle direkt auf den Tumor oder auf seine unmittelbaren Folgen zurückführbaren Todesfälle. Im Rahmen dieser Arbeit interessierte primär die tumorspezifische Überlebensrate; sie ist die einzige im Folgenden errechnete Wahrscheinlichkeit.

4. METHODIK

Kaplan-Meier-Methode:

Neben der tumorspezifischen Überlebensrate aller Patienten wurden die Überlebensraten verschiedener Patientengruppen im Vergleich errechnet (z.B. Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit und ohne Fernmetastasen). Der Einfluss eines Parameters (hier im Beispiel das pM-Stadium) wurde auf die Überlebensrate untersucht, ohne Einflüsse anderer Parameter zu berücksichtigen (univariate Analysen). Zielgröße bei der Berechnung nach Kaplan-Meier war das tumorspezifische Überleben. Zensiert wurden alle Fälle, bei denen der Tod des Patienten nicht mit dem Tumorleiden im Zusammenhang stand, sowie alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung lebten.

Der Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven erfolgte mit dem Log-Rank-Test und wurde hierdurch auf statistische Signifikanz überprüft. Als statistisch signifikant wurden dabei p-Werte $< 0,05$ eingestuft, $p > 0,01$ galt als sehr, $p < 0,001$ als höchst signifikant. Wurde Signifikanz erreicht, so wurde das Ergebnis graphisch dargestellt.

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

Multivariate Datenanalyse nach der Cox-Regression:

Wurde bei der Kaplan-Meier-Untersuchung der Einfluss ausschließlich eines Parameters auf die Überlebensrate untersucht, ohne dass weitere andere Parameter berücksichtigt wurden (univariate Analysen), so wurden bei der multivariaten Datenanalyse nach der Cox-Regression die Einflüsse ausgewählter anderer Parameter bestimmt. Hierbei gingen lediglich diejenigen Parameter in die multivariate Datenanalyse ein, deren Einfluss auf die Überlebensrate zuvor in den Kaplan-Meier-Analysen als signifikant gewertet wurde. Eine Quantifizierung der einzelnen Einflüsse konnte somit erfolgen.

Alle Größen, die in mehr als zwei Untergruppen eingeteilt waren (pT- und Grading-Stadium, Tumorgröße, -lokalisierung und Tumorart sowie Art der Operation und Komplikationen), gingen als kategorielle Variablen in die Berechnung mit ein. Dies

4. METHODIK

bedeutet, dass für jede einzelne Untergruppe (Kategorie) ein anderes relatives Risiko bezogen auf eine vorgegebene Referenzgruppe geschätzt wurde. (Unter relativem Risiko ist der Quotient aus zwei Hazardraten zu verstehen. Eine Hazardrate wird aus der Überlebenskurve abgeleitet. Sie gibt für jeden Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit an, im nächsten Zeitintervall zu versterben, wenn man zu Beginn des Intervalls noch gelebt hat.) Im Falle des pT-Stadiums z.B. wurden also die die Auswirkung auf die Überlebensraten bei den Stadien pT2, pT3a, pT3b, pT3c und pT4 im Vergleich zu pT1a untersucht.

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

Berechnet wurden die in den Kapiteln 5, 6 und 7 beschriebenen Daten mit dem Statistikprogramm *SPSS für Windows*®.

Matched Pairs Technik (Matched Pairs Analyse)

Hierbei handelt es sich um ein weiteres statistisches Verfahren, bei dem jedem Patienten eine weitere Kontrollperson zugeordnet wird, die in möglichst vielen Einflussfaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Tumorgröße) mit dem Patienten übereinstimmt. Es handelt sich hierbei meist um die Gegenüberstellung zweier

4. METHODIK

Gruppen, die sich ausschließlich hinsichtlich eines Faktors unterscheiden, welchen es auch zu untersuchen gilt.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Technik angewandt, um den Unterschied der tumorspezifischen Überlebensraten hinsichtlich Patienten mit radikaler Resektion und organerhaltender Resektion bei Nierentumor unter gleichen Rahmenbedingungen zu vergleichen.

5. Charakterisierung des Patientengutes

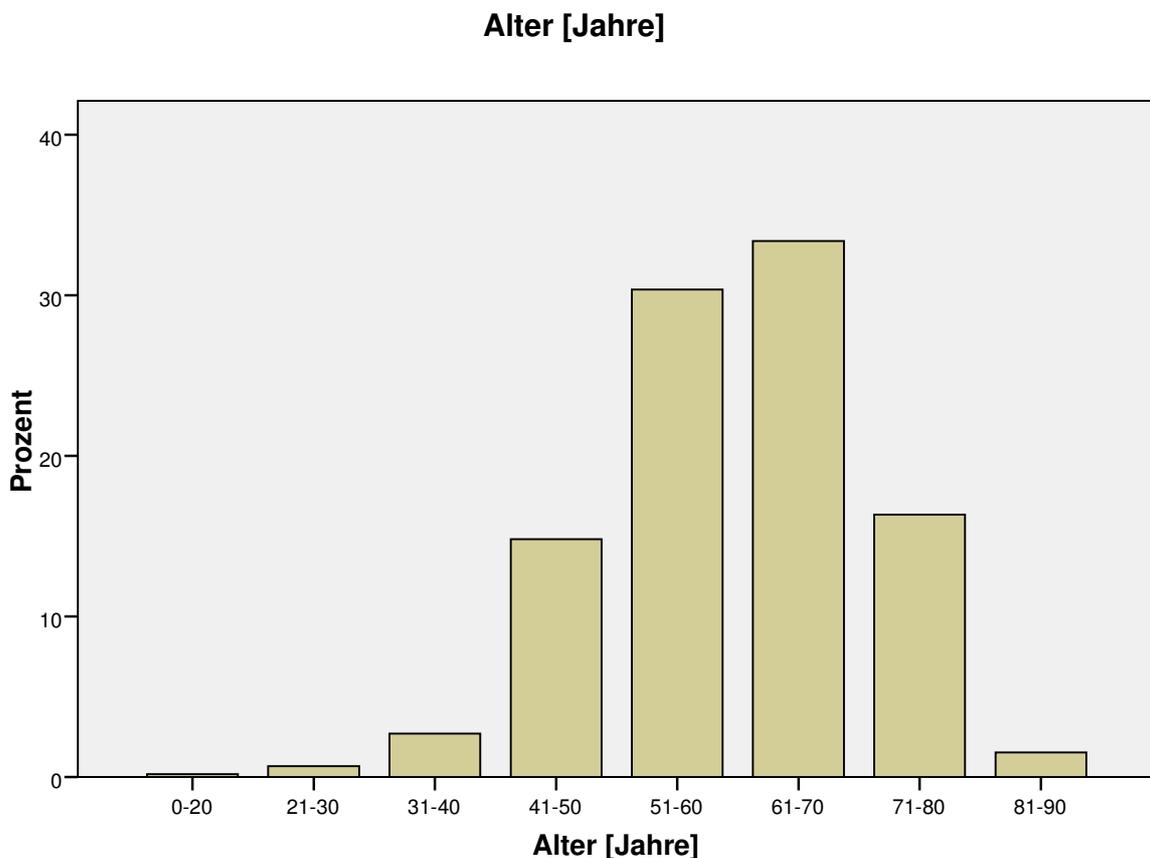
5.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Daten von insgesamt 1052 Männern (64,6 %) und 576 Frauen (35,4 %) mit malignen Nierentumor gingen in die Studie ein.

Die Nachbeobachtungszeit aller Patienten lag zwischen 0 (Exitus intra- bzw. perioperativ) und 348 Monaten, mit einem Mittelwert von 59,66 Monaten (st dev: 55,105; Median: 44,0 Monate).

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 15 Jahren beim jüngsten und 90 Jahren beim ältesten Patienten; der Mittelwert lag bei 60,28 Jahren (st dev:10,776 ; Median: 61,0 Jahre)

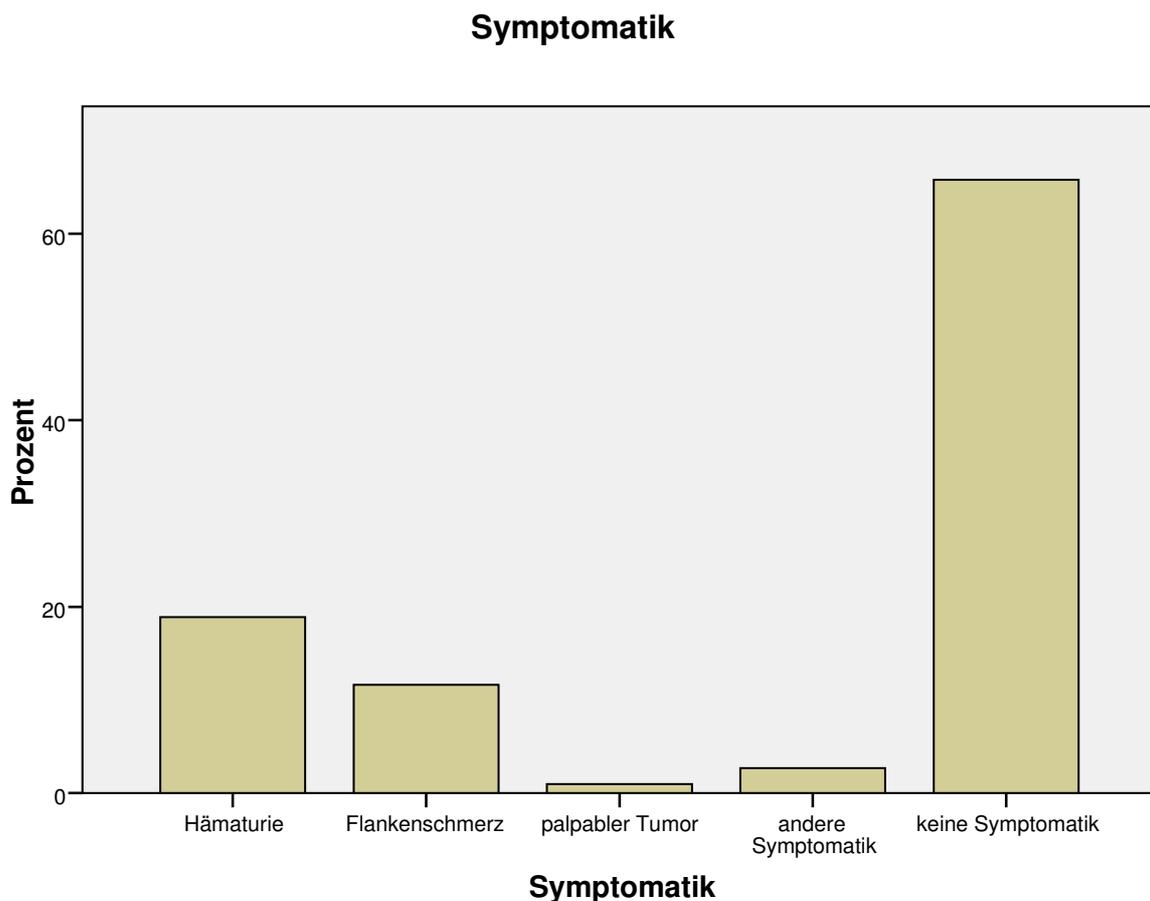
Wie → Abbildung 1 veranschaulicht, wurden die meisten Patienten zwischen dem 50-70 Lebensjahr behandelt.



→ Abbildung 1 : Häufigkeit der einzelnen Altersgruppen

5.2 Symptomatik bei Diagnosestellung

17,8 % der Patienten zeigten bei Diagnosestellung als Hauptsymptom Hämaturie, 10,9 % klagten über Schmerzen in der Flanke. Ein palpabler Tumor konnte nur bei 0,9 % in der klinischen Untersuchung festgestellt werden und bei weiteren 2,5 % lagen andere Symptome - wie z.B. eine B-Symptomatik oder durch Metastasen verursachte Symptome - vor. Beim Grossteil der Patienten (61,8 %) lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keinerlei Symptome vor (→ Abbildung 2). Die Diagnose des Nierentumors erfolgte somit „zufällig“ (inzidentell) im Rahmen bildgebender Verfahren, die entweder routinemäßig eingesetzt oder aus Gründen einer Diagnostik oder Nachbehandlung anderer Erkrankungen erfolgt waren (siehe unter Abschnitt 5.3).



→ Abbildung 2 : Symptomatik bei Diagnosestellung (Prozent)

5.3 Diagnosestellung bei Patienten ohne Symptomatik

➔ Tabelle 12 zeigt eine Auflistung der Untersuchungsmethoden bei asymptomatischen Patienten (n=1105), die zur Diagnosestellung des Nierenzellkarzinoms geführt hatten. Hierbei wird der Stellenwert der Sonographie deutlich.

Diagnostik	% der Patienten ohne Symptomatik
Sonographie	68,0
Computertomographie	11,1
Urographie	7,6
Anderer Zufallsbefund (z.B. Urinzytologie, Tumornachsorge e. anderen Tumors)	4,3
unklare Angabe	9,0
GESAMT	100,0

➔ Tabelle 12: Diagnose bei asymptomatischen Patienten (n=1105)

5.4 Tumorlokalisierung

Bei 51,7 % aller Patienten (n = 841) befand sich Tumorgewebe im Bereich der rechten, bei 46,2 % (n = 752) in der linken Niere. Bei den restlichen 2,0 % (n = 35) der Patienten handelte es sich um bilaterale Nierentumore.

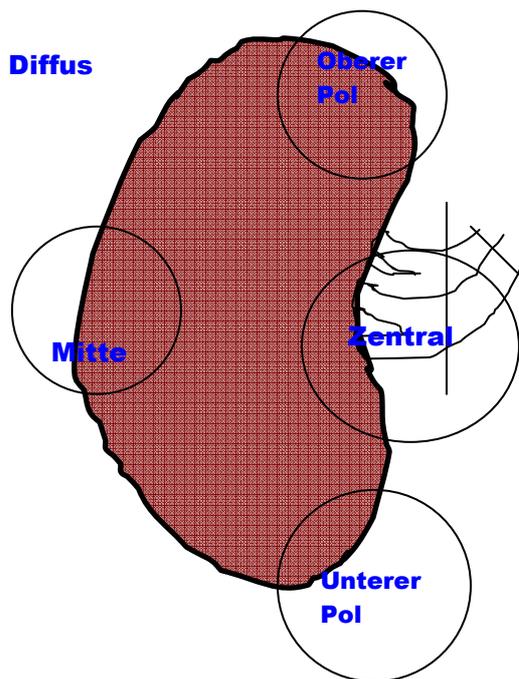
➔ Tabelle 13 und ➔ Skizze 3 zeigen die Tumorlokalisierung innerhalb der Niere an

Lokalisation:	% der Patienten	Anzahl der Patienten
oberer Pol	22,5	366
Mitte	18,1	294
unterer Pol	26,7	435
zentral (Hilus)	6,9	113
diffus	19,4	316
n. eruierbar	6,4	104

➔ Tabelle 13: Tumorlokalisierung innerhalb der Niere

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

Fehler!



→ Skizze 3: Tumorlokalisationen innerhalb der Niere

5.5 Tumorgroße

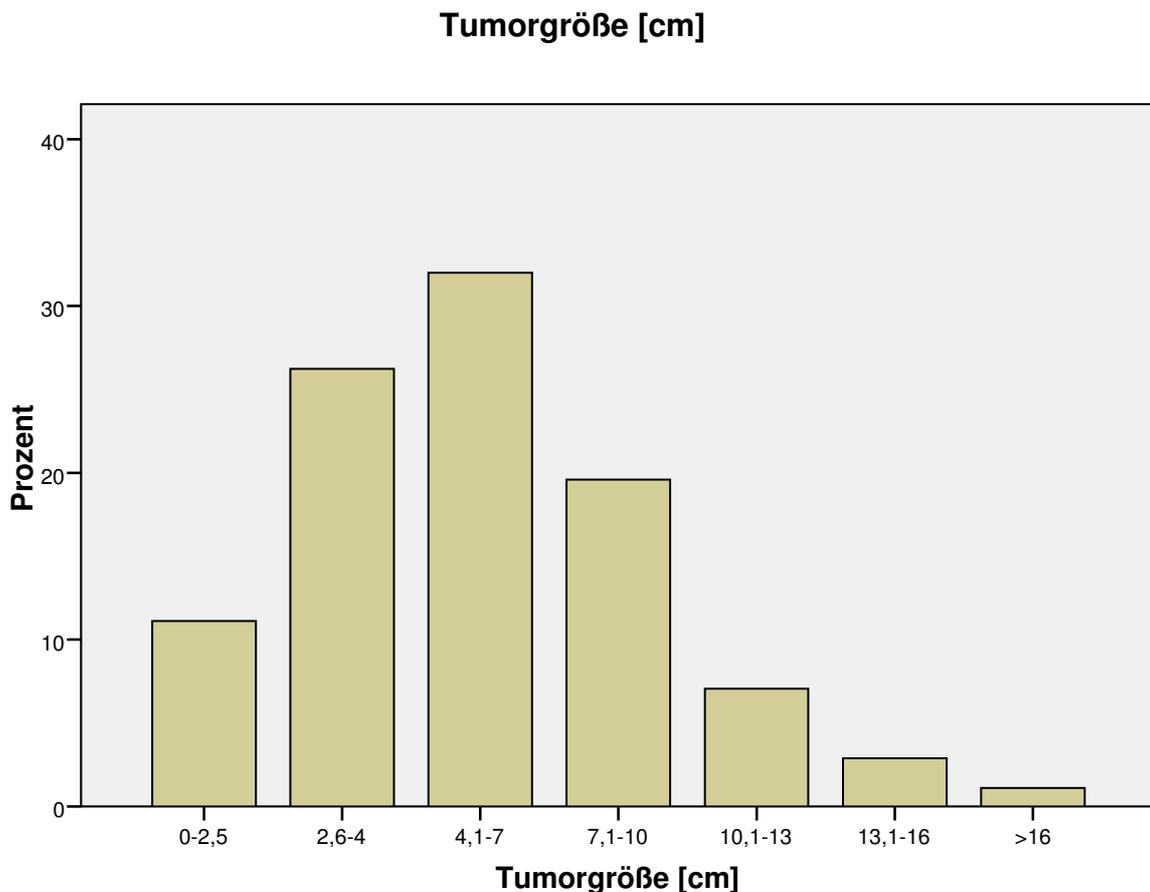
Die durchschnittliche Tumorgroße betrug 6,25 cm (st dev 3,72 cm), der Median lag bei 6,0 cm. (→ Abbildung 3; Tabelle 14).

Die Mehrzahl der Patienten, in diesem Fall 32,0 %, wies Nierentumore einer Größe zwischen 4,1- 7,0 cm auf. An zweiter Stelle dominierten die Tumore der Größenordnung 2,6 – 4,0 cm (26,2 %). Den dritten Platz belegen die Nierentumore einer Größe zwischen 7,1 und 10 cm (19,6 %).

Tumorgroße [cm]	Anzahl Patienten	% der Patienten
0 - 2,5 cm	181	11,1 %
2,6 - 4,0 cm	427	26,2 %
4,1 - 7,0 cm	521	32,0 %
7,1 - 10,0 cm	319	19,6 %
10,1- 13,0 cm	115	7,1 %
13,1 – 16 cm	47	2,9 %
> 16 cm	18	1,1 %

→ Tabelle 14 : prozentuale Häufigkeit Tumorgroßen

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES



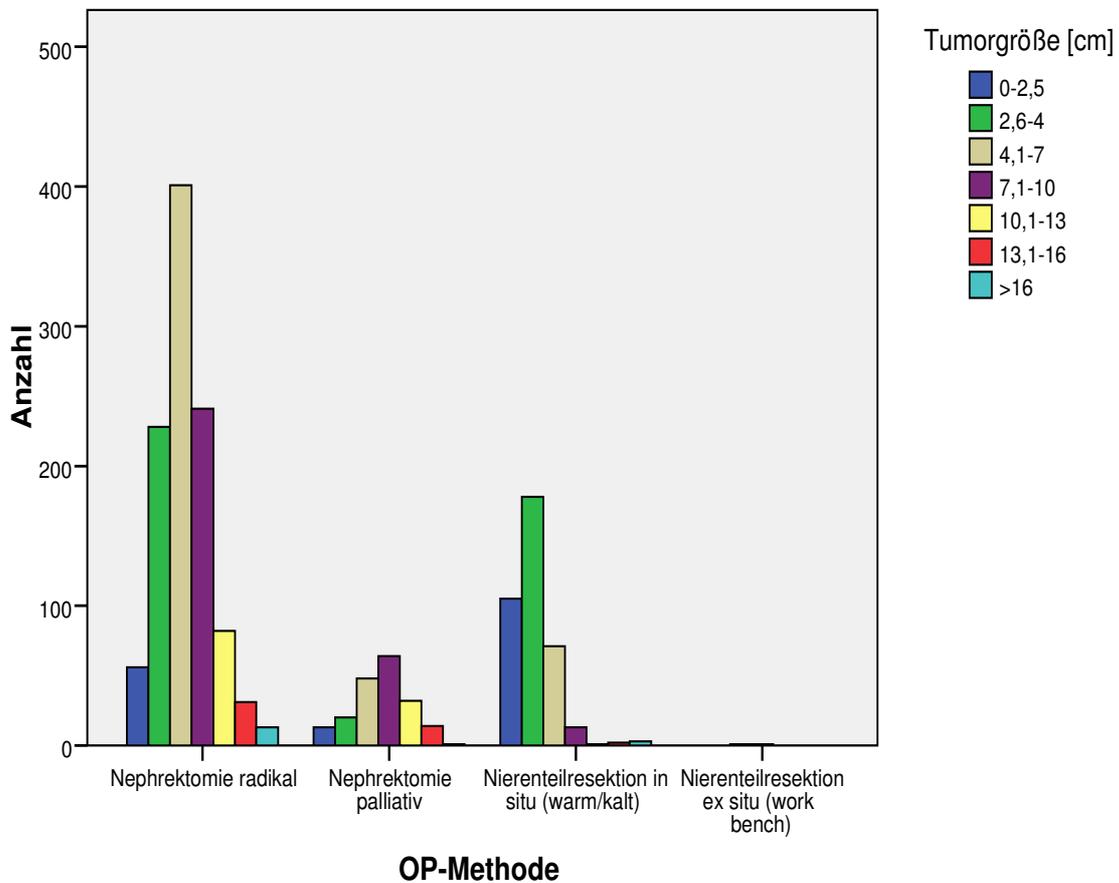
➔ Abbildung 3: Größe der Tumoren in Gruppen

Die Einteilung der Tumorgrößen erfolgte in den dargestellten Abschnitten, damit der Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien möglich war. Außerdem wurde die Einteilung der Tumore in T-Stadien (UICC-Klassifikation) berücksichtigt.

Wenn man die Tumorgröße in Abhängigkeit der OP-Methode (organerhaltend vs. radikale Resektion) darstellt, (➔ Abbildung 4, Tabelle 15) stellt man fest, dass bei organerhaltender Indikation die Tumoren vor allem im Bereich < 4 cm lagen (meist elektive Eingriffe) und mit steigender Größe stufenweise weniger werden. Bei der radikalen Tumorresektion sind alle Tumorgrößen vertreten, mit einem Maximum der Nierentumore in der Größenordnung 4,1 bis 7 cm und einem Minimum bei kleinen Tumoren (5,3 % zwischen 0 – 2,5 cm).

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

Lediglich bei der palliativen Nephrektomie dominieren Nierentumore größer 7 cm. Jedoch kann laut neusten Veröffentlichungen zufolge auch zunehmend bei ausgewählten Tumoren > 4 cm organerhaltend operiert werden (Becker, 2006) was untersuchte Langzeitüberlebensraten nach Nierenteilresektion in diesem Bereich belegen.



→ Abbildung 4 : Tumorgroße in Abhängigkeit der Operationsmethode

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

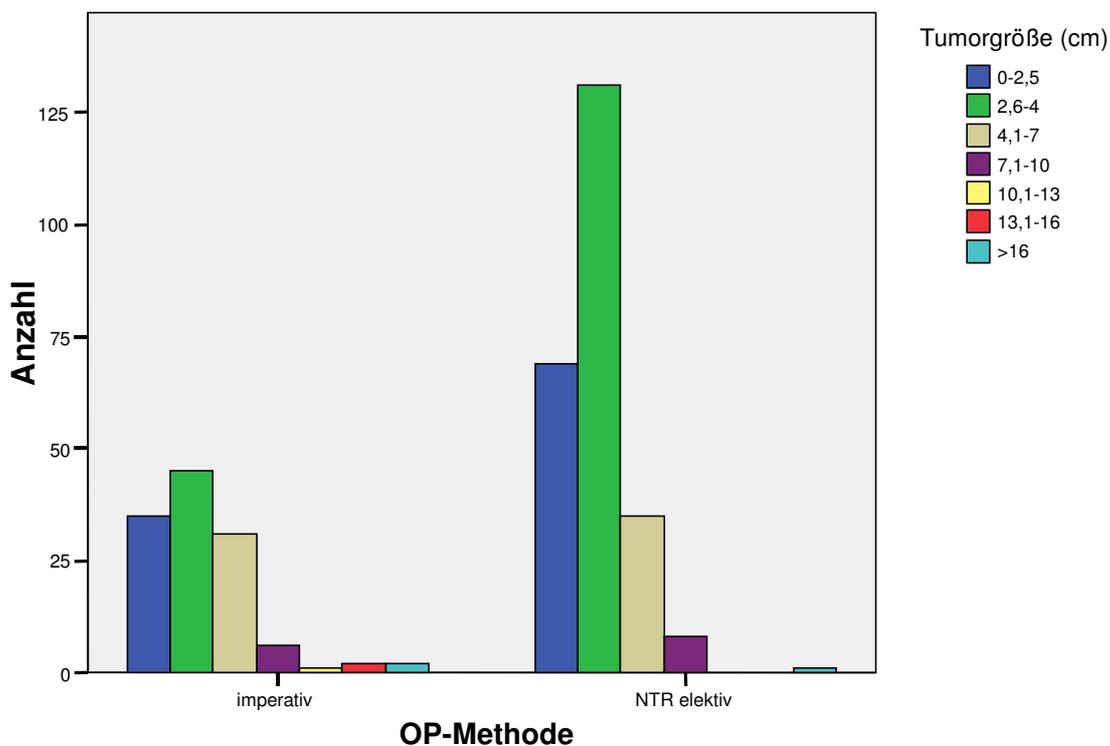
Tumorgröße [cm]	% der Patienten bei radikaler Resektion (ohne palliative Ind.)	% der Patienten bei organerhaltender Resektion (warm/kalt)
0 - 2,5 cm	5,3 % (56)	28,2 % (105)
2,6 - 4,0 cm	21,7 % (228)	47,7 % (178)
4,1 - 7,0 cm	38,1 % (401)	19,0 % (71)
7,1 - 10,0 cm	22,9 % (241)	3,5 % (13)
10,1- 13,0 cm	7,8 % (82)	0,3 % (1)
13,1 – 16 cm	2,9 % (31)	0,5 % (2)
> 16 cm	1,2 % (13)	0,8 % (3)

➔ Tabelle 15: Überblick auf die Tumorgröße bei radikaler/organerhaltender Operations-Indikation (prozentual)
 (radikale Resektion : n = 1052;
 organerhaltende Resektion : n = 373)

Bei der Nierenteilresektion wurden die Patienten nochmals nach elektiver (gesunde Gegenniere; 244 Pat.) und imperativer Indikation (122 Pat.) aufgeteilt (➔Abbildung 5 und Tabelle 16). Die imperativ operierten Tumoren dominieren prozentual vor allem in den Bereichen < 7 cm; eine erhöhte Prozentzahl im Vergleich zu elektiv operierten Tumoren ist allerdings nur bei den Tumoren > 10 cm auffällig. Dies ist damit zu erklären, dass bei größeren Tumoren meist die radikale Tumornephrektomie erfolgte. Nur in Ausnahmefällen erfolgte bei großen Tumoren eine organerhaltende Operation; hier meist bei imperativer Indikation, um den Patienten von der Dialyse zu bewahren, oder beim Verdacht auf einen benignen Tumor.

Bei 53,7 % aller Patienten, also der Mehrzahl mit elektiver Indikation, wurden Nierentumoren zwischen 2,6 – 4,0 cm eruiert.

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES



→ Abbildung 5 : Häufigkeit/Anzahl Tumorgroesse in Abhängigkeit von elektiver/imperativer Indikation bei Nierenteilresektion (n = 366; imperativ : 122 Patienten; elektiv : 244 Patienten)

Tumorgroesse [cm]	% der Patienten mit elektiver Indikation bei Nierenteilresektion	% der Patienten mit imperativer Indikation bei Nierenteilresektion
0 - 2,5 cm	28,3 % (69)	28,7 % (35)
2,6 - 4,0 cm	53,7 % (131)	36,9 % (45)
4,1 - 7,0 cm	14,3 % (35)	25,4 % (31)
7,1 - 10,0 cm	3,3 % (8)	4,9 % (6)
10,1- 13,0 cm	,0 % (0)	0,8 % (1)
13,1 – 16 cm	,0 % (0)	1,6 % (2)
> 16 cm	,4 % (1)	1,6 % (2)
	100 %	100 %

→ Tabelle 16: Überblick auf die Tumorgroesse bei elektiver/imperativer Indikation bei Nierenteilresektion

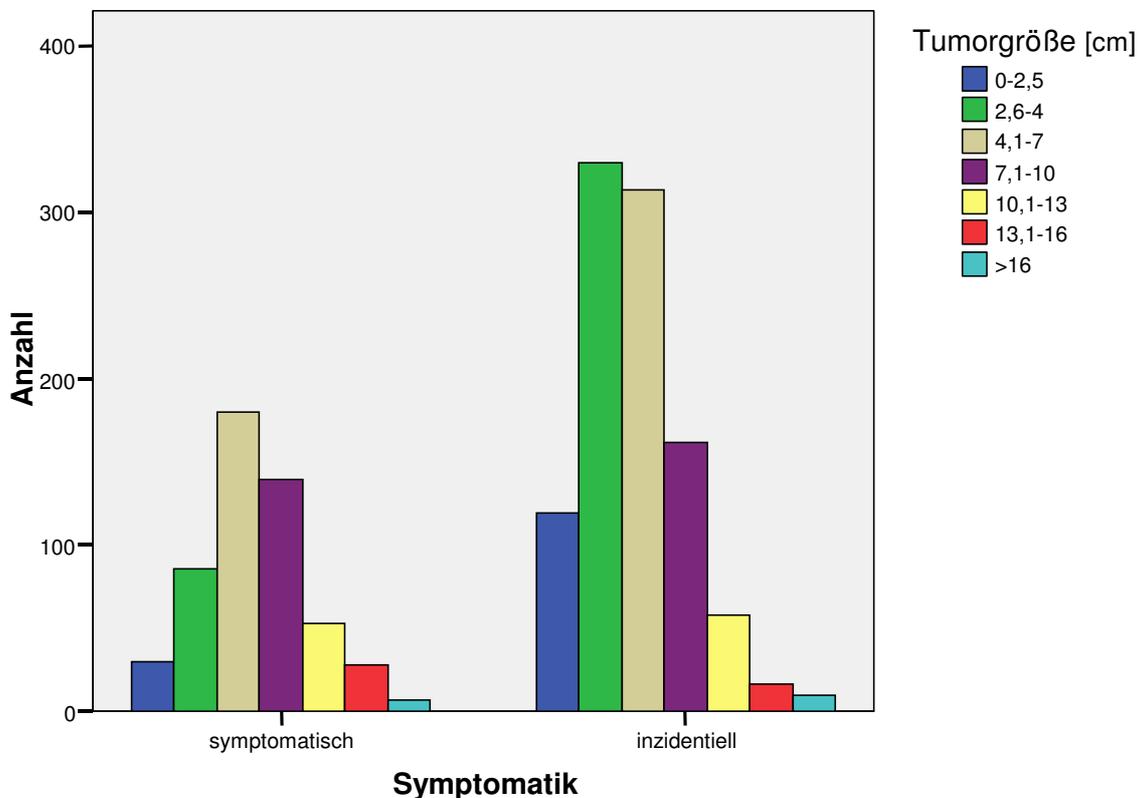
5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

In → Tabelle 17 und Abbildung 6 wird die Größe der Tumoren bei inzidentell entdeckten Tumoren (1006) in Vergleich zu den Tumorgrößen bei symptomatischen Tumoren (523) dargestellt. Hierbei stellt man fest, dass sich die Verteilung (in Prozent) von kleineren symptomatischen in der Größenordnung 4,1 – 7 cm kaum von der der asymptomatischen Tumoren unterscheidet. Bei den Tumoren < 4 cm überwiegt jedoch die Prozentzahl der asymptomatischen Patienten. Bei Tumoren über 7 cm Größe dominieren dagegen die Prozentzahlen bei symptomatischen Tumoren. Jedoch muss bei beiden Patienten die jeweilige Anzahl beachtet werden.

Tumorgröße [cm]	% der Patienten MIT Symptomen	% der Patienten OHNE Symptome
0 - 2,5 cm	5,7 % (30)	11,8 % (119)
2,6 - 4,0 cm	16,4 % (86)	32,7 % (329)
4,1 - 7,0 cm	34,4 % (180)	31,1 % (313)
7,1 - 10,0 cm	26,6 % (139)	16,0 % (161)
10,1- 13,0 cm	10,1 % (53)	5,8 % (58)
13,1- 16 cm	5,4 % (28)	1,6 % (16)
> 16 cm	1,3 % (7)	1,0 % (10)
	100 % (523)	100 % (1006)

→ Tabelle 17: Symptomatische und asymptomatische Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES



→ Abbildung 6: Symptomatische/asymptomatische Patienten u. Tumorgröße

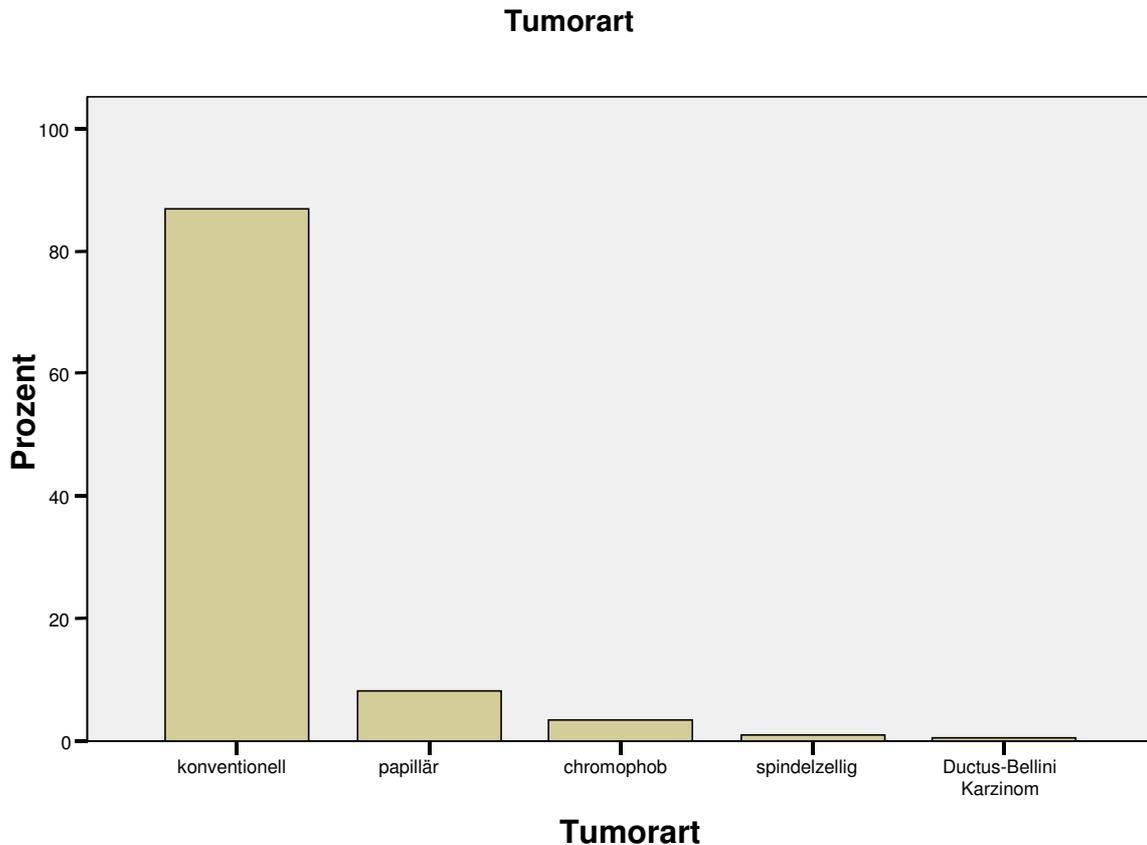
5.6 Histologie

In → Tabelle 18 und Abbildung 7 wird die Häufigkeit der bei den Tumoren vorgefundenen Histologien aufgeführt. In über 86 % der in Homburg gesammelten Patientendaten maligner Nierentumoren handelte es sich um ein konventionelles Nierenzellkarzinom.

Tumorart	% der Patienten
NZK konventionell (klarzellig)	86,9 (1414)
NZK papillär (chromophil)	8,2 (133)
NZK chromophob	3,5 (57)
NZK spindelzellig	0,9 (15)
Ductus-Bellini	0,6 (9)
Gesamt	1628

→ Tabelle 18: Histologische Befunde bei malignen Nierentumoren

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES



→ Abbildung 7 : prozentuale Häufigkeit histologischer Befunde beim NZK

5.7 pT-Stadienverteilung

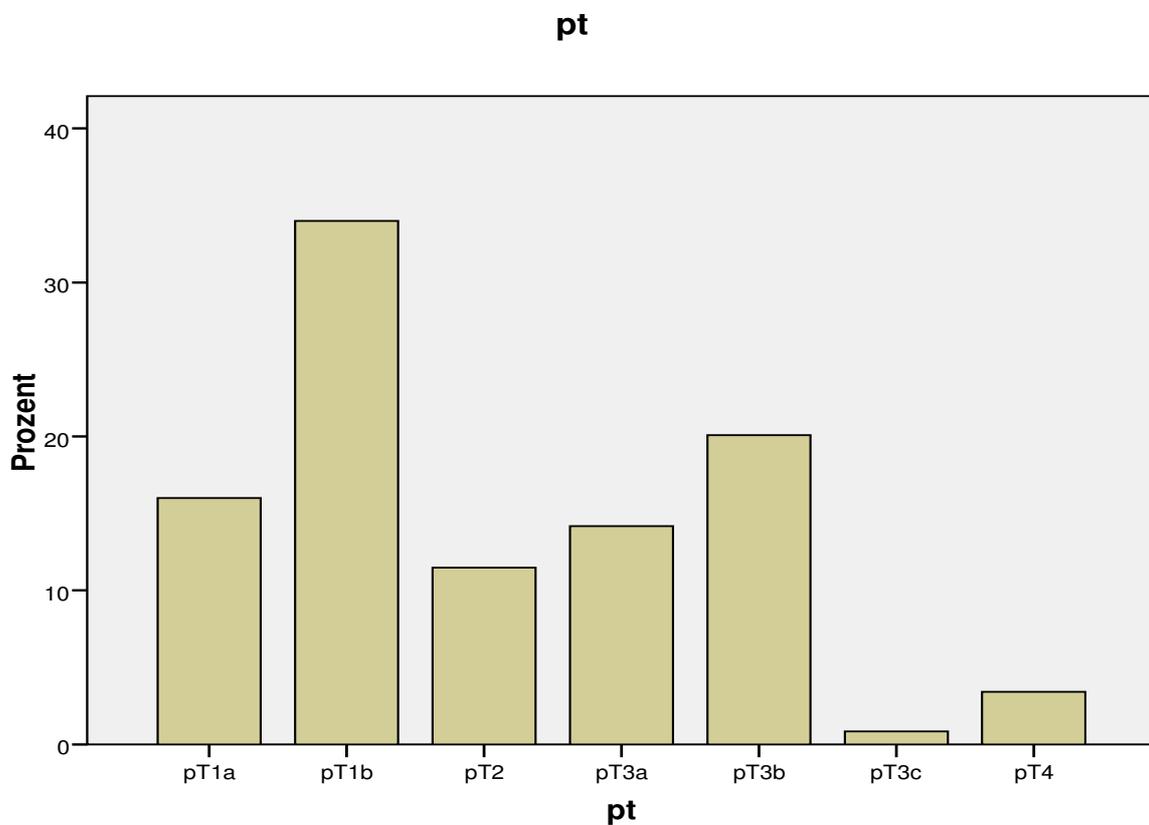
Alle Tumoren wurden anhand der 6. Auflage der UICC-Klassifikation nach der aktuellsten TNM-Klassifikation von 2002 (GREENE, 2002) in pT-Stadien eingestuft (auch jene Tumoren, die vor 1997 operiert wurden). Obwohl die Überzahl der Daten vor 2002 erhoben wurde, wurde trotzdem die neuere Klassifikation von 2002 mit Einteilung des pT1 in pT1a und pT1b und von pT3 in pT3a, b und c verwendet und die Tumore somit reklassifiziert. Bei 15,0 % der Tumore handelte es sich um das pT1a-, und in 31,8 % der Fälle um das pT1b-Tumorstadien. Das pT 2-Stadium war mit 10,7 % vertreten. pT-Stadium 3a stellte sich bei 13,3 %, pT-Stadium 3b in 18,8 % und pT3c

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

in 0,8 % der Nierentumore heraus. pT4 fand sich bei 3,2 % der Tumore → Abbildung 8 und Tabelle 19 veranschaulicht die pT-Stadienverteilung. Es fällt auf, dass das pT1b-Stadium prozentual dominiert.

pT-Stadien	Anzahl und (%) der Patienten
pT1a	244 (15,0 %)
pT1b	518 (31,8 %)
pT2	175 (10,7 %)
pT3a	216 (13,3 %)
pT3b	306 (18,8 %)
pT3c	13 (0,8)
pT4	52 (3,2 %)
n. eruierbar	104 (6,4 %)

→ Tabelle 19 : pT-Stadien und Anzahl /% der Patienten



→ Abbildung 8 : Häufigkeit pT-Stadien (prozentual ; nur gültige Prozente)

5.8 pN-Stadienverteilung

Einen histopathologisch positiven Lymphknotenbefall wiesen 141 Patienten unseres Kollektivs auf (8,7 %); diese befanden sich zu 3,2 % im Stadium pN1 und zu 5,5 % im pN2. Bei 1467 Patienten jedoch war kein Lymphknotenbefall nachweisbar (90,1 %) → Tabelle 20.

pN-Stadien	Anzahl und (%) der Patienten
pN1	52 (3,2 %)
pN2	89 (5,5 %)
Kein Lymphknotenbefall	1467 (90,1%)
n. eruierbar	20 (1,2 %)

→ Tabelle 20 : Häufigkeit pN-Stadien

5.9 Vorhandensein von Metastasen

85,0 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation metastasenfrem. Bei lediglich 13,5 % wurden bereits Metastasen festgestellt (220 Patienten).

pM-Stadien	Anzahl und (%) der Patienten
Metastase bekannt	220 (13,5 %)
keine Metastase bekannt	1383 (85,0%)
unklare Angabe	25 (1,5 %)

→ Tabelle 21 : Häufigkeit pM-Stadium

Bei 1185 Patienten unseres Kollektivs zeigte sich im übrigen auch kein Venenbefall (72,8 %). Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Lokalisation und die Häufigkeitsverteilung bei Venenbeteiligung der Nierentumore :

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

Venenbefall	Anzahl und (%) der Patienten
Vena renalis	285 (17,5 %)
Vena cava bis Lebervenen- mündung	52 (3,2%)
Vena cava bis Lebervenen- mündung hinaus	16 (1,0 %)
Kein Venenbefall	1185 (72,8 %)
unklare Angabe	90 (5,5 %)

→Tabelle 22: Häufigkeit/Lokalisation Venenbefall

Abhängig von der Höhe werden Nierenzellkarzinome mit venösen Tumorthromben nach Staehler in 4 Stadien eingeteilt. Die oben dargestellte Tabelle mit Einteilung des hiesigen Patientenkollektives nach der Lokalisation der Tumorthromben stimmt weitgehend (bis auf Stadium IV) mit der offiziellen Einteilung nach Staehler überein.

Stadium	Ausdehnung des Vena-cava-Thrombus
Stadium I	infrahepatisch
Stadium II	infradiaphragmal unterhalb der Leberveneinmündung
Stadium III	infradiaphragmal oberhalb der Leberveneinmündung
Stadium IV	supradiaphragmal

→ Tabelle 23 : Einteilung der Nierenzellkarzinome mit Vena-Cava-Thrombus nach Staehler

5.10 Grading/Differenzierungsgrad

→ Tabelle 24 spiegelt die Verteilung der verschiedenen Differenzierungsgrade der Tumore wieder. 55,5 % der Tumore wurden aufgrund ihrer histopathologischen Charakteristika als mäßig differenziert und 11,9 % als gut differenziert eingestuft. Anzumerken bleibt noch, dass in der vorliegenden Studie die allgemeine gängige Einteilung nach dem Differenzierungsgrad (= Grading) verwendet wurde (G I = hoch differenziert, G II = mittelgradig differenziert, G III = geringgradig differenziert, G IV = nicht differenziert/entdifferenziert) und nicht die im amerikanischen Raum verbreitete Einteilung des Differenzierungsgrades nach FUHRMANN.

Stadium	%
G I	11,9 (194)
G II	55,5 (904)
G III	20,6 (336)
G IV	2,1 (35)
n. eruierbar	9,8 (159)

→ Tabelle 24: Grading-Stadien der NZKs

5.11 Operative Versorgung

Als operativer Zugangsweg wurde in 90,8 % (1478 Patienten) der Fälle sowohl bei radikaler als auch bei organerhaltender Resektion der Flankenschnitt gewählt; lediglich bei 49 Patienten (3,0 %) wurde eine mediane Laparotomie durchgeführt. Bei den restlichen 6,2 % handelt es sich um andere operative Zugangswege (0,2 %) und fehlende/unvollständige Angaben.

Bei 54,2 % der Patienten (883) wurde intraoperativ gleichzeitig die Nebenniere entfernt. In 40,0 % der Fälle wurde die Nebenniere belassen (652). Zu 93 Patienten findet sich keine Angabe. Bei 45 der entfernten Nebennieren wurde eine Metastase entdeckt, bei 13 Patienten infiltrierte der Tumor die Nebenniere und in 9 Fällen stellte

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

sich ein Nebennieren-Adenom heraus. Bei den restlichen 816 Patienten war die Nebenniere tumorfrei.

93 Patientendaten bezüglich des Nebennierenbefalls sind unklar.

Tabelle 25 spiegelt diesen Sachverhalt wider.

NNBefall (enfernte NN)	Anzahl und % der Patienten
tumorfrei	816 (92,4 %)
Nierentumor Metastase	45 (5,1 %)
von Tumor infiltriert	13 (1,4 %)
Adenom	9 (1,1 %)

→ Tabelle 25: Häufigkeit Nebennierenbefall

Eine Lymphadenektomie wurde bei 39,9 % der Operationen durchgeführt (649 Patienten), größtenteils – in 54,1 % der Fälle - wurde darauf verzichtet. Zum Lymphknotenbefall siehe Abschnitt 5.8

In → Tabelle 26 werden die verschiedenen OP-Arten mit ihrem Anteil im Homburger Kollektiv in Prozent aufgeführt. Der Großteil der Operationen (64,6 %) wurde als radikale Nephrektomie (1052 Operationen) durchgeführt; an zweiter Stelle steht mit 22,9 % die organerhaltende Resektion (373 Operationen), die vor allem in der jüngsten Vergangenheit immer mehr als alternative (elektive) OP-Methode bei Nierenzellkarzinomen an Bedeutung gewinnt. Am seltensten (0,1 %, d.h. 2 Patienten) erfolgte eine ex-vivo-Operation, im Sinne einer Work-bench-surgery.

In 11,8 % bzw. bei 192 Patienten erfolgte die Nephrektomie nur noch palliativ.

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

OP-Art	%
Nephrektomie radikal	64,6 % (1052)
Nephrektomie palliativ	11,8 % (192)
Nierenteilresektion in situ (warm/kalt)	22,9 % (373)
Nierenteilresektion ex situ (work bench)	0,1 % (2)

→ Tabelle 26: OP-Art (prozentual) im Homburger Kollektiv

Bei der Nierenteilresektion ist anzumerken, dass der Großteil (244 der 373 Patienten), 66,7 % , elektiv, also bei Vorhandensein einer gesunder Gegenniere, operiert wurden. Bei 27 Patienten war der Grund für eine Teilresektion eine anatomische Einzelniere (7,4 %), bei 5 Patienten eine funktionelle Einzelniere (1,4 %). 7,7 % der Patienten (28) mussten sich wegen einer Niereninsuffizienz, 16,9 % (62) aufgrund eines beidseitigen Tumors der organerhaltenden Operation unterziehen.

Indikation für Nierenteilresektion	% /Anzahl Patienten
Einzelniere anatomisch	7,2 %/27
Einzelniere funktionell	1,3 %/5
Niereninsuffizienz	7,5 %/28
Tumor beidseits	16,6 %/62
elektiv	65,4 %/244
n. erudierbar	2,0 %/7

→ Tabelle 27 : Indikationen für Nierenteilresektion

5.12 Komplikationen

In 86,9 % der Fälle (1415 Patienten) traten bei beiden OP-Methoden (radikal und organerhaltend) postoperativ keine Komplikationen auf. Die restlichen 13,1 % der Patienten (n=213) erlitten Komplikationen, welche sich in Ileus (0,2 %), interventionsbedürftige Blutungen (0,8 %), Embolie (0,2%), Exitus (0,2 %), erneute OP (1,3 %), Embolisation (0,1 %) und sonstige (4,4 %) unterteilen.

Bei 5,8 % handelt es sich um fehlende Angaben

Der Vergleich der postoperativen Komplikationsrate – elektive Nierenteilresektion vs. radikale Resektion – ist in Tabelle 28 aufgeführt. Auffällig ist, dass es bei beiden Operationsverfahren in über 80 % der Fälle zu keinen Komplikationen kam.

Lediglich bei den Patienten der Nierenteilresektion überwiegt leicht die Prozentzahl der interventionsbedürftigen Blutungen und die Notwendigkeit einer erneuten Operation.

Komplikation	% der Patienten bei radikaler Resektion (n=1052)	% der Patienten bei Nierenteil-Resektion (elektiv) (n=244)
Ileus	0,2	0,4
Interventionsbedürftige Blutung	0,3	2,0
Embolie	0,3	0
Erneute OP	1,0	2,5
Exitus	0,2	0
Embolisation	0	0,4
andere	3,7	5,4
keine	88,7	86,4
n. eruierbar	5,6	2,9

→ Tabelle 28 : Komplikationen radikale/organerhaltende Resektion

5.13 Follow-Up

Bei der Erhebung des Status der radikal- und teilresezierten Patienten mit malignem Nierentumor, welche mittels Follow-Up-Bogen (s. Anhang) an Urologen, Hausärzte und – bei nicht eruierbarem Arzt – an den Patient selbst durchgeführt wurde, bekamen wir bei 75,2 % der 2166 Patienten (1628) eine Rückmeldung. Von diesen Patienten lebten noch 1098 (67,4 %); insgesamt 32,6 % (530) waren bereits verstorben. Am Tumor selbst verstorben waren 347 der bereits 530 verstorbenen Patienten (65,5%) und 21,3 % des Gesamtkollektives.

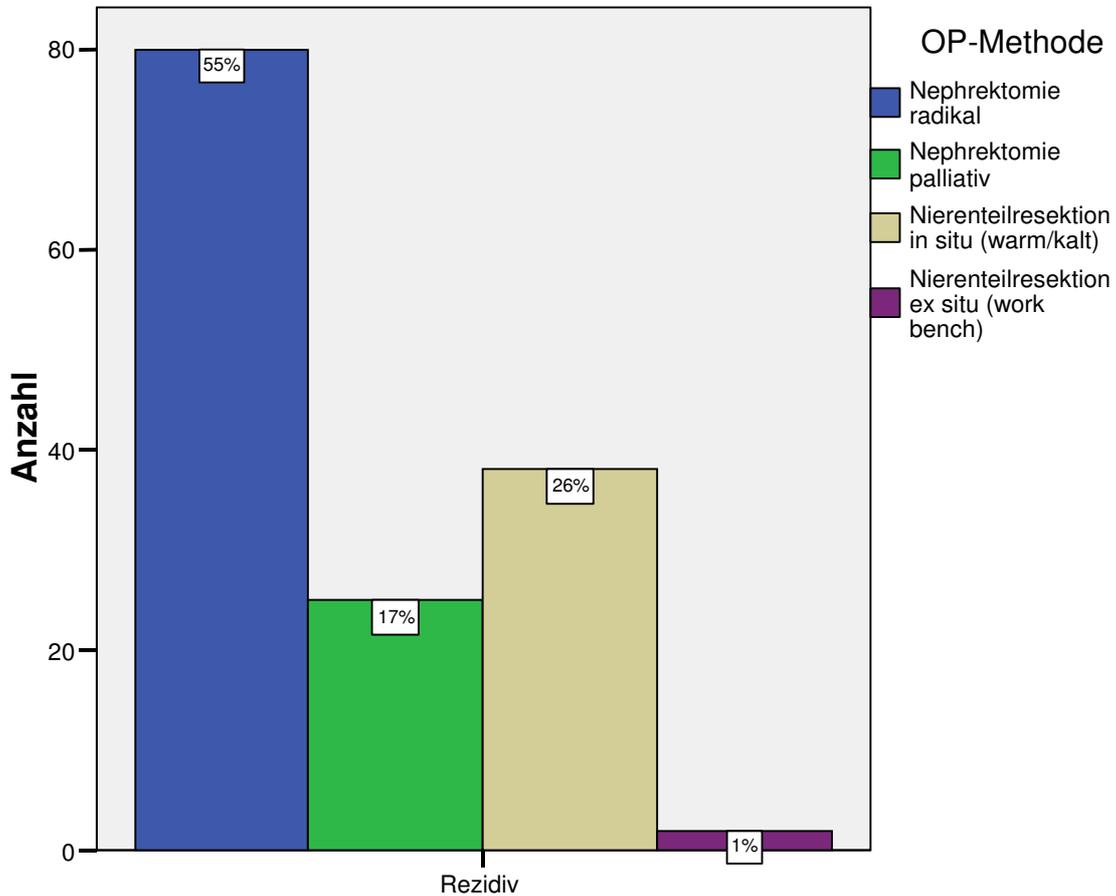
Aus diesen Rückmeldungen konnte bei nur 145 Patienten (8,9 %) ein Lokalrezidiv bzw. Metastasen des Tumors nachgewiesen werden. Bei 576 der Patienten wurde kein Rezidiv nachgewiesen (35,4 %) und bei 32 (2,0 %) Patienten konnten bezüglich der Lokalrezidive keine sicheren Angaben gemacht werden. Ausserdem ist zu erwähnen, dass bei 875 Patienten (53,7%) diesbezüglich keine Angaben zu eruieren waren. Daraus lässt sich keine zuverlässige Aussage in bezug auf die postoperative Rezidivrate in unserem Patientengut machen. Die Lokalisation der postoperativ entstandenen Rezidive und die Verteilung in unserem Kollektiv ist aus → Tabelle 29 zu entnehmen:

Lokalisation:	[%]
ossäre Metastasen	2,1 %
Lymphknoten	0,1 %
pulmonale Metastasen	5,6 %
Niere	0,1 %
Nebenniere	2,0 %
Gehirn	0,5
Leber	1,0
ubiquitär (mehrere Lokalis.)	2,0 %
Unbekannt	86,6 %

→ Tabelle 29: Lokalisationen der Tumorrezidive bei n=145 Patienten

Trotzdem wurden die eruierten 145 Rezidive in Abhängigkeit der OP-Art untersucht. Das Ergebnis ist in Tabelle 30 und Abbildung 11 dargestellt

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES



→ Abbildung 9 : : Abhängigkeit der Rezidive von der OP-Art

Rezidiv	Nephrektomie radikal	Nephrektomie palliativ	Nierenteilresektion in situ (warm/kalt)	Nierenteilresektion ex situ (work bench)
n= 145	n= 388 (20,6 %)	n =37 (67,6 %)	n =326 (11,7 %)	n = 2 (100 %)
Ja	55,2 % (80)	17,2 % (25)	26,2 % (38)	1,4 % (2)

→ Tabelle 30 : Abhängigkeit der Rezidive von der OP-Art (Prozent)

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES

Auffällig ist, dass es sowohl bei radikaler Tumorresektion als auch bei organerhaltender OP zu vergleichbarem Prozentsatz (> 75 %) zu keinem Rezidiv bei der Nachsorge gekommen ist. Lediglich bei der palliativen Nephrektomie und der NTR ex situ wurden postoperative Rezidivraten von über 50 % verzeichnet, was in diesem Fall jedoch eher als Tumorpersistenz zu werten ist.

Auch dieses Ergebnis spricht dafür, die organerhaltende Operation weiterhin als gleichwertige Alternative zur radikalen Resektion bei ausgewählten Nierentumoren zu betrachten.

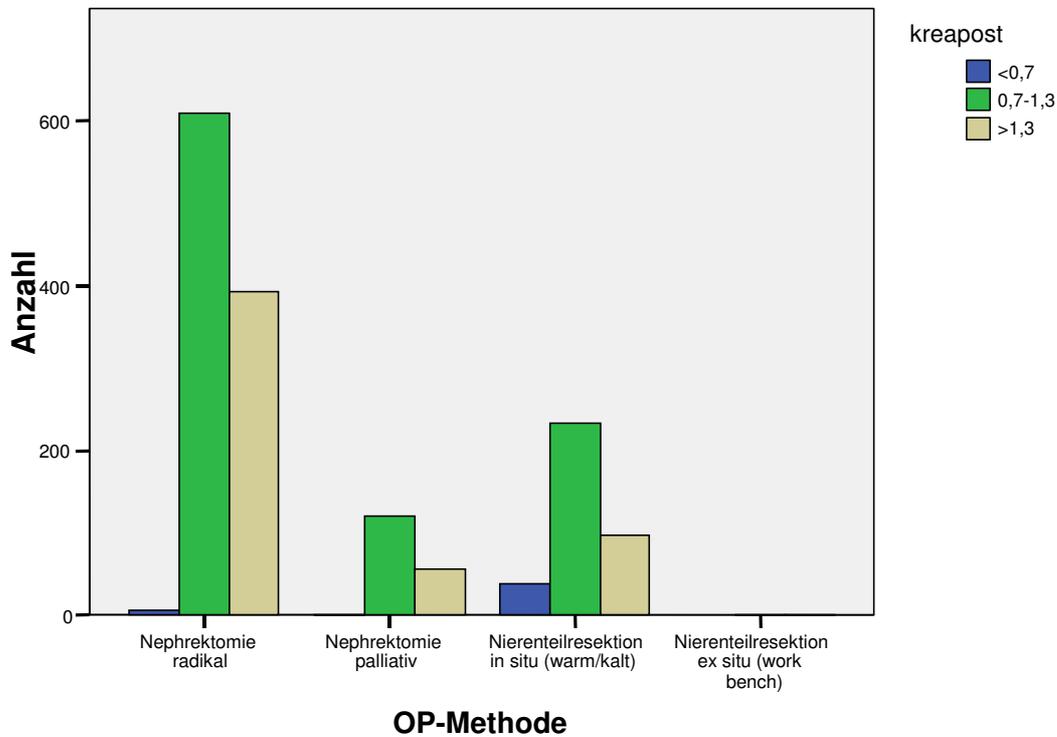
Weiterhin wurden bei 95,7 % der zurückgesandten Fragebögen Angaben über den postoperativen Kreatinin-Wert im Serum angegeben. Davon hatten die meisten Patienten – 59,2% - einen normalen Kreatininwert (0,7 bis 1,3 mg/dl). Lediglich 33,7 % der Patienten (548) hatten erhöhte Werte. 128 dieser 548 Patienten hatten bereits präoperativ erhöhte Kreatinin-Werte im Serum. Bei den restlichen 420 Patienten ist eine pathologische Kreatininerhöhung im Zeitraum nach der Tumoroperation entstanden. .

Absolut wurde bei insgesamt 963 aller Patienten ein normaler Wert gefunden, bei 548 ein pathologischer Wert; bei 47 der Patienten befand sich der Serum-Kreatinin-Wert sogar im unteren Normbereich (< 0,7 mg/dl).

In Abbildung 10 und Tabelle 31 ist die Abhängigkeit des Serumkreatinins **nach** der Operation von der Operationsmethode dargestellt

Wie zu erwarten, ist der erhöhte Serum-Kreatininwert vor allem nach der radikalen Resektion zu finden (38,9 %); viel weniger dagegen bei der organerhaltenden Operation (26,3 %).

5. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENGUTES



→ Abbildung 10: Abhängigkeit des Serum-Kreatinin-Wertes von der OP-Methode

Operationsmethode	Serumkreatinin	Serumkreatinin
	0,7 – 1,3 mg/dl (Patienten %)	> 1,3 mg/dl (Patienten %)
Nephrektomie - radikal-	60,4 % (609)	38,9 % (393)
Nephrektomie - palliativ-	67,8 % (120)	31,6 % (56)
Nierenteilresektion (warm/kalt) in situ	63,1 % (233)	26,3 % (97)
Nierenteilresektion ex situ	50 % (1)	50 % (1)

→ Tabelle 31 : prozentuale Abhängigkeit des Serum-Kreatininwertes/OP-Methode

6. Ergebnisse

6.1 Überlebensrate aller Patienten

Bei der tumorspezifischen Überlebensrate aller in die Studie mit eingegangener Patienten (n=1628) zeigte sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 89,7 % und 5-Jahresüberlebensrate von 78,1 %. Die 10- und 15-Jahresüberlebensraten betragen jeweils 72,1 % und 64,5 % (→ Abbildung 11). In Tabelle 33 sind diejenigen Patienten dargestellt, die nach 5, 10, 15 und 20 Jahren noch leben und damit weiterhin in die Nachbeobachtung eingehen. Die maximal zum Zeitpunkt der Auswertung erreichte Überlebenszeit betrug 29 Jahre. Die Gesamtzahl aller tumorbedingt verstorbenen Patienten beträgt 347 (21,3 %).

Bezüglich der allgemeinen (tumorunspezifischen) Überlebenszeit aller in die Studie mit eingegangenen Patienten ließ sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 87,4 %, eine 5-Jahresüberlebensrate von 70,8 % und jeweils eine 10 – und 15-Jahresüberlebensrate von 58,1 % und 44,3 % verzeichnen. (→ Tabelle 34; Abbildung 12)

Insgesamt waren von 1628 Patienten 530 (67,4 %) tumorunspezifisch verstorben.

Des Weiteren wurde die rezidivfreie Überlebenszeit aller Patienten mit beobachtetem Rezidiv (die primär keine Metastasen aufwiesen) berechnet. Dabei konnten 128 Patienten nach diesen Kriterien eruiert werden.

Als zensierte Angaben werden diejenigen Patientendaten bezeichnet, welche noch leben oder nicht tumorbedingt verstorben sind.

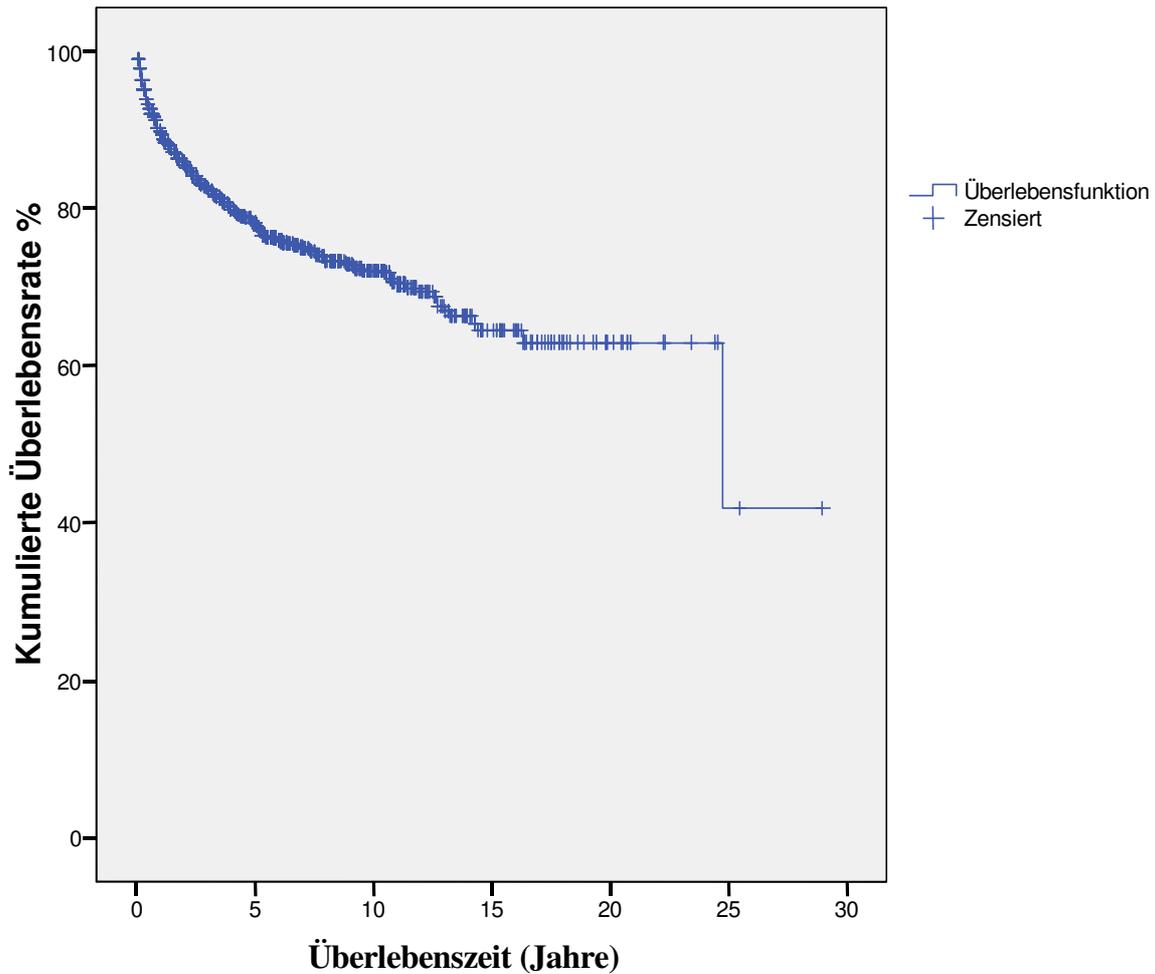
Diese sind in den Diagrammen entsprechend gekennzeichnet.

Diese Patientendaten beeinflussen die Überlebensraten der dargestellten Diagramme nicht.

Anmerkung :

Zur besseren Übersicht sind ergänzend zu jedem Diagramm in entsprechenden Tabellen die Anzahl der Daten der Patienten dargestellt, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben und damit weiterhin in die Nachbeobachtung miteingehen.

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 11 kumulierte tumorspezifische Gesamtüberlebensrate aller mit in die Studie eingegangenen Patienten mit malignem Tumor

1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Anzahl der Patienten	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
89,7	78,1	72,1	64,5	1628	29

→ Tabelle 32 : Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode

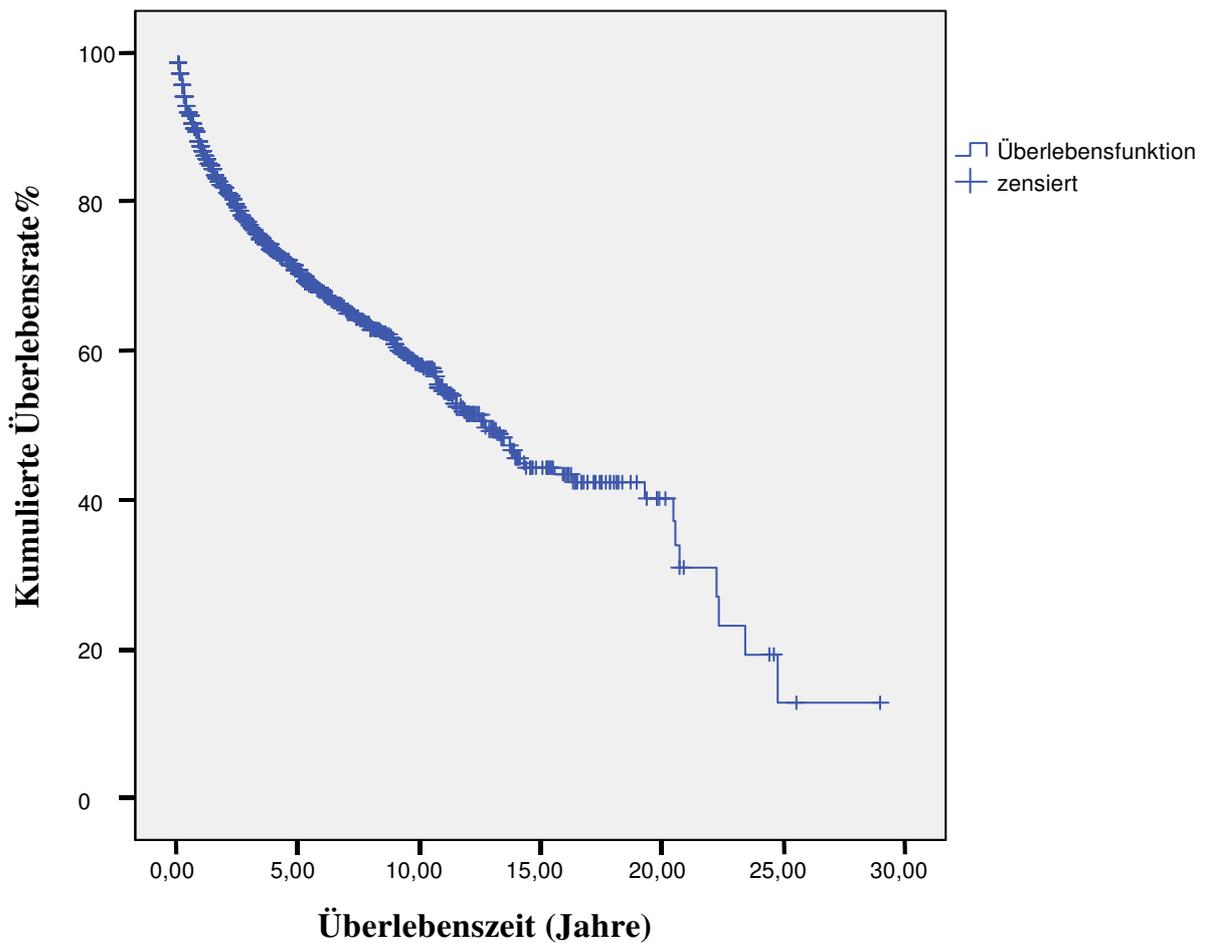
(tumorspezifisch verstorben)

nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
322	149	44	7

→ Tabelle 33 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmtem Zeiträumen noch leben

(tumorspezifisch verstorben)

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 12 kumulierte tumorunspezifische Gesamtüberlebensrate aller mit in die Studie eingegangenen Patienten mit malignem Tumor

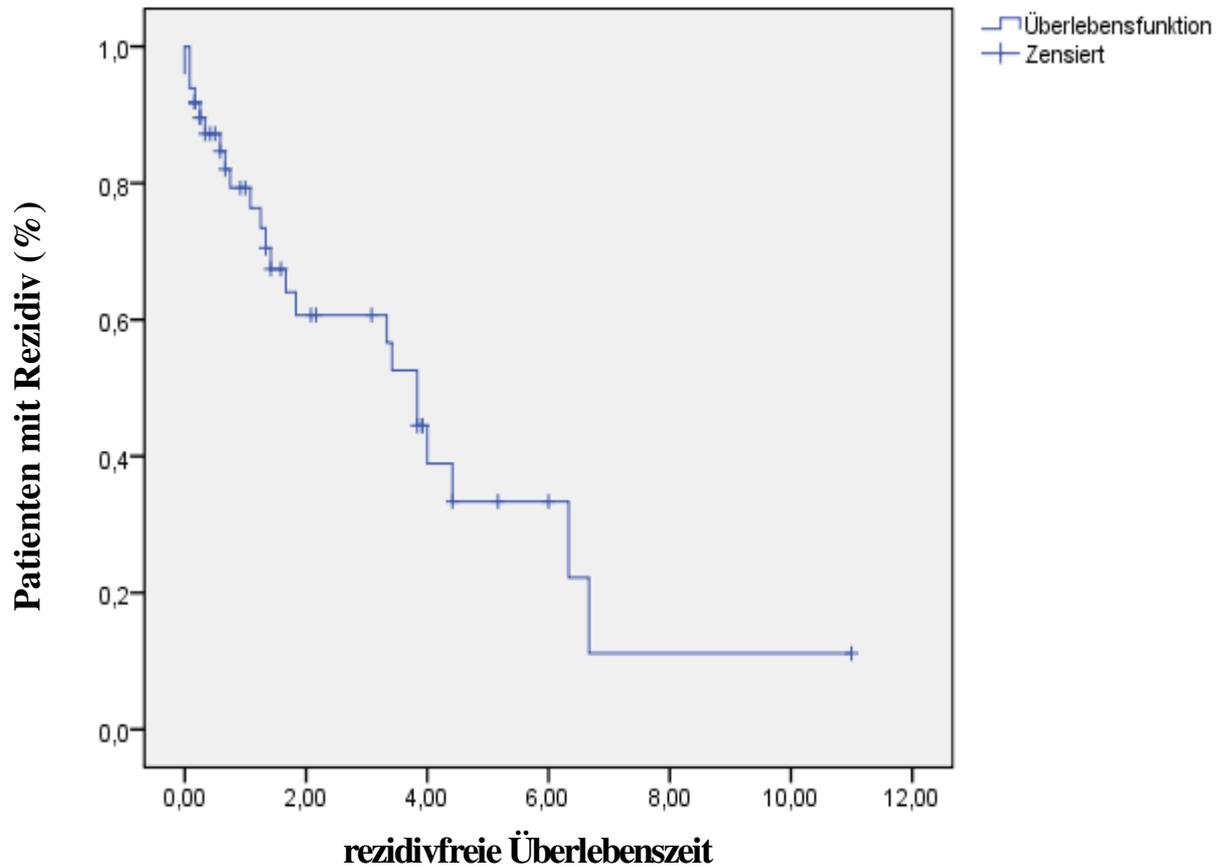
1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Anzahl der Patienten	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
87,4	70,8	58,1	44,3	1628	29

→ Tabelle 34 : Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode (tumorunspezifisch verstorben)

nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
322	149	44	7

→ Tabelle 35 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmtem Zeiträumen noch leben (tumorunspezifisch verstorben)

6. ERGEBNISSE



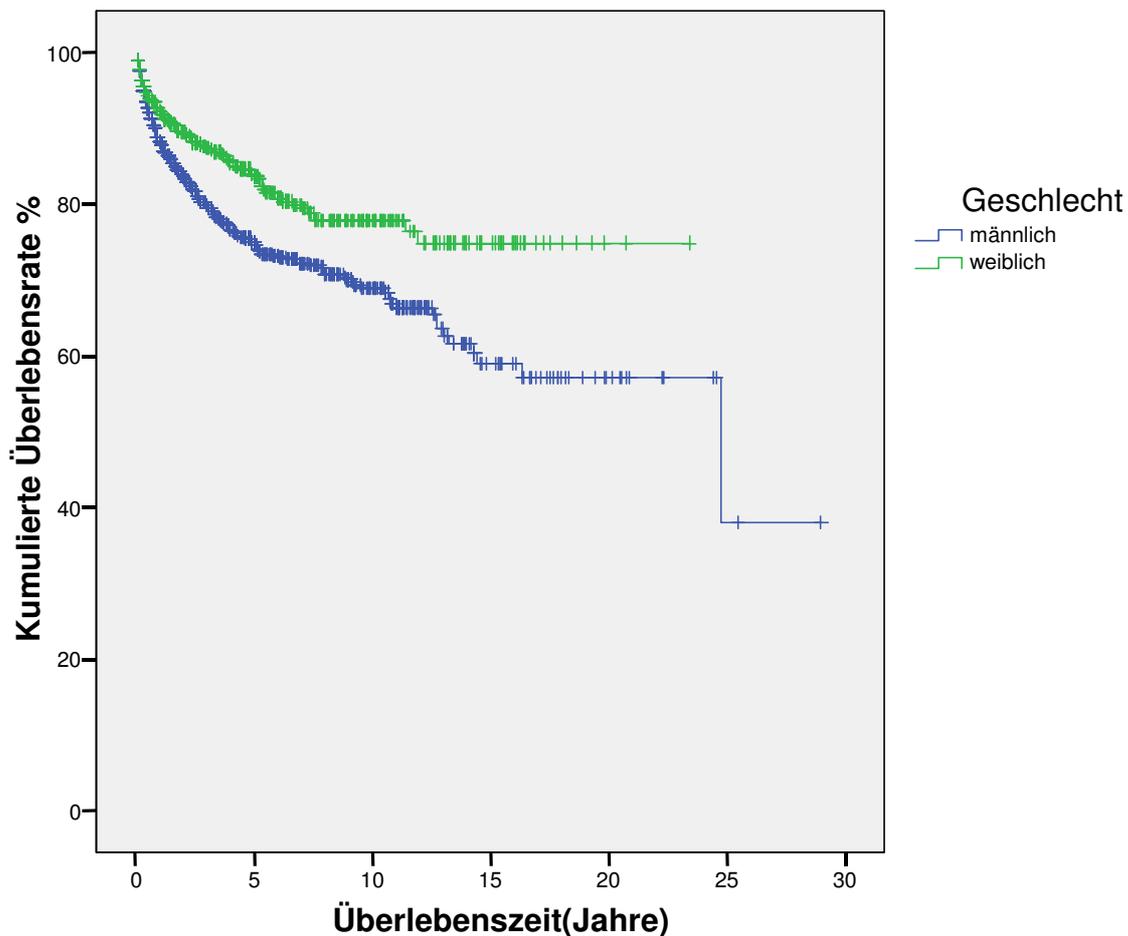
→ Abbildung 13 : rezidivfreie Überlebenszeit aller Patienten mit beobachtetem Rezidiv (primär ohne Metastasen)

	Häufigkeit	Gültige Prozente	rezidivfreie Überlebenszeit (%) (n = 1628)
0-1 Jahre	26	21,7	
nach 1 Jahr	50	41,7	95,3
nach 5 Jahren	29	24,2	93,6
nach 10 Jahren	12	10,0	92,9
nach 15 Jahren	3	2,5	92,7
Gesamt	120	100,0	

→ Tabelle 36 : Zeit, nach der das Rezidiv wieder auftritt (insgesamt 128 Patienten)

6.2 Überlebensrate bei Männern und Frauen

64,6 % der Patienten waren Männer (1052 von 1628). Bei der genaueren Betrachtung der am Tumorleiden Verstorbenen ($n = 347$ Patienten) war das Verhältnis zwischen den Geschlechtern signifikant unterschiedlich. An der hohen Anzahl der am Tumor verstorbenen Männer (252 von 347 Patienten – d.h. 72,6 % am Tumor verstorbene Männer und nur (95 von 347) 27,4 % am Tumor verstorbene Frauen) zeigte die daraufhin durchgeführte nach Geschlechtern getrennte Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier; (→ Tabelle 37 und → Abbildung 14) höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zugunsten der Frauen.



→ Abbildung 14: Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht (Log-Rank-Test: $p < 0,001$; h.s.)

6. ERGEBNISSE

Geschlecht	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtung (Jahre)	Anzahl der Patienten
männlich	88,3	74,9	68,9	58,9	29	1052
weiblich	92,3	83,7	77,9	74,9	23,4	576

→ Tabelle 37: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bei Männern und Frauen im Vergleich

Geschlecht	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
männlich	194	94	26	6
weiblich	128	55	18	1

→ Tabelle 38 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben (abhängig vom Geschlecht)

6.3 Altersspezifische Überlebensraten

Um einen möglichen Einfluss des Patientenalters auf die Überlebensrate unserer Patienten feststellen zu können, wurden alle Patienten nach ihrem Alter in verschiedene Gruppen unterteilt. Der Altersdurchschnitt lag bei 60,28 Jahren.

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen für jede Altersgruppe sind aus → Tabelle 39 zu ersehen.

Die unterschiedlichen Überlebensraten und der Log-Rank-Test zeigen, dass sich keine statistische Signifikanz im direkten Vergleich der einzelnen Gruppen ergibt ($p = 0,519$).

Alter (Jahre)	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)	Anzahl der Patienten
21-30	81,8	62,3	62,3		11,2	11
31-40	90,7	81,0	81,0	81,0	24,6	44
41-50	88,8	77,8	70,9	68,4	25,5	241
51-60	91,5	79,2	74,3	62,2	29	494
61-70	88,5	78,2	73,8	68,1	24,4	543
71-80	90,0	75,7	63,8	63,8	20,6	266
81-90	91,0	85,4	53,3		14,3	25

→ Tabelle 39: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von dem Alter

6. ERGEBNISSE

Die beste Langzeit-Überlebensrate zeigt die Gruppe der 31- 40-jährigen (10-JÜL : 81,0 %).

Anzumerken ist, dass die Gruppe der 51- 60-jährigen (494 Patienten) und die Gruppe der 61- 70 –jährigen (543 Patienten) die höchsten Patientenzahlen beinhaltet; wobei die Gruppe der unter 50-jährigen sich nur auf insgesamt 296 Patienten beläuft.

Die Gruppe der 81-90-jährigen basiert auf nur 25 Patienten.

(Log-Rank-Test: $p > 0,05$; n.s.)

Alter (Jahre)	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
0-20	1	0	1	0
21-30	4	2	0	0
31-40	7	9	2	1
41-50	56	29	12	3
51-60	104	62	16	2
61-70	102	42	11	1
71-80	46	5	2	0
81-90	2	0	0	0

→ Tabelle 40 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig vom Alter)

6.4 Überlebensrate bei symptomatischen und inzidentell entdeckten Tumoren

Um mögliche Unterschiede zum Beispiel in Bezug auf Überlebensraten, Tumorgrößen und Tumorstadien bei inzidentell entdeckten Tumoren im Vergleich zu symptomatischen Tumoren festzustellen, wurden 2 Gruppen gebildet:

Gruppe 1 stellt alle Patienten dar, bei denen die Diagnose „Nierentumor“ durch die Abklärung eines aufgetretenen richtungweisenden Symptoms gestellt werden konnte ($n = 523$); davon verstarben 134 tumorbedingt. Dagegen sind in Gruppe 2 alle Patienten zusammengefasst, bei denen die Erkrankung zufällig diagnostiziert wurde ($n = 1006$); von diesen erlagen 181 ihrem Tumorleiden.

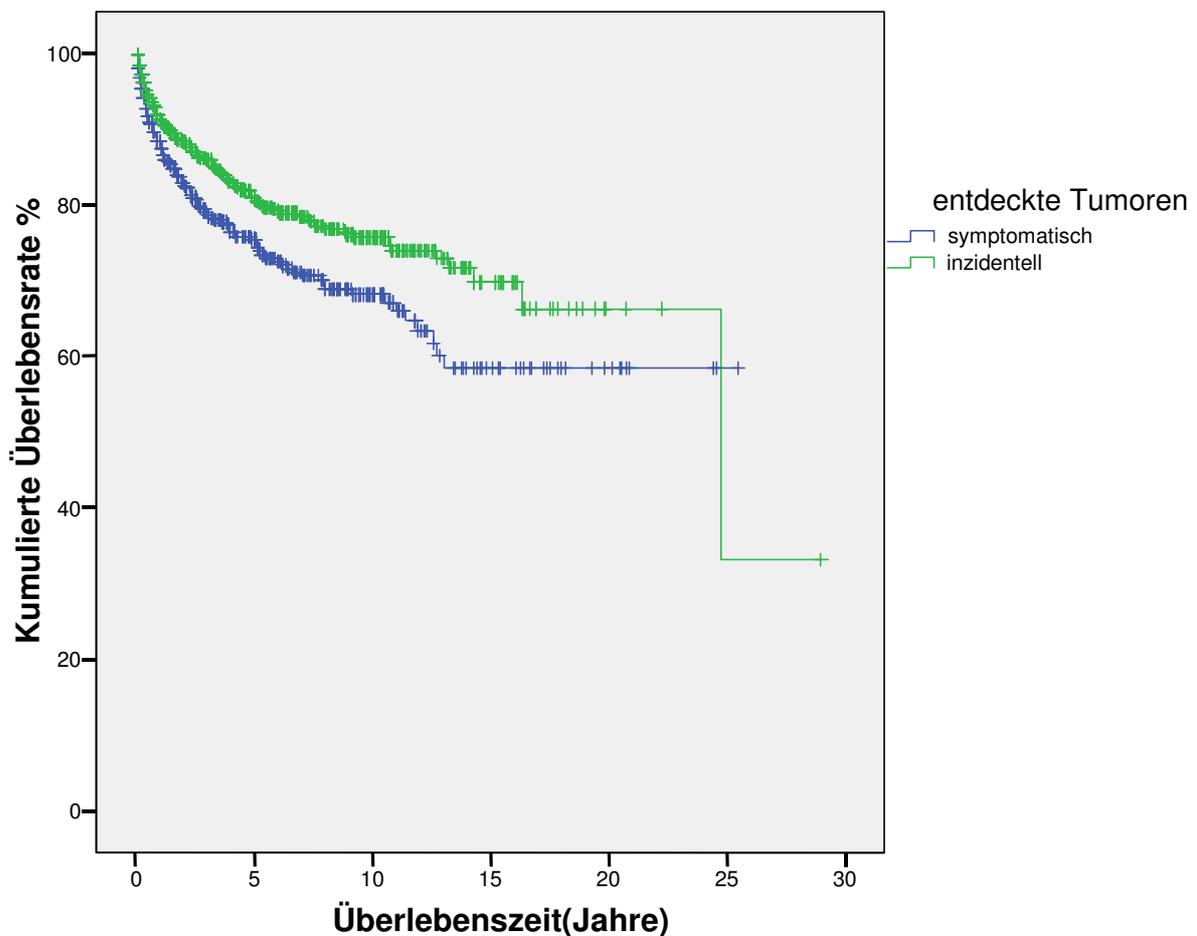
6. ERGEBNISSE

Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen wurden für beide Gruppen erstellt. Die günstigeren Ergebnisse für inzidentell entdeckte Tumore (→ Tabelle 41) zeigten im durchgeführten Log-Rank-Test eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$).

Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 16 nochmals graphisch dargestellt.

	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
symptomatisch	88,3	75,4	68,1	58,4	25,5
inzidentell	91,2	80,8	75,7	69,7	29,0

→ Tabelle 41: Vergleich der kumulativen prozentualen Überlebensraten zwischen symptomatischen und inzidentell entdeckten Tumoren



→ Abbildung 15 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate bei symptomatisch/inzidentell entdeckten Tumoren (Log-Rank-Test: $p = 0,02$)

6. ERGEBNISSE

	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
symptomatisch	104	36	16	5
inzidentell	199	108	26	2

→ Tabelle 42 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig von der Symptomatik des Tumors)

6.5 Überlebensrate bei verschiedenen Tumorlokalisationen

Bei der Berechnung der tumorspezifischen Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (rechts bzw. links) ergaben die Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier unterschiedliche Ergebnisse für rechts- und linksseitige, bzw. beidseitig aufgetretene Tumore. Die genauen Prozentzahlen sind aus → Tabelle 43 zu entnehmen.

Zu erwähnen ist, dass die Mehrzahl der Patienten einseitig erkrankt ist.

(rechts : 833 Patienten; links : 759 Patienten).

Lediglich 35 Patienten weisen einen beidseitigen Befall des Nierentumors auf.

Die Überlebensraten bei rechts- bzw. linksseitigen Tumoren zeigen keine statistische Signifikanz im Vergleich ($p > 0,05$).

Tumor-Seite	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
rechts	91,0	79,7	74,4	68,3	25,5
links	88,4	76,1	69,5	60,3	29,0
beidseits	88,6	84,1	72,9	72,9	20,6

→ Tabelle 43: Vergleich der prozentualen Überlebensraten zwischen rechts- und linksseitig gelegenen Tumoren (Kaplan-Meier-Methode)
(Log-Rank-Test: $p > 0,05$ n.s.)

6. ERGEBNISSE

Tumor-Seite	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
rechts	167	85	17	6
links	149	62	27	1
beidseits	6	2	0	0

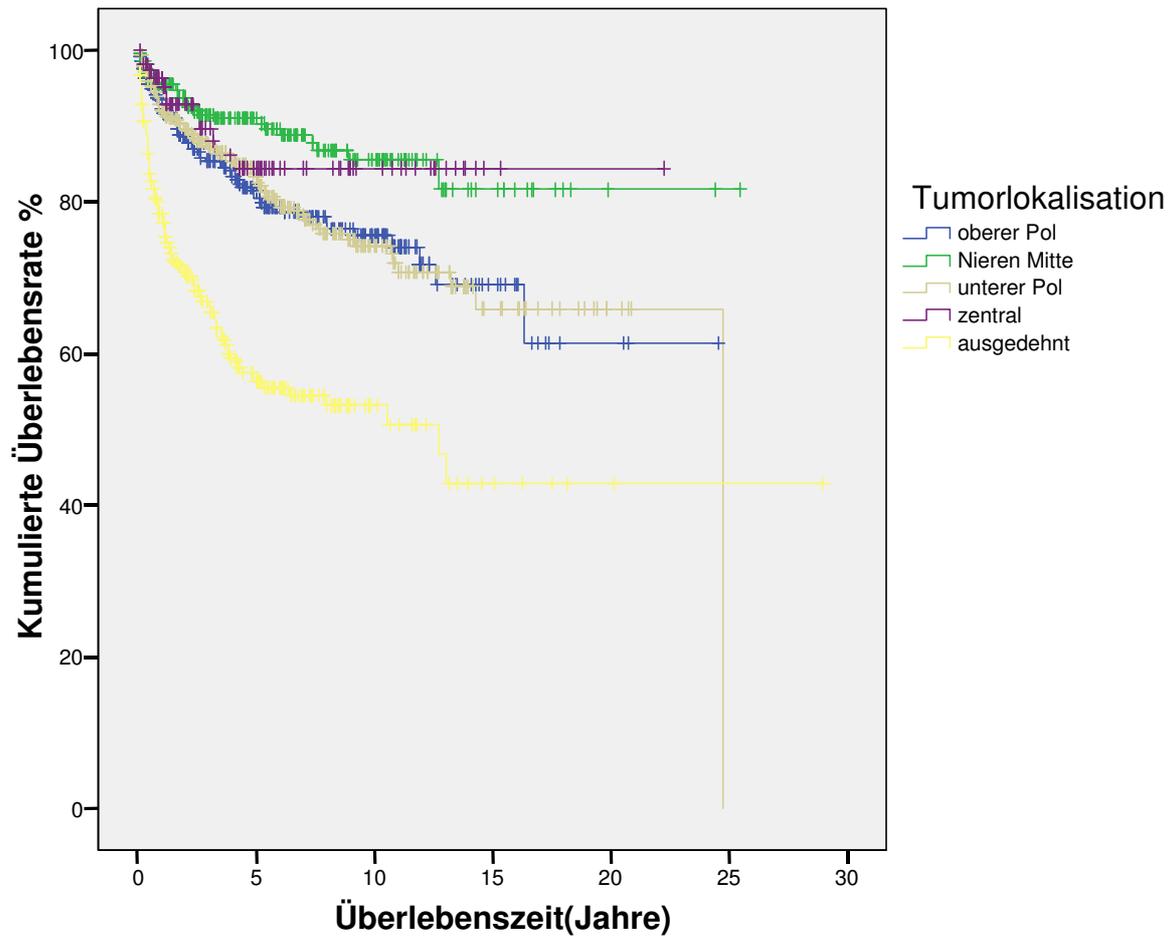
→ Tabelle 44 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig von der Symptomatik des Tumors)

Bei der Auswertung der Überlebenszeitkurven für die Tumore verschiedener Lokalisation INNERHALB der Niere (→ Tabelle 45) ergaben sich signifikante Unterschiede. Als „günstigste“ Lokalisation erwies sich, in Bezug auf die prozentuale Überlebensrate, die zentrale Tumorumlage oder die in der Nierenmitte; die schlechteste Überlebensrate hatten die Patienten mit Tumoren, die ausgedehnt über die Niere verteilt waren (5-JÜL : 56,2 %). Dies erklärt sich von selbst, da sich die ausgedehnten Tumore in fortgeschrittenen Stadien befanden und man somit von einem deutlich schlechterem Allgemeinzustand der Patienten mit schlechter Prognose ausgehen muss. Bei der Auswertung des Log-Rank-Test ergeben sich somit höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) der verschiedenen Tumorlokalisationen in Bezug auf das tumorspezifische Überleben zugunsten der Nierentumore mit zentraler Lage bzw. in Nierenmitte (10-JÜL : 85,5 bzw. 84,4 %).

Tumor-Lokalisation	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
oberer Pol	92,3	81,4	75,5	69,1	24,6
Nieren Mitte	95,5	91,0	85,5	81,6	25,5
unterer Pol	92,1	83,4	74,2	65,9	24,8
zentral	96,3	84,4	84,4	84,4	22,3
ausgedehnt	78,4	56,2	53,2	42,8	29,0

→ Tabelle 45: Prozentuale Überlebensraten nach Kaplan-Meier bezogen auf die unterschiedlichen Lokalisationen innerhalb der Niere

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 16 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit der Tumorlokalisation (Log-Rank-Test : $p = 0,000$; h.s.)

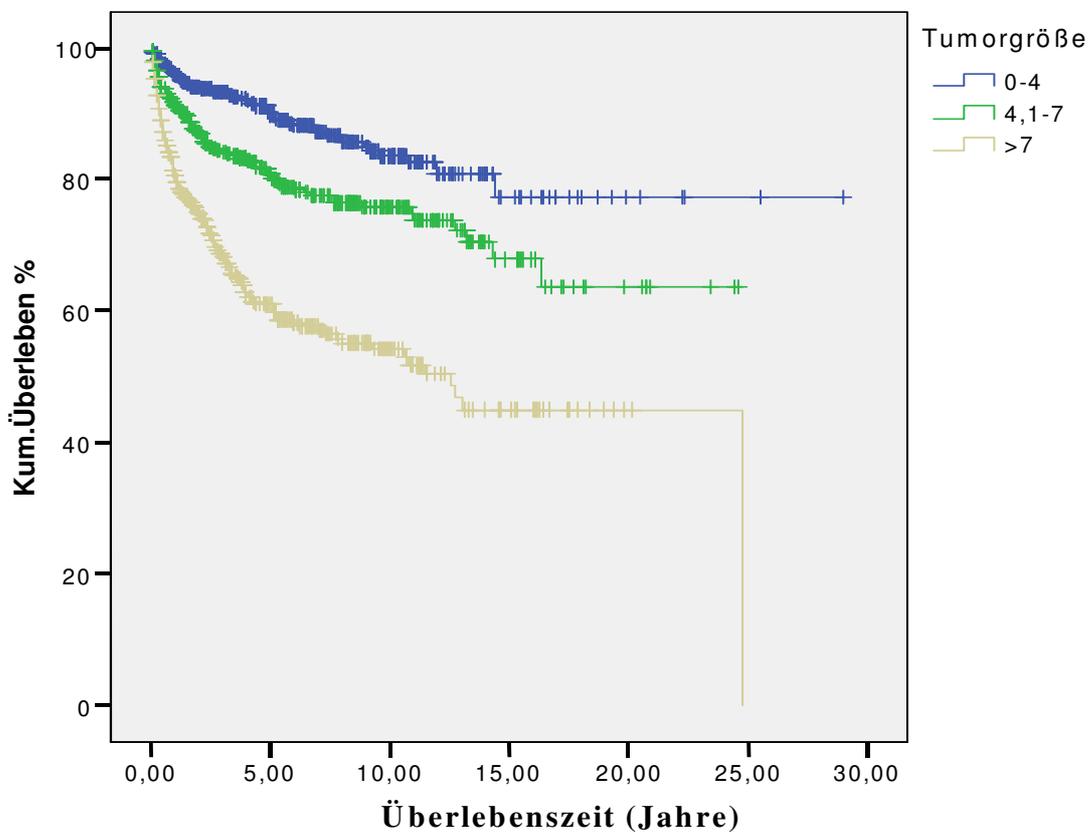
Tumor-Lokalisation	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
oberer Pol	79	43	10	1
Nieren Mitte	62	37	11	2
unterer Pol	91	42	16	2
zentral	21	12	1	0
ausgedehnt	48	9	4	2

→ Tabelle 46 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben (abhängig von der Tumorlokalisation)

6.6 Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Der Einfluss der Tumorgröße auf die Überlebensraten wurde untersucht. Dabei wurde von der jeweils größten Tumorausdehnung in Breite, Länge oder Tiefe ausgegangen.

→ Tabelle 47 und Abbildung 17 geben Aufschluss über die in der Überlebenszeitanalyse berechneten Unterschiede.



→ Abbildung 17 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit der Tumorgröße (Log-Rank-Test: $p < 0,001$; höchst signifikant)

6. ERGEBNISSE

Tumor-Größe (cm)	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
0-4	96,0	89,9	83,6	77,4	29,0
4,1-7	91,2	80,9	75,8	67,8	24,6
> 7	80,6	61,1	54,2	45,0	24,8

→ Tabelle 47: Prozentuale Überlebensrate nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die unterschiedlichen Tumorgrößen

Tumorgröße (cm)	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
0-4	142	73	14	2
4,1-7	102	54	14	4
>7	79	23	16	1

→ Tabelle 48 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmtem Zeiträumen noch leben (abhängig von der Tumorgröße)

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, weisen die Tumore in der Größenordnung 0 – 4 cm die besten Langzeitüberlebensraten auf (5-JÜL : 89,9 %).

Ab 7 cm ist ein deutlicher Einbruch der tumorspezifischen Überlebensrate zu verzeichnen (5-JÜL : 61,1%)

Außerdem ergeben sich höchst signifikante Unterschiede im Vergleich der einzelnen Tumorgrößen bei Auswertung des Log-Rank-Test ($p < 0,001$; h.s.).

Wenn eine gröbere Unterteilung in Tumoren kleiner und größer als 4 cm betrachtet wird (Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in → Tabelle 49 unten), so ergibt der Log-Rank-Test ebenfalls eine höchst statistische Signifikanz im Vergleich der beiden Gruppen ($p = 0,000$). Diese 4 cm-Grenze wurde gewählt, da sie bisher eigentlich als Richtgrenze zur Nierenteilresektion bei Tumoren kleiner als 4 cm dient.

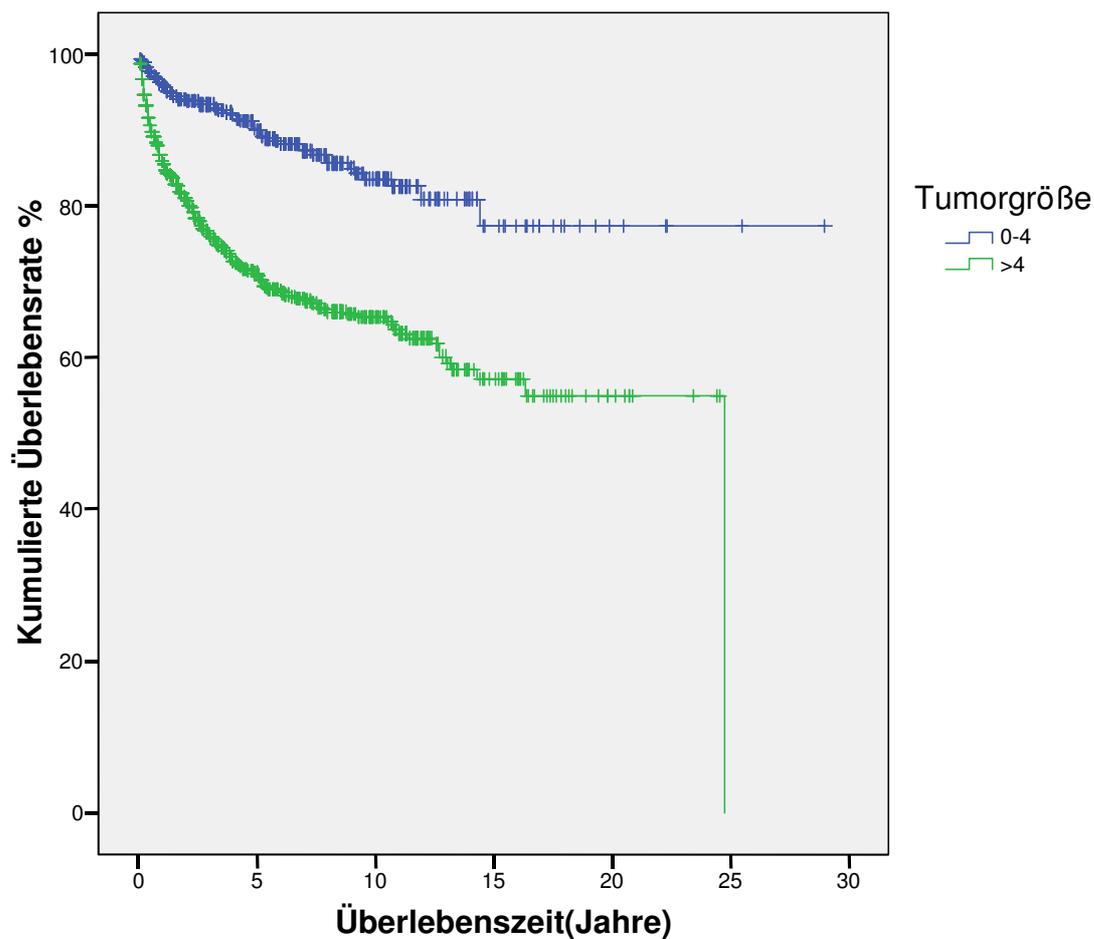
6. ERGEBNISSE

Tumor-Größe	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
0-4 (cm)	96,0	89,9	83,6	77,4	29,0
>4 (cm)	86,0	71,1	65,3	57,1	24,8

→ Tabelle 49: Prozentuale Überlebensrate nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die unterschiedlichen Tumorgößen (0-4 cm/ > 4 cm)

Tumorgröße (cm)	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
0-4	141	73	14	2
4,1-7	181	76	30	5

→ Tabelle 50 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmtem Zeiträumen noch leben (abhängig von der Tumorgöße)



→ Abbildung 18 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit der Tumorgöße (0 – 4 cm/ > 4cm); (Log-Rank-Test : $p < 0,001$, h.s.)

6.7 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie

Durch die histopathologische Untersuchung konnten die Tumore in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Die weitaus größte Gruppe stellt die der konventionellen (klarzelligen) Nierenzellkarzinome (1414; 86,9 %) dar, gefolgt von den papillären (133; 8,2 %) und den chromophoben (57; 3,5 %) Nierenzellkarzinomen. Spindelzellige NZK traten mit 0,9 % (15) und Ductus-Bellini-Karzinome mit 0,5 % (9) in der vorliegenden Datenbank auf. Alle anderen histologisch malignen Nierentumore, welche keiner der oben genannten Gruppen zugeordnet wurden konnten, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

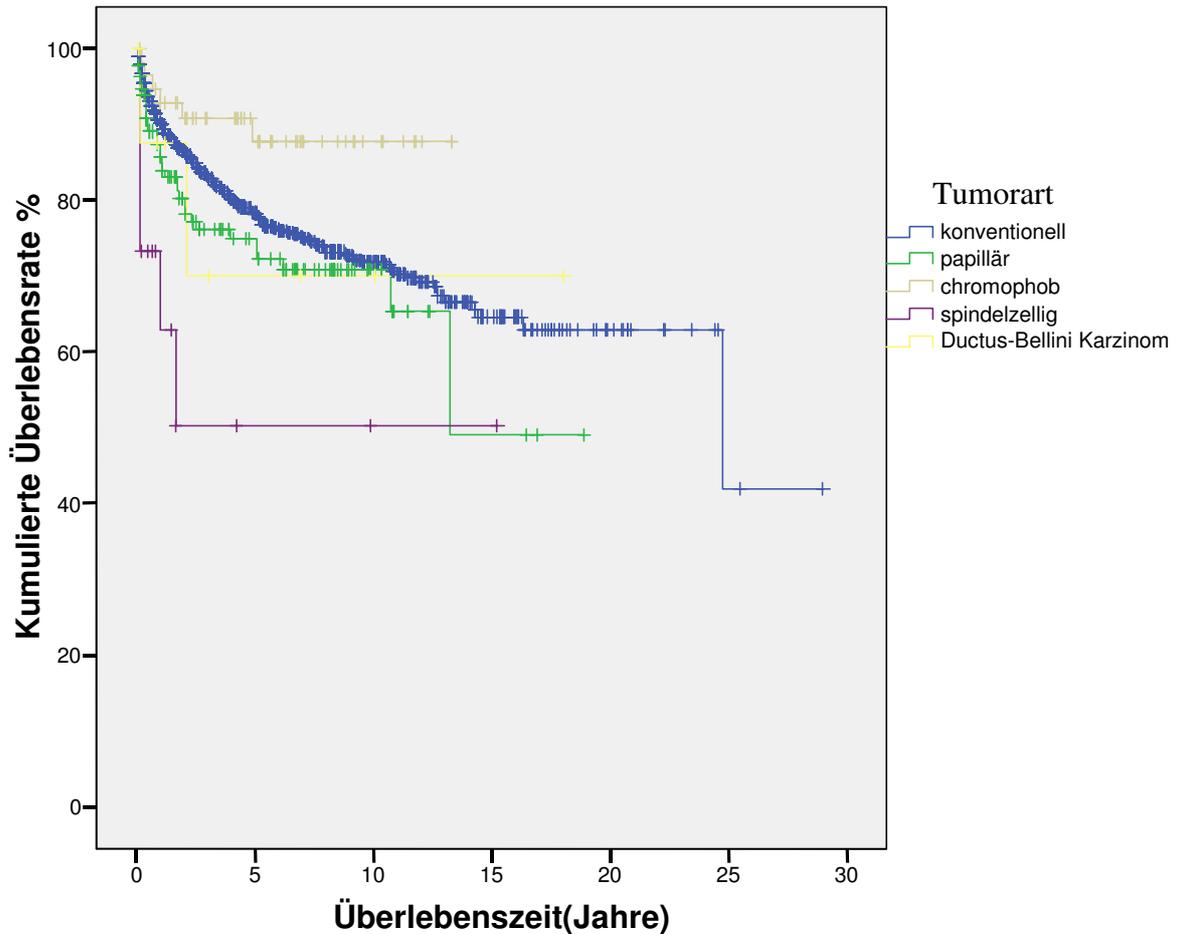
→ Tabelle 51 und → Abbildung 19 zeigen die unterschiedlichen Überlebensraten der Patienten in diesen Gruppen mit den günstigsten Überlebensraten für die chromophoben Tumore (5-JÜL 87,8 %), gefolgt von den konventionellen (5-JÜL 78,3) und papillären (74,9 %) Tumoren.

Die unterschiedlichen Histologie-Arten verhalten sich im Log-Rank-Test statistisch signifikant zueinander ($p = 0,004$).

Es ist zu bemerken, dass die Ductus-Bellini Karzinome erstaunlich gut abschneiden (5-JÜL : 70,0 %); dies lässt sich am wahrscheinlichsten anhand der Ergebnisse eines aktuell laufenden Forschungsprojektes an der Urologie der Uniklinik Homburg über Ductus-Bellini Karzinome erklären, aus denen hervorgeht, dass nur 30 % der damals als Ductus-Bellini Karzinome eingestuften Tumore im Rahmen der Nacharbeitung auch wirklich histologisch gesichert werden konnten.

Aus diesem Grund lässt sich über die Auswertung der Überlebensrate über die Ductus-Bellini Karzinome in der vorliegenden Studie keine zuverlässige Aussage machen.

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 19 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit der Histologie; Log-Rank-Test : $p = 0,004 (< 0,05)$

Tumor-Art	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
konventionell (klarzellig)	90,2	78,3	71,8	64,6	29,0
papillär	85,7	74,9	70,8	49,0	18,9
chromophob	92,8	87,8	87,8		13,3
spindelzellig	62,9	50,3	50,3	50,3	15,3
Ductus Bellini Ca	87,5	70,0	70,0	70,0	18,1

→ Tabelle 51: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bei unterschiedlichen Histologien

6. ERGEBNISSE

Tumor-Art	Nach 5 Jahren	Nach 10 Jahren	Nach 15 Jahren	Nach 20 Jahren
konventionell (klarzellig)	267	130	39	7
papillär	34	10	3	0
chromophob	19	8	0	0
spindelzellig	1	0	1	0
Ductus Bellini Ca	1	1	1	0

→ Tabelle 52 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig von der Histologie)

6.8 Überlebensrate in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

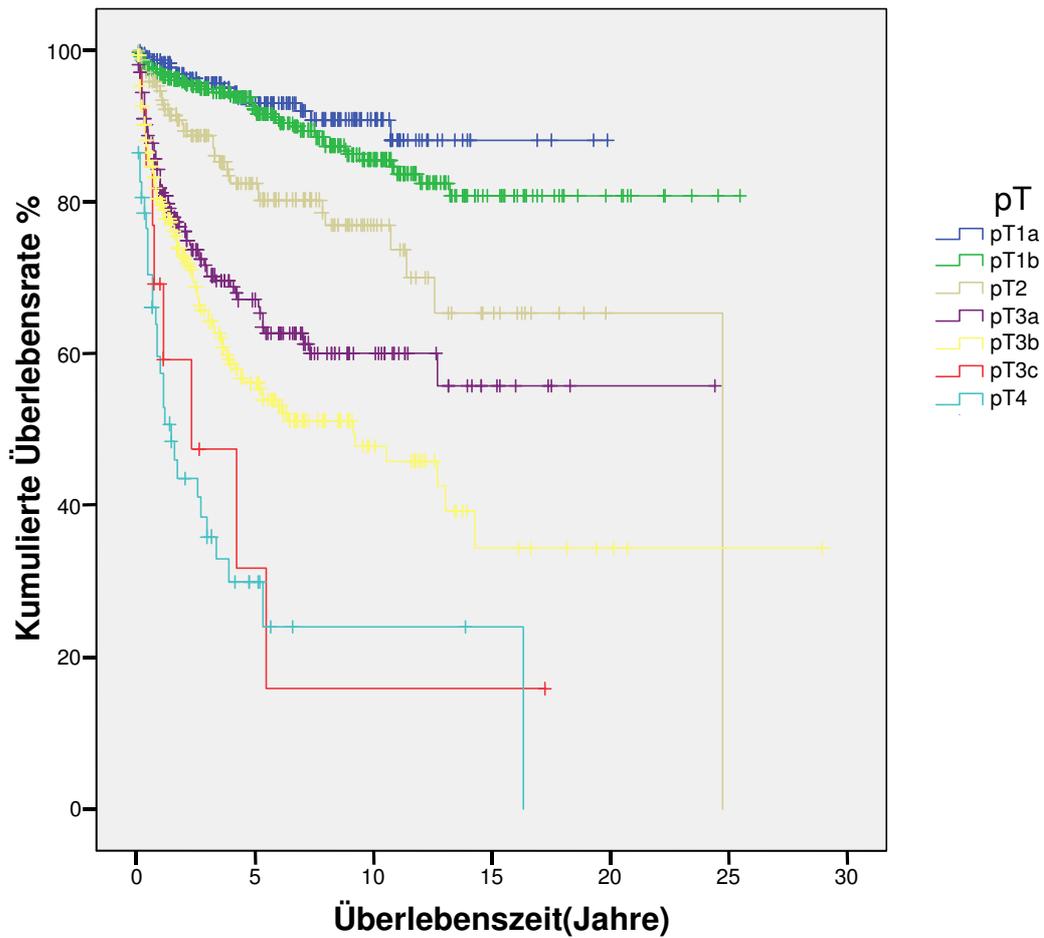
Der Einfluss des lokalen Tumorstadiums (**pT-Stadium**) auf die Überlebensrate wurde am Gesamtkollektiv der Patienten untersucht. Es ergab sich eine günstigere Überlebensrate für niedrigere Tumorstadien im Vergleich, welche sich im Log-Rank-Test auch als statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$) herausstellte (siehe → Tabelle 53 und → Abbildung 20).

Die Tumorstadien mit der günstigsten Überlebensrate waren demnach pT1a und pT1b (5-JÜL : 93,1 % und 97,0 %) Es ist zu beachten, dass die meisten Patienten das Tumorstadium pT1b aufweisen (518 Patienten). Das zweithäufigst vertretene Stadium mit 306 Patienten ist Tumorstadium pT3b; es folgt an dritter Stelle pT1a mit 244 Patienten, an vierter Stelle pT3a mit 216 Patienten, als vorletztes pT4 mit 52 Patienten und als letztes pT3c mit 13 Patienten.

pT-Stadium	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
pT1a	98,7	93,1	90,9	88,1	19
pT1b	97,0	97,0	85,6	80,8	25,5
pT2	94,7	82,5	76,9	65,4	24,8
pT3a	81,8	67,1	60,0	55,7	24,4
pT3b	80,1	56,1	47,9	34,4	29,0
pT3c	69,2	31,6	15,8	15,8	17,3
pT4	57,4	29,9	23,9	23,9	16,3

→ Tabelle 53: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die verschiedenen Tumorstadien (pT)

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 20: Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit vom pT-Stadium (Log-Rank-Test : $p < 0,001$, h.s.)

pT Stadium	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
pT1a	72	30	3	0
pT1b	124	78	19	4
pT2	39	11	9	0
pT3a	34	17	6	1
pT3b	44	12	4	2
pT3c	0	0	1	0
pT4	4	1	0	0

→Tabelle 54 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig vom pT Stadium)

6. ERGEBNISSE

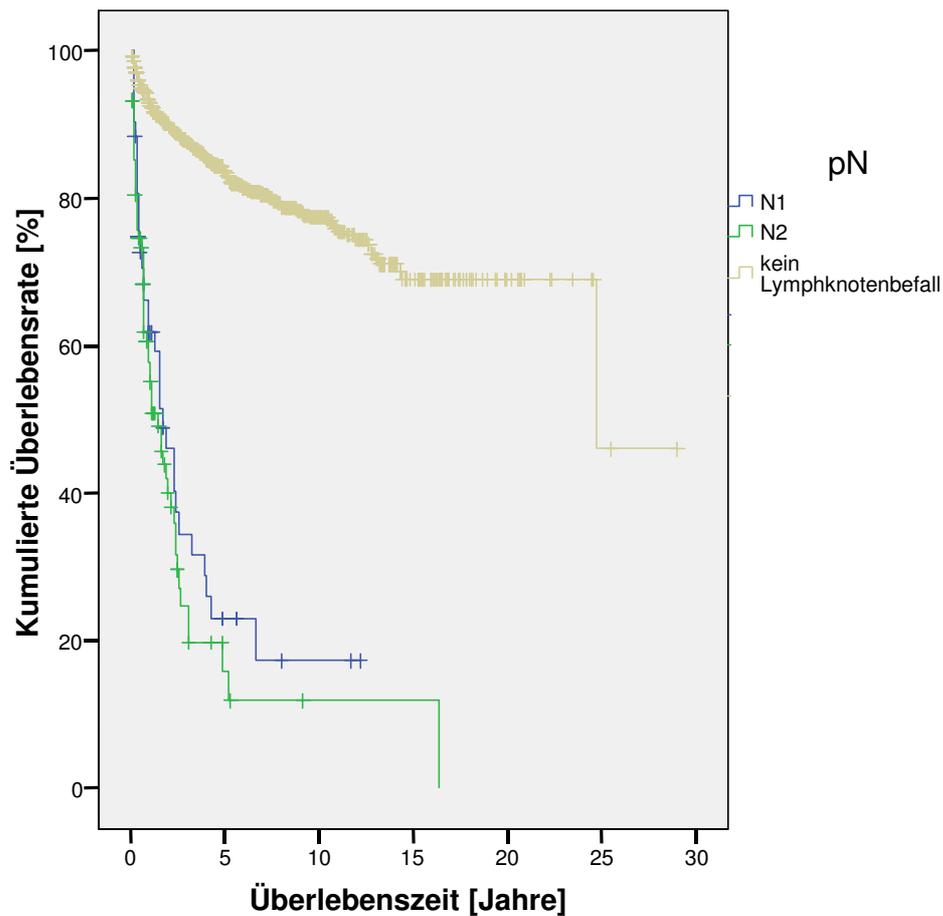
Ebenso der Einfluss des Lymphknotenstatus (pN-Stadium) auf die Überlebensrate der Patienten wurde untersucht und ist in Abbildung 21 und Tabelle 55 graphisch dargestellt. Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich höchst signifikant voneinander ($p < 0,001$) vor allem zugunsten des Patientenkollektives ohne Lymphknotenbefall (5-Jahresüberlebensrate 83,6 %; 1467 Patienten).

52 Patienten wiesen das Stadium pN1 auf und 89 Patienten pN2.

pN-Stadium	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
N1	61,7	23,0	17,3		12,2
N2	57,8	15,8	11,8	11,8	16,3
kein Lymphknotenbefall	92,9	83,6	77,4	69,0	29,0

→ Tabelle 55: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf den Lymphknotenstatus (pN-Stadium)

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 21 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit vom pN-Stadium ($p = 0,000$; h.s.)

pN-Stadium	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
N 1	3	2	0	0
N 2	2	0	0	0
Kein Lymphknotenbefall	317	147	43	7

→ Tabelle 56 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben (abhängig vom pN-Stadium)

6. ERGEBNISSE

Bei der Frage nach der Relevanz vorliegender Metastasen (**pM-Stadium**) auf das Gesamtüberleben der Patienten wurden zwei Gruppen gebildet. Die Patienten wurden nach der Frage, ob Metastasen vorlagen (ja oder nein) eingeteilt. Es konnten 220 mit, und 1383 Patienten ohne Metastasen eruiert werden. Dabei wurde nicht weiter nach bestimmten pT- oder pN-Stadien unterteilt. Im Log-Rank-Test zeigen sich höchst signifikante Unterschiede im Überleben dieser beiden Gruppen ($p < 0,001$) zugunsten der Patienten ohne Metastasen.

Abbildung 22 und Tabelle 57 spiegeln diesen Sachverhalt nochmals graphisch wider.

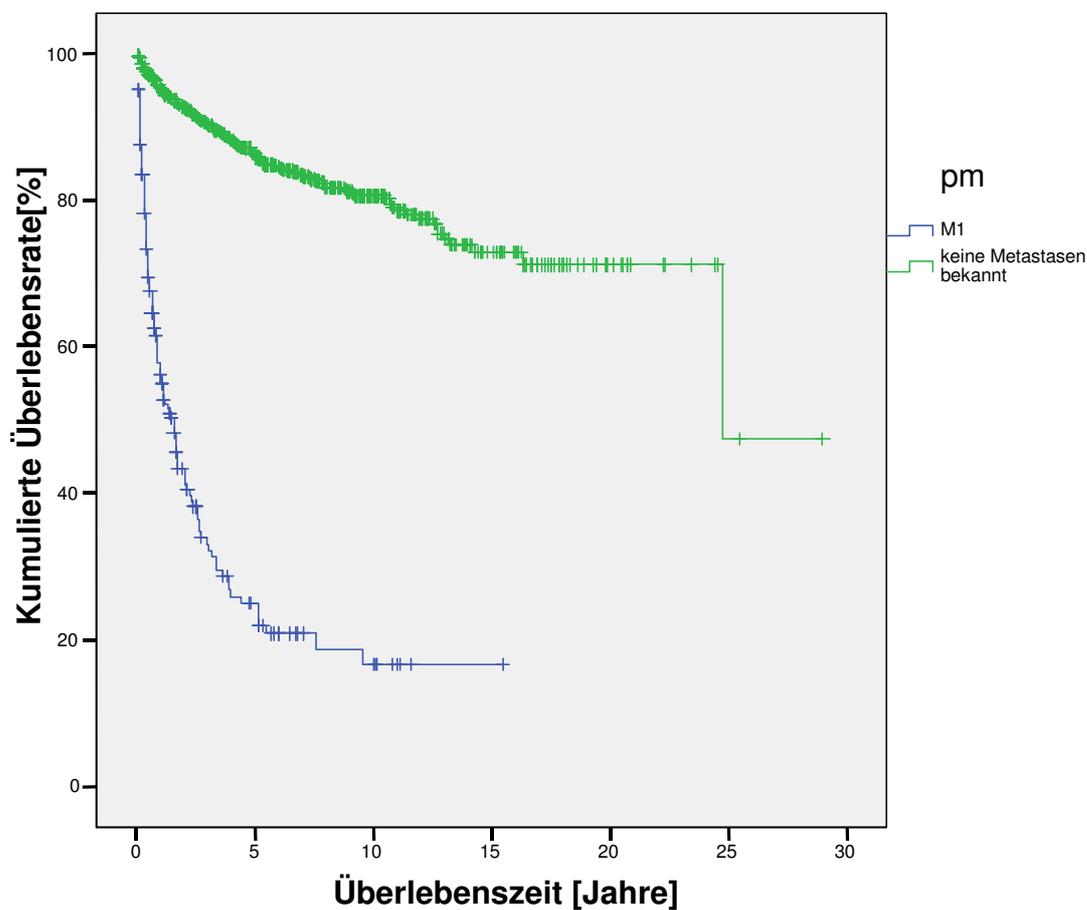


Abbildung 22 → Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit nach Kaplan-Meier bei Patienten mit und ohne Metastasen (Log-Rank-Test : $p < 0,001$; h.s.)

6. ERGEBNISSE

pM_Stadium	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
M1	56,1	25,0	16,7	16,7	15,5
keine Metastasen	95,3	86,2	80,6	72,9	29,0

→ Tabelle 57: Prozentuale Überlebensraten nach Kaplan-Meier bei pM0 und pM+

pM_Stadium	Nach 5 Jahren	Nach 10 Jahren	Nach 15 Jahren	Nach 20 Jahren
M1	12	5	1	0
keine Metastasen	309	144	43	7

→ Tabelle 58 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig vom Vorliegen von Metastasen)

6.9 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Bei der Aufschlüsselung der Patienten nach dem Differenzierungsgrad (**Grading**) ihrer Tumoren (G I = gut differenziert bis G III (bzw. G III-IV) = entdifferenziert), erhält man unterschiedliche Überlebenszeitkurven und Überlebensraten, welche man aus → Tabelle 59 und → Abbildung 23 entnehmen kann. Die besten Überlebensraten erzielt die Gruppe der Patienten mit gut differenzierten Tumoren (G I; 194 Patienten; 5-JÜL: 93,7 %); daher zeigte sich im Log-Rank-Test auch eine höchst statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ($p < 0,001$). Der meistvertretene Differenzierungsgrad war G II (904 Patienten), gefolgt von G III (336 Patienten) und als letztes G IV (35 Patienten).

Anzumerken bleibt noch, dass in der vorliegenden Studie die allgemeine gängige Einteilung nach dem Differenzierungsgrad (= Grading) verwendet wurde (G I = hoch differenziert, G II = mittelgradig differenziert, G III = geringgradig differenziert, G III = nicht differenziert/entdifferenziert) und nicht die im amerikanischen Raum verbreitete Einteilung des Differenzierungsgrades nach FUHRMANN.

Diese deckt sich von Seiten der Interpretation jedoch im weitesten Sinn mit der des allgemein gängigen Grading, das hier in der vorliegenden Studie verwendet wurde.

6. ERGEBNISSE

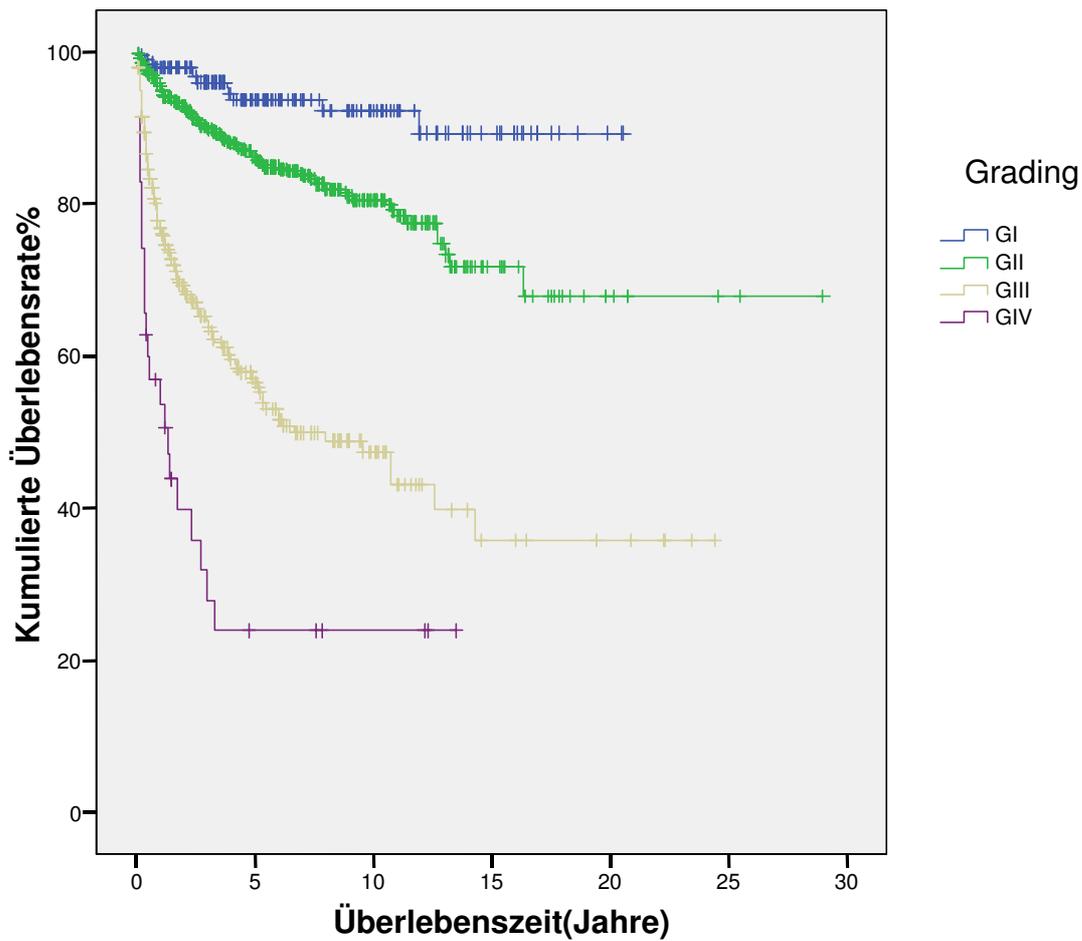


Abbildung 23 → Kumulative tumorspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit nach Kaplan -Meier bei Patienten mit verschiedenen Differenzierungsgraden ; Log-Rank-Test : $p < 0,001$

Grading	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
G I	97,8	93,7	92,3	89,3	20,6
G II	95,5	86,2	80,5	71,7	29,0
G III	76,8	56,6	47,4	35,8	24,4
G IV	53,7	23,9	23,9		13,5

→ Tabelle 59: Prozentuale Überlebensrate nach der Kaplan-Meier-Methode bezogen auf die unterschiedlichen Differenzierungsgrade

6. ERGEBNISSE

	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
G I	44	25	15	0
G II	211	96	16	5
G III	36	15	3	2
G IV	2	3	0	0

→ Tabelle 60 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig vom Differenzierungsgrad)

6.10 Überlebensrate in Abhängigkeit von der Operationsart

Wir verglichen die nach Kaplan-Meier errechneten Überlebensraten der Patienten, bei denen unterschiedliche Operationsarten (radikale Resektion, organerhaltende Operation, Operation bei warmer/kalter Ischämie bzw. mittels Work-Bench-Verfahren) bei malignen Nierentumoren angewandt wurden. Es zeigten sich höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) im Überleben mit den schlechtesten Ergebnissen für Patienten, bei denen die Nephrektomie palliativ durchgeführt wurde (5-JÜL : 31,1 %).

Allerdings sollte man beim Vergleich die geringe Patientenanzahl ($n = 2$) bei der Nierenteilresektion ex situ (ex-vivo) und die große Patientenanzahl bei der radikalen Resektion berücksichtigen ($n = 1052$). Die Anzahl der Patienten bei Nierenteilresektion (warm/kalt) betrug 373, die der palliativen Resektion 192. Die einzelnen Überlebensraten veranschaulichen →Tabelle 61 und ➔ Abbildung 24.

Bemerkenswert und wichtig zu erwähnen ist vor allem die ähnliche und in diesem Falle sogar bessere Langzeitüberlebensrate bei Nierenteilresektion im Vergleich zur radikalen Resektion; man beachte jedoch die unterschiedlichen Fallzahlen der beiden Operationsmethoden, da diese die Aussagekraft dieses Ergebnis zugunsten der organerhaltenden Operation wieder etwas relativieren.

6. ERGEBNISSE

OP-Art	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
Nephrektomie radikal	92,8	80,8	74,6	66,0	25,5
Nephrektomie palliativ	56,5	31,1	25,5	10,9	17,3
Nierenteilresektion in situ (warm/kalt)	98,9	94,6	89,2	89,2	29,0

➔ Tabelle 61: Vergleich der prozentualen Überlebensraten bei unterschiedlichen Operationsmethoden

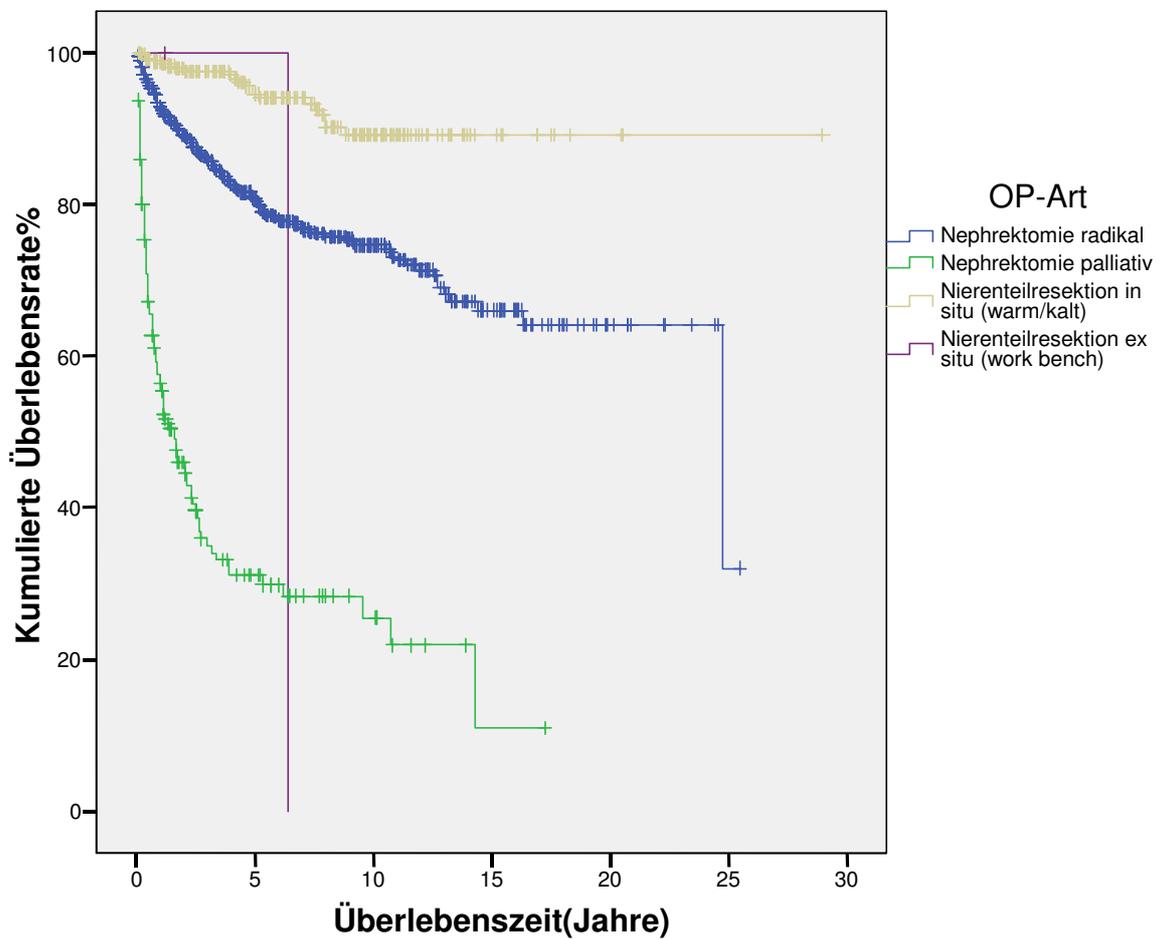


Abbildung 24 ➔ Kumulative tumorspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier bei Patienten mit verschiedenen Operationsmethoden ; Log-Rank-Test : $p < 0,001$

6. ERGEBNISSE

	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
Nephrektomie radikal	223	91	35	6
Nephrektomie palliativ	13	5	1	0
Nierenteilresektion in situ (warm/kalt)	85	53	8	1

→ Tabelle 62 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig von der OP-Art)

6.11 Überlebensraten in Abhängigkeit von den Daten der Nachbeobachtung

Wenn man die Überlebensraten in Abhängigkeit davon, ob die Patienten im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen postoperativ ein Rezidiv des Tumors entwickelten, vergleicht, erkennt man höchst signifikante Unterschiede (Log-Rank-Test: $p < 0,001$) beim Vergleich der Überlebensraten bei Patienten mit **Tumorrezidiv** (→ Tabelle 63 und → Abbildung 25). Die Daten weisen prozentual gesehen viel bessere Überlebensraten in der gesamten Nachbeobachtungszeit bei den Patienten ohne Rezidiv auf (5-JÜL :98,7 %); Patienten mit Tumorrezidiv weisen dahingegen höchst signifikant schlechtere Überlebensraten auf (s.u.).

Rezidiv	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
ja	82,5	56,4	34,9	19,2	24,8
nein	99,6	98,7	97,4	94,6	29,0
nicht sicher	93,5	77,7	77,7	77,7	19,8

→ Tabelle 63: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Rezidiven

6. ERGEBNISSE

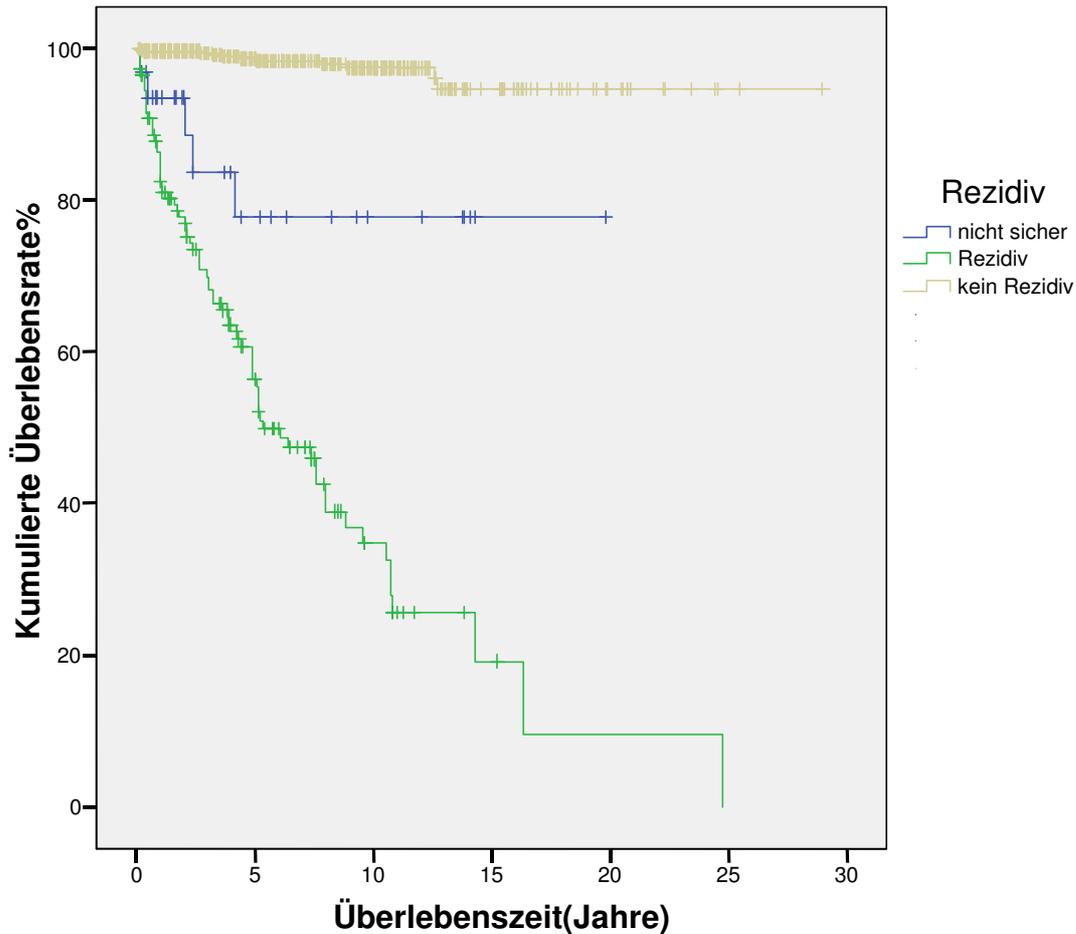


Abbildung 25 → Kumulative tumorspezifische Überlebensrate nach Kaplan Meier bei Patienten mit und ohne Rezidiv (Log-Rank Test : $p < 0,001$)

Rezidiv	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
ja	18	7	1	0
nein	175	90	26	6
nicht sicher	4	4	1	0

→ Tabelle 64 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig vom Rezidiv)

Insgesamt konnten 145 Rezidive nachgesorgt werden. Bei 32 (2,0 %) Patienten konnten bezüglich der Lokalrezidive keine sicheren Angaben gemacht werden.

6. ERGEBNISSE

Es wurde auch das Langzeitüberleben unseres Patientenkollektives in Abhängigkeit vom Serum-Kreatinin-Wert untersucht. Dabei bildete man zwei Gruppen; die erste Gruppe umfasst Patienten mit einem erhöhten oder normalen Serum-Kreatinin-Wert **vor** der Operation (prä-OP). Die zweite Gruppe bezieht sich auf die Patienten mit einem erhöhten oder normalen Serum-Kreatinin-Wert **nach** der Operation (post-OP).
→Tabelle 65 und → Abbildung 26 veranschaulichen die Situation der Überlebensraten mit einem erhöhten Serum-Kreatinin-Wert vor der Operation.

Der Log-Rank-Test zeigt einen sehr signifikanten Unterschied der 128 Patienten mit erhöhtem Wert ($> 1,3$ mg/dl) mit schlechteren Überlebensraten im Vergleich zu den 1254 Patienten mit normalem Wert (0,7-1,3 mg/dl).

Die besten Überlebensraten zeigen die Patienten, deren Serum-Kreatinin-Werte noch etwas unter dem Normbereich liegen ($< 0,7$ mg/dl). Allerdings muss man beachten, dass es sich hierbei nur um 178 Fallzahlen handelt.

Kreatinin-Wert (mg/dl) (prä-OP)	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
$<0,7$	91,2	84,6	83,5	78,9	20,8
0,7-1,3	90,2	78,6	72,3	65,3	25,5
$>1,3$	86,8	70,0	57,4	49,2	29,0

→ Tabelle 65: Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit vom Serum-Kreatinin-Wert vor der OP

6. ERGEBNISSE

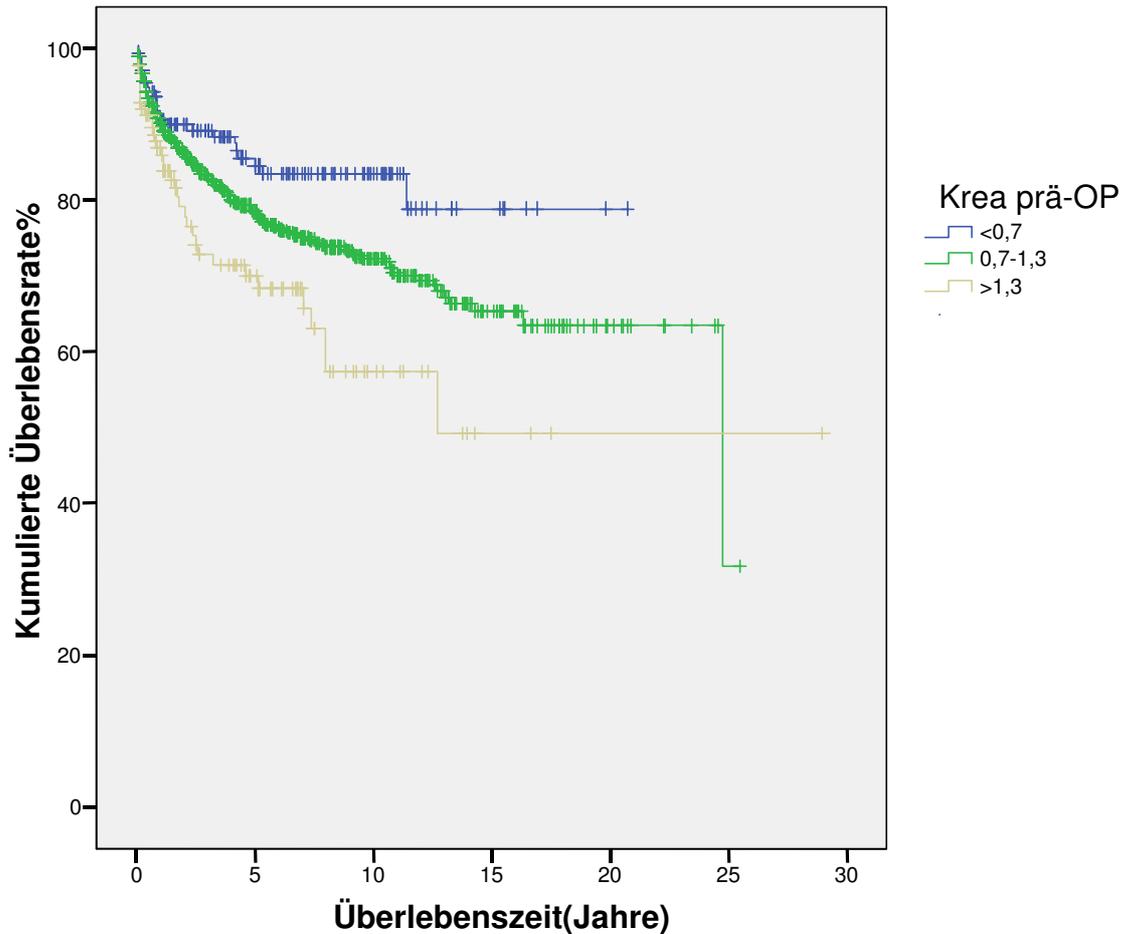


Abbildung 26 → Kumulative tumorspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin-Wert (prä-OP); Log-Rank Test : $p = 0,002$; s.s.

Krea-Wert (prä-OP)	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
< 0,7	41	23	5	1
0,7-1,3	249	115	36	5
> 1,3	19	8	2	1

→ Tabelle 66 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben (abhängig vom Krea-Wert (prä-OP))

Tabelle 67 gibt Aufschluss über die tumorspezifische Überlebensrate bei Patienten mit einem erhöhten Serum-Kreatinin-Wert nach der Operation (post-OP).

6. ERGEBNISSE

Kreatinin-Wert (mg/dl) (post-OP)	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
<0,7	93,6	88,5	88,5		12,1
0,7-1,3	88,8	77,8	73,5	68,2	24,8
>1,3	92,9	80,2	70,3	58,2	29,0

→ Tabelle 67: Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit vom Serum-Kreatinin-Wert nach der Operation (p = 0,182; n.s.)

Krea-Wert (post-OP)	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
< 0,7	16	8	0	0
0,7-1,3	194	98	25	2
> 1,3	100	39	17	6

→ Tabelle 68 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben (abhängig vom Krea-Wert (post-OP))

Der Log-Rank-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied der 548 Patienten mit erhöhtem Wert (> 1,3 mg/dl) im Vergleich zu den 963 Patienten mit normalem (0,7-1,3 mg/dl) oder erniedrigtem Wert (< 0,7 mg/dl; 47 Patienten) (p = 0,182).

Deutlich wird, dass bei 128 Patienten schon präoperativ eine Kreatininerhöhung (>1,3 mg/dl) vorhanden war. Postoperativ konnte der o.g. erhöhte Kreatininwert bei 548 Patienten eruiert werden. Somit ist bei den restlichen 420 Patienten eine pathologische Kreatininerhöhung im Zeitraum **nach** der Tumoroperation entstanden. .

6.12 Multivariate Regressionsanalyse nach Cox beim gesamten Patientengut mit malignen Nierentumoren

Alle dreizehn zuvor ermittelten, auf die Überlebensrate signifikant Einfluss nehmenden Parameter (Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorgröße, Tumorart, pT-, pN-, pM-Stadium, Grading, Vorhandensein eines Rezidivs in Nachbeobachtung, Art der Operation, Symptomatik und Vorhandensein eines erhöhten Serum-Kreatinin-Wertes vor der Operation) wurden in einer multivariaten Datenanalyse nach der Cox-Regression analysiert, um eine Gewichtung der einzelnen Einflüsse möglich zu machen.

In → Tabelle 69 sind die fünf Variablen, die nach multivariater Betrachtung immer noch einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate haben (OP-Art, „pM-Stadium“, „pN-Stadium“, „Grading“ und „Vorhandensein eines Rezidivs in der Nachbeobachtung“), mit Angabe von Regressionskoeffizient, Standardabweichung, Wald-Statistik, p-Wert, Hazard-Rate und 95% Konfidenzintervall der Hazard-Rate angegeben.

Variable	Regressionskoeffizient	Standardabweichung	Wald-Statistik	p-Wert	Hazard-Rate	95%-Konfidenzintervall der Hazard-Rate
pm	-0,158	0,045	12,493	0,000	0,854	0,782-0,932
Grading	1,207	0,294	16,854	0,000	3,342	1,879-5,946
OP-Art	-0,989	0,307	10,382	0,001	0,372	0,204-0,679
Rezidiv	-1,568	0,226	48,208	0,000	0,208	0,134-0,325
pn	-0,164	0,053	9,596	0,002	0,848	0,765-0,941

→ Tabelle 69: Multivariate Datenanalyse mittels Cox-Regression

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass Patienten mit Fernmetastasen (pM) (negativer Regressionskoeffizient, Hazard-Rate < 1) ein 1,171-fach (1/0,854) höheres Risiko haben, im Vergleich zu den Patienten ohne Fernmetastasen, am Tumor zu versterben.

6. ERGEBNISSE

Dementsprechend haben auch Patienten mit Tumorrezidiv in der Nachbeobachtung ein 4,808-fach (1/0,208) höheres Risiko im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv, ihrem Tumorleiden zu erliegen.

Patienten mit Lymphknotenbefall haben ebenso ein 1,179-fach (1/0,848) höheres Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu den Patienten ohne Lymphknotenbefall .

6.13 Unterschied der Überlebensraten speziell bei radikaler Resektion gegenüber elektiver Nierenteilresektion

Da in letzter Zeit die Tendenz immer mehr zur organerhaltenden Operation bei malignen Nierentumoren geht, insofern diese möglich ist, um Nierengewebe zu erhalten und den Patienten zum Beispiel vor der Dialyse zu schützen, soll auch hier noch kurz auf die unterschiedlichen Überlebensraten bei Patienten mit elektiver Nierenteilresektion (d.h. es wurde organerhaltend operiert trotz gesunder Gegenniere) und radikaler Tumorresektion eingegangen werden.

Wurde die Nierenteilresektion noch vor wenigen Jahren vor allem bei imperativer Indikation wie Einzelniere, Niereninsuffizienz oder Tumorbefall beider Nieren empfohlen, so erfolgt heute aufgrund der guten Langzeitüberlebensraten der Patienten nach organerhaltender Operation eine Nierenteilresektion auch bei gesunder kontralateraler Niere. Gerade durch die Fortschritte in der Ultraschalldiagnostik ist die Nierenteilresektion als bevorzugtes Verfahren bei kleinen (< 4 cm), singulären, peripher gelegenen Tumoren mit umgebender Pseudokapsel und/oder präoperativ zweifelhafter Dignität auch bei gesunder kontralateraler Niere immer mehr in den Vordergrund gerückt. Mittlerweile wird auch bei Tumoren > 4 cm über die alternative „Nierenteilresektion“ kontrovers diskutiert, wobei einige Studien bei entsprechender Eignung für diese Therapieoption sprechen.

6. ERGEBNISSE

Um diesen Sachverhalt noch mal etwas deutlicher darzustellen, wurde in diesem Zusammenhang eine Gegenüberstellung der tumorspezifischen Überlebensrate von annähernd 100 Patienten mit organerhaltender Resektion gegenüber 100 Patienten mit radikaler Resektion im Vergleich durchgeführt. Ziel ist es, die Überlebensraten beider Gruppen unter annähernd gleichen Bedingungen zu vergleichen.

Grundvoraussetzung dieser Technik ist, dass sich beide Gruppen in der Anzahl bzw. dem Vorkommen der Faktoren wie zum Bsp. alter Tumorgroße, TNM-Stadien etc. nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Aufschluss über die Verteilung der Faktoren in beiden Gruppen gibt → Tabelle 70

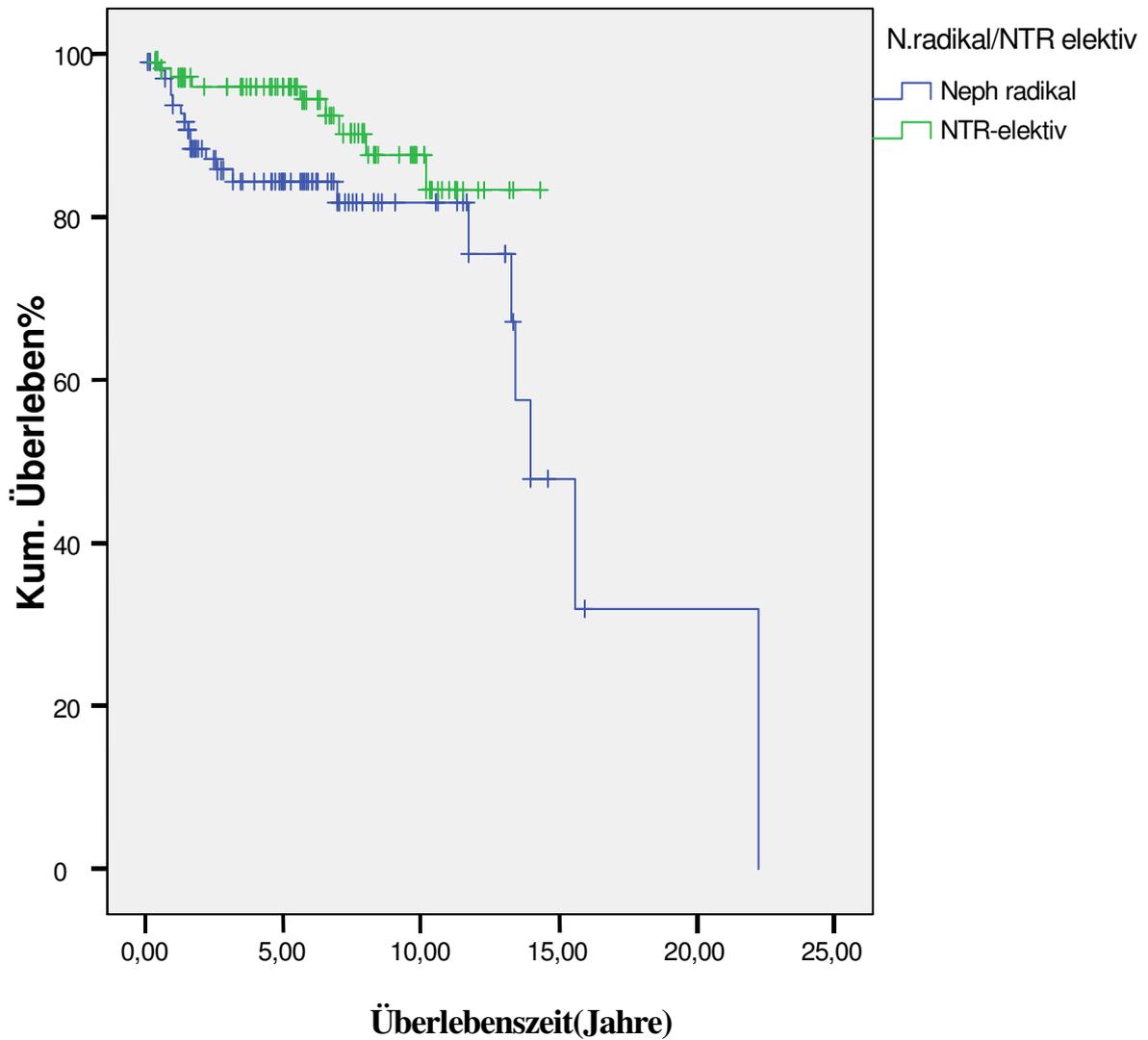
6. ERGEBNISSE

	NTR elektiv (n= 105)	RN (n= 100)	p-Wert
Alter (Jahre)			n.s.
Mittelwert	60,03	61,02	
Median (range)	61,00 (33-81)	62,50 (43-82)	
Tumorgröße (cm):			n.s.
Mittelwert	4,02	4,32	
Median (range)	4,0 (1,0-8,0)	4,0 (1,0-8,0)	
keine Symptomatik (bei Diagnosestellung)	98 (93,3%)	90 (90%)	n.s.
Männer	66 (62,9%)	57 (57,0 %)	n.s.
TNM-Klassifikation (2002)			n.s.
pT1a	38 (36,2%)	25 (25%)	
pT1b	57 (54,3%)	63 (63%)	
pT2	4 (3,8%)	1 (1%)	
pT3a	6 (5,7%)	11 (11%)	
pT3b	0	0	
pT3c	0	0	
pT4	0	0	
histologischer Subtyp :			n.s.
konventionell	90 (85,7%)	93 (93%)	
papillär	9 (8,6%)	4 (4%)	
chromophob	6 (5,7%)	3 (3%)	
Tumorgrading			n.s.
G1	10 (9,5%)	17 (17%)	
G2	89 (84,8%)	73 (73%)	
G3	6 (5,7%)	10 (10%)	

➔ Tabelle 70: numerische Verteilung von verschiedenen Faktoren von je 100

Patienten im Vergleich organerhaltender Resektion/radikaler Resektion

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 27 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier bei 100 Patienten mit elektiver organerhaltender Resektion vs. 100 Patienten radikale Resektion; "matched-pairs-Technik" (p=0,074, n.s.)

6. ERGEBNISSE

	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
radikale Resektion	93,8	84,3	81,7	47,9	22,3
NTR_elektiv	97,1	96,0	87,5		14,3

→ Tabelle 71 : Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit der Operationsmethode (organerhaltende vs. radikal)

Aus der oben durchgeführten Gegenüberstellung zweier Gruppen unter gleichen Bedingungen ergibt sich, dass die organerhaltende Resektion zu keiner Verschlechterung der Überlebensrate im Vergleich zur radikalen Methode bei annähernd gleichen Bedingungen und einer durchschnittlichen Tumorgröße von 4 cm im Patientenkollektiv führt.

Beide Überlebenskurven unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,074$).

Ganz im Gegenteil zeigen die prozentualen Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bei Nierenteilresektion bessere Ergebnisse im Vergleich zur radikalen Tumornephrektomie.

Die 1- und 5-Jahresüberlebensraten von 97,1 % und 96,0 % bei der organerhaltenden Methode unterscheiden sich deutlich von den zugehörigen Überlebensraten von 93,8 % und 84,3 % der radikalen Resektion.

Auch der Vergleich der 10-Jahresüberlebensrate 87,5 % versus 81,7 % steht zugunsten der Nierenteilresektion bei Nierentumor.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist klar, dass die nierenschonende Operation immer mehr an Bedeutung gewinnt.

Daher hat sich dieses Operationsverfahren mittlerweile auch bei Tumoren bis 4cm bei entsprechender Eignung als Therapie der Wahl fest etabliert, was auch zahlreiche Studien belegen (BECKER, 2006).

Daher wurde diese Empfehlung auch in den aktuellen Leitlinien propagiert (LJUNGBERG, 2007).

6. ERGEBNISSE

Bildet man nun noch zusätzlich zwei Gruppen, und zwar eine Gruppe, die nur die Patienten mit den Tumoren der Größe 0 – 4 cm enthält und eine andere Gruppe, welche sich nur auf die Patienten mit Nierentumoren der Größenordnung > 4cm bezieht und wertet diese in Bezug auf die beiden oben aufgeführten Operationsverfahren nach Kaplan-Meier aus (radikal vs. elektiv organerhaltend), erhält man die unten aufgeführten Ergebnisse und Überlebensraten siehe → Tabelle 72 und 74 sowie → Abbildung 28 und 29.

Zu beachten ist hierbei allerdings die unterschiedliche Anzahl der Patienten der verschiedenen Gruppen und Operationsmethoden. Von den Patienten mit Nierentumoren zwischen 0 – 4 cm wurden 284 radikal nephrektomiert (34 tumorbed. verstorben) und 195 organerhaltend (4 tumorbed. verstorben) operiert (Gesamtzahl 479).

Bei den Tumoren > 4 cm sah die Verteilung etwas anders aus. Die Anzahl der Patienten mit radikaler Nephrektomie belief sich auf 768 Patienten (168 tumorbed. verstorben), die der Patienten mit organerhaltender Operation auf nur 43 (kein Pat. tumorbed. verstorben) (Gesamtzahl 811). Dies relativiert das positive Ergebnis der organerhaltenden Resektion bei Tumoren > 4 cm wiederum etwas.

Jedoch werden bei beiden Gruppen die sehr guten Langzeitüberlebensraten bei der organerhaltenden Methode deutlich. Vor allem bei den Tumoren zwischen 0 – 4 cm ergibt sich eine signifikant ($p < 0,000$) bessere Überlebensrate (5-JÜR : 97,8 %) als bei der radikalen Variante (5-JÜR : 89,3 %).

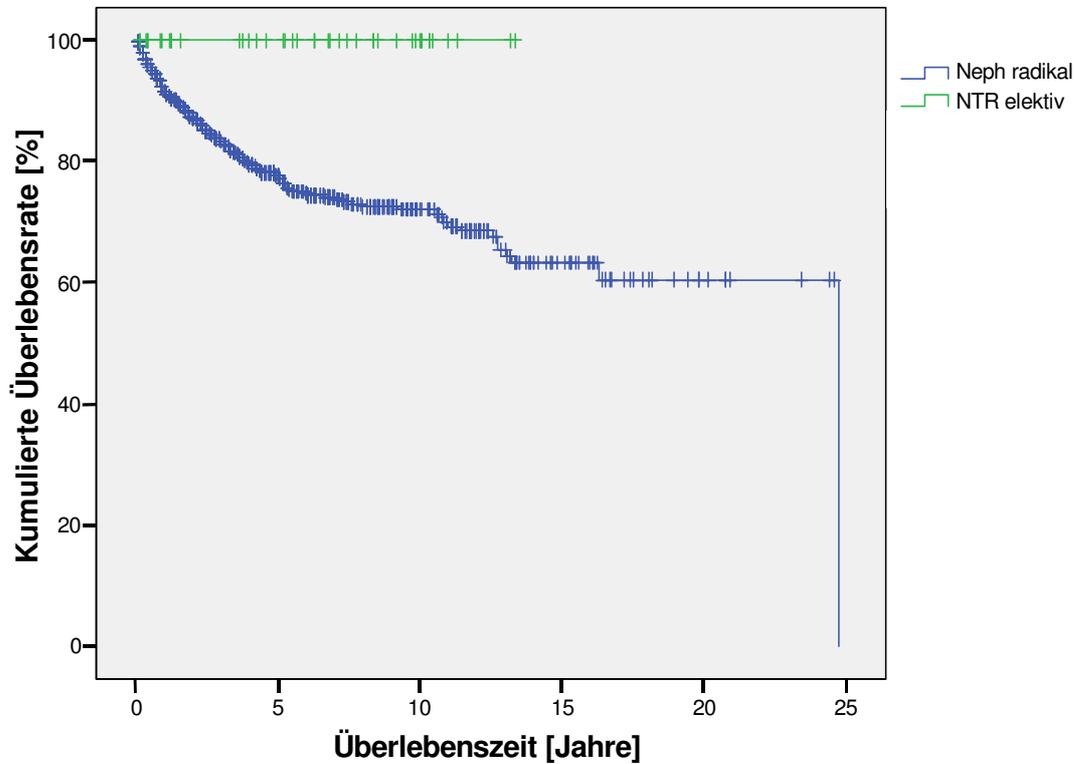
Daher hat sich dieses Operationsverfahren mittlerweile auch bei Tumoren dieser Größenordnung bei entsprechender Eignung als Therapie der Wahl etabliert, was auch in der Literatur zahlreich belegt wird (BECKER, 2006).

Auch bei den Tumoren > 4 cm sprechen die positiven 5-Jahres-Überlebensraten von 100,0 % für die elektive NTR im Vergleich zur radikalen Methode (5-JÜR : 77,7 %).

Jedoch konnten hierbei nur 47 Patienten mit organerhaltender Indikation eruiert werden die dem radikalen Eingriff bei 768 Patienten gegenüberstehen.

Daher lässt sich bei den Tumoren dieser Größenordnung in unserer Studie noch keine zuverlässige Aussage über die Wahl der Operationsmethode machen; nichts desto trotz sind diese guten Langzeitergebnisse dieser organerhaltend operierten Patienten auch bei größeren Tumoren zur Kenntnis zu nehmen.

6. ERGEBNISSE



→ Abbildung 28 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier bei Patienten mit elektiver organerhaltender Resektion vs. radikale Resektion bei Tumoren > 4cm (p = 0,001)

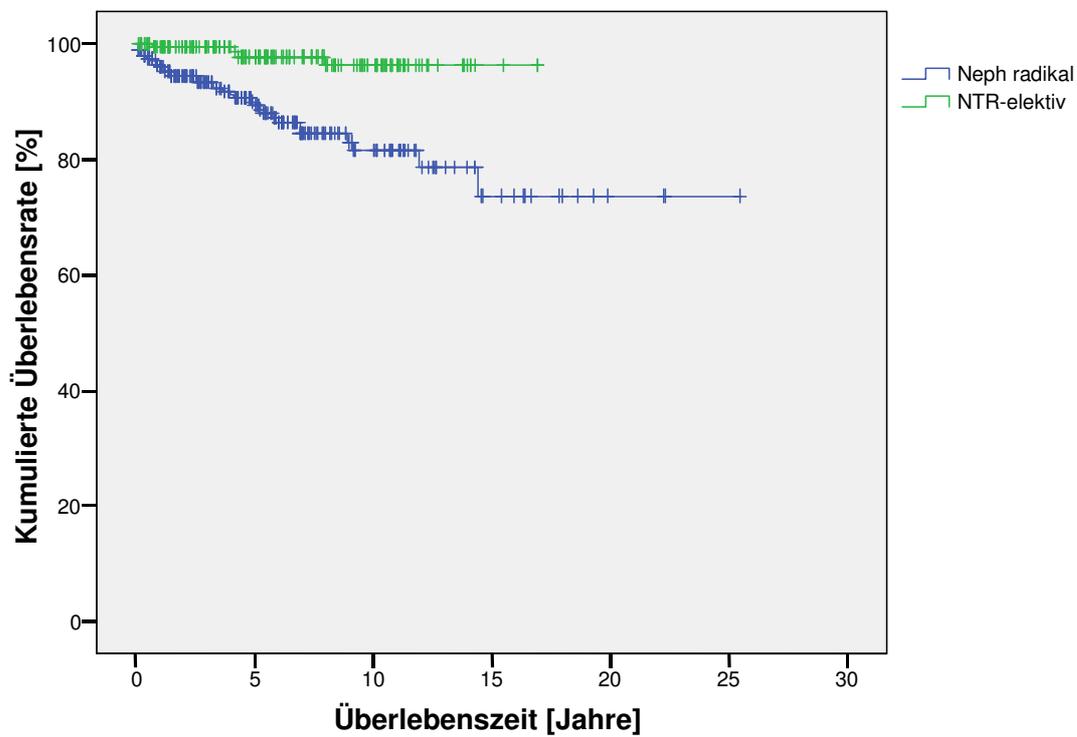
	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
Radikale Resektion	91,6	77,7	72,0	63,3	24,8
NTR elektiv	100,0	100,0	100,0		13,3

→Tabelle 72: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit von der Operationsmethode (organerhaltende vs. radikal und Tumorgröße (> 4cm))

6. ERGEBNISSE

OP-Art (Tumor > 4cm)	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
radikale Resektion	150	61	26	5
NTR elektiv	17	9	0	0

→ Tabelle 73 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben
(abhängig von OP-Art und Tumorgröße > 4cm)



→ Abbildung 29 : Kumulative tumorspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier bei Patienten mit elektiver organerhaltender Resektion vs. radikale Resektion bei Tumoren zwischen 0- 4 cm ($p = 0,000$)

6. ERGEBNISSE

Nierentumore 0 – 4 cm und OP-methode	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	max. Nachbeobachtungszeit (Jahre)
Radikale Resektion	96,0	89,3	81,5	73,7	25,5
NTR_elektiv	99,5	97,8	96,2	96,2	16,9

→ Tabelle 74: Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit von der Operationsmethode (organerhaltende vs. radikal) und Tumorgröße (0-4 cm)

OP-Art (Tumor 0 - 4cm)	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren	nach 20 Jahren
radikale Resektion	73	30	9	1
NTR elektiv	50	36	3	0

→ Tabelle 75 : Anzahl der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen noch leben (abhängig von OP-Art und Tumorgröße 0- 4cm)

7. Diskussion

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen, in der Fragestellung aufgelisteten Punkte, welche die Schwerpunkte dieser Arbeit bilden, kritisch dargestellt und diskutiert.

7.1 Tumorspezifische Gesamtüberlebensrate aller Patienten mit malignen Nierentumoren

Die tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten im eigenen Patientengut wurden mit Ergebnissen anderer Zentren verglichen (→ Tabelle 76)

	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	n	Zeitraum
Eigene Daten	78,1	72,1	64,5	1628	1975-2004
HUPERTAN; 2006	84,7 <i>81,5</i>	---	---	565	1985-2000
KATTAN; 2001	86,0	---	---	601	
STÖRKEL; 2004	63,0	50,0	---	431	
FRANK et al.; 2002	68,7	60,0	---	1801	1970-1998
ZISMANN; 2002 a)	72,0 (IR)	---	---	814	1989-2000
FICARRA 2002	77,0	69,0	64,0	675	1976-1999
SORBELLINI; 2005 a)	80,9			833	1989-2002
ANTONELLI; 2006 a)	88,3			814	1983-2005
CINDOLO; 2005 a)	85,0			2404	

→ Tabelle 76: Vergleich der kumulativen tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten mit verschiedenen Studien

Anmerkung zu → Tabelle 76:

a) nur Pat. N0/NXM0

kursiv gedrucktes = rezidivfreie ÜLR

7. DISKUSSION

Im internationalen Vergleich sind die Überlebensraten mit kleinen Abweichungen im eigenen Patientengut vergleichbar.

Die Vergleiche mit in der Literatur kompatiblen Daten zur tumorspezifischen Gesamtüberlebensrate erwies sich jedoch zum Teil als schwierig, da die meisten Studien ihr Patientengut zusätzlich in einzelne Gruppen anhand verschiedener Faktoren unterteilten und sie somit nach Prognosegruppen bewerteten.

Die zum Teil günstigeren Überlebensraten wie zum Beispiel in der von 2006 publizierte Studie von HUPERTAN et al. erklären sich in diesem Fall aus der Tatsache, dass hier Tumoren mit Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose sowie besonders große Tumoren (pT4), inoperable Tumoren und Pat. mit chronischer Niereninsuffizienz von der Studie ausgeschlossen wurden. (5-JÜL: 84,7 %).

STÖRKEL untersuchte 2004 an 431 Patienten mit operierten Nierenzellkarzinom die prognostische Wertigkeit verschiedener Parameter (TNM-, Robson-Klassifikation, Grading, Zelltyp, Wachstumsmuster etc.). Mittels vergleichender biometrischer Evaluation wurde eine Punkteskala unter Berücksichtigung der verschiedenen Parameter entwickelt. Hiervon ließen sich drei verschiedene Prognosegruppen ableiten ,die eine korrekte Prognose bei mehr als 80 % der Patienten zuließ.

In der analysierten Gruppe von 431 Patienten verstarben bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten 104 Patienten (24 %) und bei 64 der 327 überlebenden Patienten kam es zur Metastasierung. Die 5- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit 63 % bzw. 50 % berechnet.

FRANK et al. entwickelten anhand der Ergebnisse von 1801 Patienten nach radikaler Tumornephrektomie eines konventionellen Nierenzellkarzinoms eine Risikoanalyse zum tumorspezifischen bzw. progressionsfreien Überleben anhand verschiedener Parameter (T-Stadium, N-Stadium ,M-Stadium, Tumorgöße, Grading und Tumornekrose). Nach diesen Parametern lassen sich die Wahrscheinlichkeiten für das tumorspezifische Überleben nach 1, 5 und 10 Jahren bei 86,6 %, 68,7% und 60,0 % ablesen.

ZISMAN et al. definierten 2002 anhand der Ergebnisse von 814 Patienten nach Tumornephrektomie eine Risikoanalyse für nichtmetastasierte (n = 468) und metastasierte (n = 346) Nierenzellkarzinome nach operativer Therapie. Bei nicht-metastasierten Tumoren lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben je nach Risikogruppe bei

7. DISKUSSION

84, 72 und 44 %; bei metastasierten Tumoren lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 30, 19 bzw. 0 %.

ANTONELLI et al. definierten die postoperativen tumorspezifischen Überlebensraten über die Kategorisierung ihrer 814 Patienten mit nicht metastasierten Nierentumor in dem UISS-Model (the University of California at Los Angeles integrated staging system).

Hierbei wurden low-, intermediate- und high-risk-Gruppen gebildet. Die 5-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen Gruppen betrug 96,5%, 88,3 % und 63,9 %.

CINDOLO et. al verglichen 2005 in einer multizentrischen Studie mit 2040 Patienten und nicht metastasierten Nierentumoren nach operativer Intervention die Aussagekraft von vier Vorhersagemodellen wie dem UISS, dem Kattan-Modell, dem Yacyioglu-Modell und dem Cindolo-Modell bezüglich der geschätzten postoperativen Überlebensraten. Die Studie erbrachte eine tumorspezifische postoperative 5-Jahresüberlebensrate von 85 % die mit den Daten aus unserer Studie vergleichbar ist.

FICARRA veröffentlichte 2002 eine Studie von 675 Patienten mit Nierenzellkarzinom nach radikaler Tumornephrektomie. Die postoperativen Überlebensraten nach 5-, 10-, bzw. 15 Jahren stimmen mit denen des vorliegenden Kollektivs fast überein (siehe Tabelle).

Fazit:

Für die in der aktuellen Arbeit dargestellten postoperativen tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten bei malignen Tumoren erwies sich der Vergleich mit in der Literatur kompatiblen Daten als schwierig, da bei o.g. Studien das Patientenkollektiv meist aufgrund verschiedener Parameter wie Metastasen ja/nein oder fortgeschrittenen Tumorstadien etc. in verschiedene Prognosegruppen unterteilt wurde und die Wahrscheinlichkeit der Überlebensraten danach berechnet wurden.

Dennoch liefern die Ergebnisse bezüglich tumorspezifischer 5-JÜR der Studie von HUPERTAN 2006 und CINDOLO 2005 und FICARRA 2002 ähnliche Ergebnisse bei annähernd gleichen Rahmenbedingungen (5-Jahresüberlebensrate 84,7 ,85 und 77,0 %).

7. DISKUSSION

Außerdem beinhaltet das hier retrospektiv betrachtete Patientenkollektiv Daten über Nierentumoren in allen Tumorstadien (auch weit fortgeschrittene Stadien), im Gegensatz zur Literatur, wo meist nur Gruppen von bestimmten Tumorstadien hinsichtlich der tumorspezifischen Überlebensrate berechnet und danach beurteilt wurden. An dieser Stelle ist daher zu erwähnen, dass sich die einzelnen Überlebensraten des vorliegenden Kollektivs im Vergleich trotzdem positiv darstellen.

7.2 Unterschiede der Langzeitüberlebensrate der einzelnen Tumorstadien

pT-Stadien	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	n	Zeitraum
Eigene Daten					1628	1975-2004
pT1a		98,7	93,1	90,9	88,1	
pT1b		97,0	97,0	85,6	80,8	
pT2		94,7	82,5	76,9	65,4	
pT3a		81,8	67,1	60,0	55,7	
pT3b		80,1	56,1	47,9	34,4	
pT3c		69,2	31,6	15,8	15,8	
pT4		57,4	29,9	23,9	23,9	

→ Tabelle 77: Überlebensraten der einzelnen pT-Stadien des Homburger Kollektivs

Der Einfluss des lokalen Tumorstadiums (**pT-Stadium**) auf die Überlebensrate wurde am Gesamtkollektiv unserer Patienten untersucht.

Dieses stellte sich im Log-Rank-Test auch als statistisch höchst signifikant für niedrigere Tumorstadien im Vergleich ($p < 0,001$) heraus.

Tumorgröße, Infiltration des perirenal Fettgewebes/Nebenniere und Veneninvasion sind demnach die wesentlichen prognostischen Parameter.

Zusammengefasst besteht bei unseren vorliegenden Daten ein prognostisch signifikanter Unterschied bzw. ein sogenannter Cut-off zwischen den Stadien pT 3b

7. DISKUSSION

und pT 3c (5-JÜR : 56,1% versus 31,6 %) und zwischen pT2 und pT3a (82,5% versus 67,1%).

Aufgrund der hervorragenden Prognose des unilateralen Tumors von < 4cm wurde dieser als T1a klassifiziert, was auch die Daten unseres Kollektives bestätigen (5-JÜR : 93,1 %) (JAKSE, 2007). Diese Tumorgöße ist derzeit auch als Grenze für die organerhaltende Nierentumoresektion akzeptiert (HAFEZ et al. 1999). Daher wurde auch eine Unterteilung des Stadiums pT1 in die Substadien pT1a und pT1b in der 6. Auflage der aktuellen TNM-Klassifikation vorgenommen und die organerhaltende Resektion für das Tumorstadium pT1a in den aktuellen Leitlinien als Standard empfohlen (LJUNGBERG 2007). Diese Grenze ist jedoch nicht unbestritten, da multivariate Analysen zeigen, dass erst bei Tumoren größer 5,5 cm ein signifikanter Einfluss auf das tumorspezifische Überleben besteht (KUCZYK et al. 1998, 2005).

FICARRA et al. publizierten 2007 eine multizentrische europäische Studie von 1969 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach radikaler Resektion. Das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben für pT3a lag bei 60 %, für pT3b bei 46,2 %, für pT3c bei 12,0 % und für pT4 bei 12 %. Auch hier wird der Cut-off zwischen pT 3b und pT3c deutlich (5-JÜR : 46,2 % \leftrightarrow 12,0 %).

Auch TORRELLES et al. veröffentlichten 2006 eine retrospektive Studie von 158 Patienten mit Nierenzellkarzinom, die nach 12 Jahren nachgesorgt wurden. Die tumorspezifische 5-JÜR von pT1 und pT2 wurde mit 100 % und 94 % und ohne statistische Signifikanz angegeben, jedoch müssen die kleineren Patientenzahlen der Studie berücksichtigt werden (27 pT1-, 52 pT2-, 45 pT3a-, 10 pT3b-, 24 pT4-Tumore).

Die 5-JÜR der eben genannten Studie für Stadium pT3a, pT3b und pT4 liegen bei 76,5 %, 66,6 % und 38,4 %, welche mit unseren Zahlen auch vergleichbar sind. Auch hier wird der Cutt-off zwischen pT2 und pT3a deutlich. Diese zusätzliche Differenzierung als pT2 ist daher absolut gerechtfertigt, da sich auch laut Literatur durch den Ausschluss bzw. Nachweis der Kapselpenetration ohne gleichzeitige Infiltration des perirenenalen Fettgewebes die tumorspezifische 5-JÜR signifikant unterscheidet (90,5% versus 73,8%) (JAKSE, 2007).

7. DISKUSSION

Vor allem auch die Tumorgröße hat laut Literatur Einfluss auf die pT3-Kategorie, da pT3a-Tumoren von bis zu 7 cm eine signifikant günstigere Prognose (90 % tumorfrei für 5 Jahre) als jene von > 7cm (73 % tumorfrei für 5 Jahre) aufweisen (SIEMER et al. 2004).

Die postoperativen Überlebensraten von 237 Patienten mit dem Tumorstadium pT3a wurden an der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum in Homburg evaluiert.

Hierbei ist anzumerken, dass es sich bei dem genannten Kollektiv um die gleichen Daten wie bei dem hiesigen Patientengut handelt und diese folglich schon mehrfach publiziert wurden. Dabei waren die errechneten Überlebensraten von pT1pN_{all},cM0-Patienten mit denen von pT3apN_{all},cM0 (7 cm oder weniger) Patienten vergleichbar. Ebenso kam man beim Vergleich von Patienten mit pT2pN_{all},cM0 –Stadium und Patienten mit pT3apN_{all},cM0 (größer 7cm) zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der Überlebensrate.

Beide Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$), (SIEMER et al. 2004).

Auch die Ergebnisse des vorliegenden Patientenkollektivs hinsichtlich der Unterteilung der Tumorgröße in verschiedene Gruppen (0 - 4 cm; 4,1-7cm ; > 7 cm) zeigt einen Cutt-Off der Überlebensrate zwischen 7 cm (5-JÜR 80,9 % versus 61,1 %), was das o.g. Ergebnis in seiner Aussage ebenfalls befürwortet.

Es ist jedoch anzumerken, dass hierbei nicht weiter nach pT-Stadien unterteilt wurde, sondern lediglich nur die Tumorgröße an sich beurteilt wurde.

Auch GOFRIT et al. und LAM et al. unterstützen diese Aussage, indem sie durch mehrere Studien die Tatsache belegten, dass bei Nierenkarzinomen pT3a mit Infiltration ins perirenale Fettgewebe die Tumorgröße der entscheidende prognostische Faktor ist. Auch sie bestimmen als Grenzwert 7 cm (DELAHUNT, 2007; LAM, 2006).

Die Zusammenfassung von Nebenniereninfiltration und Infiltration ins perirenale Fettgewebe als ein Tumorstadium pT3a sorgt ebenso für Kontroversen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Nierenkarzinomen, die das perirenale Fettgewebe infiltrierten, eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen als Patienten mit Nebenniereninfiltration ihres Tumors. Die Überlebensdaten der Patienten mit Nebenniereninfiltration war

7. DISKUSSION

stattdessen vergleichbar mit denen von Patienten mit T4-Tumoren (SIEMER, 2004; LAM, 2006; LJUNGBERG, 2007).

Ein zusätzlicher prognostischer relevanter Parameter mit negativem Einfluss ist laut Literatur die Infiltration in das Nierenhohlraum (TERRONE, 2004).

Dies bestätigt auch eine Studie der Mayo Klinik, die signifikant schlechtere Überlebensraten bei Patienten mit Infiltration in das Fettgewebe des Nierenhohlraum zeigt, verglichen mit solchen Patienten, bei denen sich die Infiltration auf das perirenale Fettgewebe beschränkt (DELAHUNT, 2007; LAM, 2006)

Es besteht weiterhin ein prognostisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen pT 3b sowohl in den vorliegenden Daten als auch in der Literatur (Tumor infiltriert Nierenvene oder V. cava unterhalb des Zwerchfells) und pT 3c (Tumor infiltriert V. cava oberhalb des Zwerchfells).

Die Rolle der Höhe des Tumorthrombus zur Differenzierung zwischen pT3b und pT3c-Tumoren wird in dem vorliegenden Patientenkollektiv daher sehr deutlich (5-JÜR 31,6% <-> 56,1%).

Die Ausdehnung des Tumorthrombus in der V.cava unterhalb des Zwerchfells hat wahrscheinlich eher einen geringeren Einfluss auf das tumorspezifische Überleben, wenn man das entsprechende lokale Tumorstadium bzw. die Tumorgöße berücksichtigt (JAKSE, 2007).

Die bestätigen auch die vorliegenden Daten, da sich die Überlebensraten von pT3a und pT3b nicht allzu sehr voneinander unterscheiden (67,1 % vs. 56,1%).

Inwieweit sich der Tumorthrombus in der V. renalis in der prognostischen Relevanz vom Cavathromben unterscheidet, wird in der Literatur ebenfalls kontrovers dargestellt (KIM et al. 2004; MOINZADEH,2004).

KIM et al. berichteten 2004 in einer Studie von annähernd gleichen Überlebensraten von Patienten mit Tumorthrombenbeteiligung der Nierenvene und Patienten mit Vena Cava-Beteiligung unterhalb des Zwerchfells.

Ähnliche Studien kamen zu gleichen Ergebnissen (MOINZADEH, 2004; LEIBOVICH, 2004).

7. DISKUSSION

Somit prognostisch entscheidend und auch aus den vorliegenden Daten ersichtlich, sind die Thrombusausdehnung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells (pT3c :31,6%) und/oder der Nachweis einer Metastasierung (KIM et al. 2004).

Die Invasion in die Wand der V. cava ist von ebenso wesentlicher prognostischer Bedeutung und wichtiger als die Höhe des frei flottierenden Thrombus (HATCHER, 1991).

MARGULIS et al. evaluierten in einer Studie von 1990 bis 2006 am M.D. Anderson Cancer Center bei 419 Patienten mit p3T-Stadium die prognostische Wertigkeit von alleinigem Vorkommen von Tumorthromben in der Vene oder perirenalere Infiltration und von gleichzeitigem Auftreten beider Faktoren. 211 Patienten (50,4 %) wiesen ausschließlich perirenale Infiltration auf; bei 72 Patienten (17,2 %) war nur eine Veneninvasion zu verzeichnen. 136 Patienten (32,5 %) zeigten sowohl extrarenale Infiltration als auch Veneninvasion.

Die Ergebnisse beider Gruppen mit nur einem Faktor zeigten ähnliche Überlebensraten ($p=0,957$), wohingegen die Gruppe mit der Kombination perirenalere- und Veneninfiltration signifikant schlechtere Überlebensraten aufwies.

Dies bestätigen auch weitere Studien (LAM, 2006).

Bezüglich des Tumorstadium pT2 gibt es in der Literatur einige Veröffentlichungen, die nahelegen, pT2 in zwei weitere Subtypen (pT2a und pT2b) zu unterteilen.

Frank et al. berichteten 2005 über eine Studie mit pT2-Tumoren, von denen sich solche größer 10 cm signifikant hinsichtlich der Überlebensrate von jenen Tumoren kleiner 10 cm bis 7 cm unterscheiden (LAM, 2006).

Auch eine internationale multizentrische Studie von 706 Patienten unterstützt die o.g. Aussage durch die Ergebnisse der berechneten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit pT2-Tumoren bis 11 cm oder weniger (73 %, 65%) gegenüber der signifikant schlechteren tumorspezifischen 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Patienten mit pT2-Tumoren größer 11cm (57 %; 49 %). In der letzteren Gruppe war außerdem das Auftreten von Metastasen bei gleichen Rahmenbedingungen beider Gruppen signifikant häufiger und es wurde somit angeraten, sich einer adjuvanten Therapie zu unterziehen (KLATTE, 2007).

7. DISKUSSION

pT-Stadium	vorliegendes Patientenkollektiv	FICARRA et al (2007) (n=1969)	TORRELLES (2006) (n=158)	KIM et al. (2004)* (n=226)	SIEMER et al. (2004) (n=1794)
pT1a	93,1		100,0		91(pT1)
pT1b	97,0				
pT2	82,5		94	89	76
pT3a	67,1	60,0	76,5	76	72
pT3b	56,1	46,2	66,6	63	48
pT3c	31,6	10,0		23	37
pT4	29,9	12,0	38,4		26

→Tabelle 78: 5-JÜR verschiedener pT-Stadien verschiedener Studien im Vergleich (%);*3-JÜR

Fazit :

Die in regelmäßigen Abständen erfolgende Revision der TNM-Klassifikation sollte es ermöglichen, diese jetzt vorliegenden Analysen auch in Zukunft zu berücksichtigen.

Dabei ist zum einen eine mögliche Reklassifizierung des Tumorstadiums pT2 in zwei Subtypen (Grenzwert 10 cm) zu überdenken, da sich in mehreren o.g. Studien die Tumorgöße als entscheidender prognostischer Faktor herausstellte.

Auch bezüglich des Tumorstadiums pT3 sind einige Überarbeitungen notwendig.

Zum einen sollte aufgrund schlechterer Überlebensraten bei Patienten mit Fettgewebeeinfiltration des Nierenhohlraums im Vergleich zu perirenal Infiltration des Fettgewebes diese auch als eigenständiger and alleiniger Faktor in das Stadium pT3a integriert werden.

Außerdem sollten pT3a Tumoren mit ausschließlich perirenal Infiltration allein aufgrund ihrer Tumorgöße beurteilt werden, weil diese laut mehreren Studien das einzig ausschlaggebende Kriterium hinsichtlich der Überlebensrate darstellt.

Der Grenzwert hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft sollte 7 cm betragen; in diesem Zusammenhang wäre ebenso eine Überarbeitung der Tumorstadien pT 1 und pT2 erforderlich.

Patienten mit Nebenniereninfiltration sollten aufgrund ihrer schlechteren Überlebensraten als pT4 reklassifiziert werden (LJUNGBERG, 2007).

7. DISKUSSION

Ebenso sollte das Tumorstadium pT3b überarbeitet werden. Mehrere Daten in der Literatur weisen darauf hin, dass Patienten von Nierentumoren mit Nierenvenenbeteiligung eine signifikant schlechtere Überlebensrate zeigen, sobald eine gleichzeitige Infiltration des perirenal Fettgewebes vorliegt.

Um die mögliche unterschiedliche prognostische Relevanz von Tumorthromben der V. renalis im Vergleich zur V. cava oberhalb der des Zwerchfells noch genauer zu definieren, werden weitere Studien benötigt (LJUNGBERG 2007).

7.3 Einfluss der unterschiedlichen Operationsmethoden, organerhaltende Operation oder radikale Resektion, auf die Langzeitüberlebensrate bei Patienten mit malignen Nierentumoren

Die zunehmende Bedeutung der organerhaltenden Resektion bei ausgewählten unilateralen Nierentumoren < 4cm ist mittlerweile durch zahlreiche Studien belegt worden und daher in ihrem Stellenwert annähernd unbestritten.

Daher wird in den aktuellen Leitlinien auch die Nierenteilresektion als Standardverfahren bei pT1a-Tumoren angesehen und empfohlen (LUNGBERG, 2007).

Auch die vorliegenden Daten stützen die Aussagen der internationalen Literatur bezüglich der positiven Langzeitüberlebensraten nach nierenerhaltender Operation.

Um diesen Sachverhalt noch einmal etwas deutlicher darzustellen, wurde in diesem Zusammenhang eine Gegenüberstellung von zwei vergleichbaren Gruppen von jeweils 100 ausgewählten Patienten durchgeführt. Bei der einen Gruppe von 100 Patienten wurde der Nierentumor organerhaltend operiert, bei der anderen Gruppe wurde dieser radikal reseziert. Ziel war es, die Überlebensraten beider Gruppen im Hinblick auf die unterschiedlichen Operationsmethoden unter annähernd gleichen Bedingungen zu vergleichen. Die Rahmenbedingungen sind dem Ergebnisteil zu entnehmen. Auch die

7. DISKUSSION

tumorspezifischen Überlebensraten bei Nierentumoren 0- 4 cm von radikaler und organerhaltender Resektion im Vergleich sind dargestellt.

BECKER et al. publizierten 2005 Langzeitüberlebensraten von 216 Patienten nach elektiver Nierenteilresektion (durchschnittliche Tumorgröße 3,7 cm) verglichen mit denen von 369 Patienten (durchschnittliche Tumorgröße 4cm) nach radikaler Resektion.

Es wurde ebenfalls nach oben genannter Technik verfahren.

Beide Operationsmethoden unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) voneinander zugunsten der elektiven Nierenteilresektion (siehe Tabelle). Die 5-JÜR von 97,8 % ist mit der vorliegenden 5-JÜR des hiesigen Kollektivs von 96,0 % vergleichbar und bestätigt damit ebenfalls klar den Vorteil der organerhaltenden Operation. Becker beschrieb außerdem eine Rezidivfreiheit von 98,6 % der teilresezierten Patienten. 95,8 % der Patienten überlebten metastasenfrem nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten.

Auch LAU et al. publizierten 2000 eine Studie nach obengenannter Technik von jeweils 164 Patienten jeder Gruppe, bei denen der Tumor einmal organerhaltend und einmal radikal reseziert wurde. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der tumorspezifischen Überlebensraten ($p = 0,71$). Nach 10 Jahren ergaben sich ebenso annähernd gleiche Raten für das Auftreten von kontralateralen Rezidiven (0,9 % für RN vs. 1% für NTR elektiv) und Metastasen (4,9 % für RN vs. 4,3 % für NTR). Lediglich das Vorkommen von lokalen Rezidiven nach 10 Jahren war in der Gruppe der Patienten mit organerhaltender Operation im Vergleich etwas häufiger (0,8 % RN vs. 5,4 % NTR).

Dies ist aufgrund der damals noch nicht vollständig ausgereiften und im Vergleich zur radikalen Variante auch etwas anspruchsvolleren Operationstechnik erklärbar.

Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich postoperativer Komplikationen. Lediglich zeigten die radikal resezierten Patienten nach 10 Jahren Follow-up ein erhöhtes Risiko hinsichtlich chronischer Niereninsuffizienz und Proteinurie (22,4 % RN vs. 11,6 % NTR).

Auch HUANG veröffentlichte 2006 eine Studie von 662 Patienten, bei der retrospektiv die Auswirkungen von zwei verschiedenen Operationsmethoden im Vergleich

7. DISKUSSION

(organerhaltend versus radikal) bei pT1a-Tumoren auf die bleibende Nierenfunktion beurteilt wurden.

Bei der Gruppe, die radikal operiert wurde, ergab sich postoperativ eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion im Vergleich zur Nierenteilresektion.

Die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb 3 Jahren keine Verschlechterung der GFR < 60 ml/min auftritt betrug bei der NTR 80 % und 35 % bei der RN.

Demnach wird nach diesen Ergebnissen die radikale Tumornephrektomie als signifikanter Risikofaktor zur Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz gesehen.

Folglich sollte die organerhaltende Operation bei pT1a-Tumoren auch hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion angestrebt werden (HUANG, 2006).

GO publizierte 2004 hierzu unterstützend die Tatsache, dass eine chronische Niereninsuffizienz sowohl die Morbidität und Mortalität, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer kardiovaskulären Erkrankung, als auch das Risiko eines verlängerten Krankenhausaufenthalts im allgemeinen zur Folge haben kann, so dass folglich auch aus diesem Gesichtspunkt eine organerhaltende Operation bei ausgewählten Nierentumoren empfohlen werden kann (GO, 2004).

Mehrere weitere retrospektive internationale Studien verglichen ebenfalls elektive organerhaltende mit radikaler Resektion unter gleichen o.g. Bedingungen. So entdeckten LERNER et. al 1996 gleichermaßen keinen Unterschied im tumorspezifischen Überleben nach 5 bzw. 10 Jahren, als er beide Operationsmethoden miteinander verglich.

BUTLER et al. bestätigten 1995 gleichermaßen die Tatsache, dass sich in seiner Studie die tumorspezifischen Überlebensraten der Patienten mit radikaler Resektion nicht von denen der elektiven organerhaltenden unterschied, und somit keinerlei Vorteil für die radikale Resektion sprach.

BELLDEGRUN et al. zeigten 1999 sogar einen Benefit im tumorspezifischen Überleben nach Nierenteilresektion im Vergleich zur radikalen Tumornephrektomie.

SHINOHARA et al. zeigten ausserdem ein erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz und Proteinurie nach radikaler Resektion und zudem eine bessere Lebensqualität für den Patienten selbst nach organerhaltender Resektion.

7. DISKUSSION

Weitere internationale Angaben in der Literatur bezüglich der tumorspezifischen Überlebensrate nach organerhaltender Resektion lassen sich in Tabelle 51 ablesen.

Aus dem Vergleich mit diesen internationalen Daten ist ersichtlich, dass sich die vorliegenden Ergebnisse in der Literatur bestätigen lassen.

Neusten Studien zufolge wird sogar bei ausgewählten unilateralen lokalisierten Nierentumoren größer 4 cm zur Nierenteilresektion als Alternative geraten.

BECKER et al. publizierten 2006 eine Studie von 69 ausgewählten Patienten an der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum in Homburg, deren Nierentumoren > 4cm organerhaltend operiert wurden.

Das tumorspezifische Überleben nach 5-, 10- und 15-Jahren betrug jeweils 100 %, bei nur 5 Patienten konnte ein Rezidiv verzeichnet werden (5,8 %).

Aufgrund dieser optimalen Ergebnisse kann folglich sogar bei ausgewählten sporadischen und nicht metastasierten Nierentumoren dieser Größenordnung zur Nierenteilresektion geraten werden, insofern eine unproblematische Tumorlokalisation und die operative Erfahrung hinsichtlich der Operationstechnik gegeben sind (BECKER, 2006).

Auch PAHERNIK konnte 2007 bei 102 selektierten Nierentumoren 5- bzw 10-Jahresüberlebensraten von jeweils 95,8 % veröffentlichen. Die rezidivfreie Überlebenszeit betrug nach 5 Jahren 98,3 %. PAHERNIK beschrieb daher ebenso die Möglichkeit auch ausgewählte lokalisierte unilaterale Nierentumore größer 4 cm organerhaltend zu operieren. Er betonte außerdem, dass die entscheidende Rolle nicht die Tumorgröße an sich, sondern die vielmehr die exakte und sicher durchgeführte Operationstechnik spielt. Auch LEIBOVICH veröffentlichte 2004 Ergebnisse einer Studie, welche die tumorspezifischen Überlebensraten und das rezidivfreie Überleben von organerhaltender und radikaler Operationsmethode bei ausgewählten Tumoren von 4 bis 7 cm im Vergleich darstellte. Die Resultate kamen zu keinem signifikanten Unterschied zwischen beiden Varianten.

Ebenso wurde gezeigt, dass Patienten mit Tumoren 4-7 cm nach Teilresektion eine bessere Nierenfunktion aufweisen als jene mit Nephrektomie (DASH, 2006; LAU, 2000).

7. DISKUSSION

Die Unsicherheit in der präoperativen Beurteilung der mikroskopischen Tumorausbreitung in das Nierenparenchym und/oder perirenale Fett sollte jedoch diesen Eingriff (Tumore > 4cm) derzeit als experimentell einstufen.

Somit gewinnt auch bei selektierten Tumoren dieser Größenordnung die elektive Nierenteilresektion immer mehr an Bedeutung.

	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Beobachtungszeitraum
Eigene Daten					1975-2004
RN (n = 100)	93,8	84,3	81,7	47,9	
NTR elektiv (n = 105)	97,1	96,0	87,5		
Becker et. al 2005					1975-2002
RN (n = 369)	99,4	92,7	84,4	77,9	
NTR elektiv (n = 216)	99,5	97,8	95,8	95,8	
Lau et al. 2000					1966-1999
RN (n = 164)		97,0	96,0	96,0	
NTR elektiv (n = 164)		98,0	98,0	91,0	

→ Tabelle 79 : Matched-pairs-Technik (100 Patienten RN/105 Patienten NTR elektiv)

7. DISKUSSION

Nierentumore 0 – 4 cm und NTR elektiv	1-JÜL (%)	5-JÜL (%)	10-JÜL (%)	15-JÜL (%)	Anzahl (n)	Rezidive (lokal/fern) %
Eigene Daten						
	99,5	97,8	96,2	96,2	195	
STEINBACH et al 1995		98,0			110	(2,7/2,7)
LERNER et al. 1996		89,0			185	(17/5,9)
D'ARMIENTO et al. 1997		95,0			19	(5/0)
BARBALIAS et al. 1999		98,0			41	(2,5/7,3)
BELLDEGRUN et al. 1999		93,0			146	(5,5/2,7)
HAFEZ et al. 1999		92,0			465	(5,8/3,2)
LEE et al. 2000		96,0			79	(3,6/0)

→ Tabelle 80 : Prozentuale Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode bei elektiver Nierenteilresektion (Tumorgröße 0-4 cm) im Vergleich mit verschiedenen Studien

Fazit:

Die durchaus positiven Langzeitergebnisse des vorliegenden Patientenkollektives nach elektiver organerhaltender Resektion bei Nierentumoren kleiner oder gleich 4 cm konnten in der internationalen Literatur bestätigt werden.

Dies stellt für die Zukunft eine wichtige Erkenntnis dar, da der großzügige Einsatz der Bildgebung zur zunehmenden Diagnose kleiner Tumoren geführt hat.

7. DISKUSSION

Die Prognose nach radikaler Tumornephrektomie ist in der Tat exzellent, aber der Verlust an funktionierendem Nierengewebe erscheint unangemessen.

Daraus kann wiederum die Tatsache bestärkt werden, dass bei kleinen ausgewählten unilateralen Nierentumoren kleiner gleich 4 cm die Nierenteilresektion eine operativ absolut gleichwertige und in vielen Faktoren wie postoperative Rezidivfreiheit, postoperativer Nierenfunktion und allgemeiner Lebensqualität der Patienten eine noch überaus bessere Therapieoption darstellt und daher weiterhin als Standardverfahren für diese Tumoren gesehen werden sollte (BECKER, 2009).

Auch für ausgewählte Tumoren von 4 bis 7 cm gibt es in der Literatur Hinweise, die zeigen, dass aufgrund der exzellenten Langzeitüberlebensraten und der besseren postoperativen Nierenfunktion diese Operationsmethode in naher Zukunft eine Alternative zu radikalen Methode darstellen könnte.

7.4 Einfluss verschiedener Parameter auf die Überlebensrate

In den folgenden Abschnitten werden einzelne Parameter, welche sich im Ergebnisteil als signifikant herausstellten verglichen, und ihr Einfluss auf die Überlebensrate diskutiert. Zur Diskussion der sich als signifikant herausstellenden Parameter wie pT-Stadien, Tumorgöße und Operationsmethode siehe Punkt 7.2 bzw. 7.3.

Geschlecht der Patienten :

Das in der internationalen Literatur angegebene Geschlechtsverhältnis bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (DANUSER, 1993; DUQUE, 1998; FERGANY, 2000; GACCI, 2001; NOVICK, 1989; SIEMER, 2000; STEINBACH, 1991 und 1992) liegt zwischen 1,5 bis maximal 2,1:1 (Männer : Frauen).

In der dargestellten Untersuchung lag das Verhältnis bei 1,8 : 1 (1052 Männer und 576 Frauen). Die geschlechtsspezifischen Überlebensraten ergaben in unseren Berechnungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten eines Geschlechts. In der Literatur gibt es unterschiedliche Aussagen, inwieweit das Geschlecht auf das Überleben einen Einfluss hat. So gibt es zum Beispiel die These

7. DISKUSSION

dass Östrogene eine protektive Wirkung, im Bezug auf die Erkrankung an einem NZK, haben könnten. In der International Renal Cell Cancer Study von 1995 (LINDBLAD, 1995) wurde bei Langzeiteinnahme von Kontrazeptiva ein verringertes Risiko festgestellt; ein erhöhtes Risiko wurde jedoch nach Hysterektomie und Adnexektomie beschrieben.

In unserer Studie konnte kein Einfluss des weiblichen Geschlechts nachgewiesen werden.

Histologie :

Die histopathologische Untersuchung der vorgestellten Tumore ergab in 86,9 % (1414) der Fälle ein konventionelles Nierenzellkarzinom, in 133 Fällen (8,2%) ein papilläres und bei 57 Patienten (3,5 %) ein chromophobes Nierenzellkarzinom.

Spindelzellige Nierenzellkarzinome fanden sich ausschließlichs bei 15 Patienten (0,9 %) und Ductus-Bellini-Karzinome nur bei 9 Patienten (0,5 %). Alle anderen histologisch malignen Nierentumore, welche keiner der oben genannten Gruppen zugeordnet wurden konnten, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Es ergaben sich die günstigsten Überlebensraten für die chromophoben Tumore (5-JÜL 87,8 %), gefolgt von den konventionellen (5-JÜL 78,3) und papillären (74,9 %) Tumoren.

Die spindelzelligen Tumoren wiesen die schlechteste 5-JÜR (50,3 %) auf. Zur überraschend günstigen Überlebensrate der Ductus-Bellini-Karzinome und deren Ursache wurde bereits im Ergebnisteil unter Punkt 6.7 Stellung genommen. Die unterschiedlichen Histologie-Arten verhielten sich im Log-Rank-Test statistisch signifikant zueinander ($p = 0,004$). In der Literatur werden bezüglich der Häufigkeit beim konventionellen Nierenzellkarzinom Prozentzahlen von 70-80 %, beim papillären Karzinom 10-20 % und beim chromophoben Nierenzellkarzinom 5 % angegeben (HAFERKAMP, 2006).

DELAHUNT veröffentlichte Prozentzahlen, aus mehreren Studien stammend , beim konventionellen Nierenzellkarzinom von 63- 88,7 %, beim papillären Tumor von 7,3- bis 18,5 % und beim chromophoben Typ 2,1 bis 6,2 %.

7. DISKUSSION

Diese Zahlen decken sich annähernd mit dem Vorkommen der Tumore im vorliegenden Patientenkollektiv (siehe Ergebnisteil Kapitel 6.7).

Aus den vorliegenden Daten erwiesen sich die chromophoben Nierenzellkarzinome als die Tumore mit der günstigsten Lebenserwartung.

Mehrere Studien konnten bei diesem Subtyp ebenso eine exzellente Prognose, insbesondere bei Tumoren < 8 cm im Durchmesser, aufzeigen (HAFERKAMP, 2006).

Das papilläre Nierenzellkarzinom ist häufig multifokal und bilateral. Es werden auf Basis der morphologischen Befunde Typ 1 und Typ 2 unterschieden. In einigen Studien unterschieden sich beide Varianten signifikant hinsichtlich der Prognose (DELAHUNT 2007).

Diese histologische Unterteilung wurde im vorliegenden Kollektiv leider nicht vorgenommen, jedoch ist anzumerken, dass eine andere Studie (PANZAAR) dies in der vorliegenden Datenbank retrospektiv nachtypisiert hat (HERRMANN, 2008).

CHEVILLE konnte 2003 in seiner Studie von 2300 Patienten keinen Unterschied im Outcome von papillären und chromophoben Nierenzellkarzinom aufzeigen, auch dann nicht, wenn gleiche Ausgangsbedingungen der Tumore bezüglich TNM-Klassifikation und Differenzierungsgrad berücksichtigt wurden (5-JÜR : 87,4 % versus 86,9 %). Das konventionelle Nierenzellkarzinom zeigte dennoch auch unter diesen Bedingungen noch die schlechteste 5-JÜR (68,9 %).

Auch AMIN veröffentlichte 2002 exzellente 5-Jahresüberlebensraten der chromophoben Karzinome von nahezu 100 %. Jedoch unterschieden sich hierbei die Überlebensraten von chromophoben, papillären und konventionellen Tumoren nicht mehr signifikant, sobald Differenzierungsgrad und Tumorstadium berücksichtigt wurden. Als wesentliche prognostische Faktoren beschrieb er daher konsequenterweise das TNM-Stadium, den Differenzierungsgrad, eine sarkomatoide Komponente und eine vorliegende Tumornekrose, aber nicht den histologischen Subtyp.

Sarkomatoide Entwicklungen des Nierenzellkarzinoms werden in weniger als 5 % der Nierenzellkarzinome beschrieben; jedoch gehen sie mit einer sehr schlechten Prognose einher, da viele dieser Tumoren bereits zum Zeitpunkt der Diagnose weit fortgeschritten sind oder Metastasen aufweisen (LAM, 2006).

7. DISKUSSION

Letztendlich halten auch die Leitlinien dazu an, die prognostische Aussagekraft der einzelnen histologischen Nierenzellkarzinome dann als nicht zuverlässig zu betrachten, sobald diese einem Tumorstadium zugeteilt sind (LJUNGBERG, 2007).

Tumor-Art	Eigene Daten (%)	CHEVILLE 2003 (%)	DELAHUNT 2007 * (%)	AMIN 2002 (%)
konventionell (klarzellig)	78,3	68,9	43-89	76
papillär	74,9	87,4	57-86	86
chromophob	87,8	86,7	76-100	100
spindelzellig	50,3			
Ductus Bellini Ca	70,0			

→ Tabelle 81 : Prozentuale 5-JÜR nach der Kaplan-Meier-Methode im Vergleich mit verschiedenen Studien abhängig von der Histologie (* = umfasst mehrere Studien)

Symptomatik :

Die in → Tabelle 80 dargestellten Ergebnisse spiegeln die Inzidenzen symptomatischer und inzidentell entdeckter Nierenzellkarzinome innerhalb verschiedener Studien wieder. Ein deutlicher Anstieg inzidenteller Tumoren im Laufe der Zeit lässt sich auch in der Literatur bestätigen (HAFERKAMP 2006).

Von unterschiedlichen Arbeiten wird ebenfalls ein Anstieg der inzidentell diagnostizierten Tumoren beschrieben. Dieser Anstieg wird vor allem besseren diagnostischen Methoden zugeschrieben (JAYSON, 1998). Im Vergleich zu anderen Studien stellten sich unsere Überlebensraten als günstiger heraus.

Untersuchungen am urologischen Zentrum in Homburg ergaben im Jahre 2000 eine signifikant günstigere 5-JÜR bei sonographisch inzidentell diagnostizierten Tumorpatienten, im Vergleich zu den symptomatischen Patienten. Jene Tumoren hatten signifikant häufiger ein niedrigeres Tumorstadium, eine günstigere

7. DISKUSSION

Differenzierung, häufiger tumorfreie Lymphknoten und seltener Fernmetastasen. Diese Ergebnisse belegten vor allem die Effektivität der Sonographie in der Frühdiagnostik des Nierenzellkarzinoms und den Überlebensvorteil früh diagnostizierter Tumorpatienten (SIEMER, 2000 und 2002).

Die Zunahme der inzidentell diagnostizierten Nierenzellkarzinome lässt sich sowohl durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten im Rahmen der medizintechnischen Entwicklung (Einführung der Computertomographie 1976 und Entwicklung und Verbreitung der Sonographie), als auch durch eine tatsächliche Zunahme der Inzidenz der Nierenzellkarzinome erklären (WUNDERLICH, 1998 und 1999).

Studie	inzidentell	symptomatisch
Eigene Daten	61,8	22,1
MOLL, 1993	74,5	25,5
STEINBACH, 1992	62,9	37,1
DUQUE, 1998	62,0	38,0
FERGANY, 2000	32,0	68,0
GACCI, 2001	25,8	74,2
LEE,2002	57,0	42,0

➔ Tabelle 82: Anteil (%) der inzidentell entdeckten und symptomatischen NZKs in verschiedenen Studien
(bei 6,1 % keine Angabe bei eigenen Daten)

Lymphknotenstatus :

Bei Betrachtung des **Lymphknotenbefalls (pN-Stadium)** stellte sich bei nur 52 aller Patienten das Stadium pN1 (3,2 %) und bei 89 Patienten (5,5 %) das Stadium pN2 heraus. 1467 Patienten (90,1%) wiesen keinen Lymphknotenbefall auf (N0).

Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich höchst signifikant voneinander ($p < 0,001$) vor allem zugunsten des Patientenkollektives ohne Lymphknotenbefall (5-Jahresüberlebensrate 83,6 %; 1467 Patienten).

7. DISKUSSION

Die lokale Ausdehnung des Lymphknotenbefalls hat auch laut Literatur signifikanten Einfluss auf das Überleben (HERMANEK, SCHROTT 1990; LEIBOVICH,2002).

Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit Fernmetastasen alleine (PANTUCK, 2001).

So ist dennoch der mikroskopische Befall bei unauffälligem makroskopischen Aspekt möglicherweise ohne Relevanz hinsichtlich des tumorfreien Überlebens (BLOM, 1999).

Unabhängig von der Operations-Art wird der Einfluss des Lymphknotenbefalls auf die Überlebensrate beim NZK in der Literatur häufig nicht allein, sondern nur in der Verbindung mit einer Stadieneinteilung (nach Robson oder TNM) betrachtet. Wird er als Einzelfaktor untersucht, so findet sich meist ein signifikanter Einfluss und somit eine deutlich schlechtere Prognose für Patienten mit befallenen Lymphknoten (FUJII, 1996; KOUTANI, 1996; TAKASHI, 1993; NOVICK 2002).

Die Ausdehnung der Lymphadenektomie bei makroskopisch und palpatorische unauffälligen Lymphknoten wird in der Literatur unterschiedlich bewertet und kontrovers diskutiert. Einige retrospektive Studien konnten einen Überlebensvorteil bei gleichzeitiger Lymphadenektomie während der radikalen Tumorektomie beweisen (PETERS, 1980; HERRLINGER, 1991; GIBERTI, 1997). Andere Studien hingegen konnten diese Tatsache widerlegen, indem sie keine Verbesserung der tumorspezifischen Überlebensrate bei gleichzeitiger Lymphadenektomie herausstellten (SIMINOVITCH ,1982; SCHAFHAUSER, 1999; MINERVINI, 2001). In den letzten Jahren hat sich allerdings die Meinung durchgesetzt, dass eine systematische Lymphadenektomie keinen therapeutischen Effekt hat (HUMKE, 2001; STAEHLER, 1999); dies wird von den Leitlinien ebenfalls bestätigt (LJUNGERG, 2007).

Dafür sprechen ebenso die jüngsten Ergebnisse einer aktuell laufenden prospektiven und randomisierten Studie der EORTC, die die radikale Tumoresektion von Nierenzellkarzinomen der Stadien T1-3 N0M0 mit und ohne Lymphadenektomie vergleicht. So konnte bisher kein Vorteil bezüglich der tumorspezifischen Überlebensrate oder des rezidivfreien Überlebens zwischen beiden Gruppen nach 5 Jahren Nachbeobachtung gezeigt werden (LAM,2006). Langzeitergebnisse werden noch erwartet.

7. DISKUSSION

Zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist somit eine hiläre Lymphadenektomie mit einer geringeren Morbidität (diagnostische Relevanz) ausreichend.

Werden präoperativ bereits Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, sollten diese möglichst radikal entfernt werden, da die weiteren palliativen Möglichkeiten (Radiatio, Immun-Chemo-Therapie) nur geringe Ansprechraten aufweisen.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass nach derzeit vorliegenden Daten in der first-line Therapie die Immuntherapie durch Tyrosinkinase-Inhibitoren bzw. Multikinaseinhibitoren möglicherweise abgelöst wird (FLOTH, 2005). Nachdem beim Einsatz als second-line Therapie eine Ansprechrate von 34 % erzielt werden konnte, liegen nun auch Ergebnisse einer first-line-Phase III-Studie vor, die im Vergleich zu Interferon alpha eine hochsignifikante Verbesserung von Ansprechrate und rezidivfreiem Überleben zeigt.

Eine randomisierte Studie von Sorafenib versus Interferon alpha bei Patienten mit gutem und mittleren Risikoprofil nach Motzer ergab einen signifikanten Unterschied in der progressionsfreien Zeit gegenüber Interferon alpha (ESCUDIER, 2006).

Das Problem der bildgebenden Diagnostik des Lymphknotenbefalls ist derzeit nicht gelöst, daher ist die N0- oder N1-Kategorie ohne operative Exploration nicht sicher zu klassifizieren.

Differenzierungsgrad (Grading):

In unserem Patientengut befanden sich hauptsächlich Patienten mit G II – Tumorstadium (55,5 % GII). Das zweite hauptvertretene Tumorstadium war G III mit 20,6 %. Gut bzw. gering differenzierte Tumoren (GI;GIV) wurden nur bei 11,9 bzw. 2,1 % der Patienten festgestellt.

Die besten Überlebensraten hatte die Gruppe der Patienten mit gut differenzierten Tumoren (G I; 194 Patienten; 5-JÜL: 93,7 %); gefolgt von GII -Tumoren (86,2 %). Die Patienten mit einem Grading von GIII-GIV zeigten die ungünstigsten Überlebenszeitraten., daher zeigte sich im Log-Rank-Test auch eine höchst statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

7. DISKUSSION

Das Grading ist aber auch in verschiedenen Studien als einflussreicher Prognosefaktor benannt worden (THOENES, 1986). So berichten THOENES et al. (1991) von einem Sinken der 10-Jahresüberlebensrate von ca. 90% bei G I-Tumoren auf ca. 55% bei G III-Tumoren. Hierbei handelte es sich um Patientengut, bei dem die radikale Nephrektomie als Operationsmethode gewählt wurde.

Der Differenzierungsgrad korreliert mit Tumorstage, Tumorgröße, Vorliegen von Metastasen und Lymphknoten- und Venenbeteiligung (LAM, 2006). TSUI et al. publizierten 2000 ebenfalls die wesentliche Bedeutung des Differenzierungsgrad hinsichtlich der prognostischen Eigenschaft (Tabelle → 81).

Laut internationaler Literatur hat die Angabe des Differenzierungsgrades vor allem dann signifikante prognostische Aussagekraft beibehalten, wenn die Tumorgröße und das Vorliegen von Tumornekrosen von konventionellen pT1-Tumoren mit berücksichtigt wird (CHEVILLE, 2002).

Nicht immer erreicht das Grading jedoch statistisch signifikanten Einfluss (DELAHUNT, 1994). In einer Studie von STEINBACH (1992) konnte es sogar bei univariater Untersuchung keinen signifikanten Einfluss beweisen.

Die unterschiedlichen Angaben in der Literatur lassen sich gegebenenfalls durch die unterschiedlichen Grading-Systeme, die von den verschiedenen Arbeitsgruppen verwendet wurden, erklären. Somit ist eine vergleichende Analyse unterschiedlicher Arbeitsgruppen hinsichtlich des Tumordifferenzierungsgrades nur bedingt möglich.

Grading	Eigene Daten	TSUI 2000	FICARRA 2002
G I	93,7	89,0	94,0
G II	86,2	65,0	86,0
G III	56,6	46,1	59,0
G IV	23,9	46,1	31,0

→ Tabelle 83 : Prozentuale 5-JÜR nach der Kaplan-Meier-Methode

im Vergleich mit verschiedenen Studien abhängig vom Grading

7. DISKUSSION

Vorhandensein von Metastasen (pM):

Bei der Untersuchung des Patientengutes nach **Fernmetastasen (pM-Stadium)** waren 85,0 % der Patienten zum Zeitpunkt der Operation metastasenfrei. Bei lediglich 13,5 % wurden bereits Metastasen festgestellt (220 Patienten).

Laut Literatur weisen etwa 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen auf (JAKSE, 2006); dabei liegt die Häufigkeit der Metastasen des hiesigen Patientengutes deutlich darunter.

Die Überlebensrate der Patienten mit metastasiertem NZK (pM+) ist mit 25,0 % (5-JÜR) signifikant geringer als bei Patienten ohne Fernmetastasen (86,2 %).

Auch in der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox stellte sich dieser Einfluss als signifikant heraus.

Das Vorliegen von synchronen Fernmetastasen wird auch in anderen Studien als einflussreicher Prognosefaktor, auch bei multivariater Betrachtung, beschrieben (KOUTANI, 1996; TAKASHI, 1993; FICARRA 2002). Hier wurde jedoch nur die radikale Nephrektomie als Operationsmethode untersucht.

Auch LAM et al. bestätigten 2006 das schlechte tumorspezifische Überleben bei metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er gab ein mittleres Überleben von 6 bis 8 Monaten und eine 2 Jahres-Überlebensrate von 10-20 % an. Dies ist um einiges schlechter als die Ergebnisse beim vorliegenden Patientenkollektiv (5-JÜR 25 %).

Vorhandensein eines Rezidivs :

Aus den Rückmeldungen konnte von 1628 Patienten bei nur 145 (8,9 %) ein Lokalrezidiv bzw. Metastasen des Tumors nachgewiesen werden. Bei 576 der Patienten wurde kein Rezidiv nachgewiesen (35,4 %) und bei 32 (2,0 %) Patienten konnten bezüglich der Lokalrezidive keine sicheren Angaben gemacht werden. Ausserdem ist zu erwähnen, dass bei 875 Patienten (53,7%) diesbezüglich keine Angaben zu eruieren waren. Daraus lässt sich keine zuverlässige Aussage in Bezug auf die postoperative Rezidivrate in unserem Patientengut machen.

In der Betrachtung der Überlebensraten in Bezug auf das Auftreten eines Tumorrezidivs stellten sich höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zum Nachteil der Patienten mit Rezidiv in den Überlebenszeitkurven heraus.

7. DISKUSSION

In der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox stellte sich das Vorhandensein eines Rezidivs ebenfalls als höchst signifikanter negativer Prognosefaktor für die betroffenen Patienten heraus.

Trotzdem wurden die eruierten 145 Rezidive in Abhängigkeit der OP-Art untersucht. Das Ergebnis ist in Tabelle 84 dargestellt.

Rezidiv n= 145	Nephrektomie radikal n= 388	Nierenteilresektion in situ (warm/kalt) n =326	Nierenteilresektion ex situ (work bench; n = 2
Ja	20,6 % (80)	11,7 % (38)	100 %
Nein	78,1 % (303)	80,7 % (263)	0 %
nicht sicher	1,3 %	7,7 %	0 %

→ Tabelle 84 : Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit von der OP-Art (Prozent)

Auffällig ist, dass es sowohl bei radikaler Tumorresektion als auch bei organerhaltender OP zu vergleichbarem Prozentsatz (> 75 %) zu keinem Rezidiv im Rahmen der Nachsorge gekommen ist.

Die Lokalisation der postoperativ entstandenen Rezidive und die Verteilung in unserem Kollektiv wurde bereits in Kapitel 5.13 → Tabelle 26 ausführlich behandelt. In 86,6 % der nachgesorgten Patientendaten konnte leider keine genaue Lokalisation ausfindig gemacht werden. Zu jeweils 2 % waren ossäre Metastasen und die Nebenniere betroffen. Bei 5,6 % handelte es sich um pulmonale Metastasen, in 0,5 % bzw. 1 % um Gehirn- bzw. Lebermetastasen. Nur in 0,1 % wurden die Lymphknoten bzw. die Niere als Lokalisation der Rezidive ausfindig gemacht.

Auch dieses Ergebnis spricht dafür, die organerhaltende Operation weiterhin als gleichwertige Alternative zur radikalen Resektion bei ausgewählten Nierentumoren betrachten. LEIBOVICH et al. publizierte 2003 eine retrospektive Studie von 1671

7. DISKUSSION

Patienten mit lokalisiertem unilateralem Nierenzellkarzinom, die sich einer radikalen Tumornephrektomie unterzogen. Rezidive konnten bei 469 Patienten eruiert werden (28,0 %). Außerdem stellte er in dieser Studie statistisch signifikante Zusammenhänge von festgestellten Rezidiven bzw. einem Fortschreiten der Tumorerkrankung und TNM-Klassifikation, Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Differenzierungsgrad und vorbestehender Tumornekrose heraus.

Bei der Frage nach dem Auftreten von Rezidiven variieren die Prozentzahlen der verschiedenen Studien zwischen 0 und 32 % (MOLL, 1993 (1,0%); DREIKORN, 2001 (5,2%), DANUSER, 1993 (23,5%); FERGANY, 2000 (32,0%); NOVICK, 1989 (23,0%); NOVICK, 2002 (10,0%); PALMER, 1983 (0,0%); STEINBACH, 1991 (3,2%)), wobei die Angaben von PALMER (0,0%) wenig repräsentativ sind, da hier nur 8 Patienten insgesamt nachbeobachtet wurden. Diese Angaben in der Literatur beziehen sich jedoch nur auf Kollektive mit Nierenteilresektion.

Es ist noch anzumerken, dass es sich bei den Daten von MOLL um ein Kollektiv der Klinik für Urologie an der Universität des Saarlandes handelt.

Klinik für Urologie an der Universität des Saarlandes handelt.

Verschiedene Parameter wie das TNM-System, der Tumortyp, der Tumorgrad, Tumorgröße, histologisch nachweisbare Nekrose und Gefäßinvasion, Symptome und Performancestatus ermöglichen die Erstellung von Normogrammen oder die Gruppenbildung, die das Rezidivrisiko abbilden sollen (KATTAN, 2001; PANTUCK 2001,2003; YAYCIOGLU 2001). An einem großen Krankengut konnte gezeigt werden, dass sowohl mit dem Normogramm nach Kattan, als auch der UISS-Gruppenbildung das Rezidivrisiko mit einem Korrelationsindex von etwa 0,7 vorhergesagt werden kann.

Ähnlich gute Korrelationen (0,82) wurden von Sorbellini et. al (2005) mit dem am MSKCC entwickelten Normogramm gezeigt.

Fazit:

Der Einfluss der oben genannten Parameter auf die Überlebensrate im vorliegenden Kollektiv konnte größtenteils in der Literatur bewiesen werden.

So konnten beispielsweise die chromophoben Nierenzellkarzinome als die Tumore mit der günstigsten Lebenserwartung bestätigt werden. Jedoch wird dazu angehalten,

7. DISKUSSION

hinsichtlich der Histologie als wesentlich prognostischen Faktor nicht nur den histologischen Subtyp, sondern vor allem auch das TNM-Stadium, den Differenzierungsgrad, eine sarkomatoide Komponente und eine vorliegende Tumornekrose mit einzubeziehen.

Im Hinblick auf die Inzidenzen symptomatischer und inzidentell entdeckter Nierenzellkarzinome lässt sich der deutliche Anstieg inzidenteller Tumore im Laufe der Zeit ebenfalls international bestätigen.

Dass die lokale Ausdehnung des Lymphknotenbefalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat, ist auch laut Literatur unbestritten. Jedoch wird diese Faktor häufig nicht allein, sondern nur in Verbindung mit einer Stadieneinteilung (nach Robson oder TNM) betrachtet. Jüngste Ergebnisse aktuell laufender Studien konnten bisher keine Verbesserung der tumorspezifischen Langzeitüberlebensrate bei gleichzeitiger Lymphadenektomie unauffälliger Lymphknoten bei radikaler Tumornephrektomie zeigen.

Auch der histologische Differenzierungsgrad wird in der Literatur ebenfalls als einflussreicher Prognosefaktor bestätigt.

Laut internationaler Literatur hat die Angabe des Differenzierungsgrades vor allem dann signifikante prognostische Aussagekraft beibehalten, wenn die Tumorgröße und das Vorliegen von Tumornekrosen von konventionellen pT1-Tumoren mitberücksichtigt wird.

Außerdem ist eine Korrelation des Differenzierungsgrads mit Tumorstage, Tumorgröße, Vorliegen von Metastasen und Lymphknoten- und Venenbeteiligung herausgestellt worden, die es zu berücksichtigen gilt.

Das Vorhandensein von Metastasen wird sowohl im vorliegenden Kollektiv als auch international unbestritten als signifikanter Prognosefaktor gewertet, und zwar auch bei multivariater Betrachtung.

Laut Literatur weisen etwa 30 % der Patienten zum Zweitpunkt der Diagnose Metastasen auf; dabei liegt die Häufigkeit der Metastasen des hiesigen Patientengutes deutlich darunter (13,5 %).

In der Betrachtung der Überlebensraten in Bezug auf das Auftreten eines Tumorrezidivs stellten sich höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zum Nachteil der Patienten mit Rezidiv in den Überlebenszeitkurven heraus.

7. DISKUSSION

In der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox stellte sich das Vorhandensein eines Rezidivs ebenfalls als höchst signifikanter negativer Prognosefaktor für die betroffenen Patienten heraus.

Es ist jedoch zu erwähnen, dass bei 875 Patienten (53,7%) bezüglich des postoperativ entstandenen Rezidivs keine Angaben zu eruieren waren.

Bei genauerer Betrachtung dieser eruierten 145 Rezidive wurde auffällig, dass es sowohl bei radikaler Tumoresektion als auch bei organerhaltender OP zu vergleichbarem Prozentsatz (> 75 %) zu keinem Rezidiv bei der Nachsorge gekommen ist. Dieses Ergebnis stützt weiterhin die zunehmende Bedeutung der organerhaltenden Resektion.

Ebenso in den Leitlinien wurde bei Tumoren < 4 cm kein Unterschied im Auftreten von postoperativen Rezidiven nach radikaler bzw. organerhaltender Resektion publiziert (LJUNGERG, 2007).

Verschiedene Parameter wie das TNM-System, der Tumortyp, der Tumorgrad, Tumorgröße, histologisch nachweisbare Nekrose und Gefäßinvasion, Symptome und Performancestatus ermöglichen die Erstellung von Normogrammen oder die Gruppenbildung, die das Rezidivrisiko in Zukunft abbilden sollen (KATTAN, 2001; PANTUCK 2001,2003; YAYCIOGLU, 2001).

7.5 Multivariate Analyse mittels COX-Regression

Alle dreizehn zuvor ermittelten, auf die Überlebensrate signifikant Einfluss nehmenden Parameter (Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorgröße, Tumorart, pT-, pN-,pM-Stadium, Grading, Vorhandensein eines Rezidivs in Nachbeobachtung, Art der Operation, Symptomatik und Vorhandensein eines erhöhten Serum-Kreatininwertes vor der Operation) wurden in einer multivariaten Datenanalyse nach der Cox-Regression analysiert, um eine Gewichtung der einzelnen Einflüsse möglich zu machen. In den vorhergehenden Abschnitten sind die Einzelergebnisse diskutiert und – soweit vorhanden – mit Literaturangaben verglichen worden.

In der multivariaten Untersuchung erreichte lediglich das Vorhandensein eines **Rezidivs** höchst signifikanten, das **pN** und **pM-Stadium** höchst signifikanten, die

7. DISKUSSION

Operationsmethode und der **Differenzierungsgrad** sehr signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate.

Auch FICARRA et al. konnten 2002 in einer Studie nach multivariater Analyse den bestehenden signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Überleben von pN, pM, Grading und, im Unterschied zur vorliegenden Studie, auch des pT-Stadium bestätigen.

Ebenfalls BUDIA et al. veröffentlichten 2007 eine Studie von 252 Patienten mit Nierenzellkarzinom, deren multivariate Analyse ebenfalls den signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrades, des pT, pN und pM-Stadiums ergab.

FRANK stellte in seiner Studie von 1801 Patienten 2002 nach multivariater Analyse weiterhin den signifikanten Einfluss von pT, pN, pM, Differenzierungsgrad, Tumorgröße und dem Vorhandensein von Tumornekrose heraus.

Der Einfluss der Operationsmethode als allgemeiner sehr signifikanter Faktor erklärt sich mit aus der Tatsache, dass im vorliegenden Patientengut auch die palliative Tumorresektion bei der Auswertung mit berücksichtigt wurde.

7.6 Schlussfolgerung

Zu Frage 1

Bezüglich der Fragestellung zu Punkt 1 lassen sich die in der aktuellen Arbeit dargestellten postoperativen tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten bei malignen Tumoren im Vergleich mit in der Literatur auffindbaren kompatiblen Daten größtenteils bestätigen.

Jedoch enthält das hiesige retrospektiv betrachtete Patientenkollektiv Nierentumoren in allen Tumorstadien (auch weit fortgeschrittene Stadien), im Vergleich zur Literatur, wo meist nur Gruppen von bestimmten Tumorstadien hinsichtlich der tumorspezifischen Überlebensrate berechnet und danach beurteilt wurden.

Trotzdem stellen sich die postoperativen tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten bei malignen Tumoren des hiesigen Kollektives im Vergleich zur Literatur positiv heraus.

7. DISKUSSION

Zu Frage 2

In Bezug auf Fragestellung Punkt 2 ist zu erwähnen, dass sich die einzelnen pT-Stadien des vorliegenden Kollektivs erwartungsgemäß signifikant voneinander unterscheiden.

Die Überlebensraten der einzelnen pT-Stadien lassen sich in der Literatur wiederfinden und somit in ihrer Aussagekraft bestätigen..

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann die Notwendigkeit, eine Revision der aktuellen TNM-Klassifikation vorzunehmen, noch weiter bestärkt werden.

Eine mögliche Reklassifizierung des Tumorstadiums pT2 in zwei Subtypen (Grenzwert 10 cm) ist zu überdenken, da sich in mehreren o.g. Studien die Tumorgöße als entscheidende prognostischer Faktor herausstellte.

Ebenso sollten pT3a Tumoren mit ausschließlich perirenal Infiltration allein aufgrund ihrer Tumorgöße beurteilt werden, weil diese laut mehreren Studien das einzig ausschlaggebende Kriterium hinsichtlich der Überlebensrate darstellt (Grenzwert 7 cm).

Des Weiteren sollte aufgrund schlechterer Überlebensraten bei Patienten mit Fettgewebeeinfiltration des Nierenhohlsystems im Vergleich zu perirenal Infiltration des Fettgewebes diese auch als eigenständiger and alleiniger Faktor in das Stadium pT3a integriert werden.

Patienten mit Nebenniereninfiltration sollten aufgrund ihrer schlechteren Überlebensraten unbedingt als pT4 reklassifiziert werden (SIEMER, 2005; LJUNGBERG, 2007).

Inwiefern eine prognostischen Relevanz zwischen Tumorthromben der Vena Cava im Vergleich zur Vena renalis unterhalb des Zwerchfells besteht, ist durch zukünftige Studien noch genauer zu detektieren (LJUNGBERG, 2007).

Zu Frage 3

Als Ergebnis zu Punkt 3 der Fragestellung sei nochmals eindrücklich auf die exzellenten Überlebensraten des vorliegenden Patientenkollektivs bei elektiver Indikation hinsichtlich der organerhaltenden Operation verwiesen, die vergleichbar ist mit den Überlebensraten nach radikaler Tumornephrektomie, und zwar vor allem auch

7. DISKUSSION

dann, wenn gleiche Rahmenbedingungen auf beiden Seiten eingehalten werden (siehe matched-pairs-Technik).

Daraus kann nur wiederum bestätigt werden, dass bei kleinen ausgewählten unilateralen Nierentumoren kleiner gleich 4 cm die Nierenteilresektion eine operativ absolut gleichwertige und in vielen Faktoren wie postoperative Rezidivfreiheit, postoperativer Nierenfunktion und allgemeiner Lebensqualität der Patienten noch überaus bessere Therapieoption darstellt und daher weiterhin als Standardverfahren für diese Tumoren gesehen werden sollte.

Diese Tatsache wird sowohl in der Literatur als auch in den aktuellen Leitlinien bestätigt.

Für ausgewählte Tumoren von 4 bis 7 cm gibt es in der Literatur Hinweise, die zeigen, dass aufgrund der exzellenten Langzeitüberlebensraten und der besseren postoperativen Nierenfunktion auch diese Operationsmethode in naher Zukunft eine gleichwertige Alternative zu radikalen Methode darstellen könnte.

Bislang kann dies aber noch nicht als Standardverfahren empfohlen werden (LJUNGERG, 2007).

Zu Frage 4

Bei der retrospektiven Analyse für Patienten beim Nierenzellkarzinom haben sich im Homburger Kollektiv vor allem das Vorhandensein eines Rezidives, von Metastasen (pM) , ein positiver Lymphknotenbefall (pN), der Differenzierungsgrad und die Operationsmethode als entscheidend für das Langzeitüberleben erwiesen. In der Literatur werden die Angaben der Überlebensraten von zahlreichen Autoren bestätigt.

Außerdem beweisen die Ergebnisse der Überlebensrate bezüglich der einzelnen pT-Stadien die Notwendigkeit ,wie es auch in der Literatur empfohlen wird, eine Revision der aktuellen Version der pT-Stadien vorzunehmen.

Die aktuellen Leitlinien verweisen außerdem nochmals auf die prognostische Relevanz bestimmter anatomischer, histologischer, klinischer und molekularer Faktoren.

Anatomisch sollen vor allem die Tumorgröße, Venenbeteiligung des Tumors, Invasion der Nierenkapsel, Nebennieren- , Lymphknotenbeteiligung und das Vorhandensein von Metastasen mit berücksichtigt werden.

Dies wurde in die TNM Klassifikation von 2002 bereits aufgenommen.

7. DISKUSSION

Histologisch ist laut den Leitlinien vor allem der Differenzierungsgrad, der histologische Subtyp und das Vorhandensein sarkomatoider Komponenten, Tumornekrose und mikroskopischer Veneninvasion von prognostischer Relevanz.

Dabei ist ebenso die Unterteilung des papillären Nierenzellkarzinom in zwei Subtypen entscheidend für die Prognose. Dies sollte daher in naher Zukunft mitberücksichtigt werden.

Klinisch sind außerdem die körperliche Verfassung, lokale Symptome, Kachexie, Anämie und die Thrombozytenzahl prognostisch relevant.

Des Weiteren wurden in den Leitlinien molekulare Marker genannt wie Carboanhydrase IX (CAIX), vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia-inducible factor (HIF), Ki67, p53, PTEN (cell cycle), E cadherin und CD44 (Zelladhesion) welche eine prognostische Aussagekraft besitzen ; allerdings wird deren Anwendung routinemäßig bisweilen noch nicht empfohlen (LUNGBERG, 2007).

Die Anwendung von Normogrammen wird nicht routinemäßig empfohlen, kann aber als zusätzliches Hilfsmittel zur besseren Beurteilung und Einschätzung der Prognose und Therapie des einzelnen Patienten herangezogen werden.

1. Ahrar, K., M.J. Wallace, and S.F. Matin, *Percutaneous radiofrequency ablation: minimally invasive therapy for renal tumors*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006. 6(12): p. 1735-44.
2. Amin, M.B., et al., *Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(3): p. 281-91.
3. Antonelli, A., et al., *The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol*. *BJU Int*, 2007. 99(2): p. 296-300.
4. Atzpodien, J., et al., *Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN)*. *Br J Cancer*, 2006. 95(4): p. 463-9.
5. Aulitzky, W.E. and M. Kaufmann, *[Immunotherapy for advanced renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2004. 43(1): p. 85-92; quiz 93.
6. Barbalias, G.A., et al., *Adenocarcinoma of the kidney: nephron-sparing surgical approach vs. radical nephrectomy*. *J Surg Oncol*, 1999. 72(3): p. 156-61.
7. Barrett, P.H., D.D. Fentie, and L.A. Taranger, *Laparoscopic radical nephrectomy with morcellation for renal cell carcinoma: the Saskatoon experience*. *Urology*, 1998. 52(1): p. 23-8.
8. Becht, E., et al., *Organ-preserving surgery in renal cell carcinoma--change of the therapeutical concept*. *Urol Int*, 1991. 47 Suppl 1: p. 143-6.
9. Becker, F., et al., *Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm*. *Eur Urol*, 2006. 49(6): p. 1058-63; discussion 1063-4.
10. Becker, F., et al., *Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients*. *Eur Urol*, 2006. 49(2): p. 308-13.
11. Becker, F., et al., *Important aspects of organ-preserving surgery for renal tumors: indications, new standards, and oncological outcomes*. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(8): p. 117-22.
12. Becker, F., et al., *[Nephron-sparing surgery]*. *Urologe A*, 2008. 47(2): p. 215-22; quiz 223.

13. Beldegrun, A., et al., *Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system*. J Clin Oncol, 1999. 17(9): p. 2868-75.
14. Bellmunt, J., et al., *Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features*. Ann Oncol, 2008. 19(8): p. 1387-92.
15. Bjerregaard, B.K., et al., *The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Cancer Causes Control, 2006. 17(10): p. 1305-9.
16. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al:
Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: Preliminary Results of the EORTC randomized phase III protocol 308881- EORTC Genitourinary Group.
Eur Urol 36:570-575, 1999
17. Brinkmann, O.A., J. Roigas, and L. Hertle, [*Systemic immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma and long-term outcome*]. Urologe A, 2002. 41(3): p. 231-8.
18. Brkovic, D., G. Riedasch, and G. Staehler, [*Status of organ preserving surgery in renal cell carcinoma*]. Urologe A, 1997. 36(2): p. 103-8.
19. Budia Alba, A., et al., [*Prognostic factors for disease progression in patients with renal cell carcinoma*]. Actas Urol Esp, 2007. 31(8): p. 831-44.
20. Burger, H.R., *Morphological and cytogenetic aspects of renal-cell carcinoma*. Urol Int, 1991. 47(4): p. 186-93.
21. Butler, B.P., et al., *Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery*. Urology, 1995. 45(1): p. 34-40; discussion 40-1.
22. Byrd, G.F., et al., *Laparoscopic cryoablation of renal angiomyolipoma*. J Urol, 2006. 176(4 Pt 1): p. 1512-6; discussion 1516.
23. Cadeddu, J.A., et al., *Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience*. Urology, 1998. 52(5): p. 773-7.
24. Campbell, P.I. and I.A. al-Nasser, *Renal insufficiency induced by cisplatin in rats is ameliorated by cyclosporin A*. Toxicology, 1996. 114(1): p. 11-7.
25. Campbell, S.C., et al., *Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections*. J Urol, 1996. 155(4): p. 1191-5.

26. Campbell, W.G., Jr., et al., *Plasma and renal prorenin/renin, renin mRNA, and blood pressure in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats*. *Hypertension*, 1996. 27(5): p. 1121-33.
27. Cheville, J.C., et al., *Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(5): p. 612-24.
28. Cheville, J.C., et al., *pT1 clear cell renal cell carcinoma: a study of the association between MIB-1 proliferative activity and pathologic features and cancer specific survival*. *Cancer*, 2002. 94(8): p. 2180-4.
29. Chow, W.H., et al., *Protein intake and risk of renal cell cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1994. 86(15): p. 1131-9.
30. Cindolo, L., et al., *Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study*. *Cancer*, 2005. 104(7): p. 1362-71.
31. Danuser, H., U.E. Studer, and E.J. Zingg, *[Partial kidney resection in renal cell carcinoma]*. *Schweiz Med Wochenschr*, 1993. 123(26): p. 1337-43.
32. D'Armiento, M., et al., *Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study*. *Br J Urol*, 1997. 79(1): p. 15-9.
33. Dash, A., et al., *Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm*. *BJU Int*, 2006. 97(5): p. 939-45.
34. Delahunt, B., P. Bethwaite, and J.N. Nacey, *Renal cell carcinoma in New Zealand: a national survival study*. *Urology*, 1994. 43(3): p. 300-9.
35. Delahunt, B., P.B. Bethwaite, and J.N. Nacey, *Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype*. *Pathology*, 2007. 39(5): p. 459-65.
36. DeSouza, L.V., et al., *Multiple reaction monitoring of mTRAQ-labeled peptides enables absolute quantification of endogenous levels of a potential cancer marker in cancerous and normal endometrial tissues*. *J Proteome Res*, 2008. 7(8): p. 3525-34.
37. Drucker, B.J., *Renal cell carcinoma: current status and future prospects*. *Cancer Treat Rev*, 2005. 31(7): p. 536-45.
38. Duque, J.L., et al., *Partial nephrectomy: alternative treatment for selected patients with renal cell carcinoma*. *Urology*, 1998. 52(4): p. 584-90.

39. Escudier, B., [*Metastatic renal cell carcinoma and its treatments*]. Ann Urol (Paris), 2006. 40 Suppl 3: p. S82-5.
40. Favaro, J.P. and D.J. George, *Targeted therapy in renal cell carcinoma*. Expert Opin Investig Drugs, 2005. 14(10): p. 1251-8.
41. Fergany, A.F., K.S. Hafez, and A.C. Novick, *Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup*. J Urol, 2000. 163(2): p. 442-5.
42. Ficarra, V., et al., *TNM staging system for renal-cell carcinoma: current status and future perspectives*. Lancet Oncol, 2007. 8(6): p. 554-8.
43. Ficarra, V., et al., *Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases*. Eur Urol, 2002. 41(2): p. 190-8.
44. Fichtner, J., et al., *Oxybutynin lowers elevated renal pelvic pressures in a rat congenital unilateral hydronephrosis*. J Urol, 1998. 160(3 Pt 1): p. 887-91.
45. Figlin, R.A., *Renal cell carcinoma: management of advanced disease*. J Urol, 1999. 161(2): p. 381-6; discussion 386-7.
46. Flaherty, K.T., et al., *A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States)*. Cancer Causes Control, 2005. 16(9): p. 1099-106.
47. Frank, I., et al., *An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score*. J Urol, 2002. 168(6): p. 2395-400.
48. Fujii, Y., et al., [*Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis*]. Hinyokika Kyo, 1996. 42(2): p. 85-9.
49. Gacci, M., et al., *Imperative indications for conservative surgery for renal cell carcinoma: 20 years' experience*. Urol Int, 2001. 67(3): p. 203-8.
50. Giberti, C., et al., *Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases*. Eur Urol, 1997. 31(1): p. 40-8.
51. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. 351(13): p. 1296-305.
52. Gofrit, O.N., et al., *Renal cell carcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery*. Eur Urol, 2001. 39(6): p. 669-74; discussion 675.

53. Goldstein, N.S., *The current state of renal cell carcinoma grading. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Cancer, 1997. 80(5): p. 977-80.
54. Gottlieb, M.D. and J.T. Roland, Jr., *Paradoxical spread of renal cell carcinoma to the head and neck*. Laryngoscope, 1998. 108(9): p. 1301-5.
55. Greene, F.L. and L.H. Sobin, *The TNM system: our language for cancer care*. J Surg Oncol, 2002. 80(3): p. 119-20.
56. Gunia, S., et al., *[Renal cell carcinoma. Comparative analysis of the prognostic significance of the WHO-classification and the Storkel's prognostic score]*. Urologe A, 2004. 43(4): p. 450-6.
57. Haferkamp, A., et al., *[In Process Citation]*. Urologe A, 2006. 45 Suppl 4: p. 74-84.
58. Hafez, K.S., A.C. Novick, and B.P. Butler, *Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location*. J Urol, 1998. 159(4): p. 1156-60.
59. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al : *Surgical management and prognosis o renal carcinoma invading the vena cava*. J Urol 145: 20-24, 1991
60. Heinzer, H., E. Huland, and H. Huland, *[Regional immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma]*. Urologe A, 2002. 41(3): p. 239-48.
61. Hermanek, P., et al., *[TNM classification of malignant tumors: a new 1987 edition]*. Pathologe, 1987. 8(3): p. 137.
62. Hermanek, P. and K.M. Schrott, *Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma*. J Urol, 1990. 144(2 Pt 1): p. 238-41; discussion 241-2.
- 63.. Herrlinger, A., et al., *What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma*. J Urol, 1991. 146(5): p. 1224-7.
64. Herrmann, E., et al., *Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multi-institutional series after pathological review*. J Urol. 183(2): p. 460-6.
65. Hession, P.R. and R.S. Campbell, *Late presentation of solitary jejunal metastasis from renal cell carcinoma*. Int J Clin Pract, 1997. 51(5): p. 334-5.

66. Hii, S.I., et al., *Captopril inhibits tumour growth in a xenograft model of human renal cell carcinoma*. Br J Cancer, 1998. 77(6): p. 880-3.
67. Huang, W.C., et al., *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study*. Lancet Oncol, 2006. 7(9): p. 735-40.
68. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.
69. Hupertan, V., et al., *Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients*. Cancer, 2006. 107(11): p. 2604-8.
70. Jakse, Rübben H. 2007 Uroonkologie (Buchkapitel Nierenzellkarzinom) 4. vollständig überarbeitete Auflage, Springerverlag , Kapitel 17; 245-275
71. Janetschek, G., et al., *[Laparoscopic tumor nephrectomy]*. Urologe A, 2002. 41(2): p. 101-6.
72. Janetschek, G., et al., *Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma*. J Urol, 1998. 159(4): p. 1152-5.
73. Janout, V. and G. Janoutova, *Epidemiology and risk factors of kidney cancer*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2004. 148(1): p. 95-101.
74. Jayson, M. and H. Sanders, *Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma*. Urology, 1998. 51(2): p. 203-5.
75. Kattan, M.W., et al., *A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma*. J Urol, 2001. 166(1): p. 63-7.
76. Katz, D.L., et al., *Time trends in the incidence of renal carcinoma: analysis of Connecticut Tumor Registry data, 1935-1989*. Int J Cancer, 1994. 58(1): p. 57-63.
77. Kemmer, H., S. Siemer, and M. Stockle, *Nephrectomy, work bench surgery, and autotransplantation: a case of a solitary left kidney with an extensive centrally located renal cell carcinoma and a tumour thrombus entering the vena cava*. Eur Urol, 2007. 52(5): p. 1518-20.
78. Kim, H.L., et al., *Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?* J Urol, 2004. 171(2 Pt 1): p. 588-91.

79. Klatte, T., et al., *Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience*. J Urol, 2007. 178(1): p. 35-40; discussion 40.
80. Koutani, A., et al., [*Prognostic factors of renal adenocarcinoma: study of a series of 233 patients*]. Prog Urol, 1996. 6(6): p. 884-90.
81. Kovacs, G., et al., *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J Pathol, 1997. 183(2): p. 131-3.
82. Krishnamurthi, V., A.C. Novick, and R. Bukowski, *Nephron sparing surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Urol, 1996. 156(1): p. 36-9.
83. Krupienski, M., et al., [*Metastatic spread of renal cell carcinoma in the area of the ethmoid and frontal sinuses*]. HNO, 1998. 46(2): p. 175-7.
84. Kuczyk, M.A., et al., *Surgical strategy in late-stage renal cell cancer with intracaval extension*. Curr Opin Urol, 1998. 8(3): p. 241-5.
85. Lam, J.S., et al., *Evolving principles of surgical management and prognostic factors for outcome in renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. 24(35): p. 5565-75.
86. Langer, W., et al., [*Surgical treatment of metastases in renal cell carcinoma*]. Urologe A, 1997. 36(6): p. 548-51.
87. Lau, W.K., et al., *Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney*. Mayo Clin Proc, 2000. 75(12): p. 1236-42.
88. Lawatsch, E.J., et al., *Intermediate results of laparoscopic cryoablation in 59 patients at the Medical College of Wisconsin*. J Urol, 2006. 175(4): p. 1225-9; discussion 1229.
89. Lee, C.T., et al., *Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information*. Urol Oncol, 2002. 7(4): p. 135-40.
90. Leibovich, B.C., et al., *Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials*. Cancer, 2003. 97(7): p. 1663-71.
91. Leibovich, B.C., et al., *Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy*. J Urol, 2004. 171(3): p. 1066-70.
92. Lerner, S.E., et al., *Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery*. J Urol, 1996. 155(6): p. 1868-73.

93. Lerner, S.E., et al., *Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery*. 1996. *J Urol*, 2002. 167(2 Pt 2): p. 884-9; discussion 889-90.
94. Licht, M.R. and A.C. Novick, *Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma*. *J Urol*, 1993. 149(1): p. 1-7.
95. Lindblad, P., et al., *International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones*. *Int J Cancer*, 1995. 61(2): p. 192-8.
96. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *The epidemiology of renal cell carcinoma*. *J Urol*, 2006. 176(6 Pt 1): p. 2353-8.
97. Ljungberg, B., et al., *Radical nephrectomy is still preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma. A long-term follow-up study*. *Eur Urol*, 1998. 33(1): p. 79-85.
98. Ljungberg, B., et al., *Renal cell carcinoma guideline*. *Eur Urol*, 2007. 51(6): p. 1502-10.
99. Mandel, J.S., et al., *International renal-cell cancer study. IV. Occupation*. *Int J Cancer*, 1995. 61(5): p. 601-5.
100. Margulis, V., et al., *Redefining pT3 renal cell carcinoma in the modern era: a proposal for a revision of the current TNM primary tumor classification system*. *Cancer*, 2007. 109(12): p. 2439-44.
101. McLaughlin, J.K., et al., *International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension*. *Int J Cancer*, 1995. 63(2): p. 216-21.
102. McLaughlin, J.K., et al., *International renal-cell cancer study. I. Tobacco use*. *Int J Cancer*, 1995. 60(2): p. 194-8
103. Mellemegaard, A., et al., *International renal-cell cancer study. III. Role of weight, height, physical activity, and use of amphetamines*. *Int J Cancer*, 1995. 60(3): p. 350-4.
104. Mickisch, G., et al., *Guidelines on renal cell cancer*. *Eur Urol*, 2001. 40(3): p. 252-5.
105. Mickisch, G.H., et al., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. *Lancet*, 2001. 358(9286): p. 966-70.

106. Minervini, A., et al., *Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery?* BJU Int, 2001. 88(3): p. 169-72.
107. Miyake, H., et al., *Multifocal renal cell carcinoma: evidence for a common clonal origin.* Clin Cancer Res, 1998. 4(10): p. 2491-4.
108. Moinzadeh, A. and J.A. Libertino, *Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same?* J Urol, 2004. 171(2 Pt 1): p. 598-601.
109. Moll, V., E. Becht, and M. Ziegler, *Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients.* J Urol, 1993. 150(2 Pt 1): p. 319-23.
110. Moore, L.E., R.T. Wilson, and S.L. Campleman, *Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review.* Cancer Invest, 2005. 23(3): p. 240-55.
111. Morgan, W.R. and H. Zincke, *Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup.* J Urol, 1990. 144(4): p. 852-7; discussion 857-8.
112. Motzer, R.J., N.H. Bander, and D.M. Nanus, *Renal-cell carcinoma.* N Engl J Med, 1996. 335(12): p. 865-75.
113. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 1999. 17(8): p. 2530-40.
114. Mouraviev, V., et al., *Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours.* Eur Urol, 2007. 51(2): p. 328-36.
115. Moyad, M.A., *Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer.* Semin Urol Oncol, 2001. 19(4): p. 280-93.
116. Nissenkorn, I. and J. Bernheim, *Multicentricity in renal cell carcinoma.* J Urol, 1995. 153(3 Pt 1): p. 620-2.
117. Novick, A.C., *Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma.* Br J Urol, 1998. 82(3): p. 321-4.
118. Novick, A.C., et al., *Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. 1989.* J Urol, 2002. 167(2 Pt 2): p. 878-82; discussion 883.
119. Oesterling, J.E., L.A. Kerr, and J.W. Segura, *Branched, struvite calculus and clear cell carcinoma in same kidney. Rare condition with significant implications for management.* Urology, 1990. 36(3): p. 273-6.

120. Ono, Y., et al., *Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a five-year experience*. *Urology*, 1999. 53(2): p. 280-6.
121. Pahernik, S., et al., *Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm*. *J Urol*, 2008. 179(1): p. 71-4; discussion 74.
122. Palmer, J.M., *Role of partial nephrectomy in solitary or bilateral renal tumors*. *JAMA*, 1983. 249(17): p. 2357-61.
123. Pan, S.Y., et al., *Obesity, high energy intake, lack of physical activity, and the risk of kidney cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(12): p. 2453-60.
124. Pantuck, A.J., et al., *Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway*. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(13): p. 4641-52.
125. Pantuck, A.J., A. Zisman, and A. Belldegrun, *Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging*. *Semin Urol Oncol*, 2001. 19(2): p. 72-9.
126. Pantuck, A.J., A. Zisman, and A. Belldegrun, *Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging*. *Semin Urol Oncol*, 2001. 19(2): p. 72-9.
127. Patard, J.J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(12): p. 2763-71.
128. Paule, B. and N. Brion, *Retinoids and metastatic renal cell carcinoma*. *Ann Med Interne (Paris)*, 1997. 148(7): p. 496-501.
129. Peters, P.C. and G.L. Brown, *The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma*. *Urol Clin North Am*, 1980. 7(3): p. 705-9.
130. Pischon, T., et al., *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. *Int J Cancer*, 2006. 118(3): p. 728-38.
131. Rassweiler, J., et al., *Laparoscopic nephrectomy: the experience of the laparoscopy working group of the German Urologic Association*. *J Urol*, 1998. 160(1): p. 18-21.
132. Robson, C.J., B.M. Churchill, and W. Anderson, *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. *J Urol*, 1969. 101(3): p. 297-301.

133. Rohl, L., K. Dreikorn, and H. Heering, [*Organ preserving surgical treatment of solitary and bilateral renal tumors*]. *Helv Chir Acta*, 1979. 46(3): p. 309-13.
134. Saidi, J.A., J.H. Newhouse, and I.S. Sawczuk, [*Radiologic follow-up of patients with T1-3a,b,c or T4N+M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy*]. *Urology*, 1998. 52(6): p. 1000-3.
135. Schafhauser, W., et al., [*Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy*]. *Anticancer Res*, 1999. 19(2C): p. 1573-8.
136. Scheepe, J.R. and G.H. Mickisch, [*The value of tumor nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma*]. *Urologe A*, 2002. 41(3): p. 221-4.
137. Schlehofer, B., et al., [*International renal-cell-cancer study. VI. the role of medical and family history*]. *Int J Cancer*, 1996. 66(6): p. 723-6.
138. Schlichter, A., et al., [*Where are the limits of elective nephron- sparing surgery in renal cell carcinoma?*]. *Eur Urol*, 2000. 37(5): p. 517-20.
139. Schroder, A., et al., [*Controversies in surgical therapy of renal cell carcinoma*]. *Urologe A*, 1997. 36(5): p. W460-6.
140. Shapiro, J.A., et al., [*Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma*]. *Am J Epidemiol*, 1999. 149(6): p. 521-30.
141. Shinohara, N., et al., [*Impact of nephron-sparing surgery on quality of life in patients with localized renal cell carcinoma*]. *Eur Urol*, 2001. 39(1): p. 114-9.
142. Siemer, S., et al., [*Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy*]. *J Urol*, 2004. 171(6 Pt 1): p. 2155-9; discussion 2159.
143. Siemer, S., et al., [*Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a*]. *J Urol*, 2005. 173(1): p. 33-7.
144. Siemer, S. and M. Uder, [*Diagnostic imaging before kidney tumor operations*]. *Urologe A*, 2002. 41(3): p. 289-95; quiz 296-7.
145. Siemer, S., et al., [*Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinoma*]. *Urologe A*, 2000. 39(2): p. 149-53.
146. Siemer, S., et al., [*Bilateral kidney tumor. Therapy management and histopathological results with long-term follow-up of 66 patients*]. *Urologe A*, 2001. 40(2): p. 114-20.

147. Siemer, S., et al., [*Bilateral kidney tumor. Therapy management and histopathological results with long-term follow-up of 66 patients*]. Urologe A, 2001. 40(2): p. 114-20.
148. Siminovitch, J.P., J.E. Montie, and R.A. Straffon, *Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma*. J Urol, 1982. 127(6): p. 1090-1.
149. Sorbellini, M., et al., *A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma*. J Urol, 2005. 173(1): p. 48-51.
150. Staehler, G. and D. Brkovic, [*Renal cell carcinoma with vena cava involvement. Surgical strategies and results*]. Urologe A, 1997. 36(2): p. 109-16.
151. Staehler, G. and D. Brkovic, [*The role of surgery in renal cell carcinoma*]. Urologe A, 1999. 38(5): p. 452-9.
152. Staehler, M., et al., [*Therapy strategies for advanced renal cell carcinoma*]. Urologe A, 2006. 45(1): p. 99-110, quiz 111-2.
153. Staudenherz, A., et al., *Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma?* Cancer, 1999. 85(1): p. 153-5.
154. Steinbach, F., et al., *Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study*. J Urol, 1995. 153(6): p. 1812-6.
155. Steinbach, F., M. Stockle, and R. Hohenfellner, [*Diagnosis and therapy of benign and malignant kidney tumors*]. Urologe A, 1992. 31(1): p. W1-10.
156. Steinbach, F., M. Stockle, and R. Hohenfellner, *Current controversies in nephron-sparing surgery for renal-cell carcinoma*. World J Urol, 1995. 13(3): p. 163-5.
157. Steinbach, F., et al., *Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience*. J Urol, 1992. 148(1): p. 24-9; discussion 29-30.
158. Steinbach, F., et al., [*Organ-preserving surgery of renal cell carcinoma. The surgical technic, results and complications*]. Dtsch Med Wochenschr, 1991. 116(4): p. 121-7.
159. Storkel, S., et al., [*Prognostic parameters in renal cell carcinoma--a new approach. 1989*]. Aktuelle Urol, 2004. 35(1): p. 18-21.
160. Storkel, S. and E. van den Berg, *Morphological classification of renal cancer*. World J Urol, 1995. 13(3): p. 153-8.

161. Tacke, J. and A.H. Mahnken, [*Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell cancer*]. *Radiologe*, 2004. 44(4): p. 358-63.
162. Takashi, M., et al., *Multivariate evaluation of prognostic determinants for renal cell carcinoma*. *Urol Int*, 1993. 50(1): p. 6-12.
163. Terrone, C., et al., *Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma*. *Eur Urol*, 2004. 46(4): p. 472-6.
164. Thoenes, W. and S. Storkel, [*Pathology of benign and malignant renal cell tumors*]. *Urologe A*, 1991. 30(6): p. W41-50.
165. Thoenes, W., S. Storkel, and H.J. Rumpelt, *Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics*. *Pathol Res Pract*, 1986. 181(2): p. 125-43.
166. Torrelles, M. et al., *Survival analysis for localized renal cell carcinoma. Prognostic value of 1997 TNM classification*. *ActasUrol. Esp*. 2006 Jul-Aug; 30(7):655-60
167. Tsui, K.H., et al., *Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria*. *J Urol*, 2000. 163(4): p. 1090-5; quiz 1295.
168. Uzzo, R.G. and A.C. Novick, *Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes*. *J Urol*, 2001. 166(1): p. 6-18.
169. Vamvakas, S., et al., *Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998. 124(7): p. 374-82.
170. Volkmer, B.G. and J.E. Gschwend, [*Value of metastases surgery in metastatic renal cell carcinoma*]. *Urologe A*, 2002. 41(3): p. 225-30.
171. Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D., Wein A.J. (eds.)(1997) *Campbell's Urology Seventh Edition Vol.3* W.B.Saunders Company 1997
172. Weikert, S., et al., *Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)*. *Int J Cancer*, 2006. 118(12): p. 3133-9.
173. Wolk, A., P. Lindblad, and H.O. Adami, *Nutrition and renal cell cancer*. *Cancer Causes Control*, 1996. 7(1): p. 5-18.
174. Wunderlich, H., et al., *Multifocality in renal cell carcinoma: A bilateral event?* *Urol Int*, 1999. 63(3): p. 160-3.

175. Wunderlich, H., et al., *Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe*. Eur Urol, 1998. 33(6): p. 538-41.
176. Wunderlich, H., et al., *Increased transforming growth factor beta1 plasma level in patients with renal cell carcinoma: a tumor-specific marker?* Urol Int, 1998. 60(4): p. 205-7.
177. Yamashita, Y., et al., *Detection of pseudocapsule of renal cell carcinoma with MR imaging and CT*. AJR Am J Roentgenol, 1996. 166(5): p. 1151-5.
178. Yaycioglu, O., et al., *Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model*. Urology, 2001. 58(2): p. 141-5.
179. Young, R.C., *Metastatic renal-cell carcinoma: what causes occasional dramatic regressions?* N Engl J Med, 1998. 338(18): p. 1305-6.
180. Yuan, J.M., et al., *Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma*. Br J Cancer, 1998. 77(9): p. 1508-13.
181. Zincke, H. and S.K. Swanson, *Bilateral renal cell carcinoma: influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival*. J Urol, 1982. 128(5): p. 913-5.
182. Zisman, A., et al., *Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. 20(23): p. 4559-66.

Dank

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stöckle (Ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar), Herrn Dr. Becker (Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar) und vor allem Herrn Prof. Dr. Siemer (stellvertretender Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar) für die Anregung zu dieser Arbeit und insbesondere für die sehr gute und fürsorgliche Betreuung. Ebenso danke ich Herrn Schmitt und vor allem Frau Dr. Mei fang Ong vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar für die Beratung bei Fragen zur Statistik. Letztendlich möchte ich ganz herzlich meinen Eltern danken, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben.

V. Anhang

NAME: _____ **VORNAME:** _____

GEB.-DATUM: __ / __ / ____ **NTS:** _ _ _ _

- Patient

lebt noch

verstorben, am __ / __ / ____

Todesursache: _____

- Tumor-Rezidiv ?

nein

ja, Lokalisation (Niere, kontralateral, ipsilateral, Lymphknoten(wo?),
Metastasen(wo?))?

- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung: __ / __ / ____

Bildgebung: Ultraschall

CT / Kernspin

Blutdruck-Werte: _____ / _____ mmHg

Kreatinin-Wert: _____ mg/dl

Nierenfunktion: _____ ml/min

Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name	Katrin Pohmer
Adresse	Am Rieselberg 10 66424 Homburg Tel. 06848/207565
Geburtstag	28.08.1981
Geburtsort	Pirmasens
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1988-1992	Grundschule Horeb Pirmasens
1992-2001	Gymnasium Johanneum Homburg Abschluss der allgemeinen Hochschulreife Abiturnote : 1,8
Fremdsprachen	Englisch, Französisch, Latein

Studium

10/2001	Aufnahme des Medizinstudiums an der Uniklinik Homburg
08/2003	Physikum an der Uniklinik Homburg

Praktisches Jahr

08/2006 – 12/2006	1. Terial in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin Schmerztherapie in der Uniklinik Homburg/Saar 8 Wochen Allgemein Chirurgie 8 Wochen Traumatologie
12/2006 – 03/2007	2. Terial in der Chirurgie der Uniklinik Homburg/Saar 8 Wochen Intensivstation 8 Wochen Traumatologie

03/2007 – 07/2007 3. Terial in der Klinik für Innere Medizin
8 Wochen Gastroenterologie
8 Wochen Hämatookologie

Famulaturen

09/2004 internistische Notaufnahme CM-01
Uniklinik Homburg

03/2005 Praxis für Orthopädie und Sportmedizin
Dr. Elmar Heinrich, St.Wendel

08/2005 Urologie
Uniklinik Homburg

09/2005 Praxis für Anästhesie und spezielle Schmerztherapie
Dr. Preisegger/Dr. Schellhase
Zentrum am Boxberg, Neunkirchen

Arbeitgeber

Seit 02/2008 Assistenzärztin für Anästhesie am Westpfalzkrlinikum im Institut
für Anästhesiologie, Notfallmedizin und Schmerztherapie
Standort I (Kaiserslautern)