

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Direktor: Professor Dr. med. Jonas

Prognostisch signifikante Variablen des Nierenzellkarzinoms –
Unterschiede bei symptomatischer versus inzidenteller Detektion

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Kathrin Gschwind
aus Ludwigsburg

Frankfurt am Main 2009

Dekan: Professor Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Professor Dr. med. D. Jonas

Koreferent: Professor Dr. med. H. Geiger

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2010

meinen Eltern und Großeltern

Gliederung

1. Einleitung	8
1.1. Ätiologie	10
1.2. Pathologie	11
1.3. Genetik	13
1.4. Symptomatik	15
1.5. Staging	16
1.6. Diagnostik	21
1.7. Therapie	24
1.7.1. Operative Therapie	24
1.7.2. Tumorembolisation	28
1.7.3. Strahlentherapie	28
1.7.4. Chemotherapie	29
1.7.5. Immuntherapie	29
1.7.6. Targeted Therapy	30
1.8. Nachsorge	32
1.9. Prognostische Faktoren	33
2. Fragestellung	35
3. Material und Methoden	36
3.1. Patientenkollektiv	36
3.2. Datenerhebung	36
3.3. Statistische Auswertung	36
3.4. Histologie	37
3.5. Symptomatik	37
3.6. Operation	37

4. Ergebnisse	38
4.1. Allgemein	38
4.2. Symptomatik	40
4.3. Patientenkollektiv	42
4.3.1. Geschlecht	42
4.3.2. Alter	42
4.3.3. Seitenlokalisierung	43
4.3.4. Operationsart	44
4.3.5. Zweittumoren	44
4.3.6. Nierentransplantation	45
4.3.7. Aufenthaltsdauer	45
4.4. Histologie	45
4.5. Grading	46
4.6. Größe	47
4.7. Staging	48
4.7.1. T-Primärtumor	49
4.7.2. N-Lymphknoten	51
4.7.3. M-Metastasierung	51
4.8. Metastasierung im Verlauf	53
4.9. 5-Jahres-Überlebens-Rate	55
4.9.1. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Diagnosestellung	58
4.9.2. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Geschlecht	59
4.9.3. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Alter	59
4.9.4. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Operationsart	60
4.9.5. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Histologie	61
4.9.6. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Grading	61
4.9.7. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Tumorgröße	62
4.9.8. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Staging	63
4.9.9. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Lymphknotenbeteiligung	64
4.9.10. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Metastasierung	64
4.10. Logistische Regression	65

5. Diskussion	67
5.1. Allgemein	67
5.2. Symptomatik	67
5.3. Patientenkollektiv	71
5.3.1. Geschlecht	71
5.3.2. Alter	71
5.3.3. Seite	72
5.3.4. Operationsart	73
5.4. Histologie	74
5.5. Grading	74
5.6. Größe	76
5.7. Staging	77
5.7.1. Primärtumor	77
5.7.2. Lymphknotenbeteiligung	80
5.7.3. Metastasierung	81
5.8. Metastasierung im Verlauf	82
5.9. 5-Jahres-Überlebens-Rate	82
5.9.1. 5-Jahre-Überlebens-Rate und Staging	83
5.9.2. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Metastasierung	84
5.9.3. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Grading	84
5.9.4. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Tumorgöße	85
5.9.5. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Diagnoseart	86
6. Zusammenfassung	93
7. Summary	95
8. Literaturverzeichnis	97

9. Danksagung	104
10. Lebenslauf	105
11. Schriftliche Erklärung	108

1. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist mit einem Anteil von etwa 3% an allen soliden Tumoren eher selten, jedoch nach dem Prostata- und dem Blasenkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom (1, 2, 7, 13, 51).

Mit mehr als 85% stellen Nierenzellkarzinome den Hauptanteil der malignen Nierentumoren, bei ca. 1,5% kommt es zu einem beidseitigen Auftreten (11, 51).

In Deutschland beträgt die Inzidenz bis zu 9 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner pro Jahr (11) und zeigt damit vor allem in den Industrieländern eine steigende Tendenz (13).

Der Altersgipfel liegt mit 64 Jahren in der 7. Lebensdekade (6), wobei Männer etwa doppelt so oft erkranken wie Frauen (11).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen 30 % der Patienten bereits Fernmetastasen auf, während sich bei 30-40% der Patienten mit primär organbegrenzten Tumoren Spätmetastasen entwickeln. (5, 12). Aufgrund verbesserter bildgebender Verfahren werden Nierenzellkarzinome heute zunehmend als Zufallsbefunde anlässlich einer abdominalen Sonographie oder Computertomographie diagnostiziert (1, 2, 4, 9, 13).

Der Anteil zufällig entdeckter, symptomloser Tumoren ist von 4-30% in den siebziger Jahren auf bis zu 70% zum gegenwärtigen Zeitpunkt gestiegen (7, 16, 20, 28, 29, 32, 40, 41, 42).

Die früher als typisch beschriebene klinische Symptomtrias aus Hämaturie, Flankenschmerzen und palpablem Tumor wird heute in den Industrienationen nur noch selten und bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren angetroffen (2, 11).

Durch die häufige inzidentelle Detektion der Nierenzellkarzinome im frühen, auf die Niere begrenzten Stadium hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt in den letzten zwanzig Jahren auf derzeit 55-75% verbessert (6, 8, 41, 65) und wird für kleine, organbegrenzte Tumoren mit 80-90% noch mal deutlich höher angegeben (22, 69).

Bei Metastasierung verschlechtert sich die Prognose drastisch. Mehr als 80% der Patienten mit Metastasen sterben innerhalb eines Jahres. Auch nach mehr als 5 oder 10 Jahren können Fernmetastasen auftreten (10, 11).

Tabelle 1.1: Stadienabhängige 5- und 10- Jahres-Überlebens-Rate (5-JÜR/10-JÜR) beim Nierenzellkarzinom (aus 41)

TNM-Stadium	5-JÜR (%)	10-JÜR (%)
I	90,9	84,2
II	83,1	73,1
III	64,3	47,9
IV	25,3	11,6

1.1 Ätiologie

Die Ursachen, die zur Entstehung eines Nierenzellkarzinoms beitragen sind weitgehend unbekannt. Diverse Risikofaktoren werden in der Literatur kontrovers diskutiert.

Das gehäufte Auftreten in bestimmten Regionen und die steigende Inzidenz in den Industrieländern lassen den Einfluss von Umweltfaktoren annehmen. (63)

Epidemiologisch scheinen Hypertonie, Rauchen sowie Adipositas eine gewisse Rolle zu spielen (19, 51). Weitere mögliche Risikofaktoren scheinen die Langzeiteinnahme von Phenacetin und Paracetamol sowie die Exposition gegenüber Cadmium, Raffinerieprodukten und Industriechemikalien zu sein (11, 19).

Als gesicherter Faktor für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms gilt die von-Hippel-Lindau-Erkrankung, eine autosomal dominante Erbkrankheit in deren Verlauf neben häufig bilateralen und multifokalen klarzelligen Nierenzellkarzinomen in der Regel retinale und cerebelläre Hämangioblastiome, Pankreascysten und -karzinome sowie Nebennierenkarzinome auftreten (37, 38).

Auch Patienten mit sogenannter Endstadiumsnieren bei chronischer Niereninsuffizienz weisen eine erhöhte Prävalenz an Nierenzellkarzinomen auf (60). Hier bleibt das erhöhte Risiko auch nach erfolgreicher Transplantation bestehen (11).

1.2 Pathologie

Das Nierenzellkarzinom entwickelt sich durch Entartung der Epithelzellen verschiedener Tubulusabschnitte (13, 14, 15).

Morphologisch wird zwischen drei Hauptgruppen und selteneren Subtypen differenziert:

Klarzellige Nierenzellkarzinome

Mit etwa 73% ist das vom proximalen Tubulus ausgehende, überwiegend solide wachsende, klarzellige Karzinom der bei weitem häufigste Tumor. Er ist makroskopisch charakterisiert durch eine knotige Tumormasse mit überwiegend gelber Schnittfläche, die aber auch graue und weiße Herde beinhalten kann. Mikroskopisch zeigt sich in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung ein helles transparentes Cytoplasma, welches durch die Herauslösung von Glykogen und Fett entsteht (12, 14, 15).

Chromophile/papilläre Nierenzellkarzinome

Die zu etwa 12% auftretenden chromophilen/papillären Nierenzellkarzinome gehen ebenfalls vom proximalen Tubulus aus und weisen eine runde Form und ein häufig multifokales Auftreten auf (14, 15).

Chromophobe Nierenzellkarzinome

Das mit einem Anteil von nur 5% vorkommende chromophobe Nierenzellkarzinom geht vom distalen Tubulus aus bzw. vom Verbindungsstück zwischen Metanephros und Ureterknospe. Es besteht je nach Größe aus einem oder mehreren Knoten und zeigt mikroskopisch in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung ebenfalls ein helles transparentes Cytoplasma, das hier jedoch durch die Ansammlung zahlreicher

membranöser Vesikel bedingt ist. Karzinome dieses Typs sollen mit einer besseren Prognose einhergehen als Klarzellige und Chromophile (12, 14, 15).

Ductus-Bellini-Karzinome

Mit einem Anteil von weniger als 1% ist das Ductus-Bellini-Karzinom ein extrem seltener histologischer Subtyp des Nierenzellkarzinoms. Es entsteht in den distalen Sammelrohren und liegt oft zentral nahe des Nierenbeckens. Makroskopisch erscheint der Tumor grau oder weiß und zeigt im Gegensatz zu den restlichen Subtypen in der Regel keine ausgedehnten Nekrosen oder Einblutungen. Die Sammelrohre in der Umgebung des Tumors zeigen häufig dysplastische oder hyperplastische Veränderungen. Das als aggressiv geltende Ductus-Bellini-Karzinom betrifft oft jüngere Patienten, zeigt sich bei Diagnose oft in fortgeschrittenem Stadium und geht mit einer schlechten Prognose einher (50).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Nierenzellkarzinome sich durch eine starke intra- und intertumorale morphologische Heterogenität auszeichnen. Sie sind für ein Gemisch unterschiedlicher Zell- und Wachstumsformen bekannt und ihre phänotypischen Merkmale können sich während der Progression dramatisch ändern. Makroskopisch imponieren Nierenzellkarzinome durch sehr bunte Schnittflächen, die bedingt sind durch Nekrosen, Einblutungen, Verkalkungen, cystische Umwandlungen sowie Sklerose- und Fibrosezonen.

Tabelle 1.2.1.: Pathomorphologische Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (14, 15):

Tumortyp	Häufigkeit
1. Klarzelliges Nierenzellkarzinom (NZK)	(73%)
2. Papilläres (Chromophiles) NZK	(12%)
3. Onkozytäres Adenom	(5%)
4. Chromophobes NZK	(5%)
5. Ductus-Bellini-Karzinom (Sammelgang-Karzinom)	(<1%)

1.3 Genetik

Inzwischen lassen sich die häufigsten Nierentumoren aufgrund ihrer genetischen Merkmale in folgende Subtypen unterscheiden (37, 38):

Klarzellige Nierenzellkarzinome

Vorherrschender Mechanismus ist hier der Verlust von genetischem Material vom kurzen Arm von Chromosom 3p (12, 13, 37, 38). Ebenfalls auf Chromosom 3 im Chromosomenabschnitt 3p25-26 befindet sich der Genlokus des Von-Hippel-Lindau-Syndroms. Durch Keimbahnmutation dieses Gens entwickeln die Patienten mit diesem Syndrom zunächst Nierenzysten und später Nierenzellkarzinome. Es handelt sich hierbei ausschließlich um klarzellige Karzinome (37, 38).

Chromophile/ papilläre Nierenzellkarzinome

Papilläre Nierenzellkarzinome entwickeln sich 8 bis 10 mal häufiger bei männlichen Patienten. Sie zeichnen sich durch Allelduplikationen unterschiedlicher chromosomaler Abschnitte aus; wobei es sich meist um eine Trisomie 7 und 17 handelt. Aber auch Trisomien 12, 16, 20 oder ein Verlust des y-Chromosoms kommen vor (12, 37, 38).

Hereditäre papilläre Nierenzellkarzinome vom Typ 1 (A) entstehen auf der Basis von Mutationen im MET-Protoonkogen im Chromosomenabschnitt 7q31.2-q31.3

Hereditäre papilläre Nierenzellkarzinome vom Typ 2 (B) entstehen durch Mutation des im Chromosomenabschnitt 1q42.3-q49 lokalisierten Gens für das Enzym Fumarathydratase (Tumoralhydratase) (37, 38).

Chromophobe Nierenzellkarzinome

Nierenzellkarzinome vom chromophoben Typ zeigen in 75-100% Monosomien der Chromosomen 1,2,6,10,13,17 und 21, aber auch Verluste des y-Chromosoms. Meist werden Kombinationen dieser Chromosomenalterationen gefunden.

Der chromophobe Typ besitzt ähnlich wie der onkozytäre Typ Mikrosatelliteninstabilitäten auf 14q und dokumentiert damit einen engen Zusammenhang bzw. Ursprung dieser beiden Tumortypen. Zusätzlich findet sich in einer Vielzahl der Fälle eine Alteration des Restriktionsmusters mitochondrialer DNA. Chromophobe Nierenzellkarzinome und onkozytäre Adenome können im Zusammenhang mit einem Birt-Hogg-Dube-Syndrom auftreten, dann gemeinsam mit pulmonalen Zysten (37, 38).

Ductus-Bellini-Karzinom

Das Ductus-Bellini-Karzinom zeigt keine der oben erwähnten und für die anderen Subtypen typischen genetischen Veränderungen. Aufgrund seiner Seltenheit gehört es zu den eher schlecht erforschten Tumoren und zeichnet sich durch unterschiedliche und nicht konstante Veränderungen aus. Teilweise kann ein Verlust der Chromosomen 1,6,14,15,22 oder des Y-Chromosoms beobachtet werden, teilweise ein Verlust von genetischem Material auf Chromosom 8p oder 13q. Allerdings bleibt die Bedeutung weiter unklar (50).

1.4. Symptomatik

Durch die Einführung und den mittlerweile weit verbreiteten Gebrauch von bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie werden Nierentumore immer häufiger in einem sehr frühen, in der Regel völlig asymptomatischen Stadium erfasst.

Der Großteil der Nierenzellkarzinome wird in den westlichen Industrieländern inzidentell entdeckt, meist im Rahmen von Routine-Untersuchungen oder im Zuge der Diagnostik anderer Erkrankungen (1, 2, 4, 9, 13).

Die Tendenz solcher Zufallsbefunde ist hier steigend (7, 16, 20, 28, 29, 32, 40, 41, 42).

Typische Frühsymptome liegen beim Nierenzellkarzinom nicht vor (11).

Die in der Literatur als klassische Trias beschriebene und früher als richtungsweisend geltende Symptomatik aus Hämaturie, Flankenschmerzen und tastbarem Tumor tritt als Initialsymptom und gleichzeitig als Spätsymptom erst bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren auf und ist heute in den Industrienationen extrem selten geworden (2, 32). Einzelne der drei Symptome findet man bei symptomatischen Tumoren allerdings häufiger. Hier fällt der Hämaturie der größte Anteil zu, gefolgt von Flankenschmerzen (8, 41).

Die allgemeinen Tumorzeichen Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust deuten in der Regel auf eine fortgeschrittene Tumorerkrankung hin.

Nicht selten treten die ersten Symptome erst im Zuge einer Metastasierung auf (42). Diese sind vor allem Knochenschmerzen und pathologische Frakturen (64). Auch Dyspnoe als Folge einer pulmonalen Metastasierung kann ein erster Hinweis auf ein Nierenzellkarzinom sein. Paraneoplastische Syndrome können gelegentlich beobachtet werden, spielen aber als Auslöser für die Erstdiagnose keine wesentliche Rolle (11).

1.5. Staging

Das Staging des Nierenzellkarzinoms erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der UICC (25, 34):

Hierbei beschreibt die T-Kategorie die Größe des Tumors sowie die Infiltration in Nachbarstrukturen.

Die N-Kategorie beschreibt das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein positiver lokaler Lymphknoten, welche hiliär, paraaortal oder paracaval lokalisiert sein können. Das Vorhandensein von Fernmetastasen wird mit der M-Kategorie beschrieben.

Zu den häufigsten Metastasierungsorten gehören Lunge, Knochen, Leber, kontralaterale Niere und Gehirn.

In der seit 1997 gültigen 5. Version der UICC werden in der T1 Kategorie Tumoren bis zu einer Größe von 7cm abgedeckt. Der seit 2002 gültige Zusatz teilt dieses Stadium noch mal in T1a, welches Tumoren kleiner gleich 4 cm beinhaltet und T1b, welches Tumoren zwischen 4 und 7 cm einschließt.

Die T2 Kategorie beinhaltet lokalisierte Tumoren von größer 7 cm, die in ihrer Ausdehnung auf die Niere begrenzt sind.

Die T3 bzw. T4 Kategorie beschreiben organüberschreitendes Tumorwachstum mit Infiltration von Nebenniere oder perirenalem Gewebe bzw. Ausdehnung über die Gerota-Faszie hinaus.

Bezüglich der Tumorinvasion in Nierenvene oder V.cava wird zwischen einer Infiltration der V.cava unterhalb (T3b) und oberhalb (T3c) des Zwerchfells unterschieden.

Zur Diagnose des Stadiums pN0 müssen mindestens 8 oder mehr Lymphknoten in der histologischen Untersuchung tumorfrei sein. Das pN1 Stadium zeichnet sich durch Metastasierung in einen solitären regionären Lymphknoten aus, egal welcher Größe. Für das pN2 Stadium muss eine Metastasierung in mehr als einem regionalen Lymphknoten nachweisbar sein.

Neben der Klassifikation anhand des TNM-Systems kann auch die Einteilung nach Robson erfolgen. Diese ist vor allem im angloamerikanischen Schrifttum üblich. Hier wird das Vorhandensein von positiven regionären Lymphknoten sowie die Invasion in Nierenvene und V.cava in einem Stadium zusammengefasst. Wie oben bereits erwähnt differenziert das TNM-System hier genauer, während die Robson-

Klassifikation prognostisch unterschiedliche Stadien zusammenfasst. Das Vorliegen von positiven Lymphknoten scheint prognostisch ungünstiger zu sein, als die Tumorinvasion in Nierenvene und/oder V. cava (42, 61, 76).

Tabellarische Darstellung der TNM-Klassifikation (2002) des Nierenzellkarzinoms:

Tabelle 1.5.1: T-Stadium: 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, begrenzt auf die Niere
T1b	Tumor über 4 cm aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T2	Tumor über 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, jedoch nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, aber nicht über Gerota-Faszie hinaus (schließt peripelvines Fettgewebe mit ein)
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder V. cava (einschließlich Wandbefall) unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die V. cava (einschließlich Wandbefall) oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus

Tabelle 1.5.2: N-Stadium: regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastase(n) in mehr als einem regionären Lymphknoten

Tabelle 1.5.3: M-Stadium: Fernmetastasen

MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1.5.4: Stadiengruppierung des TNM-Systems

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, 2, 3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1.5.5: Stadieneinteilung nach Robson und vergleichende TNM-Klassifikation

	Stadieneinteilung nach Robson	TNM-Klassifikation
I	Tumor auf das Nierenparenchym beschränkt (Tunica fibrosa renalis intakt)	T1-2 N0 M0
II	Tumorausdehnung in den Perirenalraum (Gerota-Faszie intakt)	T3a N0 M0
IIIa	Einbruch in Nierenvene, V.cava	T3b-c N0 M0
IIIb	Befall regionärer Lymphknoten	T1-3a N1-2 M0
IIIc	Einbruch in lokale Gefäße und regionäre Lymphknoten	T3b-c N1-2 M0
IVa	Ausbreitung in Nachbarorgane (außer Nebenniere)	T4 N0-2 M0
IVb	Fernmetastasen	T1-4 N0-2 M1

1.6 Diagnostik:

Sonographie

Die meisten Nierentumoren werden heute primär sonographisch diagnostiziert (4), oft als Zufallsbefund bei abdominalen, orientierenden Sonographien. Typische Zeichen sind hier die vermehrte, unregelmäßige Echogenität des suspekten Areals und die Aufhebung der glatten Nierenkontur.

Computertomographie

Der sonographische Nachweis einer soliden Raumforderung an der Niere bedingt die Durchführung einer abdominalen Computertomographie in Nativtechnik mit anschließender Kontrastmittelserie. Die diagnostische Treffsicherheit liegt bei 90-95%. Bestätigt sich dabei der Verdacht auf einen Nierentumor, so kann zu diesem Zeitpunkt schon die Indikation zur Operation gestellt werden. Im Nativ-Computertomogramm zeigt sich das Nierenzellkarzinom in der Regel isodens oder leicht hyperdens. Nach Kontrastmittelgabe verhält es sich in der Frühphase hyperdens, später hypodens zum umgebenden Nierenparenchym.

Auch Aussagen zur Beurteilung einer Venenbeteiligung sind mit hoher Genauigkeit möglich.

Lymphknoten hiliär bzw. paraaortal gelten ab einer Größe von 1-1,5 cm als suspekt. Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten können durch die Computertomographie allerdings nicht erkannt werden (12, 13, 51).

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (mit paramagnetischem Kontrastmittel) ist als kostenintensiveres und zeitaufwändigeres Untersuchungsverfahren nach der Computertomographie Methode der zweiten Wahl zur Diagnose eines Nierenzellkarzinoms. Indikationen für eine primäre Magnetresonanztomographie

stellen eine gesicherte schwere Allergie auf jodhaltige Kontrastmittel oder eine Niereninsuffizienz dar. Die Magnetresonanztomographie ist bezüglich Sensitivität und Spezifität der Computertomographie nicht überlegen, bietet jedoch den Vorteil der frontalen Abbildungsebene, was im Einzelfall bei Vorliegen eines Tumorzapfens in der Vena cava für die Operationsplanung hilfreich sein kann (12, 13, 51).

Punktion

Bis vor circa 20 Jahren galt die Punktion des malignomsuspekten Befundes der Niere als mögliche präoperative histologische Diagnosesicherung. Aufgrund einer eventuellen Verschleppung von Tumorzellen wurde diese Diagnostik bei Vorliegen typischer bildgebender Befunde obsolet (12, 13, 51).

Seit 1991 ist in der Literatur keine Zellverschleppung durch CT-gesteuerte Punktion mehr beschrieben worden und scheint somit wieder in ausgewählten Fällen durchführbar (79).

Seltene Ausnahmen können der Nachweis bzw. Ausschluss eines akuten/chronischen Abszesses, die Differenzierung eines Nierenzellkarzinoms vom renalen Lymphom und eventuell der Nachweis einer renalen Metastase bei bekannter primär extrarenaler maligner Grunderkrankung darstellen (12, 13, 51).

Ausbreitungsdiagnostik

Röntgen-Thorax / CT-Thorax

Mit einem Anteil von 55-61% stellt die Lunge die häufigste Metastasenlokalisation dar (10). Deshalb sollte zum Ausschluss bzw. Nachweis von Lungenmetastasen bei jedem Patienten eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen präoperativ durchgeführt werden (46). Bei unklarem Befund wird eine Computertomographie mit Kontrastmittel angeschlossen.

Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Techneium-markierten Phosphorverbindungen dient dem Nachweis von Knochenmetastasen. Sie sollte bei Erhöhung der alkalischen Phosphatase und bei Knochenschmerzen auf jeden Fall durchgeführt werden (46). Das Nuklid wird bevorzugt in Bezirken mit erhöhtem Kalziumstoffwechsel angereichert. Suspekte Mehrbelegungen im Szintigramm sollten durch gezielte Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen und gegebenenfalls durch eine Tomographie abgeklärt werden. Bei unklaren szintigraphischen und röntgenologischen Befunden können auch hier die mit einer höheren Spezifität vergesellschafteten Schnittbildmethoden Computertomographie und Magnetresonanztomographie eingesetzt werden.

Weitere Prädilektionsorte für eine Metastasierung wie beispielsweise die Leber, das Retroperitoneum, die Nebenniere, die kontralaterale Niere, werden bereits im präoperativ durchgeführten CT-Abdomen und im Rahmen der Sonographie beurteilt. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen von Hirnmetastasen sollte auch eine Bildgebung des Schädels erfolgen.

1.7. Therapie

Die operative Therapie ist die einzige kurative Behandlung des Nierenzellkarzinoms. (44, 45, 47). Voraussetzung für eine erfolgreiche operative Behandlung ist jedoch eine lokalisierte Tumorerkrankung (11). Adjuvante Therapieansätze bei lokal fortgeschrittener Erkrankung konnten bislang mit einer Ausnahme keinen Überlebensvorteil erbringen (79).

In der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms müssen Chemo-, Strahlen- und Hormontherapie als weitgehend wirkungslos angesehen werden (55). Auch die lange Zeit als „faktische Standardtherapie“ angesehene Immuntherapie mit Interleukin 2 und Interferon-alpha blieb hinter den erhofften Erfolgen zurück (49, 52). Eine neue zielgerichtete Therapieoption beim metastasierten Nierenzellkarzinom sind die Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib und Sunitinib oder eine mTOR Inhibition (49, 71, 72).

1.7.1. Operative Therapie

Primärtumor

Für unilaterale, nicht metastasierte Tumoren mit gesunder kontralateraler Niere gilt die radikale Tumornephrektomie auch heute noch als Goldstandard. Traditionell beinhaltet dieser Eingriff die En-bloc-Entfernung von tumortragender Niere, ipsilateraler Nebenniere, Fettkapsel, anhaftendem Peritoneum sowie eine retroperitoneale Lymphadenektomie (39). Als operativer Zugang hat sich bei großen und mittelgroßen Tumoren sowie bei Infiltration in Nachbarorgane insbesondere der abdominale transperitoneale Zugangsweg bewährt. Bei kleineren, auf die Niere begrenzten Tumoren sowie in palliativer Situation bei nachgewiesener Metastasierung kann ein lumbaler Zugang gewählt werden. Entscheidend für die Nephrektomie ist die sogenannte Non Touch Technik, mit welcher die Unterbindung der zu- und abführenden Gefäße vor Manipulation der tumortragenden Niere gemeint ist (11, 13, 45).

Bei Patienten mit Solitärnieren, bilateralen Tumoren oder Erkrankungen der kontralateralen Niere kann eine organerhaltende Resektion des Primärtumors durchgeführt werden. Je nach Lage und Größe des Tumors werden lokale Tumorexzision, Polamputation, Heminephrektomie und selten Exzisionen unter In-situ-Perfusion mit organprotektiven Lösungen durchgeführt. Dadurch kann eine Work-bench-Chirurgie fast immer vermieden werden. Die Radikalität des Eingriffes muss intraoperativ anhand einer Schnellschnittuntersuchung der Resektionsränder überprüft werden (54).

Ein solches organerhaltendes Verfahren kann in elektiver Indikation auch bei organbegrenzten Tumoren bis 7 cm gewählt werden. Auch hier muss die komplette Entfernung des Tumors im Gesunden gewährleistet sein (53, 80).

Sowohl organerhaltende als auch radikale Nierentumorresektionen können laparoskopisch mit onkologisch gleichwertigem Ergebnis durchgeführt werden (59).

Adrenalektomie

Die Notwendigkeit einer im Rahmen der radikalen Tumornephrektomie routinemäßig durchgeführten Adrenalektomie wird insbesondere bei lokalisierten Tumoren aufgrund der geringen Inzidenz einer Nebennierenbeteiligung von 0,6% heute kaum noch gesehen (78). Bei Patienten in fortgeschritteneren Tumorstadien kommt es in 8,1% zu einer Beteiligung der Nebenniere (78). In beiden Fällen kommt es meist zu einem direkten Einwachsen per continuitatem von Tumoren des Nierenoberpols, hämatogene Streuung ist wesentlich seltener. Da ein Nebennierenbefall im präoperativ durchgeführten CT oder MRT mit hoher Sensitivität (90%) und Spezifität (99%) vorhergesagt werden kann, kann bei unauffälliger präoperativer Bildgebung in der Regel auf eine Adrenalektomie im Rahmen der Nephrektomie verzichtet werden (44, 45, 78). Aufgrund der höheren Inzidenz ist eine Adrenalektomie bei Patienten mit Oberpoltumoren und fortgeschritteneren Tumorstadien auch bei unauffälliger Bildgebung in Erwägung zu ziehen (78).

Lymphadenektomie

Auch die Rolle der ausgedehnten Lymphadenektomie wird kontrovers diskutiert; der therapeutische Nutzen konnte bis heute nicht eindeutig belegt werden (11).

Sie dient daher hauptsächlich der exakten Stadieneinteilung und gibt damit eine wesentliche prognostische Information.

Die retroperitoneale Lymphadenektomie beinhaltet bei einem rechtsseitigen Tumor die Entfernung der paracavalen, präcavalen, retrocavalen und interaortocavalen Lymphknoten; bei einem linksseitigen Tumor die Entfernung der paraaortalen, präaortalen, interaortocavalen und retroaortalen Lymphknoten (11).

Da die regionale Lymphadenektomie in der Regel keine wesentliche Ausbreitung der Operation bedeutet, gilt sie in einigen Zentren als Standard.

Venöser Tumorthrombus

Eine Ausdehnung des Nierenzellkarzinoms bis in die Nierenvene und/oder die untere Hohlvene kommt bei 4% bis 15% aller Patienten vor (61).

In diesen Fällen stellt die operative Entfernung der Niere inklusive des Tumorthrombus die Therapie der Wahl dar und wird bei Patienten mit lokalisierten, nicht metastasierten Karzinomen in kurativer Intention durchgeführt (61).

Das Vorgehen richtet sich nach dem Ausmaß des Venenbefalls. Nierenvenenzapfen und kleine Cavazapfen bedürfen außer der vorsichtigen Präparation und gegebenenfalls der Ausklemmung der Vene keiner besonderen Maßnahmen. Bei adhärennten Zapfen muss die Vene unter Umständen reseziert werden. Erstreckt sich die Zapfenspitze bis in den Vorhof, ist der Einsatz einer Herzlungenmaschine unumgänglich.

Weder die Länge des Thrombus, noch seine Adhärenz stellen einen unabhängigen prognostischen Parameter dar (61).

Lokalrezidiv

Solitäre Lokalrezidive sind mit 1-2% eher selten. Obwohl ihre Prognose ungünstig ist, sollten sie chirurgisch reseziert werden, da dies den einzig potentiell kurativen Therapieansatz darstellt. Trotz allem kommt es aber bei einem Großteil der Patienten zu einer weiteren Metastasenentwicklung und einer fortschreitenden Tumorerkrankung. Die Prognose ist umso günstiger, desto länger das Intervall ist, zwischen Diagnosezeitpunkt des Primärtumor und erstmaligem Auftreten des Lokalrezidivs (besser mehr als 2-3 Jahre). Ebenso korreliert die Prognose umgekehrt mit der Größe des Rezidivumors. Zweiteres hebt die Bedeutung einer regelmäßigen Nachsorge noch einmal besonders hervor, da der Großteil der Rezidive sonographisch erkannt werden kann.

Bei Lokalrezidiven im Rahmen einer sonstigen diffusen Metastasierung, muss der Benefit eines Eingriffes gegenüber dessen Risiken abgewogen werden (47, 48).

Metastasenresektion

Die Möglichkeiten der operativen Therapie sind beim metastasierten Nierenzellkarzinom auf die Palliation begrenzt.

Bei drohenden Komplikationen durch den Primärtumor wie Blutungen, Harnstauung, ausgeprägte lokale Schmerzen sowie eine deutliche Allgemeinsymptomatik gilt die Nephrektomie als absolut gerechtfertigt. Auch das bessere Ansprechen einer palliativen Therapie nach Entfernung des Primärtumors mit entsprechender Reduktion der Tumorlast wird diskutiert. Das "Debulking" als zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit einer Immuntherapie stellt eine multimodale Behandlungsstrategie des metastasierten Nierenzellkarzinoms dar (49, 57, 58, 74). Eine Lymphknotendissektion oder Adrenalektomie ist nicht zwingend indiziert (11).

Solitärmetastasen sollten primär chirurgisch entfernt werden (12). Bei möglicher kompletter Resektion von Primärtumor und aller Metastasen scheint ein signifikanter Überlebensvorteil zu bestehen (13, 73). Die Überlebensrate nach Resektion pulmonaler Metastasen ist signifikant höher als für die Resektion extrapulmonaler Metastasen. Solitäre Metastasen haben eine bessere Prognose als multiple Metastasen. Metachrone Metastasen, die nach einem tumorfreien Intervall von mehr

als 1 Jahr auftreten, haben unabhängig vom betroffenen Organ eine bessere Prognose als Metastasen, die früher auftreten (73).

Durch ein modernes perioperatives Management können heute auch ausgedehnte Metastasenresektionen mit vertretbarer Morbidität und geringer Mortalität durchgeführt werden (73). Eine Ausnahme bilden Lebermetastasen. Diese sollten wegen einer hohen perioperativen Mortalität von 31% nicht operiert werden.

Sind nicht alle Metastasen operabel, sollte in der Regel von einer Metastasenreduktion Abstand genommen werden. Eine Ausnahme stellen symptomatische oder frakturgefährdete Läsionen dar (13). Hier sind teilweise auch aufwändige Metastasenresektionen sinnvoll. (zum Beispiel bei Gefahr der pathologischen Fraktur oder Querschnittslähmung)

1.7.2. Tumorembolisation

Bei symptomatischen (Hämaturie) Patienten kann eine Tumorembolisation in Frage kommen, wenn die palliative Tumornephrektomie aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht mehr möglich ist (11).

Tumorremissionen oder eine Verlängerung der Überlebenszeit sind nicht zu erwarten.

1.7.3. Strahlentherapie

Nierenzellkarzinome gehören zu den weniger strahlenempfindlichen Tumoren. Aufgrund der deshalb notwendigen hohen Strahlendosen und der limitierten Dositoleranz der umgebenden Strukturen ist eine Strahlentherapie in kurativer Intention als primäre Maßnahme nicht möglich (13).

Palliativ wird die Bestrahlung in der Behandlung von Knochen- und Weichteilmetastasen grundsätzlich mit dem Ziel der Schmerzlinderung und der Stabilisierung der ossären Läsionen eingesetzt.

Unter Strahlendosen von mindestens 50 Gy können sich Knochenmetastasen zurückbilden und rekalzifizieren (13).

Frakturgefährdete Metastasen sollten in der Regel primär operiert werden. Bei Wirbel- und intraspinalen Metastasen mit beginnender Querschnittssymptomatik ist primär eine operative Dekompression vorzunehmen und anschließend eine lokale Bestrahlung einzuleiten (51).

Ebenso kommt eine stereotaktische Bestrahlung bei kleinen, nicht operablen, solitären Hirnmetastasen zur Anwendung. Bei multiplen Hirnmetastasen ist der Versuch einer Ganzschädelbestrahlung in Erwägung zu ziehen (13).

1.7.4. Chemotherapie

Nierenzellkarzinome weisen gegenüber den meisten zytostatischen Chemotherapien eine primäre Multi-Drug-Resistenz auf (55). Verantwortlich hierfür ist das MDR-Gen, welches die Nierenzelle in die Lage versetzt, Zytostatika wieder aus der Zelle auszuschleusen. Weitere Gründe für das Versagen der Chemotherapie stellen die Überexpression des Membranglykoproteins P-170 und der Glutathion-S Transferase und eine Down-Regulation der Topoisomerase-2 dar. Aber auch der Einsatz von Substanzen zur Blockade von Glykoprotein P-170, wie Kalziumantagonisten oder Cyclosporin, konnte die Prognose der Patienten nicht verbessern (77). Da 5-Fluorouracil gewisse Ansprechraten aufweist (im Mittel 6,6% objektive Remissionen), kommt es teilweise in Kombination mit Immuntherapeutika noch zum Einsatz (49).

1.7.5. Immuntherapie

Die Immuntherapie mit Interleukin-2 und/oder Interferon-alpha bzw. die Immunchemotherapie galt in Deutschland beim metastasierten Nierenzellkarzinom lange als „faktische Standardtherapieform“ (49).

2005 werden in einer Cochrane-Analyse 99 der in den letzten Jahren durchgeführten Studien untersucht und zusammengefasst. Die Autoren errechnen hier eine durchschnittliche Ansprechrate von 12,9% für die Zytokintherapie. Im Vergleich mit Placebo zeigte sich nur für Interferon-alpha in der subkutanen Applikationsform ein Überlebensvorteil von 3,8 Monaten (52).

Da sich ein Überlebensvorteil für zuvor nephrektomierte Patienten gezeigt hat, wird bei günstiger Risikokonstellation vor geplanter Interferon Therapie in der Regel eine primäre Nephrektomie durchgeführt (49, 57, 58, 74). Alternativ kann auch mit einer Immuntherapie begonnen werden, worauf im Falle eines Ansprechens die Tumornephrektomie folgen kann (74).

Auch eine Immuntherapie als Monotherapie bleibt als Therapieoption möglich (74).

In adjuvanter Form wird die Immuntherapie derzeit nicht eingesetzt.

Wesentliche Nebenwirkungen sind Fieber, Müdigkeit, Hypotonie, Juckreiz, exfoliative Dermatitis, Übelkeit sowie Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen (13).

Auch die inhalative Gabe von Interleukin-2 (IL-2) in der Behandlung pulmonaler Metastasen ist möglich. Dieser lokoregionäre Einsatz der Immuntherapie zeigt eine therapeutische Effektivität gegen die lokalen Metastasen ohne Erhöhung der systemischen Toxizität und erlaubt den Einsatz von Zytokinen in ihrem physiologischen Spektrum. Eine therapeutische Wirksamkeit scheint nicht nur beim metastasierten Nierenzellkarzinom vorhanden zu sein, sondern auch bei anderen pulmonal metastasierten Tumoren wie Mammakarzinom und Ovarialkarzinom.

1.7.6. Targeted Therapy

In den letzten Jahren sind zielgerichtete Substanzen in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms entwickelt worden. Sie unterbinden durch gleichzeitige Hemmung mehrerer Rezeptoren die Signalkaskaden, die das Tumorwachstum, seine Vaskularisierung und die Metastasierung vorantreiben (49, 71, 72). Derzeit sind vier Substanzen zugelassen:

- Sorafenib
- Sunitinib
- Temsirolimus
- Bevacizumab (plus Interferon alpha)

Sorafenib:

Sorafenib inhibiert vor allem die VEGF-Rezeptoren 2 und 3, den PDGF-Rezeptor sowie mehrere in die zelluläre Proliferation involvierte RAF-Kinasen und ist somit ein Multitarget-Enzym-Inhibitor und zählt zu den Tyrosinkinaseinhibitoren (49, 71, 72).

Sunitinib:

Sunitinib ist ein klassischer Tyrosinkinaseinhibitor und hemmt gleichzeitig die Rezeptoren VEGF 1, 2, 3, die Rezeptoren PDGF alpha und beta, sowie weitere wachstumsrelevante Rezeptoren auf Tumorzellen (RET, KIT, FLT-3) (49, 71).

Nachdem sowohl Sorafenib als auch Sunitinib in mehreren Phase-II- und Phase-III-Studien erfolgreich getestet werden konnten, erhielten sie im Dezember 2005 schließlich ihre Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in den USA und im Juli 2006 in Europa. Während Sunitinib sich als First-Linie-Therapie bei unbehandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom etabliert hat, empfiehlt sich Sorafenib vorrangig bei zytokinrefraktären Patienten (72). Ein wichtiger Vorteil beider Tyrosinkinaseinhibitoren ist ihre orale Bioverfügbarkeit. Wesentliche Nebenwirkungen sind Fatigue, gastrointestinale Beschwerden, Hand-Fuß-Syndrom, arterielle Hypertonie und Stomatitis (49, 71).

Temsirolimus:

Temsirolimus unterdrückt durch spezifische Inhibition der mTOR-Kinase (mammalian Target of Rapamycin) die Produktion von Proteinen, die den Zellzyklus und die Angiogenese fördern. Temsirolimus ist inzwischen in der First-Line-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen (81).

Bevacizumab:

Bevacizumab ist derzeit nur in Kombination mit Interferonen zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen und ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper, der vor allem die VEGF-Rezeptoren inhibiert (82).

1.8. Nachsorge

Das allgemein empfohlene Schema zeigt die nachfolgende Tabelle (51):

Tabelle 1.8.1: Nachsorge nach operativer Tumorentfernung (Nephrektomie, nierenerhaltende Operation)

Untersuchungsart:	Anamnese und klinischer Befund Labor: BSG, AP, Hb Sonographie Abdomen, Röntgen-Thorax Vor allem bei nierenerhaltender Operation: CT-Abdomen (alternativ MRT)
Untersuchungsfrequenz:	Im 1. und 2. Jahr alle 3 Monate Im 3. und 4. Jahr alle 6 Monate Ab 5. Jahr einmal jährlich
Dauer der Nachsorge:	Mindestens 10 Jahre

1.9. Prognostische Faktoren

Das Nierenzellkarzinom gilt als ein eher unberechenbarer Tumor. Auch nach mehr als 10 Jahren können Fernmetastasen oder Rezidive auftreten. Das primäre Ausmaß der Erkrankung beeinflusst die Überlebensrate entscheidend.

Staging

Als wichtigstes eindeutiges prognostisches Kriterium gilt das Stadium des Tumors. (6, 19, 26, 32, 41, 42).

Bei lokal begrenzten, auf die Niere beschränkten Karzinomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei rund 93% beim Stadium I bzw. bei 80% beim Stadium II.

Mit fortschreitendem Tumorstadium verschlechtert sich die Prognose drastisch und liegt beim Stadium IV bei nur noch 11% (6).

Bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen verschlechtert sich die 5-Jahres-Überlebensrate ebenfalls auf unter 20%.

Das metastasierte Nierenzellkarzinom ist in der Regel nicht heilbar. Mehr als 80% der Patienten mit Metastasen versterben innerhalb eines Jahres (10, 11).

Die bevorzugten primären Metastasenlokalisationen sind Lunge (55-61%), Lymphknoten (26-34%), Leber (10-33%), Skelett (22-32%), kontralaterale Niere (11%) und Gehirn (3-5%) (10).

Metastasengröße, -zahl sowie Art und Anzahl der befallenen Organe haben ebenfalls gewissen Einfluss auf die Prognose. Als am günstigsten haben sich solitäre Metastasen in der Lunge erwiesen, ungünstig hingegen sind Skelett- und Lebermetastasen.

Grading

Der Differenzierungsgrad des Tumors hat sich in den meisten Studien als zweitwichtigste prognostische Variable herauskristallisiert (6, 17, 19, 41, 42). Ein gut differenzierter Tumor korreliert mit einer besseren Überlebensrate. Schlecht

differenzierte Tumoren gelten als aggressiver und gehen mit einer höheren Metastasierungswahrscheinlichkeit einher (6).

Sonstige Faktoren

Weiterhin scheinen die Tumorgröße (56), das Alter des Patienten (43), sein Allgemeinzustand (45, 62) und die Länge des Intervalls zwischen Nephrektomie und sekundärer Metastasierung (45) einen Einfluss auf die Prognose des Patienten zu haben; werden in der Literatur aber kontrovers diskutiert.

Seit der stets zunehmenden Anzahl inzidentell diagnostizierter Nierenzellkarzinome, stellt sich auch immer mehr die Frage, in wiefern die Art der Diagnosestellung (inzidentell versus symptomatisch) einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat und ob sie als unabhängige prognostische Variable angesehen werden kann.

2. Fragestellung

In dieser Arbeit sollen die Daten der Patienten, die zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2005 in der urologischen Universitätsklinik Frankfurt am Main mit der Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms radikal nephrektomiert bzw. teilreseziert worden sind, retrospektiv erhoben werden.

Die Einflussnahme von verschiedenen Faktoren wie Tumorstadium, -größe, Differenzierungsgrad, Metastasierung, histologischem Subtyp auf die mittlere Überlebenszeit der Patienten soll ermittelt werden.

Insbesondere soll die Beeinflussung der Überlebensraten durch die Art der Diagnosestellung berücksichtigt werden. Hierzu wird eine Differenzierung zwischen inzidentell diagnostizierten und symptomatisch gewordenen Karzinomen vorgenommen und signifikante prognostische Unterschiede zwischen diesen beiden Kollektiven herausgearbeitet.

3. Material und Methoden:

3.1. Patientenkollektiv:

Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf retrospektiv erhobenen Daten von 389 Patienten, die zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2005 in der Urologischen Universitätsklinik Frankfurt am Main mit der Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms radikal nephrektomiert bzw. teilreseziert worden sind. Diese Patienten wurden anhand der Pathologiebefunde und der Operationsberichte identifiziert.

3.2. Datenerhebung

Die Erhebung, der für diese Studie relevanten Daten, erfolgte mittels einer hierzu entwickelten Excel Tabelle, anhand der die Krankenblätter der entsprechenden Patienten ausgearbeitet wurden.

Der Gesundheitszustand dieser Patienten wurde dann, soweit möglich, beginnend vom Zeitpunkt nach der Operation weiterverfolgt bis Mai 2006. Hierzu wurde telefonische Rücksprache gehalten mit dem jeweiligen Hausarzt bzw. Urologen sowie den Patienten und deren Angehörigen.

3.3. Statistische Auswertung

Die gesamten Daten wurden von einer Statistikerin in EXCEL erfasst. Das EXCEL file wurde mit Hilfe von DBMSCOPY Version 7 in ein SAS file des Formates .sas7dbdat transformiert. Die Auswertung erfolgte mit SAS Version 9.1.

Zum Vergleich der Kollektive inzidentell versus symptomatisch wurde der Chi Quadrattest herangezogen.

Das postoperative Langzeitüberleben wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode unter Einbeziehung des gesamten Kollektivs abgeschätzt. Eine Signifikanzbestimmung erfolgte mittels Log-Rank- und Wilcoxon-Test.

Zusätzlich wurde die 5-Jahresüberlebensrate bestimmt unter Einbeziehung nur der Patienten, die bis Mai 2001 operiert worden waren. Eine Signifikanzbestimmung erfolgte hier mittels Chi-Quadrattest.

Ein logistisches Regressionsmodell gelangte zur Anwendung, um die unabhängige prognostische Wertigkeit relevanter Tumorcharakteristika zu determinieren.

3.4. Histologie

Die histopathologische Einteilung erfolgte nach der Thoenes-Klassifikation, das Grading nach Fuhrmann (18).

Die 5. Fassung der TNM-Klassifikation mit dem seit 2002 gültigen Zusatz wurde berücksichtigt (25, 34).

3.5. Symptomatik

Als symptomatisch wurden Patienten eingestuft, die aufgrund Hämaturie, Flankenschmerzen, eines palpablen Tumors, paraneoplastischer Symptome, B-Symptomatik oder durch Filiae bedingter Symptome beim Arzt vorstellig wurden.

Erfolgte der Nierentumornachweis zufällig im Rahmen einer nierenunabhängigen Organabklärung oder einer Routineuntersuchung wurde der Patient als asymptomatisch (inzidenteller Tumor) eingestuft.

3.6. Operation

Von den insgesamt 389 Patienten wurden 273 radikal nephrektomiert und 116 teilreseziert.

13 Patienten wurden laparoskopisch operiert.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemein

Im Zeitraum vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2005 wurden an der Universitätsklinik Frankfurt am Main 273 (70,18%) Patienten nephrektomiert und 116 (29,82%) teilreseziert.

376 (96,66%) Patienten wurden offen operiert, wobei entweder ein transperitonealer oder ein lumbaler Zugang gewählt wurde. 13 Patienten (3,34%) wurden laparoskopisch operiert, wovon in drei Fällen auf eine offene Operation konvertiert werden musste.

358 (92,03%) der Patienten wiesen ein Nierenzellkarzinom auf, 18 (4,63%) ein Onkozytom, 12 (3,08%) ein Angiomyolipom und ein Patient (0,26%) ein klarzelliges Adenom.

Im weiteren Verlauf soll nur noch auf die Patienten mit Nierenzellkarzinom eingegangen werden.

Die Charakteristika aller Patienten sind in nachfolgender Tabelle 4.1.1 zusammengefasst.

Tabelle 4.1.1 Klinische und pathologische Charakteristika aller Patienten (Chi Quadrattest)

Variable	Inzidentelle NKZ (n= 246)	Symptomatische NZK (n=112)	P (Vergleich inzidentell vs. sympt.)	Alle NZK (n=358)
Alter	62,8	61,1	NS	61,6
Geschlecht: Frauen	91 (36,99%)	39 (34,82%)	NS	130 (36,31%)

Männer m:w	155 (63,01%) 1,7	73 (65,18%) 1,9		228 (63,69%) 1,8
Lokalisation: Rechts Links	110 (44,72%) 129 (52,44%)	54 (48,21%) 57 (50,90%)	NS	164 (45,81%) 186 (51,96%)
OP-Art: Nephrektomie Teilresektion	157 (63,82%) 89 (36,18%)	105 (93,75%) 7 (6,25%)	< 0,001	262 (73,18%) 96 (26,82%)
Histologie: Klarzellig Papillär /chromophil Chromophob	180 (73,17%) 31 (12,60 %) 11 (4,47%)	88 (78,57%) 13 (11,61%) 2 (1,79%)	NS	268 (74,86%) 44 (12,29%) 13 (3,63%)
Tumorgröße (cm)	4,8	6,8		5,7
Grading: G1 G2 G3 G4	43 (17,48%) 185 (75,20%) 16 (6,50%) 2 (0,81%)	11 (9,82%) 73 (65,18%) 25 (22,32%) 3 (2,68%)	< 0,001	54 (15,08%) 258 (72,07%) 41 (11,45%) 5 (1,40%)
Staging:			< 0,001	

Stadium I	177 (71,95%)	37 (33,04%)		214 (59,7%)
Stadium II	14 (5,69%)	10 (8,93%)		24 (6,70%)
Stadium III	39 (15,85%)	24 (21,43%)		63 (17,60%)
Stadium IV	16 (6,50%)	41 (36,61%)		57 (15,92%)
Lymphknoten				
pN0	234 (95,12%)	102 (91,07%)		336 (93,85%)
pN1	6 (2,44%)	2 (1,79%)		8 (2,24%)
pN2	6 (2,44%)	8 (7,14%)		14 (3,91%)
Metastasen				
M0	236 (95,93%)	73 (65,18%)	< 0,001	309 (86,31%)
M1	10 (4,07%)	39 (34,82%)		49 (13,69%)
5-JÜR	93,51%	61,19%	< 0,001	79,56%

4.2. Symptomatik

Von den 358 Patienten mit Nierenzellkarzinom wurde die Diagnose bei 246 (68,72%) zufällig gestellt.

112 Patienten präsentierten sich mit mindestens einem der oben genannten, auf ein Nierenzellkarzinom hinweisenden Symptome (31,28%).

Tabelle 4.2.1: Verteilung der Patienten nach Diagnoseart

Diagnoseart	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in %
Inzidentell	246	68,72

Symptomatisch	112	31,28
---------------	-----	-------

Bei 80 Patienten fand sich nur ein Symptom, wohingegen 24 zwei und 8 drei oder mehr Symptome zeigten. Die klassische Trias aus Hämaturie, Flankenschmerz und palpablem Tumor konnte nur bei einer Patientin gefunden werden.

Sonst war das häufigste zur Diagnose führende Symptom die schmerzlose Makrohämaturie (41 Patienten), gefolgt von Flankenschmerzen (25 Patienten), Gewichtsverlust (16 Patienten), Abgeschlagenheit (12 Patienten) und Hypertonie (10 Patienten).

Bei immerhin 22 Patienten trat das erste Symptom im Zuge einer Metastasierung auf und die sekundär durchgeführte Primärtumorsuche konnte zur Diagnose eines Nierenzellkarzinoms führen. Hier waren Knochenschmerzen mit oder ohne pathologische Frakturen am häufigsten, gefolgt von Dyspnoe.

Tabelle 4.2.2: Verteilung der Symptome des Nierenzellkarzinoms

Symptome	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in %
Makrohämaturie	42	37,49
Flankenschmerzen	25	22,32
Gewichtsverlust	16	14,29
Abgeschlagenheit	12	10,71
Hypertonie	10	8,93
Nachtschweiß	7	6,25
Ober- bzw. Unterbauchschmerzen	4	3,57
Anämie	3	2,68
Tastbarer Tumor	2	1,79
Fieber	2	1,79

4.3. Patientenkollektiv

4.3.1. Geschlecht

Es handelte sich insgesamt um 228 Männer (63,69%) und 130 Frauen (36,31%), 155 Männer (63,01%) und 91 Frauen (36,99%) in der Gruppe der inzidentellen Tumoren sowie 73 Männer (65,18%) und 39 Frauen (34,82%) in der Gruppe der symptomatischen Tumoren.

Tabelle 4.3.1.1: Geschlechterverteilung beim Nierenzellkarzinom

Geschlecht	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	P (univariate Analyse)
männlich	155 (63,01%)	73 (65,81%)	228 (63,69%)	nicht signifikant
weiblich	91 (36,99%)	39 (34,82%)	130 (36,31%)	
m:w	1,7	1,9	1,8	

4.3.2. Alter

Bei Diagnosestellung waren die Patienten im Durchschnitt 61,6 Jahre alt. (mindestens 28 Jahre, maximal 86 Jahre; Median 62,5) Männer waren durchschnittlich 61,5 Jahre, Frauen 61,8 Jahre.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit inzidentellen Karzinomen lag bei 61,8 Jahren (mindestens 28 Jahre, maximal 86 Jahre; Median 62). Männer und Frauen waren hier im Mittel mit 62 bzw. 63 Jahren bei Diagnosestellung nahezu gleich alt.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit symptomatischen Karzinomen lag bei 61,1 Jahren (mindestens 32 Jahre, maximal 82 Jahre; Median 63). Bei Männern betrug das mediane Alter bei Diagnosestellung hier 62 Jahre, wohingegen es bei Frauen 67 Jahre betrug.

Tabelle 4.3.2.1: Altersverteilung beim Nierenzellkarzinom

Alter	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	P (univariate Analyse)
Durchschnitt	61,8	61,1	61,6	nicht signifikant
Median	62	63	62,5	

4.3.3.Seite

Insgesamt befand sich der Tumor bei 186 (51,96%) Patienten in der linken Niere, bei 164 (45,81%) in der rechten und bei 8 Patienten entweder in beiden Nieren oder in der Transplantatniere.

Bei den inzidentellen Tumoren war in 129 Fällen (52,44%) die linke Niere tumorbefallen, in 110 Fällen (44,72%) die rechte Niere. Bei 4 Patienten (1,63%) kam es zu einem bilateralen Nierenbefall, in 3 Fällen entwickelte sich der Tumor in der Transplantatniere (1,22%).

Bei den symptomatischen Tumoren war in 57 Fällen (50,90%) die linke Niere betroffen, in 54 Fällen (48,21%) die rechte. Bei einem Patienten (0,89%) kam es zu einem bilateralen Nierenbefall.

Tabelle 4.3.3.1: Seitenverteilung beim Nierenzellkarzinom

Seite	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	p (univariate Analyse)
links	129 (52,44%)	57 (50,90%)	186 (51,96%)	nicht signifikant
rechts	110 (44,72%)	54 (48,21%)	164 (45,81%)	

4.3.4. Operationsart

Insgesamt wurden 262 Patienten (73,18%) radikal nephrektomiert und 96 (26,82%) teilreseziert.

Bei 157 Patienten (63,82%) mit inzidentellen Tumoren musste eine Nephrektomie durchgeführt werden, 89 (36,18%) konnten teilreseziert werden.

In der Gruppe der symptomatischen Tumoren mussten 105 (93,75%) Patienten nephrektomiert werden, bei 7 (6,25%) konnte durch Teilresektion nierenerhaltend operiert werden.

Tabelle 4.3.4.1: Verteilung nach Operationsart

OP-Art	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	p (univariate Analyse)
Nephrektomie	157 (63,82%)	105 (93,75%)	262 (73,18%)	<0,001
Teilresektion	89 (36,18%)	7 (6,25%)	96 (26,82%)	

4.3.5. Zweittumoren

34 Patienten (9,50%) wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose des Nierenzellkarzinoms bereits eine andere maligne Tumorerkrankung auf, davon 31 aus der Gruppe der

inzidentellen Tumoren (12,60%) und 3 aus der Gruppe der symptomatischen Tumoren (2,68%).

Außerdem entwickelten insgesamt 15 Patienten eine Zweittumorerkrankung (4,19%), davon 11 Patienten (4,47%) aus der Gruppe der inzidentellen Tumoren und 4 Patienten (3,57%) aus der Gruppe der symptomatischen Tumoren.

4.3.6.Nierentransplantation

Interessanterweise hatten 12 Patienten mit Nierenzellkarzinom (3,35%) 7 Monate bis 20 Jahre zuvor eine Transplantatniere erhalten. Bei 3 Patienten entwickelte sich der Tumor in der Transplantatniere, bei 9 war eine der Eigennieren betroffen.

4.3.7.Aufenthaltsdauer

Insgesamt lag die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer bei 13 Tagen. Im Mittel konnten Patienten mit inzidentellen Karzinomen nach 11 Tagen und Patienten mit symptomatischen Karzinomen nach 12 Tagen in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden.

4.4. Histologie

Insgesamt waren 268 (74,86%) Nierenzellkarzinome ausschließlich klarzellig, 44 ausschließlich (12,29%) papillär/chromophil und 13 ausschließlich chromophob (3,63%). 25 (6,98%) NZK wiesen sowohl papillär/chromophile als auch klarzellige Anteile auf, 1 NZK (0,28%) sowohl chromophobe als auch klarzellige Anteile. Bei 2 Patienten (0,56%) fand sich ein Ductus-Bellini-Karzinom (1 inzidentell, 1 symptomatisch), bei 1 Patienten (0,28%) ein neuroendokrines (inzidentell) und bei 4 Patienten (1,12%) ein unklassifiziertes Nierenzellkarzinom(2 inzidentell, 2 symptomatisch).

Von den inzidentell diagnostizierten Nierenzellkarzinomen waren 180 (73,17%) ausschließlich klarzellig, 20 (8,13%) sowohl klarzellig als auch papillär/chromophil, 31 (12,60%) ausschließlich papillär/chromophil und 11 (4,47%) ausschließlich chromophob.

Von den symptomatisch diagnostizierten Nierenzellkarzinomen waren 88 (78,57%) ausschließlich klarzellig, 5 (4,46%) sowohl klarzellig als auch papillär/chromophil, 13 (11,61%) ausschließlich papillär/chromophil, 2 (1,79%) ausschließlich chromophob und 1 (0,89%) sowohl chromophob als auch klarzellig.

Tabelle 4.4.1: Verteilung histologischer Subtypen beim Nierenzellkarzinom

Histologie	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	P (univariate Analyse)
Klarzellig	180 (73,17%)	88 (78,57%)	268 (74,86%)	nicht signifikant
Papillär/chromophil	31 (12,60%)	13 (11,61%)	44 (12,29%)	
Chromophob	11 (4,47%)	2 (1,79%)	13 (3,63%)	
Ductus-Bellini	1 (0,41%)	1 (0,89%)	2 (0,56%)	
Unklassifiziert	2 (0,81 %)	2 (1,79%)	4 (1,12%)	

4.5. Grading

Insgesamt wurde bei 54 Patienten ein G1 Stadium gefunden (15,08%), bei 258 ein G2 Stadium (72,07%), bei 41 ein G3 Stadium (11,45%) und bei 5 ein G4 Stadium (1,40%).

Bei 43 Patienten mit G1 Stadien war der Tumor zufällig entdeckt worden, 11 waren symptomatisch.

Von den Patienten mit G2 Tumoren waren 185 asymptomatisch und 73 symptomatisch.

Bei 16 Patienten mit G3 Stadium war der Tumor zufällig entdeckt worden, 25 waren symptomatisch.

Von den G4 Tumoren waren 2 inzidentell entdeckt worden und 3 durch entsprechende Symptomatik.

Tabelle 4.5.1: Verteilung der Differenzierungsgrade beim Nierenzellkarzinom

Grading	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	P (univariate Analyse)
1	43 (17,48%)	11 (9,82%)	54 (15,08%)	<0,001
2	185 (75,20%)	73 (65,18%)	258 (72,07%)	
3	16 (6,50%)	25(22,32%)	41 (11,45%)	
4	2 (0,81%)	3 (2,68%)	5 (1,40%)	

4.6. Größe

Die durchschnittliche Tumorgöße betrug insgesamt 5,7 cm (von 0,2 cm bis 16 cm).

Inzidentelle Tumore waren 4,8 cm (von 0,2 cm bis 16 cm) groß.

Symptomatische Tumore erwiesen sich mit 6,8 cm (von 1 cm bis 15 cm) als durchschnittlich größer.

Die Tumorgöße der symptomatischen Tumoren blieb von 1997 bis 2005 in ähnlichen Bereichen, von kleinen Schwankungen abgesehen. Auffällig war nur, dass die Tumorgöße im Jahr 1998 mit 8,38 cm deutlich über den Werten der anderen Jahre lag.

Auch die Tumorgöße der inzidentellen Tumoren zeigte durchschnittlich ähnliche Werte von 1997 bis 2005.

Tabelle 4.6.1: Durchschnittliche Tumorgröße beim Nierenzellkarzinom in verschiedenen Jahren

Jahr	Tumorgröße symptomatisch (cm)	Tumorgröße inzidentell (cm)
1997	6,56	4,68
1998	8,38	4,14
1999	6,65	5,10
2000	7,67	4,71
2001	5,91	5,77
2002	6,98	5,36
2003	5,75	3,96
2004	6,31	4,28
2005	6,32	5,86

4.7. Staging

4.7.1. T- Primärtumor

Insgesamt fand sich zum Zeitpunkt der Operation bei 230 Patienten ein Stadium T1, davon bei 137 ein T1a und bei 93 ein T1b. 29 Patienten wiesen einen T2 Tumor auf und 94 einen T3, davon 53 ein T3a, 37 ein T3b und 4 ein T3c. Nur bei 5 Patienten wurde ein T4 Tumor diagnostiziert.

Bei den Patienten mit inzidentellen Tumoren fand sich bei 116 ein T1a Tumor, bei 66 ein T1b und bei 18 ein T2 Tumor. 44 wiesen zum Zeitpunkt der Operation bereits einen T3 Tumor auf, davon 29 einen T3a, 14 einen T3b und 1 einen T3c. Ein T4 Tumor konnte bei zwei der asymptomatischen Patienten gefunden werden.

Von den symptomatischen Patienten hatten 21 Patienten einen T1a, 27 einen T1b und 11 einen T2 Tumor. T3-Tumore fanden sich bei 50 Patienten, davon bei 24 ein T3a, bei 23 ein T3b und bei 3 ein T3c. Ein T-Tumor wurde bei 3 Patienten diagnostiziert.

Tabelle 4.7.1.1: Verteilung der Primärtumorgrößen T beim Nierenzellkarzinom

Staging	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)
pT1	182 (73,98%)	48 (42,86%)	230 (64,25%)
pT1a	116 (47,15%)	21 (18,75%)	137 (38,27%)
pT1b	66 (26,83%)	27 (24,11%)	93 (25,98%)
pT2	18 (7,32%)	11 (9,82%)	29 (8,10%)
pT3	44 (17,89%)	50 (44,64%)	94 (26,26%)
pT3a	29 (11,79%)	24 (21,43%)	53 (14,80%)
pT3b	14 (5,69%)	23 (20,54%)	37 (10,34%)
pT3c	1 (0,41%)	3 (2,68%)	4 (1,12%)
pT4	2 (0,81%)	3 (2,68%)	5 (1,39%)

Tabelle 4.7.1.2: Verteilung der Stadiengruppierung beim Nierenzellkarzinom (nach UICC)

Stadium	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	P (univariate Analyse)
I	177 (71,95%)	37 (33,04%)	214 (59,78%)	<0,001
II	14 (5,69%)	10 (8,93%)	24 (6,70%)	
III	39 (15,85%)	24 (21,43%)	63 (17,60%)	
IV	16 (6,50%)	41 (36,61%)	57 (15,92%)	

Insgesamt deutete sich von 1997-2005 eher eine Abnahme der Tumoren an, die bereits im T1 Stadium diagnostiziert wurden.

Während 1997 bzw. 1998 noch 31 bzw. 35 Patienten (63,27 bzw. 72,92%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein T1 Stadium aufwiesen, waren es 2004 bzw. 2005 nur noch 24 bzw. 21 Patienten (58,54 bzw. 55,26%).

1997 bzw. 1998 fand sich bei 10 bzw. 9 Patienten (20,41 bzw. 18,75%) ein T3 oder T4 Stadium, 2004 und 2005 bei jeweils 16 Patienten (39,02 bzw. 42,10%).

Von 1997 bis 2005 ist auch eine Abnahme der insgesamt in einem Jahr behandelten Nierenzellkarzinome zu verzeichnen. Während 1997 und 1998 noch bei 49 und 48 Patienten pro Jahr mit einem Nierenzellkarzinom überwiesen wurden, war dies 2004 und 2005 nur noch bei 41 und 38 Patienten der Fall.

Tabelle 4.7.1.3: Verteilung der Primärtumorgrößen T beim Nierenzellkarzinom in unterschiedlichen Jahren

Jahr	Stadium T1	% bezogen auf Jahreskollektiv	Stadium T3 und T4	% bezogen auf Jahreskollektiv
1997	31	63,27	10	20,41
1998	35	72,92	9	18,75
1999	33	64,71	12	23,53
2000	22	64,71	10	29,41
2001	18	60,00	8	26,67
2002	22	59,46	13	35,14
2003	24	80,00	5	16,67
2004	24	58,54	16	39,02
2005	21	55,26	16	42,10

4.7.2. N- Lymphknotenbeteiligung

Lymphknotenmetastasen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung insgesamt bei 22 Patienten (6,15%) vorhanden.

Von den Patienten mit inzidentellen Karzinomen waren 12 betroffen (4,88%). Bei 6 fand sich ein N1 Stadium und bei 6 ein N2-Stadium.

Von den Patienten mit symptomatischen Karzinomen waren 10 betroffen (8,93%). Hier wiesen 2 ein N1-Stadium auf und 8 bereits ein N2-Stadium.

Tabelle 4.7.2.1: Lymphknotenbeteiligung beim Nierenzellkarzinom

Lymphknoten	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)
N1	6 (2,44%)	2 (1,79 %)	8 (2,24 %)
N2	6 (2,44%)	8 (7,14 %)	14 (3,91 %)

4.7.3. M- Metastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei insgesamt 49 Patienten (13,69%) Metastasen vorhanden.

Aus der Gruppe der inzidentellen Tumoren waren 10 betroffen (4,07%), aus der Gruppe der symptomatischen Tumoren waren 39 betroffen (34,82%).

In beiden Fällen waren Lungenmetastasen am häufigsten (6 asymptomatische Patienten, 25 Symptomatische), gefolgt von Knochenmetastasen (3 asymptomatische Patienten, 18 Symptomatische). Wesentlich seltener waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen in Nebenniere, Leber, Gehirn vorhanden. Bei einem Patienten fand sich eine Metastase im Pankreas, ein Patient wies eine Hautmetastase auf.

Tabelle 4.7.3.1: Metastasierung beim Nierenzellkarzinom

Metastasen	Inzidentell (n=246)	Symptomatisch (n=112)	Gesamt (n=358)	P (univariate Analyse)
M0	236 (95,93%)	73 (65,18%)	309 (86,31%)	<0,001
M1	10 (4,07%)	39 (34,82%)	49 (13,69%)	

Tabelle 4.7.3.2: Metastasenverteilung beim Nierenzellkarzinom

Lokalisation	Anzahl vom Gesamtkollektiv n=	% von Gesamtkollektiv	% bezogen auf met. Patienten
Lunge	31	8,66	63,27
Knochen	21	5,87	42,86
Nebenniere	4	1,18	8,16
Leber	3	0,84	6,12
Gehirn	1	0,28	2,04
Pleura	3	0,84	6,12
Sonstige	6	1,68	12,24
Lokalrezidiv	1	0,28	2,04

Metastasen wiesen vornehmlich Patienten mit lokal fortgeschrittener Tumorerkrankung auf (bei pT3a Tumoren in 28,3%, bei pT3b und c in 34,1% und bei pT4 in 75%), kamen aber auch in frühen Stadien vor (bei pT1a Tumoren in 3,6%, bei pT1b in 9,7% und bei pT2 in 10,3% der Fälle).

4.8. Metastasierung im Verlauf

25 der 309 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch kein Anhalt für eine Metastasierung bestand, entwickelten im weiteren Verlauf Metastasen (8,10%).

12 der Patienten gehörten der inzidentellen Gruppe an und 13 der symptomatischen. Die ersten Metastasen fanden sich durchschnittlich nach einer Zeit von 14,2 Monaten (1 Monat bis 38 Monate), bei den inzidentellen Tumoren im Durchschnitt nach 13,3 Monaten (von 2 Monaten bis 38 Monate, Median: 10) und bei den symptomatischen Tumoren nach 15,1 Monaten (von 1 Monat bis 33 Monate, Median: 12).

Von den Patienten mit sekundärer Metastasierung gehörten 2 primär dem Stadium pT1a (1 inzidentell, 1 symptomatisch), 2 dem Stadium pT1b (1 inzidentell, 1 symptomatisch) und 4 dem Stadium pT2 (2 inzidentell, 2 symptomatisch) an. Mit 9 Patienten im Stadium pT3a (6 inzidentell, 3 symptomatisch), 6 im Stadium pT3b (2 inzidentell, 4 symptomatisch), 2 im Stadium pT3c (2 symptomatisch) trat eine sekundäre Metastasierung häufiger bei fortgeschritteneren Tumorerkrankungen auf. Bei fast allen Patienten kam es zu einer Metastasierung in multiplen Organsystemen. Bevorzugte Lokalisation war auch hier die Lunge, gefolgt von Skelett und Leber. Zu Lokalrezidiven und Tumoren in der kontralateralen Niere kam es bei jeweils 4 Patienten.

Eine Patientin entwickelte Metastasen in der Schilddrüse.

Ein Patient bildete ausschließlich lymphogene Metastasen in retroperitonealen, mediastinalen und sogar cervikalen Lymphknoten.

Tabelle 4.8.1: Verteilung der Metastasenlokalisierung im Verlauf beim Nierenzellkarzinom

Lokalisation	Anzahl vom Gesamtkollektiv n=	% von Gesamtkollektiv	% bezogen auf Patienten mit Spätmet.
Lunge	15	4,19	60

Knochen	12	3,35	48
Leber	9	2,51	36
Hirn	2	0,56	8
Nebenniere	1	0,28	4
Kontralaterale Niere	2	0,56	8
Sonstige	8	2,23	32
Lokalrezidiv	4	1,12	16

4.9.5-Jahres-Überlebens-Rate

Insgesamt lebten 79,56% der Patienten länger als 5 Jahre.

Tabelle 4.9.1: Karzinom-spezifische Überlebensraten des gesamten Kollektives
(Univariate Analyse, Log-rank-Test)

Variable	Patienten (n=358)	5-JÜR in %	P
Anamnese			< 0,001
Inzidentell	246	93,51	
Symptomatisch	112	61,19	
Größe			< 0,001
<= 4cm	147	94,67	
> 4cm	211	75,38	
Staging			< 0,001
pT1	230	93,61	
pT2	29	80,41	
pT3	94	60,31	
pT4	5	0	
Stadium I	214	99,53	<0,001
Stadium II	24	94,74	
Stadium III	63	79,31	
Stadium IV	57	14,77	
OP-Art			0,0011
Nephrektomie	263	79,08	
Teilresektion	95	95,68	

Tabelle 4.9.2: Karzinom-spezifische Überlebensraten aller Patienten mit Operation bis Mai 2001 (Univariate Analyse, Chi Quadrattest)

Variable	Patienten (n=181)	5-JÜR in %	p
Alter <60 Jahre >60Jahre	84 (46,41%) 97 (53,59%)	83,33 76,29	NS
Geschlecht Männer Frauen	121 (66,85%) 60 (33,15%)	75,21 88,33	0,03
Anamnese Inzidentell Symptomatisch	124 (68,51%) 57 (31,49%)	91,94 52,63	< 0,001
Größe <4cm >4cm	74 (40,88 %) 107 (59,12 %)	94,59 69,16	< 0,001
Grading G1 G2 G3 G4	25 (13,81%) 131 (72,38%) 21 (11,60%) 4 (2,21%)	96,00 87,79 19,05 25,00	< 0,001
Staging pT1a	70 (38,67%)	95,71	< 0,001

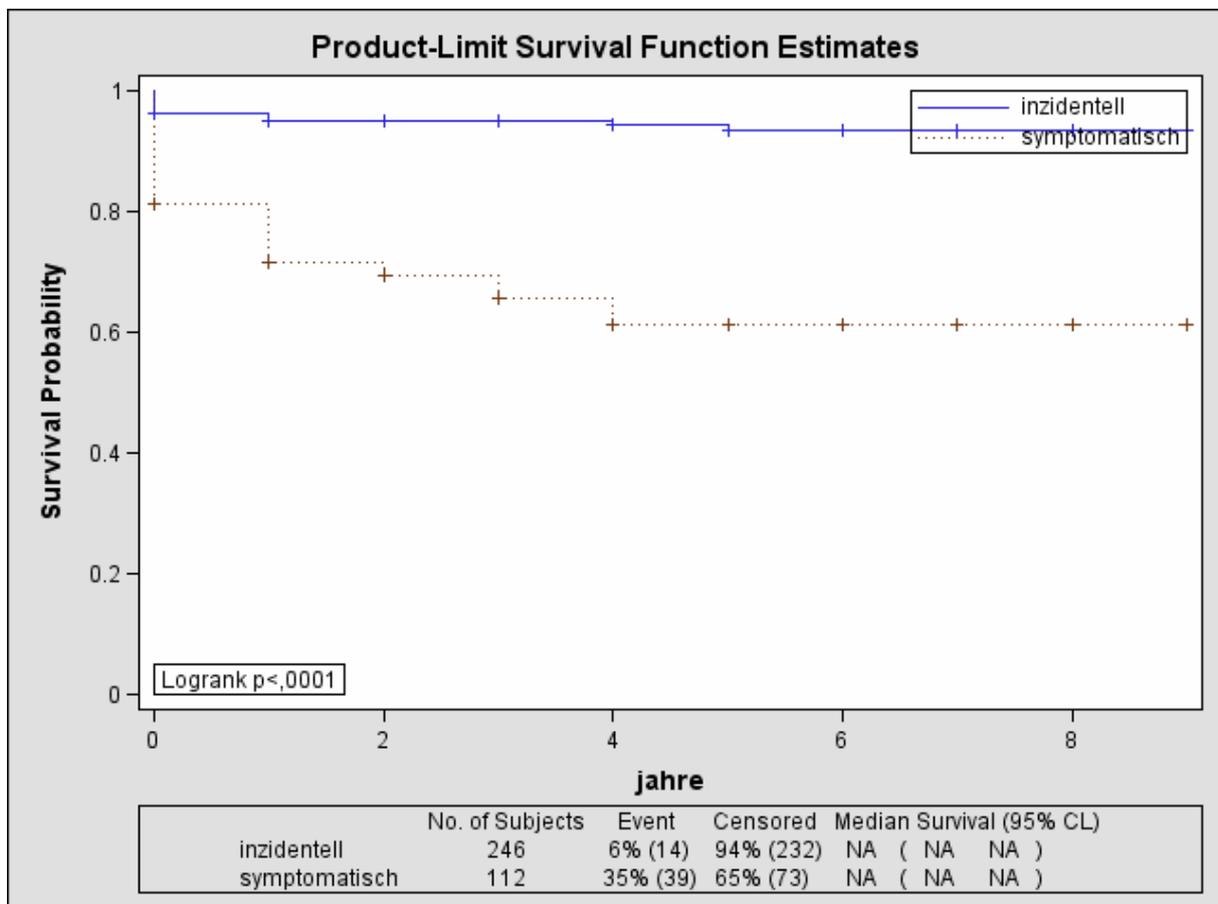
pT1b	51 (28,18%)	88,24	
pT2	20 (11,05%)	85,00	
pT3a	17 (9,39%)	52,94	
pT3b	17 (9,39%)	29,41	
pT4	3 (1,66%)	0	
Lymphknoten			< 0,001
N1	4 (2,21%)	50,00	
N2	7 (3,87%)	14,29	
Metastasen			< 0,001
M0			
M1	32 (17,68%)	3,125	

4.9.1. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Diagnosestellung

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten mit inzidentellem Nierenzellkarzinom bei 93,51%.

Demgegenüber liegt die 5-Jahres-Überlebens-Rate bei Patienten mit symptomatischem Nierenzellkarzinom mit 61,19% signifikant niedriger ($p < 0,001$).

Abbildung 4.9.1.1: Kaplan-Meier-Plot zum postoperativen Langzeitüberleben unter Einbeziehung des gesamten Kollektivs bei Patienten mit inzidentellen versus symptomatischen Nierenzellkarzinomen.



4.9.2. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Geschlecht

Die 5-Jahres-Überlebens-Rate lag bei Männern bei 75,21% und bei Frauen bei 88,33% ($p=0,039$).

4.9.3. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Alter

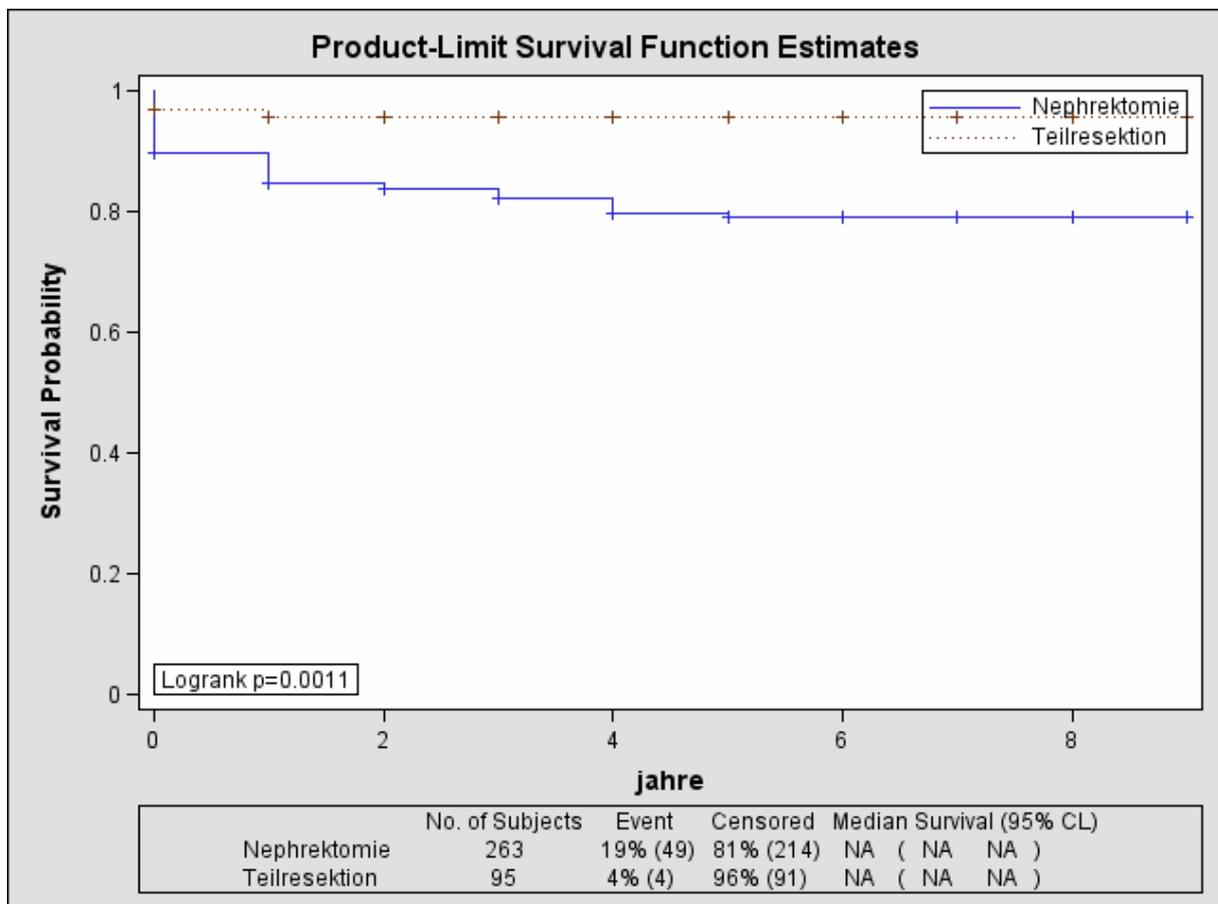
Die 5-Jahres-Überlebens-Rate lag bei Patienten ≤ 60 Jahre bei 83,33 % und bei Patienten >60 Jahre bei 76,29% ($p=0,24$).

4.9.4. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Operationsart

Die 5-Jahres-Überlebens-Rate kann bei Patienten, bei denen eine radikale Nephrektomie durchgeführt werden musste, mit 79,08% angegeben werden.

Bei Patienten, die mit einer Teilresektion nierenerhaltend operiert werden konnten, lag die 5-Jahres-Überlebens-Rate bei 95,68% ($p=0,0011$).

Abbildung 4.9.4.1: Kaplan-Meier-Plot zum postoperativen Langzeitüberleben unter Einbeziehung des gesamten Kollektivs bei Patienten mit Nephrektomie versus Teilresektion.



4.9.5. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Histologie

Die 5-Jahres-Überlebens-Rate lag bei Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen bei 74,62%, bei Patienten mit papillären/chromophilen Nierenzellkarzinomen bei 96,15% und bei Patienten mit chromophoben Nierenzellkarzinomen bei 90,00%.

($p=0,03$)

4.9.6. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Grading

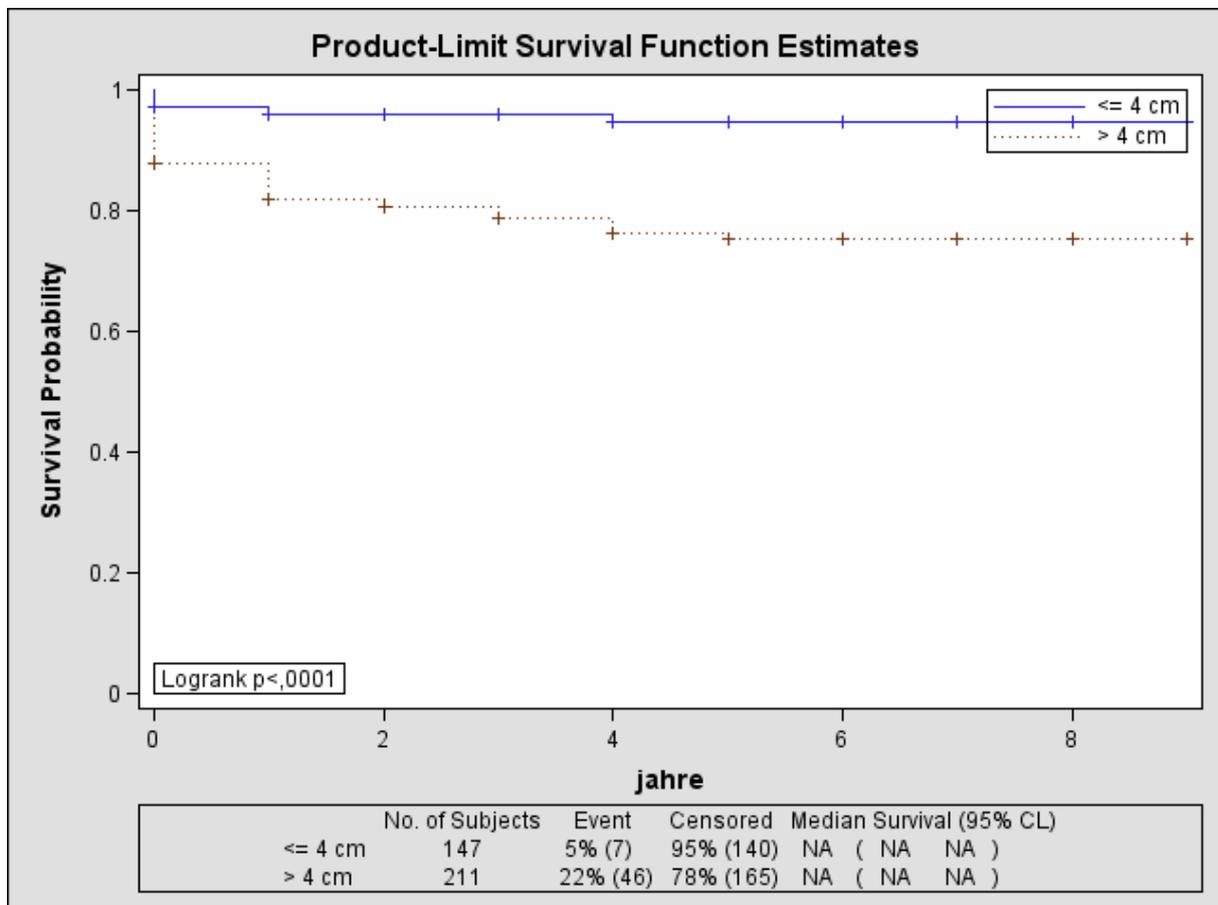
Bei Patienten mit G1 Tumoren lag die 5-Jahres-Überlebens-Rate bei 96,00%, bei Patienten mit G2 Tumoren bei 87,79% und bei Patienten mit G3 Tumoren bei 19,05%.

($p<0,001$)

4.9.7. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Tumorgröße

Die 5-Jahres-Überlebens-Rate von Patienten mit einer Tumorgröße ≤ 4 cm lag mit 94,67% signifikant höher, als bei Patienten mit Tumoren > 4 cm, die eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 75,38% aufwiesen ($p < 0,001$).

Abbildung 4.9.7.1: Kaplan-Meier-Plot zum postoperativen Langzeitüberleben unter Einbeziehung des gesamten Kollektivs bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen ≤ 4 cm versus > 4 cm



4.9.8. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Primärtumor

Insgesamt betrug die 5-Jahres-Überlebens-Rate 79,56%.

Patienten mit pT1a- bzw. pT1b-Tumoren zeigten eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 95,71% bzw. 88,24%,

Patienten mit pT2-Tumoren wiesen eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 85% auf.

Von den Patienten mit pT3a-, b- und c- Tumoren lebten nach 5 Jahren noch 52,94% bzw. 29,41% respektive 33,33%.

Keiner der Patienten mit pT4 Tumor überlebte 5 Jahre ($p < 0,001$).

Abbildung 4.9.8.1: Kaplan-Meier-Plot zum postoperativen Langzeitüberleben unter Einbeziehung des gesamten Kollektivs bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen unterschiedlicher Primärtumorstadien T

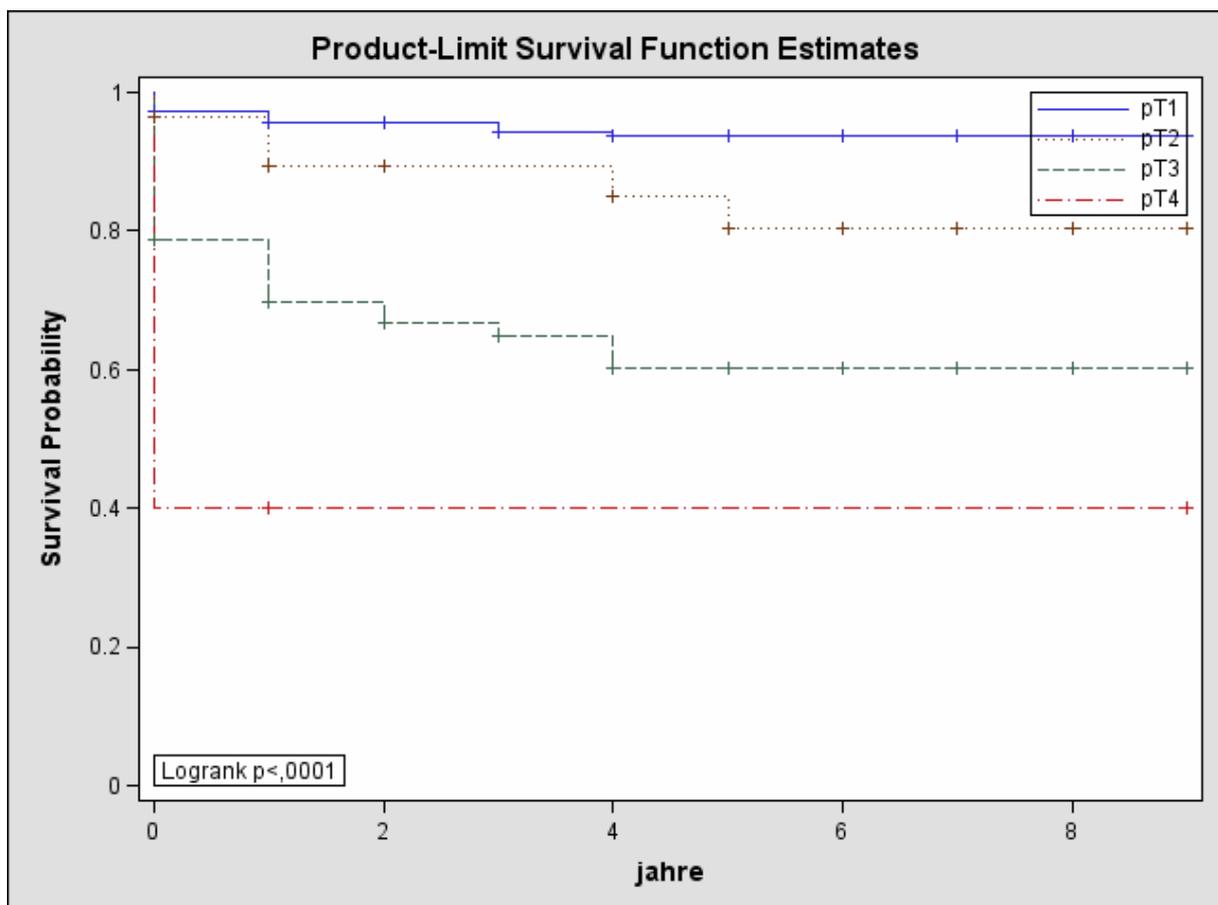
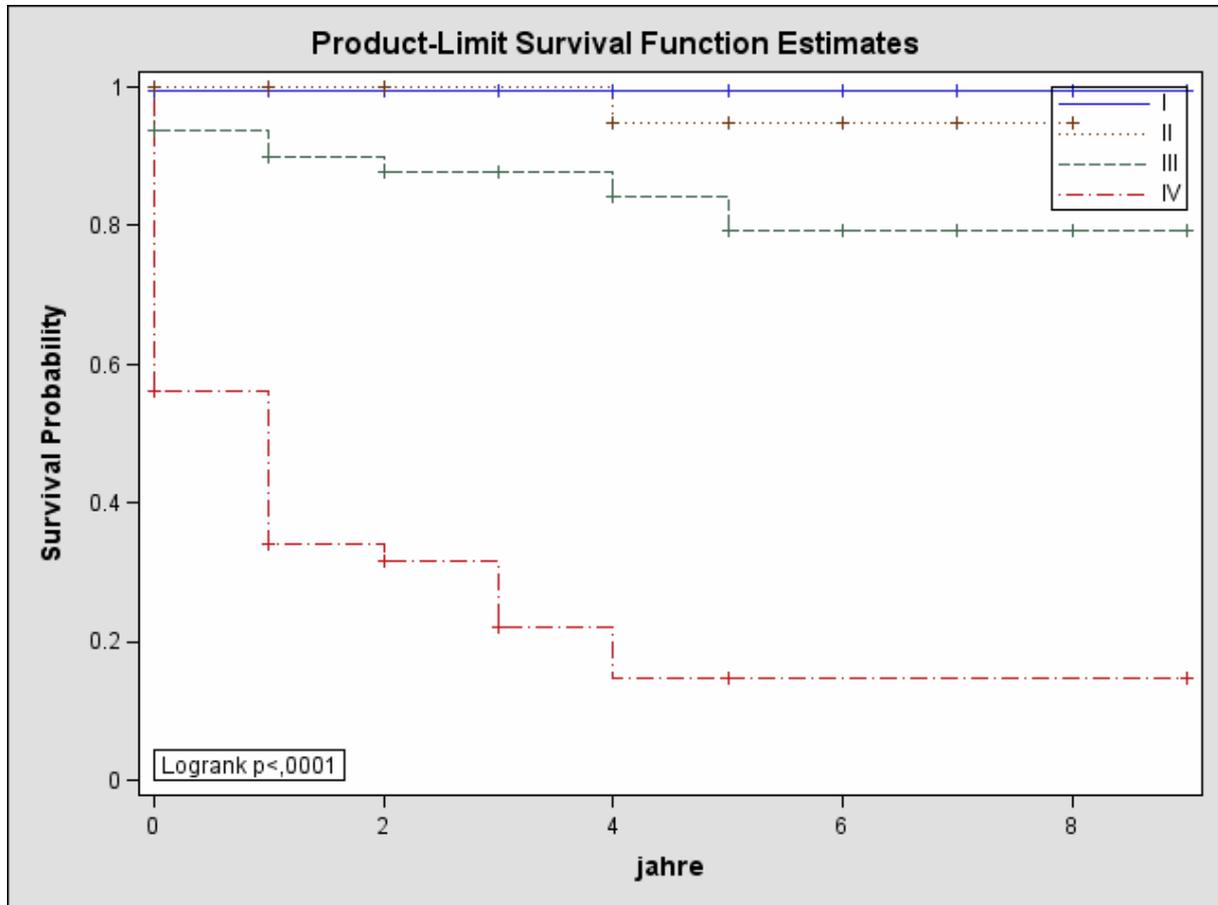


Abbildung 4.9.8.2: Kaplan-Meier-Plot zum postoperativen Langzeitüberleben unter Einbeziehung des gesamten Kollektivs bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen unterschiedlicher Stadiengruppierungen



4.9.9. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Lymphknotenbeteiligung

Von den 11 Patienten mit primärer Lymphknotenbeteiligung lebten nach 5 Jahren noch 3 Patienten (27,27%) ($p < 0,001$).

4.9.10. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Metastasierung

Von den 32 Patienten mit primärer Metastasierung (davon 7 inzidentell und 25 symptomatisch) lebte nach 5 Jahren nur noch 1 Patient (3,125%).

Das durchschnittliche Überleben lag bei 13,42 Monaten (von 2 Monaten bis 54 Monaten, Median 10), 11,5 Monaten (von 7 Monaten bis 18 Monaten, Median 11) in der inzidentellen Gruppe und 13,88 Monaten (von 2 Monaten bis 54 Monaten, Median 10) in der symptomatischen Gruppe.

4.10. Logistische Regression:

Eine noch offene Frage war, ob die Wahrscheinlichkeit dafür, mindestens 5 Jahre nach OP zu überleben, durch eine oder mehrere Variablen vorhergesagt werden kann. Interessante Variablen sind Art der Diagnosestellung (inzidentell versus symptomatisch), Metastasierung, Grading und T Klassifikation.

Dazu wurde eine schrittweise logistische Regression gerechnet. Unter bestimmten Modellvoraussetzungen wurde geprüft, inwieweit die Wahrscheinlichkeit, mindestens 5 Jahre zu überleben, von diesen Variablen abhängig ist. Dazu wurden wieder nur die Patienten in Betracht gezogen, die bis Mai 2001 operiert worden sind und gesicherte 5 Jahre nachbeobachtet werden konnten.

Von den vier Variablen Diagnoseart, Metastasen, Grading und T Klassifikation kristallisierten sich die Metastasen als hoch signifikanter Vorhersagefaktor für die 5-Jahres-Überlebens-Rate heraus ($p < 0,001$), gefolgt vom Grading ($p = 0,0049$) und der Art der Diagnosestellung ($p = 0,0423$).

Die signifikante Rolle der Metastasen für die Prognose spiegelt sich auch in der Tabelle zu den 5-Jahres-Überlebens-Rate Tests wieder: Nur 1 der 32 Patienten mit Metastasen, die gesichert 5 Jahre beobachtet werden konnten, hat diese auch überlebt.

Unerwarteter Weise erwies sich die T-Klassifikation in dieser multivariaten Analyse als nicht signifikanter Faktor im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit 5 Jahre zu überleben. ($p = 0,1021$)

Tabelle: Prognostische Signifikanz in multivariater Analyse

Variablen	Kategorien	P
Metastasierung	M0 – M1	< 0,001
Grading	G1 – G2 – G3 – G4	p=0,0049
Diagnoseart	Inzidentell - symptomatisch	p=0,0423
Stadium	pT1 – pT2 – pT3 – pT4	p=0,1021

Aufgrund der Tatsache, dass Patienten mit inzidentellen Tumoren in dieser Studie signifikant niedrigere Tumorstadien aufwiesen als Patienten mit symptomatischen Tumoren, wurde die logistische Regression ohne Einbeziehung der Diagnoseart erneut berechnet. Berücksichtigt wurden nun also nur noch Metastasierung, Grading und T-Klassifikation.

Erneut erwiesen sich die Metastasen als hoch signifikanter Vorhersagefaktor für die 5-Jahres-Überlebens-Rate. ($p < 0,001$), diesmal gefolgt von der T-Klassifikation ($p = 0,0058$).

5. Diskussion

5.1. Allgemein

In der Zeit von 01.01.1997 bis 31.12.2005 unterzogen sich an der urologischen Universitätsklinik Frankfurt am Main 274 Patienten einer radikalen Nephrektomie und 115 Patienten einer Nierenteilresektion aufgrund eines Nierentumors. Die pathologische Aufarbeitung der Tumore ergab in 92% ein Nierenzellkarzinom, in 4,6% ein Onkozytom und in 3,1% ein Angiomyolipom.

Von den Patienten mit Nierenzellkarzinom wiesen 74,86% ein klarzelliges Nierenzellkarzinom auf, 12,29% ein papilläres/chromophiles Nierenzellkarzinom und 3,63% ein chromophobes Nierenzellkarzinom. Bei 6,98% der Patienten enthielt das Nierenzellkarzinom sowohl klarzellige als auch papillär/chromophile Anteile. Mit nur 0,56% und 1,12% waren Ductus-Bellini-Karzinome und unklassifizierte Karzinome extrem selten. Andere Autoren ermitteln ähnliche Zahlen in ihrem Krankengut (6, 24, 42, 51, 67).

63,69% der Patienten waren Männer, 36,31% Frauen (m:w=1,8). Das Durchschnittsalter lag bei 61,6 Jahren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren (6, 8, 43, 51, 63).

In 51,96% der Fälle war die linke Niere tumorbefallen, in 45,81% die rechte Niere und in 1,39% kam es zu einem bilateralen Tumorbefall. Auch diese Angaben entsprechen der Standardliteratur, in der sich keine signifikante Lateralisationstendenz beim Nierenzellkarzinom finden lässt. Bei 0,84% der Patienten entwickelte sich der Tumor in einer Transplantatniere.

5.2. Symptomatik

In 68,72% der Fälle wurde die Diagnose des Nierenzellkarzinoms zufällig gestellt, in 31,28% konnte das Nierenzellkarzinom aufgrund einer darauf hinweisenden Symptomatik diagnostiziert werden.

In einem Untersuchungszeitraum von 1935 –1965 beschreiben **Skinner et al** (32) als erste bei insgesamt 309 Patienten den Anteil an inzidentellen Tumoren mit 7%.

Seitdem können viele Studien die zunehmende Zahl zufällig entdeckter Tumoren zeigen:

Konnak und Grossman (29) vergleichen 1985 die Daten vor und nach der Einführung des Ultraschall als Untersuchungstechnik und finden zwischen 1961 und 1973 bei 13% der Patienten das Nierenzellkarzinom zufällig. Zwischen 1980 und 1984 steigt der Anteil der inzidentell gefundenen Tumoren auf 48%.

Gleiches können auch **Bretheau et al** (16) bestätigen. 1980 werden 17% der Nierenzellkarzinome zufällig entdeckt, 1991 sind es schon 48%.

In einem Untersuchungszeitraum von 1988 bis 1990 beschreiben **Gross et al** (20) bei 141 Patienten den Anteil an inzidentellen Tumoren mit 53%.

Diese Angaben werden unter anderem von **Rodriguez-Rubio** (35) bestätigt. (63 untersuchte Patienten von 1987-1993, 48% inzidentelle Tumore)

Luciani et al (3) untersuchen in einem Zeitraum von 1982-1997 1092 Patienten mit Nierenzellkarzinom und finden ebenfalls einen Anstieg der inzidentellen Karzinome im Laufe der Jahre. Während im Jahr 1982/83 die Diagnose in nur 13% der Fälle zufällig gestellt werden kann, ist dies 1996/1997 schon in 59,2% der Fälle möglich.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch **Ficarra et al** (41). Hier wird zwischen 1976 und 1980 das Nierenzellkarzinom bei 17% der Patienten zufällig gefunden und zwischen 1996 und 2000 bei 58% (1446 untersuchte Patienten).

Bei **Patard et al** (42) kommt es ebenfalls im Laufe der Jahre zu einer Zunahme der Rate inzidentell gefundener Karzinome. Während 1984 10% inzidentell entdeckt werden können, sind es 1999 schon 52% (Insgesamt 400 Patienten).

Jayson und Sanders (2) untersuchen von 1989-1993 131 Patienten und finden in 61% der Fälle das Nierenzellkarzinom zufällig bei völlig asymptomatischen Patienten. Von 1935 bis zum heutigen Tage ist also eine stetige Zunahme an inzidentellen Diagnosen zu verzeichnen. Dieser Trend setzt sich auch in dieser Arbeit fort. Im Untersuchungszeitraum von 1997 bis 2006 gelang es in 68,72 % aller Fälle die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms zufällig bei völlig asymptomatischen Patienten zu stellen.

Die steigende Anzahl an inzidentell gefundenen Karzinomen wird von allen Autoren auf die gesteigerte Verfügbarkeit moderner Untersuchungsverfahren wie Sonographie, CT und jüngst auch MRT zurückgeführt, wobei der Sonographie als

häufigstes durchgeführtes und nebenbei auch kostengünstigstes Verfahren die größte Bedeutung zuzukommen scheint. In der Arbeit von **Katusin et al** (4) können 87% aller inzidenteller Karzinome durch Sonographie entdeckt werden und nur 4,3% durch Computertomographien. Mit einem Anteil von nur 8,7% aller Fälle führt auch das Urogramm (jedoch deutlich seltener) zur inzidentellen Auffindung eines Nierenzellkarzinoms. Allerdings gehören sowohl das Urogramm auch als auch die Computertomographie zu den seltener durchgeführten Untersuchungstechniken.

Ficarra et al (41) finden 2003 von ihren inzidentellen Karzinomen 81% anhand von Ultraschalluntersuchungen, 11% anhand von Computertomographien und 7% anhand von Urogrammen. (1% anhand von Angiographien oder sonstigen Untersuchungen)

Auch in der Arbeit von **Gross et al** (20) und von **Thomson und Peek** (27) kommt der Ultraschalluntersuchung in der Entdeckung von inzidentellen Nierenzellkarzinomen die größte Bedeutung zu.

In Japan, wo Sonographien routinemäßig häufiger durchgeführt werden, liegt die Rate an inzidentell entdeckten Nierenzellkarzinomen mit 66%-70% besonders hoch (**Homma et al** 28, **Yamaguchi et al**, 40).

Demgegenüber wird in Irland, wo bei der Diagnose abdomineller Erkrankungen seltener bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen, ein höherer Prozentsatz an Karzinomen erst in symptomatischem Stadium entdeckt. (**Sweeney et al** 36)

Überraschend und konträr zum derzeitigen Trend der stetig steigenden Anzahl an inzidentellen Diagnosen und der abnehmenden Anzahl an symptomatischen Karzinomen, ist die Arbeit von **Tsui et al** (1) an der University of California, Los Angeles (UCLA). Dort werden die Daten von 633 Patienten, die zwischen 1987 und 1998 nephrektomiert worden sind, retrospektiv analysiert. Die Diagnose des Nierenzellkarzinoms kann hier nur in 15% der Fälle inzidentell gestellt werden, wohingegen sich 85% der Patienten mit richtungsweisender Symptomatik präsentieren. Diese Diskrepanz zu anderen veröffentlichten Studien lässt sich dadurch erklären, dass es sich bei der UCLA um ein großes Referenzzentrum handelt. Bei diesen Zuweisungen wie auch bei den restlichen behandelten Patienten handelt es sich häufiger um Patienten in weit fortgeschrittenem, kompliziertem Tumorstadium und wie oben bereits erwähnt, weisen genau diese Patienten bei Diagnose häufig Symptome auf.

Bei den Patienten, bei denen der Tumor symptomatisch wurde, war die schmerzlose Hämaturie mit 37,49% das häufigste zur Diagnose führende Symptom. In 22,32% der Fälle kam es zu Flankenschmerzen. Ein palpabler Tumor fand sich nur bei 1,79% der Patienten. Paraneoplastische Symptome wie Abgeschlagenheit und Hypertonie kamen bei immerhin 10,71% bzw. 8,93% vor. Zeichen einer B-Symptomatik wie Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß wiesen 14,39%, 1,79% und 6,25% der symptomatischen Patienten auf. Bei 19,64% der symptomatischen Patienten (6,15% des gesamten Kollektivs) konnte das Nierenzellkarzinom erst anhand einer Metastasierung diagnostiziert werden.

Patard et al (42) kommt zu vergleichbaren Ergebnissen. Hier wird der Tumor in 40% der Fälle durch Hämaturie, Flankenschmerzen oder durch seine Palpabilität symptomatisch. 18 % werden durch Veränderungen bzw. Verschlechterungen des Allgemeinzustandes entdeckt, 4% erst durch symptomatische Metastasen.

Ähnlich sehen die Ergebnisse auch bei **Siemer et al** (8) aus. Von 1975 bis 1986 werden 30% der Patienten durch Hämaturie auffällig, 19% durch Flankenschmerzen, 3% durch einen palpablen Tumor und 4% durch sonstige Symptome. Von 1987 bis 1997 geht die Anzahl an symptomatisch entdeckten Tumoren an sich zurück. Das häufigste wegweisende Symptom bleibt mit 13% trotz allem die Hämaturie, gefolgt von Flankenschmerzen (11%), palpablem Tumor (1%), und sonstigen Symptomen (1%).

Ficarra et al (41) kommen zur gleichen Reihenfolge der Symptome. Allerdings wird hier ein beachtlicher Teil der Patienten auch durch alleinigen Gewichtsverlust auffällig. Eine Diagnostik aufgrund einer symptomatisch gewordenen Metastasierung wird sowohl bei **Ficarra et al** (41) als auch bei **Siemer et al** (8) nicht erwähnt.

Die früher als klassische Trias geltende Symptomatik aus Hämaturie, Flankenschmerzen und palpablem Tumor konnte in dieser Arbeit, genauso wie in der Arbeit von **Jayson und Sanders** (2), nur bei einem Patienten beobachtet werden.

Skinner et al (32) finden genau diese Symptomatik 1971 noch bei 9% (28 von 309) aller Patienten. Zusammenfassend ließen sich insbesondere auch wegen der zunehmenden bildgebenden Diagnostik sowohl in unserem Kollektiv als auch in den meisten anderen Arbeiten immer mehr inzidentelle Nierenzellkarzinome diagnostizieren, wobei die früher als klassische Trias beschriebene charakteristische Nierenzellkarzinomsymptomatik kaum noch beobachtet wird.

5.3. Patientenkollektiv

5.3.1. Geschlecht

Patienten mit inzidentellen Tumoren waren zu 63,01% männlich und zu 36,99% weiblich (m:w=1,7).

Patienten mit symptomatischen Patienten waren zu 65,18% männlich und zu 34,82% weiblich (m.w=1,9).

Im Bezug auf die Geschlechterverteilung ergibt sich also kein signifikanter Unterschied zwischen inzidentellen und symptomatischen Tumoren ($p=0,69$).

Zu diesem Ergebnis kommen auch **Ficarra et al** (41). Mit 74% Männern und 26% Frauen in der Gruppe der inzidentellen Tumoren sowie 73% Männern und 27% Frauen in der Gruppe der symptomatischen Tumoren ergibt sich in Bezug auf die Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied. Gleiches kann sowohl von **Patard et al** (42) als auch von **Gudbjartsson et al** (43) bestätigt werden.

5.3.2. Alter

Auch hier konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Patienten bei denen der Tumor zufällig entdeckt worden war, waren im Durchschnitt 61,8 Jahre alt. Patienten bei denen der Tumor durch Symptome aufgefallen war, waren mit durchschnittlich 61,1 Jahren nahezu genauso alt.

Diese Angaben können von einigen Autoren bestätigt werden. Mit einem Altersdurchschnitt von 62 Jahren bei Patienten mit inzidentellen Tumoren sowie 61 Jahren bei Patienten mit symptomatischen Tumoren kann von **Patard et al** (42) kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Altersverteilung der beiden Kollektive gefunden werden und wird auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (1, 4, 21, 43).

Demgegenüber finden **Nakano et al** (23) in der inzidentellen Gruppe durchschnittlich ältere Patienten als in der symptomatischen.

Auch bei **Luciani et al** (3) erweisen sich Patienten mit inzidentellen Karzinomen durchweg als älter. Allerdings zeigt sich hier von 1982 bis 1997 auch eine stetige Zunahme des Altersdurchschnittes aller Patienten sowie der Patienten über 65 Jahre. Insgesamt ist hier das Durchschnittsalter um fast 6 Jahre gestiegen und die Anzahl der Patienten über 65 Jahre hat sich annähernd verdoppelt.

Bei **Ficarra et al** (41) ist der Altersunterschied ebenfalls statistisch relevant ($p=0,01$). Hier wird bei Patienten über 60 Jahren die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms in 48% der Fälle inzidentell gestellt, während bei Patienten unter 60 Jahren die Diagnose nur in 39,5% der Fälle zufällig gestellt werden kann. Diese Beobachtung kann unter Umständen dadurch erklärt werden, dass ältere Patienten häufiger aufgrund anderer Erkrankungen in Behandlung sind, und bei ihnen deshalb auch häufiger als bei jungen gesunden Patienten CT- oder Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden. In unserem Patientenkollektiv lässt sich dieser Unterschied nicht darstellen und kann auch damit zusammenhängen, dass wir als Referenzzentrum von den teils belegärztlich tätigen niedergelassenen Ärzten ein stark selektioniertes Patientengut überwiesen bekommen.

5.3.3. Seite

Bei Patienten mit inzidentellen Tumoren befand sich der Tumor zu 44,72% in der rechten Niere und zu 54,44% in der linken.

Patienten mit symptomatischen Tumoren entwickelten das Nierenzellkarzinom zu 48,21% in der rechten Niere und zu 50,90% in der linken.

Hinsichtlich der Seite des Tumors findet sich also kein signifikanter Unterschied zwischen inzidentellen und symptomatischen Tumoren ($p=0,70$).

Auch **Gudbjartsson et al** (43) können weder bei inzidentellen noch bei symptomatischen Tumoren eine Lateralisatiostendenz erkennen. In einer Studie mit insgesamt 701 Patienten finden sie 60,00 % der inzidentellen Tumoren auf der rechten Seite, sowie 51,7% der symptomatischen. Hier ergibt sich genauso wie auch bei **Katusin et al** (4) ($p=0,171$) also kein statistisch signifikanten Unterschied

bezüglich der Seitenverteilung der Tumoren zwischen den beiden Kollektiven. **Katusin et al** (4) machen allerdings die Beobachtung, dass inzidentell gefundene Tumoren zu 60,8% im Unterpol der Niere lokalisiert sind, aber nur 37,5% der symptomatischen. Diese Lokalisation könnte dem Tumor retroperitoneal ein ungehindertes ausbreitendes Wachstum ermöglichen und wäre eine mögliche Erklärung für die längere Symptomlosigkeit dieser Tumoren sein. Da sich aber auch Unterpoltumoren in das Nierenbeckenkelchsystem ausbreiten können und damit symptomatisch würden, sollte diese Hypothese prospektiv in einer größeren Fallzahl untersucht werden.

5.3.4. Operationsart

Bezüglich der Operationsart kann zwischen inzidentellen und symptomatischen Tumoren ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden ($p < 0,001$).

Während 36,18% aller Patienten mit inzidentellen Tumoren durch eine Nierenteilresektion organerhaltend operiert werden können, ist dies nur bei 6,25% aller symptomatischen Patienten möglich. Demgegenüber müssen sich 63,82% der Patienten mit inzidentell diagnostizierten Tumoren und 93,75% der Patienten mit durch entsprechende Symptomatik auffällig gewordenen Tumoren einer radikalen Nephrektomie unterziehen. Diese Beobachtung spiegelt sich auch in anderen Arbeiten wider.

Patard et al (42) ermitteln ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven im Bezug auf die mögliche Operationsart. Eine Teilresektion ist in seiner Studie bei 14% der inzidentellen Tumoren möglich, aber nur bei 1,2 % der symptomatischen ($p < 0,001$).

Auch bei **Ficarra et al** (41) können Patienten mit inzidentellen Tumoren signifikant häufiger teilreseziert werden im Vergleich zu Patienten mit symptomatischen Tumoren. (32,7% versus 10,1%) Nephrektomiert werden 67,3% aller Patienten mit inzidentellen Tumoren und 89,8% aller Patienten mit symptomatischen Tumoren.

Bei **Luciani et al** (3) werden 80,4% der 102 Teilresektionen bei Patienten mit inzidentellen Tumoren durchgeführt.

Die ausgeführte Operationsart ist trotz unterschiedlicher Tumorgrößen stark von der chirurgischen Erfahrung und den technischen Fähigkeiten der Operateure abhängig und können somit zumindest teilweise die unterschiedlichen Raten an organerhaltenden Eingriffen erklären.

5.4. Histologie

Hinsichtlich der Verteilung der histologischen Subtypen konnte zwischen inzidentellen und symptomatischen Nierenzellkarzinomen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. In beiden Fällen war das klarzellige Nierenzellkarzinom mit einem Anteil von 73,17% bzw. 78,57% bei weitem am häufigsten, gefolgt vom papillären/chromophilen und vom chromophoben.

Patard et al (42) kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch hier kann zwischen inzidentellen und symptomatischen Tumoren in Bezug auf die Verteilung der histologischen Subtypen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Mit 94,4% bzw. 93,9% werden klarzellige Karzinome sowohl in der Gruppe der inzidentellen als auch in der Gruppe der symptomatischen Tumoren am häufigsten gefunden.

Das beobachtete Ergebnis kann durch die Größe unseres Patientenkollektivs bedingt sein. Vermutlich wäre ein weitaus größeres Patientenkollektiv erforderlich, um einen Unterschied der histologischen Subtypen bei inzidentellen und symptomatischen Nierentumoren darstellen zu können.

5.5. Grading

In dieser Arbeit wiesen inzidentelle Tumoren ein signifikant niedrigeres Grading auf als symptomatische Nierenzellkarzinome.

Dieses Ergebnis stimmt mit den meisten veröffentlichten Studien überein.

Tsui et al (1) finden bei Patienten mit inzidentellen Tumoren in 41,1% ein G1 Stadium, in 43,1% ein G2 Stadium und nur in 15,8% ein G3 oder G4 Stadium.

Demgegenüber weisen von den symptomatischen Patienten 15,7% ein G1 Stadium auf, 41,9% ein G2 Stadium und 42,4% ein G3 oder G4 Stadium.

Auch **Luciani et al** (3) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Hier zeigen 75,5% der Patienten mit inzidentellen Tumoren ein G1 oder G2 Stadium und 24,5% ein G3 oder G4 Stadium. Wohingegen 56,9% der symptomatischen Patienten G1 oder G2 Tumoren aufweisen und 43,1% der Patienten ein G3 oder G4 Stadium zeigen.

Katusin et al (4), **Rodriguez-Rubio et al** (35) und **Nakano et al** (23) können bei inzidentellen Tumoren ebenfalls ein günstigeres Grading finden als bei symptomatischen.

In der Arbeit von **Ficarra et al** (41) weisen 25,7% der Patienten mit inzidentellen Karzinomen ein G1 Stadium auf, 48,3% ein G2 Stadium, 22,8% ein G3 Stadium und 3,2% ein G4 Stadium. In der Gruppe der symptomatischen Patienten findet sich nur bei 14,5% ein G1 Stadium, bei 47,6% ein G2 Stadium, bei 28,6% ein G3 Stadium und bei 9,3% ein G4 Stadium.

Auch **Gudbjartsson et al** (6) kommen in Island zu dem Ergebnis, dass inzidentelle Nierenzellkarzinome einen signifikant niedrigeren Differenzierungsgrad aufweisen als symptomatische. Von den inzidentellen Tumoren weisen 75% ein G1- oder G2-Stadium auf und dementsprechend nur 25% ein G3- oder G4- Stadium. Demgegenüber findet sich bei den symptomatischen Tumoren in 46,6% der Fälle ein G1- oder G2- Stadium und in 53,4% der Fälle ein G3- oder G4- Stadium. Davon abgesehen bemerken **Gudbjartsson et al** (6), dass im Laufe der Jahre insgesamt eine Entwicklung hin zu einem besseren Differenzierungsgrad zu beobachten ist. Während es sich von 1971 bis 1975 noch bei nur 44,9% der Patienten um G1 oder 2 Tumoren handelt und bei 55,1% um G3 oder 4 Tumoren, findet sich von 1995 bis 2000 immerhin in 75% der Fälle ein G1- oder G2- Tumor und nur noch bei 35% ein G3- oder G4- Tumor. Dabei kommt es hauptsächlich zu einer Zunahme der Patienten mit G2- Tumoren und zu einer Abnahme der Patienten, die einen G3- Tumor aufweisen. Dies kann unter Umständen daran liegen, dass es über die Jahre zu einer Zunahme der inzidentell entdeckten Nierenzellkarzinome gekommen ist und diese in der Regel in frühen Stadien entdeckt werden und demzufolge auch einen besseren Differenzierungsgrad aufweisen. Ein bessere Differenzierung lässt zudem auch auf die Tumorbilogie schliessen, die eine weniger aggressives Wachstum zur Folge hat somit gut vereinbar mit einem asymptomatischen klinischen Verlauf ist.

Nur wenige Autoren ermitteln konträre Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung der Differenzierungsgrade bei inzidentellen und symptomatischen Patienten. Bei **Sweeney et al** (36) sowie bei **Ozen et al** (24) lässt sich keine Korrelation zwischen der Art der Diagnosestellung und dem Grading der Karzinome finden.

Siemer et al (8) finden bei 86% der inzidentellen Gruppe G1 oder G2 Tumoren, aber immerhin auch bei 74% der symptomatischen Gruppe.

5.6. Größe

Die durchschnittliche Tumorgröße war bei inzidentellen Tumoren mit 4,8 cm (0,2 cm-16 cm) signifikant kleiner als bei symptomatischen Tumoren mit 6,8 cm (1cm-15 cm).

Diese Tatsache kann in nahezu allen veröffentlichten Studien bestätigt werden (1, 4, 8, 16, 22, 24, 41, 42, 43).

Bei **Katusin et al** (4) beträgt die durchschnittliche Tumorgröße bei inzidentellen Tumoren 6 cm (1,5cm-14cm) im Vergleich zu 9cm (3cm- 20cm) bei symptomatischen Tumoren.

Nahezu identische Werte können von **Ficarra et al** (41) ermittelt werden. Hier weisen inzidentelle Karzinome im Durchschnitt eine Größe von 4,9cm (\pm 2,7cm) auf und symptomatische eine Größe von 6,9cm (\pm 3,4cm).

Auch **Siemer et al** (8) ermitteln inzidentellen Karzinomen als durchschnittlich kleiner (5,5 cm versus 7,8 cm).

Bei **Tsui et al** (1) sind inzidentelle Karzinome mit einer Größe von durchschnittlich 5,1cm signifikant kleiner als symptomatische mit einer Größe von 7,3 cm ($p < 0,05$).

Patard et al (42) finden bei inzidentellen Karzinome im Durchschnitt eine Größe von 5,7cm, bei symptomatische eine Größe von 8,7cm. Tumoren, die kleiner oder gleich 4 cm sind, konnten zu 77,6% zufällig entdeckt werden. Zusätzlich machen Patard et al die Beobachtung, dass die Größe der Nierenzellkarzinome insgesamt im Laufe der Jahre eine abnehmende Tendenz zeigt. 1984 wird die durchschnittliche Tumorgröße mit 9,28 cm angegeben, 1999 beträgt sie nur noch 7,31 cm.

Auch **Gudbjartsson et al** (43) bemerken in einer von 1971 bis 2000 durchgeführten Studie (701 Patienten, 24,5% inzidentelle Diagnosen) eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Tumorgröße im Laufe der Jahre. Die Größe der inzidentellen

Karzinome ist insgesamt mit durchschnittliche 5,1cm ebenfalls kleiner als die der symptomatischen mit 7,4cm.

Die oben erwähnte Abnahme der Tumorgröße im Laufe der Jahre kann in unserer Studie weder bei inzidentellen noch bei symptomatischen Tumoren beobachtet werden. Von kleinen Schwankungen abgesehen, bleiben die Tumoren von 1997 bis 2005 annähernd gleich groß.

Interessanterweise blieben einige Karzinome trotz ihrer erheblichen Größe von 16 cm weiterhin asymptomatisch, wohingegen teilweise auch sehr kleine Tumoren zu Symptomen führten. Dies kann unter anderem wieder an der oben bereits erwähnten Lage des Tumors innerhalb der Niere liegen, die unterschiedlich schmerzhaftere Ausbreitungsmöglichkeiten mit sich bringt, genauso wie an dem doch unterschiedlichen Schmerzempfinden der Patienten. Die zur übrigen Literatur diskrepante Beobachtung, dass in unserem Kollektiv die Tumorgröße über fast zehn Jahre nicht abgenommen hat, kann unter anderem mit der Stellung der Universitätsklinik im Sinne eines Referenzzentrums zusammenhängen.

5.7. Staging

5.7.1. Primärtumor

In dieser Arbeit wiesen inzidentell diagnostizierte Tumoren ein signifikant niedrigeres Stadium auf im Vergleich zu symptomatischen Tumoren.

Es fand sich bei 71,95% der Patienten mit inzidentellen Karzinomen ein TNM-Stadium I. Demgegenüber wiesen nur 33,04% der symptomatischen Patienten Stadium I auf. 15,85% der inzidentellen Karzinome waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits im Stadium III, Stadium IV konnte bei 6,50% der Patienten gefunden werden. Von den Patienten mit symptomatischen Karzinomen befanden sich zum Operationszeitpunkt 58,04% bereits in fortgeschritteneren Tumorstadien, 21,43% im Stadium III und 36,61% im Stadium IV.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren.

Tsui et al (1) finden bei Patienten mit inzidentellen Tumoren in 62,1% der Fälle Stadium I und in 6,3% der Fälle Stadium II. Stadium III bzw. IV können bei 4,2% bzw. 27,4% nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu finden sich bei nur 23% bzw. 8,9% der Patienten mit symptomatischen Karzinomen Stadium I bzw. II. Der Großteil der Patienten befindet sich hier zum Operationszeitpunkt bereits in fortgeschrittenem Tumorstadium: 14,1% im Stadium III und sogar 54% im Stadium IV. Dieser hohe Anteil an fortgeschrittenen Tumorerkrankungen untermauert erneut, die oben bereits erwähnte These, dass es sich bei der University of California, Los Angeles um ein spezielles Tumorzentrum handelt, in dem auf Grund der Spezialisierung dieser Klinik, vorallem komplizierte und fortgeschrittene Erkrankungen therapiert werden.

Konnak und Grossman (29) weisen bei 82% der Patienten mit inzidentellen Karzinomen Stadium I oder II nach. Von den symptomatischen Patienten befinden sich nur 30% in diesem frühen Tumorstadium.

Thomson und Peek (27) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Stadium I und II findet sich hier bei 87% der inzidentellen Karzinome, aber nur bei 40% der symptomatischen.

Ficarra et al (41) finden bei den Patienten mit inzidentellen Karzinomen in 62,5% ein Stadium I, in 7,3% ein Stadium II, in 22,4% ein Stadium III und nur in 7,8% der Fälle ein Stadium IV. Demgegenüber sind nur 35,7% bzw. 10% der symptomatischen Karzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Stadium I bzw. II. 39,3% bzw. 15% der symptomatischen Karzinome befinden sich dann schon in den fortgeschritteneren Stadien III bzw. IV.

Auch **Nakano et al** (23) und **Ozen et al** (24) können genauso wie **Luciani et al** (3) bei inzidentellen Karzinomen signifikant niedrigere und damit prognostisch günstigere Stadien nachweisen. **Luciani et al** (3) findet bei Patienten mit inzidentellen Karzinomen in 74,3% ein pT1 oder pT2 Stadium und nur bei 25,7% ein pT3 oder pT4 Stadium. Im Gegensatz dazu weisen 49,1% der symptomatischen Tumoren ein pT1 oder pT2 Stadium auf und immerhin 50,9% ein pT3 oder pT4 Stadium.

Siemer et al (8) kommen zu nahezu identischen Ergebnissen. Von den inzidentellen Karzinomen sind zum Zeitpunkt der Operation 72% in den lokalisierten Stadien pT1 oder pT2, von den symptomatischen Karzinomen nur 42%.

Auch **Katusin et al** (4) kommen zu dem Ergebnis, dass inzidentelle Karzinome im Vergleich zu symptomatischen ein signifikant niedrigeres Stadium aufweisen. Das

Stadium kristallisierte sich hier sogar als einzige Variable mit unabhängigem prognostischem Wert hinsichtlich des Überlebens heraus.

Gudbjartsson et al (6) kommen in Island zu vergleichbaren Ergebnissen. Hier weisen 69,2% der Patienten mit inzidentellen Karzinomen ein Stadium I oder II auf und nur 31,1% der symptomatischen. Auch befindet sich mit einem Anteil von 44,8% insgesamt fast die Hälfte der Patienten in dem lokal weit fortgeschrittenen Stadium IV. Demgegenüber weisen nur 11,1% der Patienten mit inzidentellen Karzinomen dieses Stadium auf. **Gudbjartsson et al** (6) machen auch hier die Beobachtung, dass es insgesamt zu einem Rückgang lokal fortgeschrittener Tumoren kommt, hin zu lokalisierten Tumoren in niedrigen Stadien. Von 1971 bis 1975 findet sich bei nur 17,5% ein Stadium I und von 1995 bis 2000 ist diese Zahl mit 42,5% auf mehr als das Doppelte angestiegen. Demgegenüber hat sich die Anzahl der Patienten mit Stadium IV annähernd halbiert. Im Zeitraum von 1971 bis 1975 weisen 45,5% dieses Stadium auf, von 1995 bis 2000 sind es nur noch 25,3%. Dieser Trend ist in den letzten 10 Jahren der Studie am deutlichsten zu beobachten und kann unter anderem auch durch die parallel zunehmende Anzahl an inzidentell gefundenen Nierenzellkarzinomen erklärt werden.

Genau dieser Trend kann auch von **Siemer et al** (8) in einer Studie von 1975 bis 1997 mit 1854 Patienten beobachtet werden. Hier weisen von 1975 bis 1986 (Gruppe I) 47% der Patienten ein pT1- oder pT2- Stadium auf und von 1987 bis 1997 (Gruppe II) schon 67%. Parallel steigt auch hier die Rate an zufällig gefundenen Karzinomen. Während der Tumor in Gruppe I nur in 44% der Fälle inzidentell entdeckt werden kann, gelingt dies in Gruppe II schon in 74% aller Fälle. Im Sinne einer Abnahme der Patienten in fortgeschrittenen Stadien, zeigt sich hier auch die Anzahl an Lymphknotenbeteiligungen und Fernmetastasierungen im Laufe der Zeit als langsam rückläufig. Während von 1975 bis 1986 noch bei 12% Lymphknoten und bei 18% Fernmetastasen zu finden sind, kommt dies von 1987 bis 1997 nur noch bei 8% bzw. bei 12% der Patienten vor.

Dieser Trend kann in dieser Arbeit nicht bestätigt bzw. fortgesetzt werden. Von 1997 bis 2005 kommt es zu keiner weiteren Abnahme der Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien. Im Gegenteil. Während 1997 bzw. 1998 nur 20,41 bzw. 18,75 % aller Patienten bei Diagnosestellung ein T3- oder T4- Stadium aufweisen, sind es 2004 bzw. 2005 mit 39,04% bzw. 42,10% sogar annähernd doppelt so viele. Gleichzeitig

nimmt die Zahl der Patienten ab, bei denen der Tumor im Stadium T1 gefunden werden kann (1997 63,27%, 2005 55,26%).

Wie oben bereits erläutert, scheint es sich auch hier um ein (negativ) selektioniertes Krankengut zu handeln, das in die Universitätsklinik überwiesen worden ist. Eine weitere Erklärung hierfür könnten die zunehmend schlechteren Bedingungen im Gesundheitswesen sein, der daraus resultierende Zeit- und Geldmangel genauso wie die Tatsache, dass Sonographien im ambulanten Bereich nicht zu dem, von den gesetzlichen Krankenkassen vorgesehenen, Leistungsspektrum bei Vorsorgeuntersuchungen gehören.

Demgegenüber finden einzelne Autoren keine Korrelation zwischen Tumorstadium und der Art der Diagnosestellung. Bei **Mevorach et al** (30) zum Beispiel sind mit jeweils 64% gleich viele Patienten aus der inzidentellen wie aus der symptomatischen Gruppe den Stadien I oder II zuzuordnen.

Auch bei **Jayson und Sanders** (2) ist der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven statistisch nicht relevant. Hier weisen zum Operationszeitpunkt 85% der Patienten mit inzidentellen Karzinomen ein Stadium I oder II, allerdings auch 77% der Patienten mit symptomatischen Karzinomen.

5.7.2. Lymphknotenbeteiligung

In dieser Studie kam es bei 4,88% der Patienten mit inzidentellen und bei 8,93% der Patienten mit symptomatischen Karzinomen zu einer Metastasierung in regionäre Lymphknoten.

Ähnliche Ergebnisse können auch von anderen Autoren ermittelt werden.

Ficarra et al (41) finden bei 3,2% der inzidentellen und bei 9% der symptomatischen Karzinome eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten.

Siemer et al (8) können bei 5% der Patienten mit inzidentellen Karzinomen und bei 18% der Patienten mit symptomatischen Karzinomen eine Lymphknotenbeteiligung nachweisen.

Katusin et al (4) finden bei keinem der inzidentellen Karzinome eine lymphogene Metastasierung, allerdings bei 15% der symptomatischen Karzinome .

Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass die Grenzen der Lymphadenektomie generell nicht standardisiert sind und die Ausprägung der Lymphadenektomie daher stark Operateur-abhängig ist. Außerdem wird bei den meisten Nierenteilresektionen eine Lymphadenektomie meist gar nicht oder höchstens sparsam durchgeführt, so dass eine verlässliche Beurteilung des Lymphknotenstatus nicht sicher möglich erscheint.

5.7.3. Metastasierung

4,07% der Patienten mit inzidentell entdeckten Nierenzellkarzinomen und 34,82% der Patienten mit symptomatischen Karzinomen weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen auf.

Daraus wird ersichtlich, dass auch hinsichtlich der Metastasierung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven besteht ($p < 0,0001$).

Auch andere Autoren ermitteln hier ähnlich signifikante Unterschiede:

Bei **Katusin et al** (4) findet sich bei keinem Patienten aus der inzidentellen Gruppe bei Diagnosestellung eine Metastasierung. Demgegenüber weisen 22,5% der symptomatischen Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits Fernmetastasen auf.

Luciani et al (3) können in 10,4% der inzidentellen Fälle und in 19,6% der symptomatischen Fälle Metastasen nachweisen.

Siemer et al (8) kommen hier zu einem nahezu identischen Ergebnis. Bei Patienten mit inzidentellen Karzinomen liegt die Metastasierungsrate bei 10%, bei den symptomatischen bei 18%.

Ficarra et al (41) findet bei 7% der Patienten aus der inzidentellen Gruppe und bei 12% aus der symptomatischen zum Operationszeitpunkt Fernmetastasen.

Mit einem Anteil von 63,27% ist die Lunge der häufigste Lokalisationsort für Metastasen. Gefolgt von Knochenmetastasen mit einem Anteil von 46,86%, Lebermetastasen mit einem Anteil von 6,12%. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa der allgemein bekannten Häufigkeitsverteilung der Metastasenlokalisierung.

5.8. Metastasierung im Verlauf

Von den 86,31% der Patienten, bei denen bei Diagnosestellung noch kein Anhalt für eine Metastasierung bestand, entwickelten 8,10% Metastasen im weiteren Verlauf der Erkrankung (metachrone Metastasierung). Patienten mit inzidentellen Tumoren waren seltener betroffen im Vergleich zu Patienten mit symptomatischen Tumoren. Wie erwartet, befand sich der Großteil der Patienten mit Spätmetastasen bei Diagnosestellung eher in fortgeschrittenerem Tumorstadium.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch **Tsui et al** (1) an der University of California - Los Angeles. Hier entwickeln 8,2% der Patienten mit symptomatischen Tumoren und 2,1% der Patienten mit inzidentellen Tumoren Spätmetastasen. Lokalrezidive werden bei 0,4% der symptomatischen und keinem der inzidentellen Patienten gefunden.

Auch in der Studie von **Katusin et al** (4) kommt es bei Patienten mit symptomatischen Tumoren signifikant häufiger zu einer Metastasierung im Verlauf. Während der Nachbeobachtungszeit entwickeln neun Patienten mit symptomatischen Tumoren Metastasen aber nur ein Patient mit inzidentellem Tumor.

5.9. 5-Jahres-Überlebens-Rate

Insgesamt kann die 5-Jahres-Überlebens-Rate für alle Patienten mit 79,56% angegeben werden.

Andere Autoren ermitteln ähnliche Zahlen. **Ficarra et al** (41) geben die tumorspezifische 5- bzw. 10- Jahres-Überlebens-Rate für alle Patienten mit 73,4% bzw. 62,6% an. **Siemer et al** (8) sowie **Merseburger et al** (65) kommen mit Werten von 75 bzw. 68% sowie 78 bzw. 69% zu nahezu identischen Ergebnissen.

5.9.1. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Staging

In dieser Arbeit ergeben sich für Patienten mit niedrigeren Tumorstadien bei Diagnosestellung signifikant bessere Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit höheren Tumorstadien ($p < 0,001$: Abbildung 4.9.8.2, Seite 56).

Patienten mit lokalisierten Tumorerkrankungen im Stadium I bzw. II weisen tumorspezifische 5-Jahres-Überlebens-Raten von 99,53% bzw. 94,74% auf.

Von den Patienten im Stadium III bzw. IV lebten nach 5 Jahren im Mittel noch 79,31% bzw. 14,77%.

Patienten mit einer Primärtumorgröße pT1 und pT2 haben 5-Jahres-Überlebens-Raten von 93,61 und 80,41%. Zwischen diesen beiden Kollektiven bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Überlebensraten. ($p = 0,0329$)

Signifikante Unterschiede ergeben sich auch zwischen Patienten mit pT2 Tumoren und Patienten mit pT3 Tumoren, die eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 60,31% aufweisen ($p = 0,0312$).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch **Ficarra et al** (41). Hier beträgt die tumorspezifische 5- bzw. 10-Jahres-Überlebens-Raten für Patienten im Stadium I 90,9% bzw. 84,2% und für Patienten im Stadium II 83,1% bzw. 73,1%. Demgegenüber haben Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen deutlich schlechtere Prognosen. Von den Patienten im Stadium III leben nach 5 bzw. 10 Jahren noch 63,3% bzw. 47,9% und von den Patienten im Stadium IV nur noch 25,3 bzw. 11,6%.

Sowohl in der Studie von **Katusin et al** (4) als auch in der Studie von **Patard et al** (42) erweist sich das Stadium ebenfalls als hoch signifikant im Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ($p < 0,001$).

Dies kann auch von **Tsui et al** (62) bestätigt werden. Patienten mit Stadium I bis IV weisen mit 5-Jahres-Überlebens-Raten von 91%, 74%, 76% sowie 32% deutliche prognostische Unterschiede auf.

Gudbjartsson et al (6) ermitteln in einer von 1971-2000 Island durchgeführten Studie 5-Jahres-Überlebens-Raten von 92,9%, 79,8%, 54,6% und 11,4% für die Stadien I-IV und liegen damit annähernd im gleichen Bereich wie die oben genannte Studien.

5.9.2. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Metastasierung

Die Prognose radikal nephrektomierter Patienten verschlechtert sich bei vorhandener Metastasierung drastisch.

Betrachtet man isoliert die Überlebensraten der Patienten in Beziehung zur Fernmetastasierung M so ergibt sich eine signifikant bessere Überlebensrate für Patienten ohne Metastasen ($p < 0,001$, Tabelle 4.9.1 und 4.9.2, Seite 51-54),

Nur 3,125 % unserer Patienten mit Metastasen, die gesicherte 5 Jahre nachbeobachtet werden können, haben diese auch überlebt.

Patard et al (42) ermitteln für Patienten mit Fernmetastasen ebenfalls signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Die bei Metastasierung sich drastisch verschlechternde Prognose ist hinlänglich bekannt und findet auch in der Standardliteratur Erwähnung (10, 11). In der Regel sterben mehr als 80% der Patienten mit Metastasen innerhalb eines Jahres.

5.9.3. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Grading

In dieser Arbeit weisen Patienten mit hochdifferenziertem Malignitätsgrad des Tumors signifikant bessere Überlebensraten auf als Patienten mit niedrig differenziertem Malignitätsgrad ($p < 0,001$, Tabelle 4.9.1 und 4.9.2, Seite 51-54),

Patienten mit G1- bzw. G2- Tumoren zeigen eine 5- Jahres-Überlebens-Rate von 96,00% bzw. 87,79%.

Demgegenüber haben Patienten mit den Malignitätsgraden G3 bzw. G4 nur noch eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 19,05% bzw. 25,00%.

Auch bei **Ficarra et al** (41) kristallisiert sich der Grad der Differenzierung als prognostisch signifikante Variable heraus. Patienten mit G1 bzw. G2 Tumoren haben 5-Jahres-Überlebens-Raten von 86,1% bzw. 79,7%. Patienten mit G3 bzw. G4 Tumoren weisen demgegenüber 5-Jahres-Überlebens-Raten von 59,4% bzw. 29,4% auf (10-Jahres-Überlebens-Raten G1 bis 4 von 77,2%, 67,7%, 45,9% und 18,5%).

Gudbjartsson et al (6, 43) ermitteln 5-Jahres-Überlebens-Raten von 87,3%, 70,5%, 45,9% und 15,5% für Patienten mit G1-, G2-, G3- und G4- Tumoren und können damit ebenso wie **Patard et al** (42) die prognostische Signifikanz des Differenzierungsgrades bei dessen alleiniger Betrachtung im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigen.

Dies kann von **Tsui et al** (1, 63) bestätigt werden. Auch in seiner Studie leben Patienten mit besser differenzierten Tumoren signifikant länger. Die 5-Jahres-Überlebens-Rate für G1-, G2- sowie G3/4- Tumoren können hier mit 88,7, 65,3 sowie 46,1% angegeben werden.

Demgegenüber erweist sich der Grad der Differenzierung bei **Katusin et al** (4) nicht als signifikante Variable im Bezug auf die Überlebensrate der Patienten ($p=0,061$).

5.9.4. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Tumorgröße

Bei isolierter Betrachtung der Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgröße zeigen Patienten mit Tumoren ≤ 4 cm signifikant bessere Überlebensraten als Patienten mit Tumoren > 4 cm ($p<0,001$, Tabelle 4.9.1 und 4.9.2, Seite 51-54),

Patienten mit Tumoren, die kleiner oder gleich 4 cm sind weisen 5-Jahres-Überlebens-Rate von 94,67% auf (bei OP bis Mai 2001: 94,59%).

Im Vergleich dazu leben von den Patienten, deren Tumoren größer als 4 cm sind, nach 5 Jahren nur noch 75,38% (bei OP bis Mai 2001: 69,16%).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch **Ficarra et al.** (41) Patienten mit einer Tumorgröße von ≤ 4 cm weisen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebens-Raten von 89,8% bzw. 82,7% auf. Demgegenüber leben von den Patienten mit Tumorgößen von > 4 cm nach 5 bzw. 10 Jahren nur noch 64,8 bzw. 52,4% ($p<0,0001$).

Mit einem p-Wert von $<0,001$ ergibt sich bei alleiniger Betrachtung der Tumorgöße sowohl bei **Gudbjartsson et al** (6) als auch bei **Patard et al** (42) ebenfalls prognostische Signifikanz hinsichtlich der Überlebensraten der Patienten.

5.9.5. 5-Jahres-Überlebens-Rate und Diagnoseart

Seit der Einführung der CT in den 80er Jahren und der weit verbreiteten Nutzung der Sonographie werden immer mehr Nierenzellkarzinome zufällig entdeckt, oft im Rahmen von Routineuntersuchungen, bei völlig asymptomatischen Patienten. Ob die Diagnoseart allerdings Einfluss auf die Prognose der Patienten nimmt, konnte bis jetzt nicht vollständig geklärt werden. Verschiedene Autoren kommen zu kontroversen Ergebnissen.

In unserem Patientengut weisen Patienten, bei denen das Nierenzellkarzinom zufällig in völlig asymptomatischem Stadium entdeckt werden konnte 5-Jahres-Überlebens-Raten von 93,43% auf.

Im Vergleich dazu ergeben sich für Patienten, bei denen das Nierenzellkarzinom aufgrund einer darauf hinweisenden Symptomatik diagnostiziert wurde 5-Jahres-Überlebens-Raten von 61,19%.

Folglich findet man bei isolierter Betrachtung der Überlebensraten in univarianter Analyse in Abhängigkeit von der Diagnoseart signifikante Unterschiede zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten ($p < 0,001$, Tabelle 4.9.1 und 4.9.2, Seite 51-54),

Zu diesem Ergebnis kommen auch die meisten anderen Autoren (1, 4, 8, 16, 27, 35, 36, 41, 42, 43, 68).

Allerdings bleibt die Frage, ob die Art der Diagnosestellung als unabhängige prognostische Variable angesehen werden kann, oder ob sich die vermeintlich bessere Prognose mit dem niedrigeren Tumorstadium und dem niedrigeren Differenzierungsgrad inzidenteller Karzinome erklären lässt.

Zur Klärung dieser Frage wird die oben bereits erwähnte logistische Regression durchgeführt unter Korrelation der Variablen Diagnoseart, Metastasen, Grading und T Klassifikation.

Als hoch signifikanter und von den anderen Variablen unabhängiger Vorhersagefaktor für die 5-Jahres-Überlebens-Rate erweist sich die Fernmetastasierung ($p < 0,001$).

Den zweitgrößten Einfluss auf die Überlebenszeit nimmt in unserem Patientengut mit $p=0,0049$ der Differenzierungsgrad G der Tumoren, gefolgt von der Art der Diagnosestellung ($p=0,0423$).

Folglich kann in dieser Studie gezeigt werden, dass die Diagnoseart auch nach Berücksichtigung von Metastasierung, Grading und T-Klassifikation als unabhängige prognostische Variable gilt und eng mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten korreliert.

Lange galt hier die 1995 publizierte Studie von **Bretheau et al** 16 (236 Patienten, 36% inzidentelle Diagnosen) als die einzige, in der sich die Diagnoseart auch nach Korrelation mit Stadium und Differenzierungsgrad hinsichtlich der tumorspezifischen 5-JÜR als unabhängige prognostische Variable erweisen kann.

2002 kristallisiert sich dann in einer von **Ficarra et al** (41) durchgeführten Studie mit 1446 Patienten die Art der Diagnosestellung (inzidentell versus symptomatisch) neben Tumorstadium, Grad der Differenzierung, Tumorgröße und Veneneinbruch ebenfalls auch in multivariater Analyse als unabhängige prognostische Variable heraus. Insgesamt ergibt sich für Patienten mit inzidentell diagnostizierten Karzinomen eine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebens-Raten von 84% bzw. 75%. Demgegenüber leben von den Patienten, deren Nierenzellkarzinom durch Symptome auffällig geworden war nach 5 bzw. 10 Jahren nur noch 66% bzw. 54,5%. In Relation mit der Tumorgröße erwies sich die inzidentelle Diagnose vor allem für Patienten mit Tumoren zwischen 3,1 und 7cm als vorteilhaft. Bei Patienten mit Tumoren kleiner oder gleich 3cm und mit Tumoren größer 7cm, bringt die inzidentelle Diagnose keinen Überlebensvorteil mit sich. Nach Korrelation mit dem Stadium ergibt sich vor allem für Patienten im Stadium I oder III und mit Differenzierungsgrad G1, 2, 3 eine signifikant bessere Überlebensrate.

Sowohl **Lee et al** (68) als auch **Patard et al** (42) können die Diagnoseart auch nach Korrelation mit Differenzierungsgrad und Stadium als unabhängige prognostische Variable herausfiltern.

Genau wie in dieser Studie, kann die 5-Jahres-Überlebens-Rate von **Patard et al** (42) für inzidentelle Tumoren mit 93% angegeben werden und für Patienten mit Symptomen wie Hämaturie, Flankenschmerzen, palpablem Tumor mit 59,1%. Zusätzlich erwähnenswert ist hier die Tatsache, dass keiner der 107 Patienten mit inzidentellen Karzinomen im Stadium I oder II während des Follow-Up stirbt.

Demgegenüber sterben von 106 Patienten mit symptomatischen Karzinomen im Stadium I bzw. II 13 (9,3%) bzw. 22 (30,1%) Patienten an ihrer Tumorerkrankung. Als weitere prognosebestimmende Parameter erweisen sich hier Stadium, Differenzierungsgrad, Lymphknotenbefall und Metastasierung.

Bei **Katusin et al** (4) wird die 5-Jahres-Überlebens-Rate für inzidentelle Karzinome mit 81,4% angegeben und für symptomatische mit nur 44,3%. Obwohl inzidentelle Karzinome in univariater Analyse eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebens-Rate zeigen als symptomatische, erweist sich die Art der Diagnosestellung hier nicht als unabhängige prognostische Variable in multivariater Analyse. Die längere Überlebensrate und damit günstigere Prognose kann durch das niedrigere Tumorstadium, das in dieser Studie in der multivariaten Analyse auch die einzige unabhängige Variable darstellt, hinreichend erklärt werden. Auch zeigen inzidentelle Karzinome einen besseren ploidy status, eine geringere Proliferationsaktivität und damit ein niedrigeres „malignes Potential“ als symptomatische Karzinome. Allerdings kann auch dies nur in univariater Analyse gezeigt werden.

Bei **Tsui et al** (1) zeigen Patienten mit inzidentellen Karzinomen eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebens-Raten von 85,3% und Patienten mit symptomatischen Karzinomen eine von 62,5%. Der signifikante Unterschied in der Überlebensrate verschwindet allerdings nach Korrelation mit dem Tumorstadium in Stadium I bis III vollständig und in Stadium IV teilweise. Und so lässt sich die bessere Prognose inzidenteller Karzinome auch hier durch die höhere Anzahl an Tumoren in lokalisiertem Stadium und mit niedrigerem Differenzierungsgrad erklären.

Auch bei **Rodriguez-Rubio et al** (35) erweist sich die Art der Diagnosestellung nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium. Stadium und Lymphknotenbefall sind die einzigen unabhängigen Variablen, in dieser 159 Patienten umfassenden Studie mit 55 inzidentellen Diagnosen.

Gudbjartsson et al (6) ermitteln mit 75,5% gegenüber 44% für inzidentelle Karzinome eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebens-Rate als für symptomatische. Die Art der Diagnosestellung erweist sich hier aber nur in univariater Analyse als prognostisch bedeutsam, genauso wie die Tumorgöße, der

Veneneinbruch, die Dauer der Symptome, die BSG und der Hb-Wert. Nach Korrelation mit dem Tumorstadium in multivariater Analyse verlieren alle oben genannten Faktoren ihren prognostischen Wert. Als richtungsweisend für die Prognose der Patienten kristallisieren sich in multivariater Analyse neben Stadium und Differenzierungsgrad ein hohes Alter, Metastasen und auch das Jahr der Diagnosestellung heraus. Vor allem ein Diagnosejahr ab 1990 erweist sich als prognostisch günstig hinsichtlich des Überlebens. Eine Erklärung hierfür mag der zunehmende Gebrauch und die weite Verbreitung von bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, aber auch der Computertomographie und die daraus folgende Diagnosestellung in frühen, prognostisch günstigen Stadien sein .

In unserer Studie erweist sich das TNM Stadium pT1 bis 4 in multivariater Analyse nicht mehr als unabhängige prognostisch wegweisende Variable bezüglich der Überlebensraten der Patienten. Die in univariater Analyse nachgewiesene Signifikanz verliert sich nach Korrelation mit Differenzierungsgrad G, Metastasierung und Diagnoseart.

Gleiches kann von **Tsui et al** (63) in seiner von 1987 bis 1998 durchgeführten Studie unter Einbeziehung von 643 Patienten ermittelt werden. Auch hier verliert das TNM Stadium (T1-4) in multivariater Analyse unter Korrelation mit Differenzierungsgrad, ECOG Status und Stadium I, II, III, IV seine prognostische Signifikanz. ($p=0,138$) Dies kann daran liegen, dass in die Stadieneinteilung T1-4 alleine die lokale Ausdehnung des Tumors eingeht und im Vergleich zur Einteilung der Stadien I-IV die systemische Ausbreitung in Form von Lymphknoten- und Fernmetastasen nicht berücksichtigt wird. Dass aber genau diese wesentlich für die Überlebensprognose sind, kann in nahezu allen Studien, in denen diese Faktoren in die multivariate Analyse eingehen, belegt werden.

Besonders schön wird dies genau in oben erwähnter Studie von Tsui et al ersichtlich, in der in multivariater Analyse sich die Stadieneinteilung I-IV als prognostisch signifikant erweist, nicht aber die alleinige Ausdehnung des Primärtumors T1-4. Dass z.B. die Nierenveneninvasion bzw. die Infiltration der V.cava, klassifiziert als Stadien T3a bzw. 3b und 3c, nicht zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden können, ist hinlänglich bekannt und konnte bereits in diversen Studien verifiziert werden (61).

Als wesentliche Vorhersagefaktoren für die Prognose der Patienten erweist sich bei **Tsui et al** (63) aber nicht nur das Stadium I-IV, sondern auch der Differenzierungsgrad G der Tumoren. (p jeweils $<0,001$) Die Relevanz des Differenzierungsgrades kristallisiert sich auch in unserer Studie heraus. Mit $p=0,0049$ erweist sich der Grad der Differenzierung als zweitwichtigste unabhängige prognoseentscheidende Variable. Dieses Ergebnis kann zusätzlich von **Ficarra et al** (41) bestätigt werden. Der Differenzierungsgrad ($p<0,001$) erweist sich neben dem TNM Stadium I-IV ($p<0,001$) und der Diagnoseart ($p<0,001$) als wichtigstes Prognosekriterium. Die Tatsache, dass es sich bei schlechter differenzierten Tumoren um biologisch aggressivere Varianten handelt, die mit höherem Metastasierungspotential und schlechterem Überleben assoziiert sind, kann auch von **Gudbjartsson et al** (43) bestätigt werden (701 Patienten, von 1971-2000). Der Differenzierungsgrad gilt hier auch in multivariater Analyse nach Korrelation mit Stadium und Größe als unabhängiger prognostischer Faktor im Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten ($p=0,024$). Als relevantester Faktor erweist sich genau wie bei **Tsui et al** (63) das Stadium I-IV. Das Alter bei Erstdiagnose und die Anzahl der Metastasen (p jeweils $< 0,001$) gehen statistisch gleichwertig in die Prognose ein.

Dass die Anzahl bzw. das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von Metastasen entscheidenden unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat, kann in unserer Studie wie auch in der oben bereits erwähnten Studie von **Patard et al** (42) gezeigt werden.

Insgesamt kristallisiert sich die Art der Diagnosestellung also in einer ganzen Reihe von Studien als prognostisch wegweisend heraus. Wenn nicht, wie in unserer Studie, in multivariater Analyse als unabhängige Variable, dann zumindest in univariater Analyse, in der sich die bessere Prognose durch ein signifikant niedrigeres Stadium und Grading erklären lässt.

In beiden Fällen zeigen Patienten klare Überlebensvorteile, bei denen das Nierenzellkarzinom frühzeitig in lokalisiertem Stadium entdeckt werden konnte.

Im Hinblick auf die Möglichkeit eines Nierenerhaltes durch die heute erfolgreich durchführbare Nierenteilresektion erscheint eine frühzeitige Diagnose immer wichtiger.

In dieser Arbeit kann bei inzidentellen Karzinomen signifikant häufiger eine Teilresektion durchgeführt werden als bei symptomatischen ($p < 0,001$).

Die 5-Jahres-Überlebens-Rate beträgt für teilresezierte Patienten 95,65% im Vergleich zu 79,08% für nephrektomierte Patienten. Bei isolierter Betrachtung der Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit von der Operationsart zeigen Patienten, die organerhaltend operiert werden konnten, signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p = 0,0011$).

Licht et al (22) finden in ihrer Studie an 216 Patienten ebenfalls signifikant bessere Überlebensraten für Patienten mit inzidentellen Tumoren, die einer Teilresektion zugeführt werden konnten. Für teilresezierte Patienten mit inzidentellen Tumoren von < 4 cm, kann die 5-Jahres-Überlebens-Rate mit 97% angegeben werden. Demgegenüber ergibt sich für Patienten mit symptomatischen Tumoren gleicher Größe eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 83%. Innerhalb der ersten 4 postoperativen Jahre, entwickelte kein Patient mit einer Tumorgöße von < 4 cm ein Lokalrezidiv oder gar systemische Metastasen.

Herr et al (53) ermitteln für Patienten mit inzidentellen Tumoren und Teilresektionen 3-Jahres-Überlebens-Rate von 95%.

Beldegrun et al (69) geben im Zeitraum von 1987 bis 1997 die 5-Jahres-Überlebens-Rate für teilresezierte Patienten im Stadium T1 mit 98% an.

Im direkten Vergleich zwischen radikaler Nephrektomie und nierenerhaltender Teilresektion in kurativer Intention kann für Patienten mit T1 Tumoren kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Gesamtprognose gefunden werden.

Demgegenüber weisen Patienten mit Tumoren $> T1$ signifikant bessere Überlebensraten auf, wenn sie radikal nephrektomiert werden.

Zu Lokalrezidiven kommt es sowohl bei teilresezierten als auch bei radikal operierten Patienten in jeweils 2 Fällen.

Aus diesen Daten folgt, dass eine Teilresektion bei Patienten mit gesunder kontralateraler Niere und Tumoren im lokalisierten Stadium T1 mit gleichem prognostischen Ergebnis durchgeführt werden kann wie eine radikale Nephrektomie und gleichzeitig den Vorteil des Nierenerhaltes bietet.

Insbesondere weil bisherige Ergebnisse adjuvanter Therapien die Langzeitüberlebensrate der Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen nicht verbessern konnten, bleibt die Frage der Notwendigkeit einer

Screeninguntersuchung weiter bestehen. Jede Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose sollte genutzt werden. Hier bietet sich insbesondere die Sonographie als kostengünstigstes Verfahren an.

Tosaka et al (31) schallen in ihrer Studie 41364 asymptomatische Patienten, können allerdings nur 19 Nierenzellkarzinome diagnostizieren. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von nur 0,04%, 2177 Schalle müssen durchgeführt werden, um ein Nierenzellkarzinom zu finden. Aufgrund dieser hohen Anzahl scheinbar unnötig durchgeführten Sonographien werden von **Tosaka et al** (31) die Kosten einer Screeninguntersuchung als zu hoch angegeben.

Auch wenn ein generelles Screening hinsichtlich ihrer Wirtschaftlichkeit bei dieser Inzidenz fragwürdig erscheinen mag, sollte doch zumindest bei Patienten mit Risikofaktoren eine sonographische Untersuchung der Nieren in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Dieses Screening wird auch von **Ebert et al** (66) empfohlen für Patienten mit von-Hippel-Lindau-Syndrom und Zystennieren sowie für Dialysepatienten und Patienten über 50 Jahre.

Inwieweit die Empfehlung einer generellen und flächendeckenden Screeningmaßnahme sinnvoll ist, wird unter anderem anhand ihrer Kosteneffizienz beurteilt und wird deshalb beim Nierenzellkarzinom nicht ausgesprochen. Doch erscheint die Forderung von **Thompson und Peek** (27) sinnvoll, die Nieren im Rahmen abdominaler Sonographien aus nichturologischen Gründen immer mit zu untersuchen. Die kurze Zeit, die dies für geübte Untersucher in Anspruch nimmt, ist tolerierbar; vor allem im Hinblick auf den Benefit, den diese Untersuchung für den Patienten haben kann. Ebenso sinnvoll und realistisch erscheint, dass jeder Urologe zumindest bei seinen Patienten in regelmäßigen Abständen die Nieren schallt oder es Ihnen zumindest als entgeltliche IGeL Leistung anbietet. Gerade in der heutigen Zeit zeigt sich, dass immer mehr Menschen bereit sind auch aus eigener Tasche in Ihre Gesundheit zu investieren, vor allem dann, wenn die Beträge moderat sind und der Patient den Nutzen der Untersuchung erkennen kann.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Erkenntnisse über die Beeinflussung der Überlebensraten von Patienten mit Nierenzellkarzinom durch verschiedene Faktoren wie Tumorstadium und Tumorgroße, Differenzierungsgrad, Metastasierung und histologischer Subtyp zu gewinnen. Insbesondere soll die Frage geklärt werden, inwiefern die Prognose der Patienten von der Art der Diagnosestellung, also inzidentell oder symptomatisch, abhängt.

Zu diesem Zweck wurden die Daten aller Patienten, die zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2005 in der urologischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main mit der Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms radikal nephrektomiert bzw. teilreseziert worden sind, retrospektiv erhoben und analysiert. Die Patienten wurden entweder der asymptomatischen Gruppe zugeteilt, bei denen der Nierentumor zufällig diagnostiziert werden konnte oder der Gruppe bei der die Diagnose erst aufgrund einer auf den Nierentumor oder seine Metastasen hinweisenden Symptomatik gefunden werden konnte. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 50 Monate (1 bis 112 Monate).

Insgesamt konnte die Diagnose Nierenzellkarzinom bei 246 (68,72 %) Patienten zufällig gestellt, nur 112 (31,28 %) präsentierten sich mit darauf hinweisender Symptomatik.

Inzidentelle Tumoren waren signifikant kleiner als Symptomatische (4,8cm versus 6,8cm) und wiesen signifikant häufiger ein niedriges Tumorstadium ($p < 0,001$) und eine günstigere Differenzierung auf ($p < 0,001$). Zusätzlich kam es seltener zu Fernmetastasen sowie zum Befall regionaler Lymphknoten.

Hinsichtlich der Verteilung von Alter und Geschlecht ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Therapeutisch ergaben sich in bezug auf die durchführbare Operationsart signifikante Unterschiede. Während bei immerhin 36,18% aller Patienten mit inzidentellen Tumoren eine Teilresektion durchgeführt werden konnte, war solch ein nierenerhaltendes Vorgehen nur bei 6,25% aller Patienten mit symptomatischen Tumoren möglich.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit erwies sich als signifikant besser für Patienten mit inzidentell diagnostizierten Tumoren ($p < 0,001$), genauso wie für Tumoren mit

besserem Differenzierungsgrad ($p < 0,001$), günstigerem Staging ($p < 0,001$) sowie geringerer Größe ($p < 0,001$).

In multivariater Analyse bestätigten sich nur Diagnoseart, Differenzierungsgrad und das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von Metastasen als unabhängige prognostische Variablen.

Patienten, bei denen der Tumor zufällig anhand einer Routineuntersuchung in völlig asymptomatischem Stadium gefunden werden kann, haben demnach eine signifikant bessere Überlebenschance. Aus diesem Grund sowie aus der Tatsache heraus, dass bisherige Ergebnisse systemischer Therapien die Langzeitüberlebensrate der Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen meist nicht verbessern können, bleibt die Frage der Notwendigkeit einer Screeninguntersuchung weiter bestehen. Jede Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose sollte genutzt werden. Hier bietet sich insbesondere die Sonographie als kostengünstigstes und nicht invasives Verfahren an. Inwieweit die Empfehlung einer generellen und flächendeckenden Screeningmaßnahme sinnvoll ist, wird allerdings weiterhin anhand ihrer Kosteneffizienz beurteilt und kann deshalb beim Nierenzellkarzinom aufgrund der doch vergleichsweise geringen Prävalenz nicht ausgesprochen werden. Doch erscheint die Forderung sinnvoll, die Nieren im Rahmen abdominaler Sonographien aus nichturologischen Gründen immer mit zu untersuchen. Die kurze Zeit, die dies für den geübten Untersucher in Anspruch nimmt, ist tolerierbar; vor allem im Hinblick auf den Benefit, den diese Untersuchung für den Patienten haben kann. Ebenso sinnvoll und realistisch erscheint, dass jeder Urologe zumindest bei seinen Patienten in regelmäßigen Abständen die Nieren schallt oder es Ihnen zumindest als entgeltliche IGeL Leistung anbietet. Die Entdeckung eines Nierentumors in einem frühen asymptomatischen Stadium erscheint sowohl hinsichtlich der Therapie als auch ihrer Prognose am günstigsten zu sein.

7. Summary

The aim of this study was to evaluate the influence of factors like tumor stage, tumor size, grading, distant metastases and histological subtype on overall survival of patients with renal cell carcinoma (RCC). Special attention was given to the question to what extent the mode of detection, incidental versus symptomatic, has an impact on patient prognosis.

We therefore retrospectively analyzed the records of patients who underwent radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma at the University Hospital Frankfurt am Main between 01.01.1997 and 31.12.2005. Patients were divided into asymptomatic and symptomatic with incidentally diagnosed tumors and tumors presenting with RCC-related symptoms, respectively. FOLLOW UP DATA : the median follow up was 50 months (range 1 – 112 months).

246 (68,72 %) RCC patients were discovered incidentally, while only 112 (31,28%) presented with with symptoms secondary to RCC .

Compared to symptomatic tumors, incidental tumors were smaller (4,8cm versus 6,8cm), were associated with a lower stage ($p<0,001$) and more favorable grade ($p<0,001$) and presented with fewer distant metastases and less nodal involvement.

Patients age and sex distribution were similar in both groups.

Concerning the feasibility of nephron sparing surgery significant distinctions between the two groups were registered. In the incidental group 36,18% of tumors could be treated with partial nephrectomy, versus 6,25% in the symptomatic group ($p<0,001$).

The cancer-specific survival probability was significantly higher for incidentally discovered tumours ($p<0,001$) as well as for tumours with lower stage ($p<0,001$), grade ($p<0,001$) and size ($p<0,001$).

The multivariate analysis showed that only the mode of detection, grade and metastasis were independent prognostic factors.

Thus, in our study, completely asymptomatic tumors, primarily diagnosed by routine abdominal sonography lead to better patient survival.

Therefore, there seems to be a need for some type of routine RCC screening considering the rather disappointing survival outcomes of systemic therapy in patients with advanced RCC .

The possibility of making an early diagnosis should be taken using ultrasonography as a non-invasive, widely available and inexpensive method.

However, because of the low prevalence in the general population the issues of cost-effectiveness must be also addressed and carefully calculated if screening for RCC is seriously considered. .

With respect to the widespread use of ultrasonography in Germany, routine sonographic examination of the kidneys even for unrelated non-urological reasons should not add too much time or costs to the investigation and would be invaluable for each patient.

8. Literaturverzeichnis

1. **Tsui KH**, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, DeKernion JB, Belldegrun A: Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 163: 426-430, 2000
2. **Jayson M**, Sanders H: Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urol 51: 203-205, 1998
3. **Luciani LG**, Cestari R, Tallarigo C: Incidental renal cell carcinoma- Age and stage characterization and clinical implications: Study of 1092 patients (1982-1997). Urol 56: 58-62, 2000
4. **Katusin D**, Uzarevic B, Petrovecki M, Mlinac-Lucijanic M, Marusic M, Marekovic Z: Clinical, histopathological and flow-cytometric properties of incidental renal cell carcinomas. Urol Res 28: 52-56, 2000
5. **Ljungberg B**: Prognostic factors in renal cell carcinoma. Urologe [A] Suppl 2, 43: 119-120, 2004
6. **Gudbjartsson T**, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV: Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications of survival: A retrospectiv nation-wide study of 629 patients. Eur Urol 48: 593-560, 2005
7. **Wunderlich H**, Schumann S, Jantitzky V, Moravek P, Podhola M, Kosmehl H, Schubert J: Increase of renal cell carcinoma incidence in central europe. Eur Urol 33: 538-541, 1998
8. **Siemer S**, Uder M, Humke U, Lindenmeier T, Moll V, Rüdener E, Maurer J, Ziegler M: Stellenwert der Sonographie in der Frühdiagnostik des Nierenzellkarzinoms. Urologe [A] 39: 149-153, 2000
9. **Smith SJ**, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN.: Renal cell carcinoma: Earlier discovery and increased detection. Radiology 170: 699-703, 1989
10. **Urologie/ Hrsg. Richard Hautmann**; Hartwig Hulan.- 2. vollst. überarb. Aufl..- Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer 2001
11. **Geiger Helmut**, Jonas Dieter, Lenz Thomas, Kramer Wolfgang: Nierenerkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Schattauer: Stuttgart, New York 2003

12. **Wechsel** H W, Becker G, Bichler K-H, Bokemeyer C, Feil G, Kortmann R, Loeser DW, Pfannenbergl C, Pressler H, Söckler M: Nierenzellkarzinom-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität, 1. Auflage August 2000
13. **Oberneder** R, Wagner H, Siebels M, Stieber P, Busch M, Weiss M: Manual Urogenitale Tumoren, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2003
14. **Störkel** S: Mitteilungen für Wissenschaft und Technik, Leica Wetzlar, CDR 6, S.91-111, 09/2002
15. **Störkel** S : Epitheliale Tumoren der Niere. Pathologische Subtypisierung und zytogenetische Korrelation. Urologe [A] 38, 425-432, 1999
16. **Bretheau** D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C: Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur Urol 27: 319, 1995
17. **Bretheau** D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Coulange C : Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. Cancer 76: 2543, 1995
18. **Fuhrman** SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 6: 655-663, 1982
19. **Giberti** C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignini G: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors on series of 328 cases. Eur Urol 31: 40, 1997
20. **Gross** AJ, Dieckmann K-P, Büttner P, Huland H: Das zufällig entdeckte Nierenzellkarzinom. Urologe [A] 31: 306-309, 1992
21. **Guignard** E, Haillet O, Chautard D, Vannier J ,Janin P, Lanson Y: Epidemiologie descriptive des tumeurs du parenchyme renal de l'adulte, en Ingre-et-Loire de 1980 a 1987. J Urol Paris 96(2) : 65, 1990
22. **Licht** MR, Novick AC, Goormastic M : Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. J Urol 152: 39, 1994
23. **Nakano** E, Iwasaki A, Seguchi T, Kokado Y, Yoshioka T, Sugao H, Koide T: Incidentally diagnosed renal cell carcinoma. Eur Urol 21: 294-298, 1992
24. **Ozen** H, Colowick A, Freiha FS: Incidentally discovered solid renal masses: what are they? Br J Urol 72: 274-276, 1993

25. **Sobin LH, Wittekind C** : TNM classification of malignant tumors, 5th edn. Wiley, New York, 1997
26. **Störkel S**, Thoenes W, Jacobi GH, Engelmann U, Lippold R: Prognostic parameters of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 18: 36, 1990
27. **Thompson IM**, Peek M: Improvement of survival of patients with renal cell carcinoma- the rolr of serendipitously detected tumors. *J Urol* 140: 487, 1988
28. **Homma Y**, Kawabe K, Kitamura T, et al: Increased incidental detection and reduced motality in renal cancer: recent retrospective analysis at eight institutions. *Int J Urol* 2: 77-80, 1995
29. **Konnak JW**, Grossman HB: Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* 134: 1094-1096, 1985
30. **Mevorach RA**, Segal AJ, Tersego ME, Frank IN: Renal cell carcinoma: incidental diagnosis and natural history. Rewiew of 255 cases. *Urology* 39: 519-522, 1992
31. **Tosaka A**, Ohya K, Yamada K, Ohshi H, Kitahara S, Sekine H, Takehara Y, Oka K: Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 144: 1097-1099, 1990
32. **Skinner DG**, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 28: 1165-1177, 1971
33. **Luciani LG**: Re: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 165: 1223, 2001
34. **Wittekind CH**, Meyer H-J, Bootz F: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6th ed. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona: Springer Verlag, 2002
35. **Rodriguez-Rubio FI**, Diez-Caballero F, Martin-Marquina A, Abad JI, Berian JM: Incidentally detected renal carcinoma. *J Urol* 78: 29-32, 1996
36. **Sweeny JP**, Thornhill JA, Grainger R, MC Dermot TED, Butler MR: Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *J Urol* 78: 351-353, 1996
37. **Kovacs G**: Molekulare Genetik und Diagnose der Nierenzelltumore. *Urologe [A]* 38: 433-441, 1999
38. **Mirghomizadeh F**, Kupka S, Blin N: Assessing genetic heterogeneity of renal cell tumors: *Anticancer Research* 19: 1467-1470, 1999

39. **Robson CJ**: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 89: 37-39, 1963
40. **Yamaguchi K**, Tominaga T, Nishimura Y: Clinical study on incidental renal cell carcinoma. *Hinyokika-Kijo* 41: 93-99, 1995
41. **Ficarra V**, Prayer-Galetti T, Vovella G, Bratti E, Maffei N, Dal Bianco M, Artibani W, Pagano F: Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictors of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 43: 663-669, 2003
42. **Patard J-J**, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B: Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU International* 90: 358-363, 2002
43. **Gudbjartsson T**, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV: Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urol* 66: 1186-1191, 2005
44. **Pantuck AJ**, Zisman A, Rauch MK, Belldegrun A: Incidental renal tumours. *Urol* 56: 190-196, 2000
45. **Pantuck AJ**, Zisman A, Belldegrun A: The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 166: 1611-1623, 2001
46. **Mickisch G**, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H: Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, Update February 2002
47. **Schrödter S**, Hakenberg OW, Manseck A, Leike S, Wirth MP: Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 167: 1630-1633, 2002
48. **Master VA**, Gottschalk AR, Kane C, Carroll PR: Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. *J Urol* 174: 473-477, 2005
49. **Autenrieth M**, Heidenreich A, Gschwend JE: Systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Urologe* 45:594-599, 2006
50. **Chao D**, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS: Collecting duct renal cell carcinoma: Clinical study of a rare tumor. *J Urol* 167:71-74, 2002
51. **Deutsche Krebsgesellschaft**: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002
52. **Coppin C**, Porzolt F, Wilt T et al: Immunotherapie for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD001425, 2005

53. **Herr HW**: Partial nephrectomy for unilateral carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol* 161:33-35, 1999
54. **Fergany AF**, Hafez KS, Novick AC: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 163: 442-445, 2000
55. **Bokemeyer C**, Hartmann T: Chemotherapy for renal cell carcinoma: *Anticancer Res* 19: 1541-1543, 1999
56. **Grignon DJ**, Ayala AG, el-Naggar A et al: Renal cell carcinoma. A clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis of 103 cases. *Cancer* 64: 2133, 1989
57. **Flanigan RC**, Salmon SE, Blumenstein BA et al: Nephrectomy followed by Interferon alpha-2b compared with Interferon alpha-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 345: 1655-1659, 2001
58. **Mickisch GHJ**, Garin A, van Poppel H, and members of the European Organisation for research and treatment of cancer (EORTC) Genitourinary group. Radical nephrectomy plus Interfeon alpha based immunotherapy compared with interferon alpha alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 358: 966-970, 2001
59. **Cadeddu JA**, OnoY, Clayman RV et al: Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter Experience. *Urol* 52: 773-777, 1998
60. **Farivar-Mohseni H**, Perlmutter AE, Wilson S, Shingleton WB, Bigler SA, Fowler JE Jr.: Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol* 175: 2018-2021, 2006
61. **Parekh DJ**, Cookson MS, Chapman W, Harrell F JR., Wells N, Chang SS, Smith JA Jr.: Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: Clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol* 173: 1897-1902, 2005
62. **Tsui KH**, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A: Prognostic indicators for renal cell carcinoma: A multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 163: 1090-1095, 2000
63. **Whitmore jr., WF**: Renal cell carcinoma: Overview *Semin Urol* 7: 271-273, 1989

64. **Swanson** DA, Orovan WL, Johnson DE, Giacco G: Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Urol* 18: 556-561, 1981
65. **Merseburger** AS, Wegener G, Horstmann M, Oelke M, Zumbärgel A, Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Jonas U, Stenzl A, Kuczyk M: Welche TumorgroÙe korreliert am besten mit dem Progressionsrisiko lokal organbegrenzter Nierenzellkarzinome. *Aktuel Urol* 34: 469-474, 2003
66. **Ebert** T, Owusu G, Strotmann P et al: Do we need screening for renal cell carcinoma (RCC)? *J Urol, suppl*, 161: 169, abstract 651, 1999
67. **Kim** HL, Han K-R, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS: Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 171: 1810-1813, 2004
68. **Lee** CT, Katz J, Fearn PA, Russo P: Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 7: 135-140, 2002
69. **Belldegrun** A, Tsui K, deKernion J et al: Efficacy of nephron sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis system. *J Clin Oncol* 17: 2868-2875, 1999
70. **Filipas** D, Spix C, Schulz-Lampel D, Michaelis J, Roth S, Hohenfellner R, Thüroff J: Sonographisches Screening von Nierenzellkarzinomen. *Radiologe* 42: 612-616, 2002
71. **Escudier** B, Eisen T, Stadler WM et al: Sorafenib in advanced clear cell renal carcinoma. *N Engl J Med* 356: 125-134, 2007
72. **Tong** TQT, Rohde D: Medikamentöse Behandlung des Nierenzellkarzinoms: Zielgerichtete Therapie statt Zytokine. *Uro-News* 1: 47-48, 2008
73. **Volkmer** BG, Gschwend JE: Stellenwert der Metastasen Chirurgie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Urologe (A)* 41: 225-230, 2002
74. **Scheepe** JR, Mickisch GH: Stellenwert der Tumornephrektomie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Urologe (A)* 41: 221-224, 2002
75. **Heinzer** H, Huland E, Huland H: Regionale Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Urologe (A)* 41: 239-248, 2002
76. **Stahler** G, Brkovic D: The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol* 163: 1671, 2000
77. **Mickisch** GH, Roehrich K, Koessig J, Forster S, Tschada RK, Alken PM: Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 144: 755–759, 1990

78. **Tsui** KH, Shvarts O, Barbaric Z, Giglin R, de Kernion JB, Belldegrun A: Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 163: 437–441, 2000
79. **Jocham** D, Miller K (Hrsg): *Praxis der Urologie, Band II*, Georg Thieme Verlag KG, 2007
80. **Antonelli** A, Cozolli A, Nicolai M, Zani D, Zanotelli T, Perucchini L, Cunico SC, Simeone C: Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of the intracapsular renal cell carcinoma up to 7 cm. *European Urol* 53: 803-809, 2008
81. **Hudes** G, Carducci M, tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A: Temsirolimus, Interferon Alfa, or both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271-2281;2007
82. **Escudier** B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau c, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Grusefeld A, Moore N : Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 370: 2103-2111; 2008

9. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Direktor Professor Dr. Jonas, danke ich für das Thema meiner Doktorarbeit. Gleichfalls danke ich meinem Betreuer Herrn PD Dr. Jones für die gute Zusammenarbeit und die stets sachliche und freundliche Betreuung bei der Arbeit und der Fertigstellung der Dissertation. Weiter danke ich Herrn Alexander Endlich, meinem Bruder Herrn Timo Gschwind sowie Herrn Dr. Marc Wolfram für die geduldige Hilfe am Computer und Korrektur der Arbeit.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und Großeltern für Ihre Unterstützung während meiner gesamten Zeit als Student und Doktorand.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kathrin Gschwind
Geburtsdatum und -ort: 03.11.1981 in Ludwigsburg
Familienstand: Ledig, keine Kinder

Schulische Ausbildung

09/1988 – 08/1992 Grundsschule Pflugfelden
09/1992 – 08/2001 Otto-Hahn-Gymnasium Ludwigsburg, Abschluss:
Abitur (1,6)

Studium

10/2001 – 11/2007 Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am
Main
Medizin, Abschluss: Approbation (1)
09/2003 Ärztliche Vorprüfung
08/2006 – 07/2007 Praktisches Jahr:
Chirurgie, Klinikum Offenbach
Urologie, Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz
Innere Medizin, Klinikum Offenbach

11/2007

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Approbation als Ärztin, Note 1

Promotion

07/2005

Beginn der Promotion in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main bei Prof. Dr. Jonas, Thema: Prognostisch signifikante Variablen des Nierenzellkarzinoms – Unterschiede bei symptomatischer versus inzidenteller Detektion

Beruflicher Werdegang

04/2008

Beginn der Facharztausbildung in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Dr. Horst Schmidt-Klinik in Wiesbaden, Chefarzt PD Dr. Kleinschmidt

Frankfurt am Main, 2009

Kathrin Gschwind

11. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

" Prognostisch signifikante Variablen des Nierenzellkarzinoms – Unterschiede bei symptomatischer versus inzidenteller Detektion"

in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Jonas
mit Unterstützung durch PD Dr. Jones

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, den 01.03.2009

Kathrin Gschwind

