

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. WOLF F. WIELAND
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

UNTERSUCHUNG DES VERHALTENS KLINISCHER UND
HISTOPATHOLOGISCHER PARAMETER DES
NIERENZELLKARZINOMS IM 16-JAHRES-ZEITRAUM (1992-2007)

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Ines Hübner

2009

DEKAN:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Stefan Denzinger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Pfeifer
Tag der mündlichen Prüfung:	08. September 2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

- 1.1. Epidemiologie, Ätiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms
- 1.2. Histopathologische Aspekte des Nierenzellkarzinoms
- 1.3. Fragestellung

2. Patienten und Methoden

- 2.1. Patientengut
- 2.2. Analyse der Parameter
- 2.3. Statistische Analyse

3. Ergebnisse

- 3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 3.2. Tumorlokalisation
- 3.3. Diagnoseursache
- 3.4. Risikofaktor Nikotinkonsum
- 3.5. Therapeutisches Vorgehen: Technik, Methode und Operationszugang
- 3.6. Histologische Befunde
- 3.7. Histologisch und radiologisch ermittelte Tumorgrößen

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

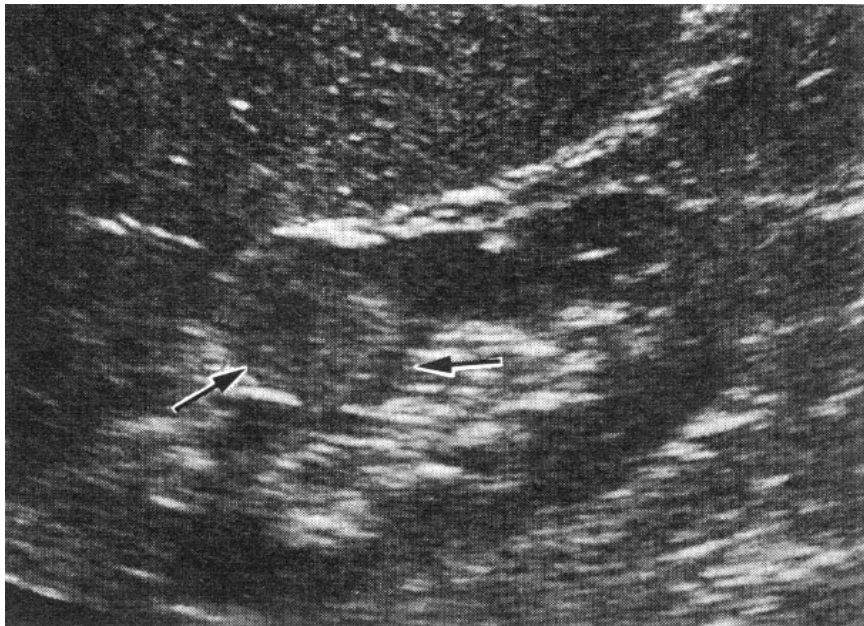
1.1. Epidemiologie, Ätiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland und ist nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom das dritthäufigste Malignom des Urogenitaltrakts. Derzeit werden an Neuerkrankungen jährlich ca. 21 Männer und 10 Frauen pro 100 000 Einwohner verzeichnet. Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ist zwischen dem 75. und 80. Lebensjahr am höchsten, im jungen Erwachsenenalter dagegen ist die Erkrankung selten [1]. Der Anteil von Patienten unter 40 Jahren beträgt höchstens 7% [2-5]. Im Jahre 2000 wurde der Tumor an sechster Stelle aller krebsbedingten Todesursachen genannt [6, 7].

Die Ätiologie ist multifaktoriell, jedoch sind die Ursachen zur Entstehung der Erkrankung bisher nicht eindeutig geklärt. Als Risikofaktoren spielen Rauchen, Übergewicht und hormonelle Faktoren, wie Diabetes mellitus eine Rolle [8-10]. Auch die Exposition gegenüber Asbest, Cadmium, Blei, petrochemischen Substanzen, Teer, Holzschutzmitteln und ionisierender Strahlung gilt ebenso wie der hohe Konsum von Fleisch und tierischen Fetten als Risikofaktor [11-17]. Gesichert ist eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Erkrankung bei chronischer Niereninsuffizienz, positiver Familienanamnese, von Hippel-Lindau'scher Krankheit und tuberöser Sklerose [12, 18].

Seit der flächendeckenden Einführung von Sonographie und schnittbildgebenden radiologischen Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, die zumeist aus anderen Indikationen als der Suche nach einer renalen Raumforderung heraus erfolgen, steht die frühzeitige und oftmals zufällige Entdeckung kleiner Nierentumoren im Vordergrund [3, 19] (Abb. 1.1.). Die klassische Symptomentrias - Makrohämaturie, Flankenschmerzen und palpabler Tumor - findet man inzwischen nur noch in Einzelfällen. Heute werden über 70% der Nierenzellkarzinome zufällig entdeckt [3]. Diese Patienten zeigen unabhängig vom Tumorstadium eine statistisch signifikant bessere Prognose als nach Diagnose eines symptomatischen Nierenzellkarzinoms [20].

Abb. 1.1. Sonographische Darstellung eines Mittelgeschosstumors der rechten Niere [Klinik für Urologie der Universität Regensburg].



Die Therapie der Erkrankung besteht in der radikalen Entfernung des Tumorgewebes. Die Diagnose kleinerer Tumoren und die kontinuierliche Weiterentwicklung der operativen Technik machen dabei immer häufiger auch elektive Teilresektionen möglich [21]. Die aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) gestatten bei entsprechender Expertise der Operateure auch die Teilresektion von Tumoren über 4 cm Durchmesser [19]. In einer Untersuchung von Merseburger et al. wurde eine statistisch signifikante Prognoseverschlechterung lokal begrenzter Nierenzellkarzinome ab einem Durchmesser von 5 cm festgestellt [22].

Bei metastasierten oder lokal rezidierten Nierenzellkarzinomen kommen ebenfalls die operative Therapie, aber auch medikamentöse Tumorthapien zur Anwendung. Dabei sollte in allen Fällen, in denen dies aus operationstechnischen Gründen möglich ist und der Patient sich einer solchen Intervention aus medizinischen Gründen nicht entzieht, die Entfernung des Primärtumors bzw. von Lymphknoten- und Fernmetastasen erfolgen. 2001 wurden unabhängig voneinander prospektiv randomisierte, multizentrische Studien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der Southwest Oncology Group (SWOG) publiziert, die die Rolle der Tumornephrektomie vor einer induktiven Immuntherapie beim primär metastasierten Nierenzellkarzinom untersuchten. Beide Studien konnten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von drei bis zehn Monaten für die nephrektomierten Patienten nachweisen [23, 24]. In den Studien konnte erstmals gezeigt werden, dass sich die Prognose von Patienten in einem guten Allgemeinzustand mit einem

metastasierten Nierenzellkarzinom durch die Tumornephrektomie vor Immuntherapie verbessert. Für diese Patienten gilt daher die Nephrektomie vor einer systemischen Therapie als Standardtherapie. Ossäre Metastasen haben neben ihrer ungünstigen prognostischen Bedeutung häufig eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik zur Folge, die ausnahmsweise auch beim Nierenzellkarzinom zur Anwendung der Strahlentherapie mit rein palliativem Ansatz führen kann. Ansonsten besteht auch hier bei einzelnen, resezierbaren Metastasen die Therapie der Wahl in der radikalen Tumorchirurgie mit der Zielsetzung einer R0-Resektion. Auch bei Hirnfiliae besteht die Indikation zu einer Resektion oder zur stereotaktischen Radiochirurgie (z.B. Gamma-Knife). Hier wurden lokale Tumorkontrollen von bis zu 95% beschrieben [25]. Für solitäre resektable Lungenfiliae, den am häufigsten auftretenden Metastasen des Nierenzellkarzinoms, wurde in mehreren Studien ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nach radikaler Metastasen-Resektion beschrieben [6]. Im Falle multipler Metastasierung in einem oder mehreren Organen ist eine operative Therapie ausgeschlossen. Diese Patienten haben unbehandelt eine sehr schlechte Prognose. Erst in jüngster Zeit konnten durch Entwicklung des antiangiogenetischen Therapieansatzes mit Tyrosinkinasehemmern zumindest gegenüber Immuntherapie wirksamere, aber auch nebenwirkungsreiche und teure Wirkstoffe entwickelt werden. Ein Vorteil dieser Medikamente besteht darin, dass sie neben intravenöser Anwendung (Temsitrolimus) auch in Tablettenform (Sunitinib, Sorafenib) ambulant anwendbar sind.

1.2. Histopathologische Aspekte des Nierenzellkarzinoms

Die pathologischen Leitlinien wurden während der letzten beiden Jahrzehnte mehrfach angepasst und die Angabe der Tumordifferenzierung in den letzten Versionen der Gradingklassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vereinheitlicht [26].

Die primären Nierentumoren werden nach ihrem Ursprung klassifiziert in epitheliale, mesenchymale oder blastemische Tumoren (Tab. 1.1.). Dabei überwiegt bei Erwachsenen bei weitem das Adenokarzinom der Nierenzellen mit rund 85% der Nierentumoren gegenüber den

gutartigen Entitäten wie Onkozytom und Angiomyolipom, den Urothel- und Plattenepithelkarzinomen sowie den sehr seltenen Sarkomen [6].

Frühere Bezeichnungen sind Grawitz-Tumor oder Hypernephrom, benannt nach dem Erstbeschreiber bzw. seiner Fehleinschätzung eines adrenalen Ursprungs des Nierenzellkarzinoms [27]. Das Nierenzellkarzinom kann in mehrere Subtypen unterschieden werden, die 1997 in 5 Haupttypen klassifiziert wurden (Tab. 1.1.)

Tab. 1.1. Die Heidelberg-Klassifikation adulter Nierentumoren [nach 28-30]

Epitheliale Tumoren

Benigne	Maligne	
Kortikales papilläres Adenom	Nierenzellkarzinom (Subtypen mit Häufigkeit)	
Renales Onkozytom		- Klarzelliger Typ (70-80%)
Juxtaglomerulär-Zelltumor		- Chromophober Typ (5-10%)
Metanephrisches Adenom		- Papillärer Typ (10-15%)
		- Sammelrohr-Karzinom (<1%)
	- Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom	

Mesenchymale Tumoren

Benigne	Maligne
Angiomyolipom	Sarkome (Leiomyosarkom, Liposarkom, malignes fibröses Histiozytom, etc.)
Medulläres Fibrom	
Leiomyom	Lymphom
Lipom	
Hämangiom	
Lymphangiom	

Die fünf Haupttypen des Nierenzellkarzinoms sind das konventionelle Nierenzellkarzinom (auch klarzelliges Nierenzellkarzinom, 70 bis 80 % aller Nierentumoren), das chromophobe Nierenzellkarzinom (5 bis 10 % aller Nierentumoren), das papilläre (oder chromophile)

Nierenzellkarzinom (10 bis 15 % aller Nierentumoren), das Sammelrohr-Karzinom (< 1 %) sowie das unklassifizierte Nierenzellkarzinom (4-5 % aller Nierentumoren) [6, 29, 30].

Diese Klassifikation basiert auf dem gegenwärtigen genetischen Wissensstand und korreliert mit den morphologischen Charakteristika und dem biologischen Verhalten dieser Neoplasmen [6, 30, 31]. In den letzten Jahren bekamen molekular-pathogenetische Aspekte für die prognostische Einteilung des Nierenzellkarzinoms zunehmende Bedeutung, was auch in der Heidelberg-Klassifikation Eingang fand.

So wurde ermittelt, dass das häufige klarzellige Nierenzellkarzinom in etwa 19-52 % der Fälle mit dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom assoziiert ist [32]. Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom ist eine seltene, autosomal-dominante, familiäre maligne Erkrankung, die im Wesentlichen charakterisiert ist durch Retina-Angiome, Hämangioblastome des ZNS, Phäochromozytome und klarzellige Nierenzellkarzinome. Das Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgen (VHL) wurde 1993 identifiziert [6, 33]. Bei erkrankten Patienten ist ein VHL-Allel mit einer Mutation vererbt. Assoziierte fokale Läsionen wie das Nierenzellkarzinom entspringen aus der Inaktivierung des normalen VHL-Allels (Wild-Typ). Das VHL-Protein, das Produkt des VHL-Gens, wirkt als Tumorsuppressor. Es führt zu einer Wachstumsinhibition, wenn man es in Nierenzellkarzinom-Zellkulturen wieder transfiziert [6, 34]. Das VHL-Protein inhibiert normalerweise die Expression hypoxieinduzierbarer Gene, deren Genprodukte in verschiedene Prozesse wie z.B. die Angiogenese, das Zellwachstum oder die Glukoseaufnahme und den Säure-Basen-Haushalt involviert sind. Bei einem Verlust des VHL-Proteins werden diese Faktoren überexprimiert und schaffen so ein Mikro-Environment, das die Proliferation epithelialer Zellen fördert [6]. Eine ähnliche Wirkung auf die Tumorentstehung haben Translokationen des Chromosomes 3p an einer fragilen Stelle bei 3p14, wie sie bei familiären sporadischen Nierenzellkarzinomen gehäuft auftreten [6, 35].

Das familiäre papilläre Nierenzellkarzinom ist eine autosomal dominante Erkrankung mit multiplem Auftreten des papillären Typ 1 Nierenzellkarzinoms. Das ursächliche Gen wurde auf Chromosom 7 identifiziert und kodiert MET, eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die normalerweise durch den Hepatozyten-Wachstumsfaktor aktiviert wird [6, 36]. Das Chromosom 7 ist außerdem in 75% aller sporadisch auftretenden papillären Nierenzellkarzinome verdoppelt [6, 37]. Papilläre Typ 2 Nierenzellkarzinome sind vermehrt bei Patienten mit dem hereditären Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-Syndrom zu finden [6, 38]. Gelegentlich treten auch Sammelrohr-Karzinome oder klarzellige

Nierenzellkarzinome auf. Diese papillären Nierenzellkarzinome metastasieren früh und sind die aggressivsten Tumoren der familiären Erkrankungsformen [6, 39]. Ein weiteres, selten auftretendes Syndrom, das mit der Entstehung von papillären Nierenzellkarzinomen assoziiert sein kann, ist das hereditäre Paraganglioma-Syndrom [6].

Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD-Syndrom) ist eine seltene, autosomal-dominante Erkrankung, die durch Haarfollikel-Hamartome des Gesichts und des Halses charakterisiert ist. Etwa 15 % der Patienten leiden unter multiplen Nierentumoren, die meist chromophobe oder gemischt chromophobe Nierenzellkarzinome und Onkozytome sind. Gelegentlich können beim BHD-Syndrom auch papilläre oder klarzellige Nierenzellkarzinome auftreten. Das BHD-Gen, das für das Syndrom verantwortlich gemacht wird, kodiert das Protein Folliculin, das vermutlich ein Tumorsuppressor ist. Selten werden BHD-Mutationen auch in sporadischen Nierenzellkarzinomen gefunden [6, 37].

1.3. Fragestellung

Die Etablierung bildgebender Verfahren hat nicht nur Diagnostik, sondern auch Therapie und den klinischen Verlauf des Nierenzellkarzinoms in den letzten 30 Jahren revolutioniert. War dessen Diagnose in den Siebziger Jahren zumeist erst auf Symptome wie z.B. Makrohämaturie oder Flankenschmerz im fortgeschrittenen Stadium möglich, so sind Zufallsbefunde im Rahmen der routinemäßigen Anwendung von Sonographie und Computertomographie heute an der Tagesordnung. Anhand eines großen Einzelzentrumskollektivs wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht wie sich klinische und histopathologische Parameter des Nierenzellkarzinoms in der so genannten Computertomographie-Ära entwickelten und ob sich daraus therapeutische Vorteile für den Patienten ergeben. Dazu wurden 1129 Nierenzellkarzinomfälle, die zwischen 1992 und 2007 an der Klinik für Urologie der Universität Regensburg therapiert wurden, untersucht.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientengut

Zur Datenerhebung wurden retrospektiv klinische und histopathologische Parameter von 1129 Nierenzellkarzinom-Fällen bei 1113 Patienten ausgewertet. Alle Fälle wurden zwischen Januar 1992 und Dezember 2007 an der Klinik für Urologie der Universität Regensburg operativ behandelt. Erhobene demographische und klinische Angaben waren Geschlecht, Geburtsdatum, Alter zum Operationszeitpunkt, Lebensgewohnheiten und Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Zweitmalignome, Symptomatik, diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. An histopathologischen Daten wurden Tumorgröße und Tumorlokalisierung, TNM-Stadium nach WHO 2002, Tumordifferenzierungsgrad und histologischer Subtyp ermittelt.

2.2. Analyse der Parameter

Analysiert wurden die erhobenen Parameter nach dem Zeitpunkt der Operation. Dazu wurden vier Gruppen gebildet, die durch die jeweils vierjährigen Behandlungszeiträume 1992-1995, 1996-1999, 2000-2003 und 2004-2007 definiert waren. Ziel war es festzustellen, ob im Untersuchungszeitraum von 16 Jahren statistisch signifikante Veränderungen in epidemiologischer, ätiologischer, diagnostischer oder therapeutischer Hinsicht stattgefunden haben.

2.3. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois) unter Verwendung von Fisher's-Exact-Test, Chi-square-Test und Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant bewertet.

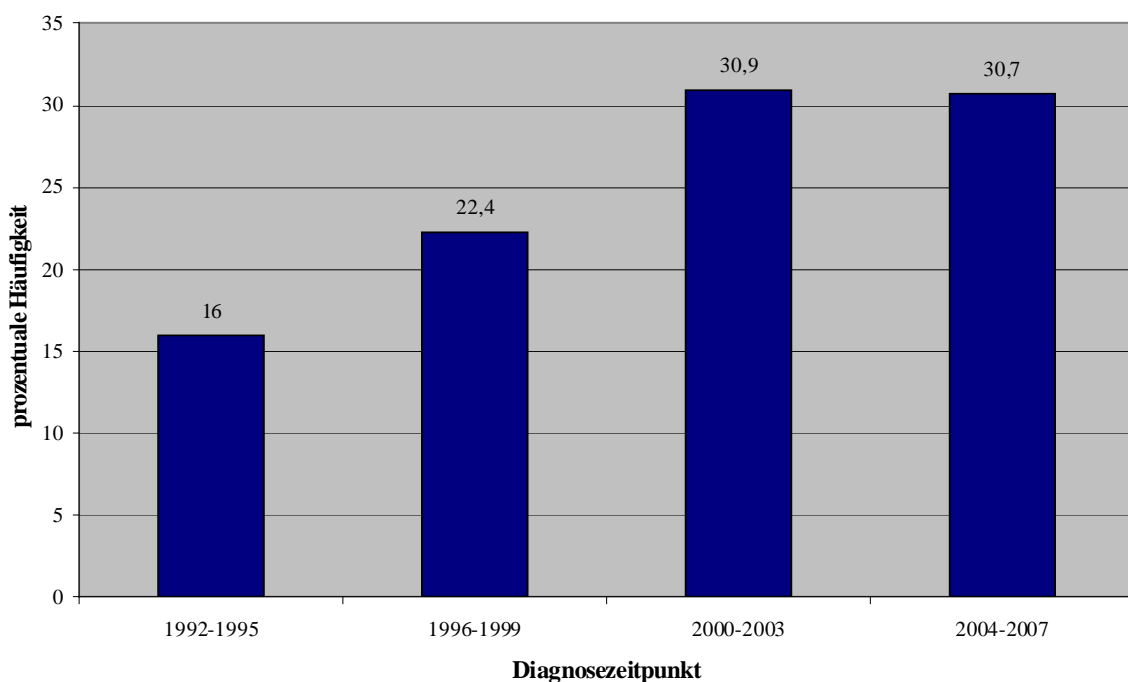
3. Ergebnisse

Für die Auswertung der Ergebnisse im Verlauf des Untersuchungszeitraums 1992 bis 2007 wurden folgende vier Zeiträume untersucht: 1992-1995, 1996-1999, 2000-2003 und 2004-2007. Insgesamt wurden 1113 Patienten 1129 operativen Eingriffen mit der Diagnose Nierenzellkarzinom unterzogen. Dabei nahm die Anzahl der Patienten im Untersuchungszeitraum deutlich zu (Tab. 3.1. / Abb. 3.1.).

Tab. 3.1. Absoluter und relativer Fallanteil der verschiedenen Untersuchungszeiträume

	Häufigkeit	Prozent
1992-1995	181	16,0
1996-1999	252	22,4
2000-2003	349	30,9
2004-2007	347	30,7
Gesamt	1129	100

Abb. 3.1. Verteilung der Fälle über den Untersuchungszeitraum [Angaben in %, n=1129]



3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt betrug der Anteil der Männer 59% (669 Patientenfälle), der Anteil der Frauen im gesamten Untersuchungszeitraum 41% (460 Patientenfälle) (Abb. 3.2.). Der Altersmedian lag bei beiden Geschlechtern bei 64 Jahren (Altersspanne 26-91 Jahre). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich über den Untersuchungszeitraum hinsichtlich der Geschlechtsverteilung nicht, zu jedem Diagnosezeitpunkt überwog das männliche Geschlecht ($p=0,727$) (Abb. 3.3.). Für die Altersgruppe der unter 30-jährigen Patientinnen und Patienten liegt nur eine sehr niedrige Fallzahl vor (Abb. 3.4.). Innerhalb der verschiedenen Altersgruppen findet sich zwischen 31 und 75 Jahren stets ein höherer Anteil männlicher Patienten, der Anteil der Frauen nimmt mit zunehmendem Alter jedoch stetig zu, der Anteil der Männer dagegen ab. In der Altersgruppe ab 76 Jahren überwiegt der Anteil an Patientinnen ($p<0,001$) (Abb. 3.5.). Zwischen 1992 und 2007 fiel eine Zunahme jüngerer Patienten zwischen 31 und 45 Jahren und zugleich auch älterer Patienten über 75 Jahren auf. Relativ nahmen in der Altersgruppe der 46-60-Jährigen die Krankheitsfälle ab ($p=0,012$) (Abb. 3.6.).

Abb. 3.2. Geschlechtsverteilung, alle Fälle [Angaben in %, $n=1129$]

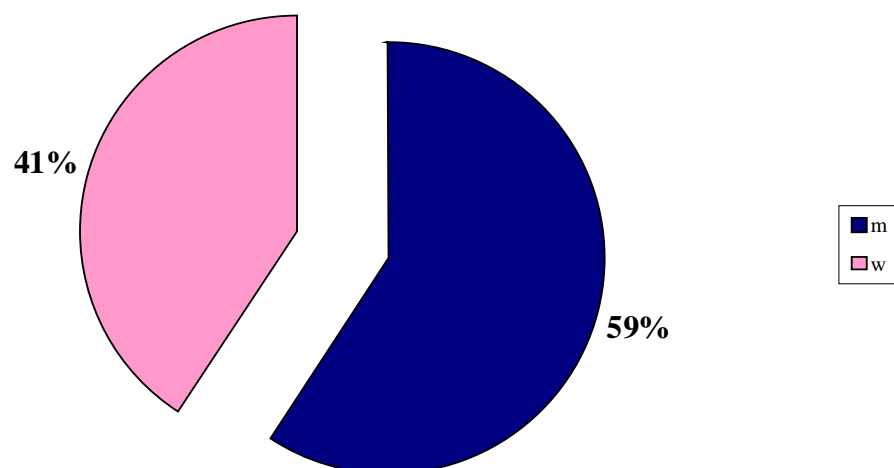


Abb. 3.3. Geschlechtsverteilung in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, n=1129]

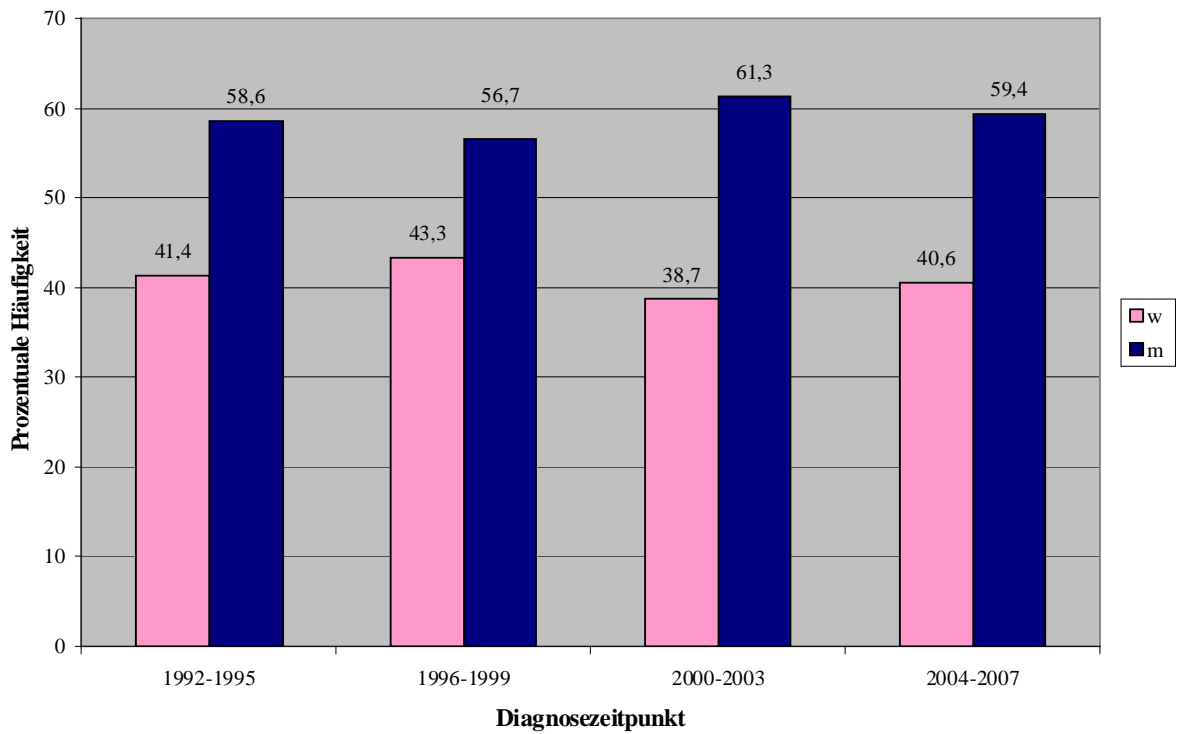


Abb. 3.4. Verteilung des Gesamtkollektivs im Untersuchungszeitraum nach Altersgruppen [Angaben in %, n=1129]

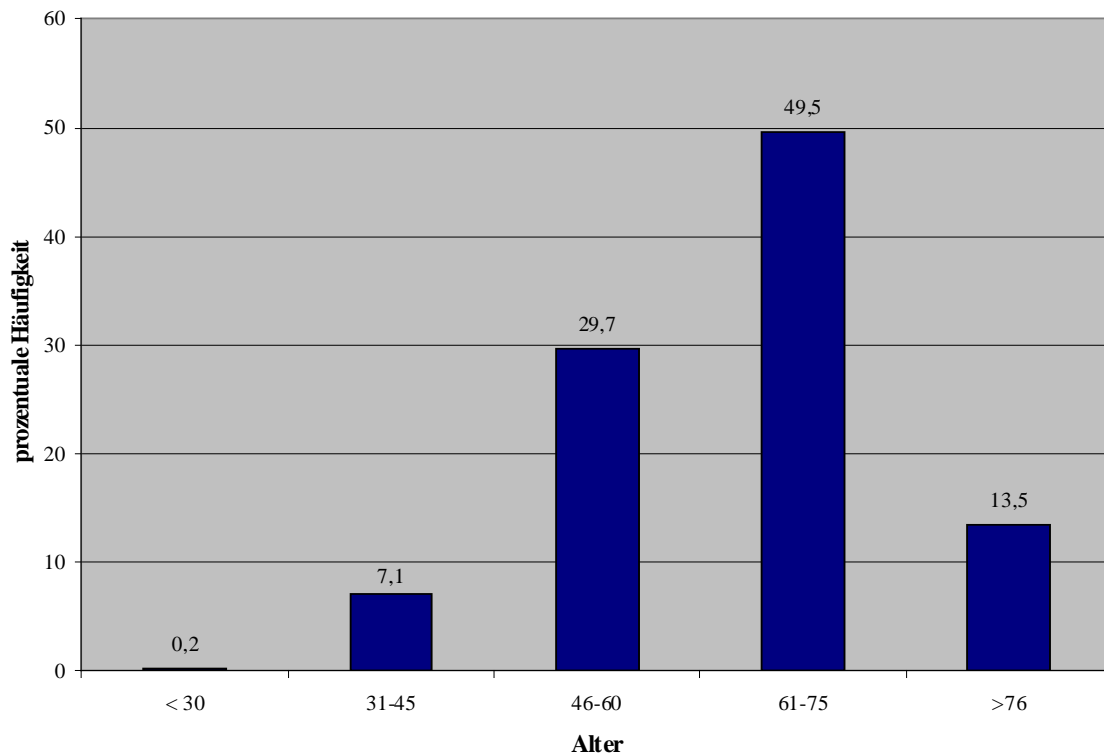


Abb. 3.5. Geschlechtsverteilung innerhalb der Altersgruppen [Angaben in %, n=1129]

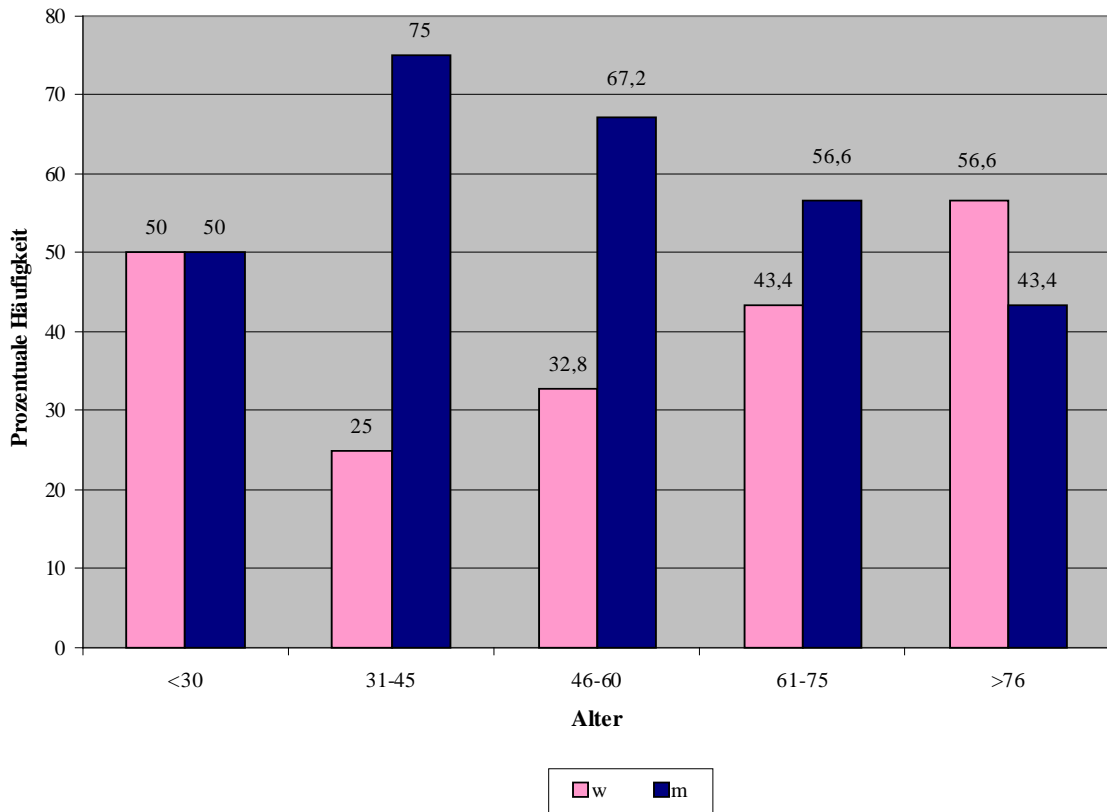
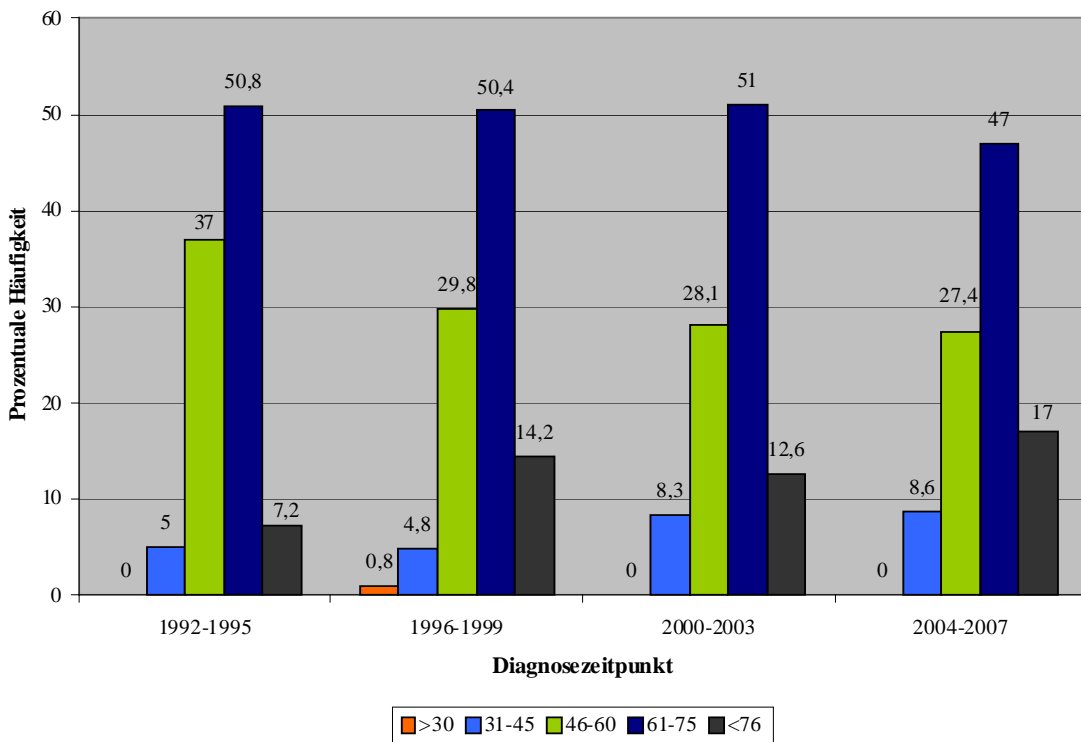


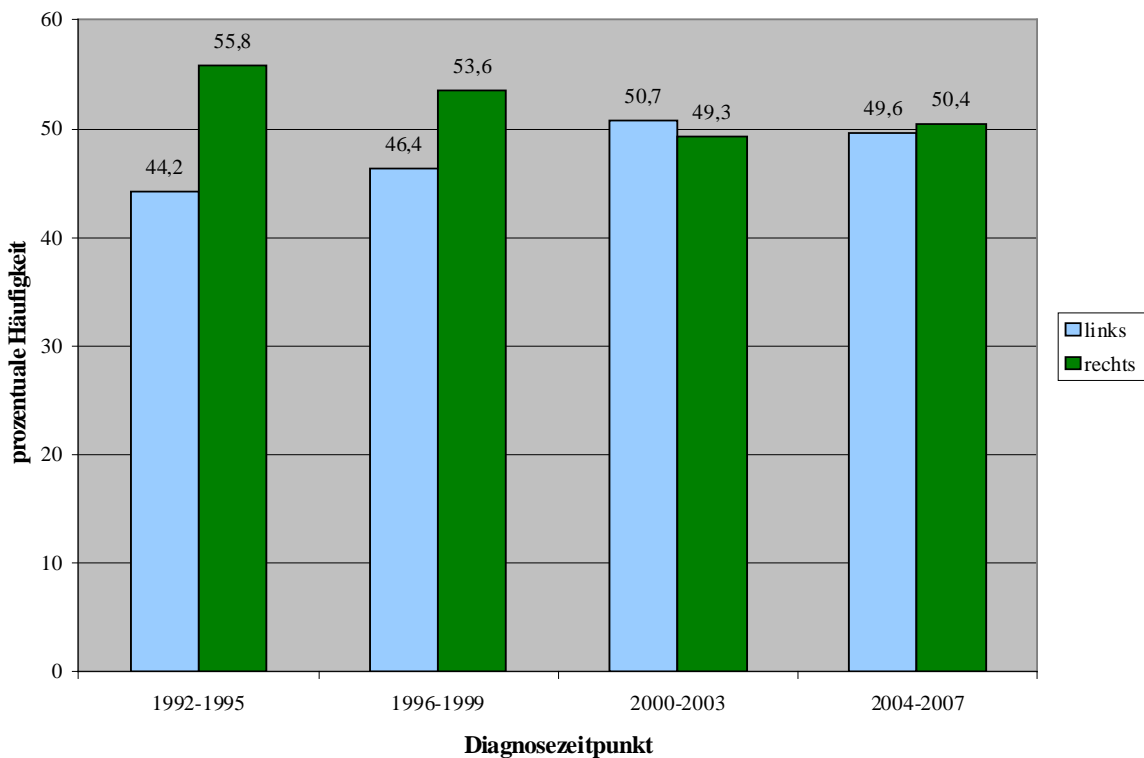
Abb. 3.6. Verteilung der Altersgruppen in den Untersuchungszeiträumen [Angaben in %, n=1129]



3.2. Tumorlokalisation

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Seitenlokalisation des Nierenzellkarzinoms ergab sich im gesamten Untersuchungszeitraum nicht ($p=0,456$) (Abb. 3.7.). In den ersten drei Untersuchungszeiträumen nahmen die Fälle an Ober- und Unterpol bei gleichzeitiger Zunahme der Nierenzellkarzinome im Mittelgeschoss ab. Für Tumoren, die nicht klar einem Geschoss zuzuordnen waren, zeigt sich eine statistisch signifikante Zunahme bis zum Untersuchungszeitraum 2000-2003 ($p=0,038$) (Tab. 3.2.).

Abb. 3.7. Lokalisation: Seitenangaben in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, $n=1129$]



Tab. 3.2. Tumorlokalisation innerhalb der Niere während des Untersuchungszeitraums
 [Angaben in %, n=1129]

	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
Lokalisation					
Oberpol	37,6	31,3	27,5	33,4	31,8
Mittelgeschoss	22,1	27,4	30,1	25,9	26,9
Unterpole	31,5	29,0	26,6	29,1	28,7
nicht abgrenzbar	5,5	9,9	14,3	8,4	10,1
keine Angabe	3,3	2,4	1,5	3,2	2,5
Gesamt	100	100	100	100	100

3.3. Diagnoseursache

In 71,9% aller Fälle konnte die Diagnosestellung auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden, Symptome wie Flankenschmerz, Hämaturie oder Anzeichen der fortgeschrittenen Tumorerkrankung bestanden dagegen in 27,6 % (Abb. 3.8.). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich im Untersuchungszeitraum nicht ($p=0,713$) (Abb. 3.9.).

Abb. 3.8. Anteile von Zufallsbefunden und symptomatischen Fällen [Angaben in %, $n=1129$]

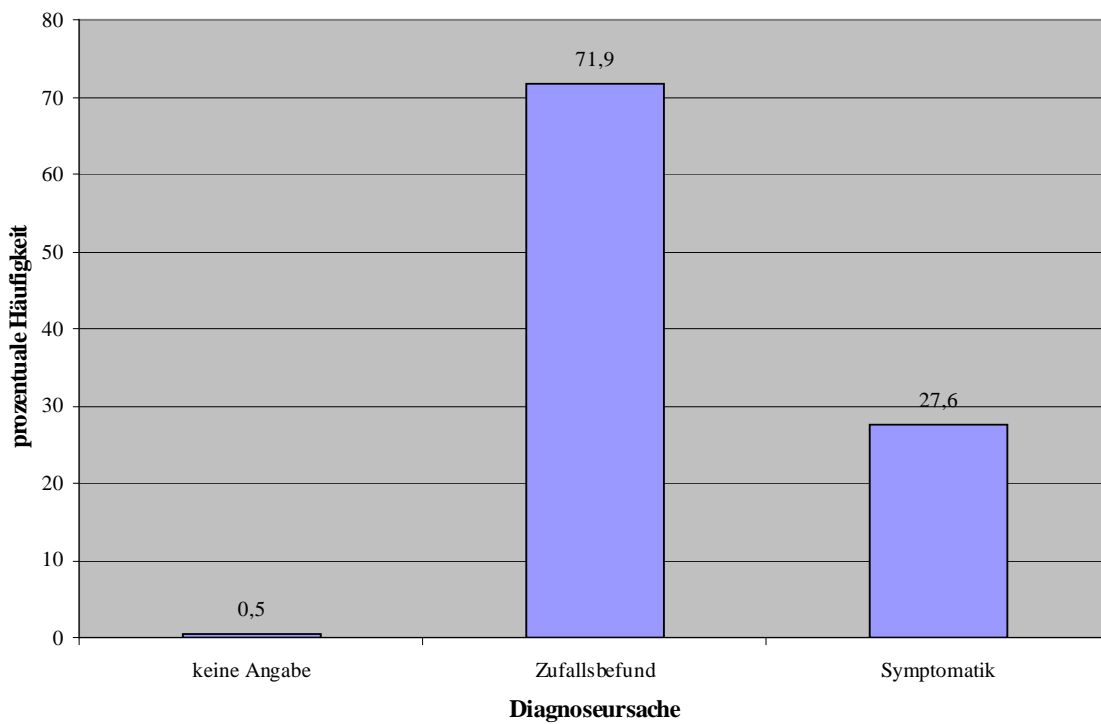
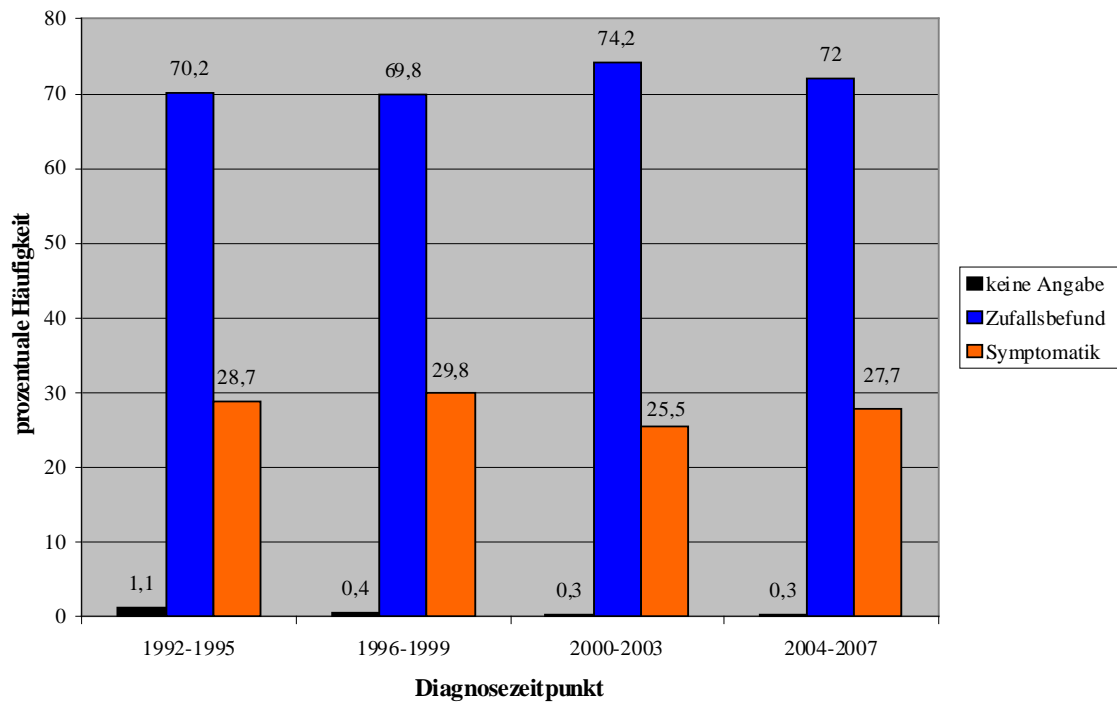


Abb. 3.9. Diagnosegründe im Untersuchungszeitraum [Angaben in %, n=1129]

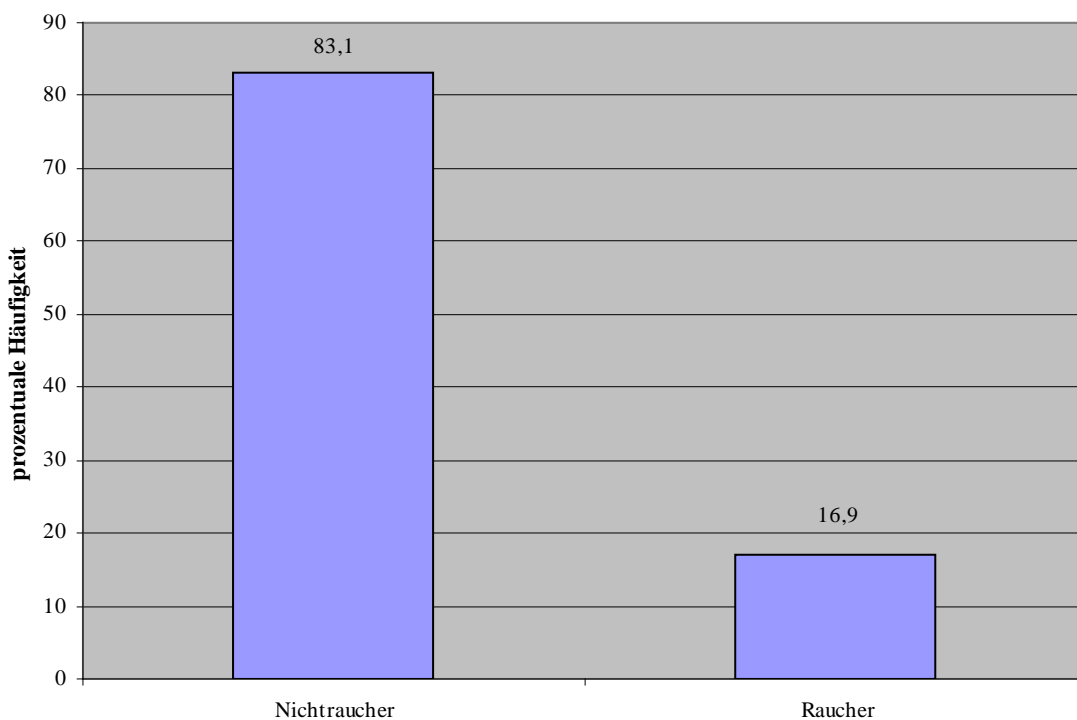


3.4. Risikofaktor Nikotinkonsum

Zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung verneinten die Patienten in 83,1% aller Fälle die Frage nach bestehendem Nikotinkonsum, 16,9% dagegen gaben an, aktuell Raucher zu sein (Abb. 3.10.).

Betrachtet man diese Angaben in den untersuchten Zeiträumen, so nimmt der Raucheranteil unter den operierten Patienten statistisch signifikant ab ($p=0,003$) (Tab. 3.3.).

Abb. 3.10. Nikotinkonsum der untersuchten Nierenzellkarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose [Angaben in %, $n=1129$]



Tab. 3.3. Tabakkonsum in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, $n=1129$]

	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
Nichtraucher	84,5	79,4	79,4	88,8	83,1
Raucher	15,5	20,6	20,6	11,2	16,9
Gesamt	100	100	100	100	100

3.5. Therapeutisches Vorgehen: Technik, Methode und Operationszugang

98,3% aller Nierenzellkarzinomfälle im gesamten Untersuchungszeitraum wurden offen chirurgisch operiert (Tab. 3.4.). Die ersten laparoskopischen Eingriffe erfolgten im Zeitraum 2000-2003 (0,3% dieser Fälle), im Zeitraum 2004-2007 erfolgten 5,2% der Eingriffe laparoskopisch ($p < 0,001$) (Abb. 3.11.).

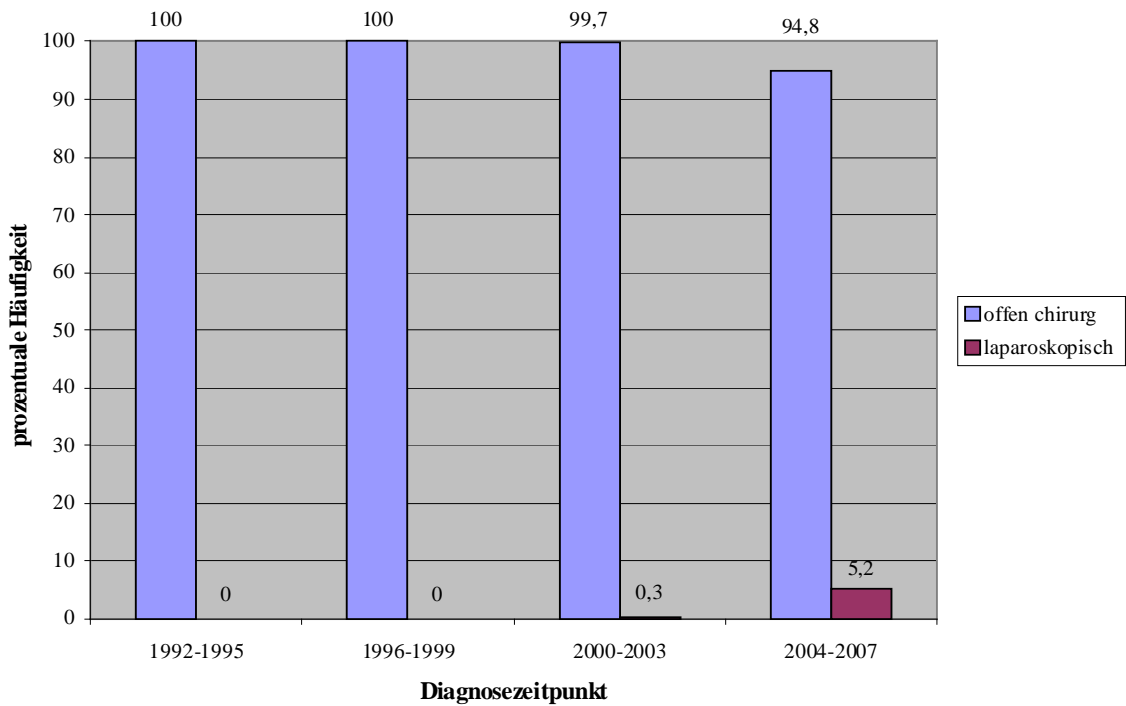
Betrachtet man die Operationsmethode, so erfolgte in 85,8% aller Fälle die Tumornephrektomie, eine Nierenteilresektion in 14,2% der Fälle (Tab. 3.5.). Im Verlauf nahm der Anteil der Nephrektomien ab, während zugleich der Anteil der Nierenteilresektionen statistisch signifikant anstieg ($p < 0,001$) (Abb. 3.12.).

Als operativer Zugangsweg wurde in 73,4% der lumbale Zugang gewählt, transperitoneal wurde in 25,7% vorgegangen, während in 0,5% der Fälle ein thorakoabdominales Vorgehen erforderlich war (Abb. 3.13.). Im ersten Untersuchungszeitraum überwog der transperitoneale Zugangsweg, der in den weiteren drei Zeitabschnitten zunehmend seltener angewendet wurde. Gleichzeitig stieg die Häufigkeit des lumbalen Zugangsweges ($p < 0,001$) (Tab. 3.6.).

Tab. 3.4. Anteil von offen-chirurgischen und laparoskopischen Operationen im gesamten Untersuchungszeitraum

Operationstechnik	Häufigkeit	Prozent
offen chirurgisch	1110	98,3
laparoskopisch	19	1,7
Gesamt	1129	100

Abb. 3.11. Anteil der verschiedenen Operationstechniken im Verlauf des Untersuchungszeitraums
[Angaben in %, n=1129]



Tab. 3.5. Anteile von Tumornephrektomie und Nierenteilresektion im Untersuchungszeitraum

Therapiemodalität	Häufigkeit	Prozent
Tumornephrektomie	969	85,8
Nierenteilresektion	160	14,2
Gesamt	1129	100

Abb. 3.12. Anteil von Tumornephrektomie und Nierenteilresektion im Verlauf des Untersuchungszeitraumes [Angaben in %, n=1129]

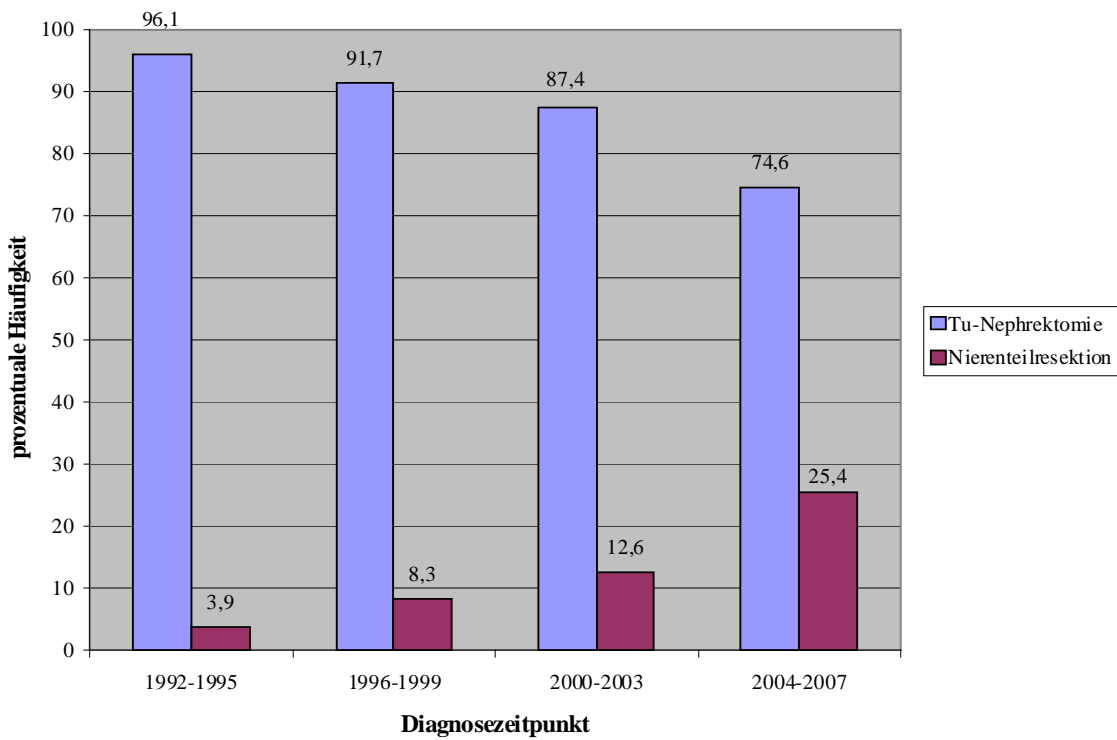
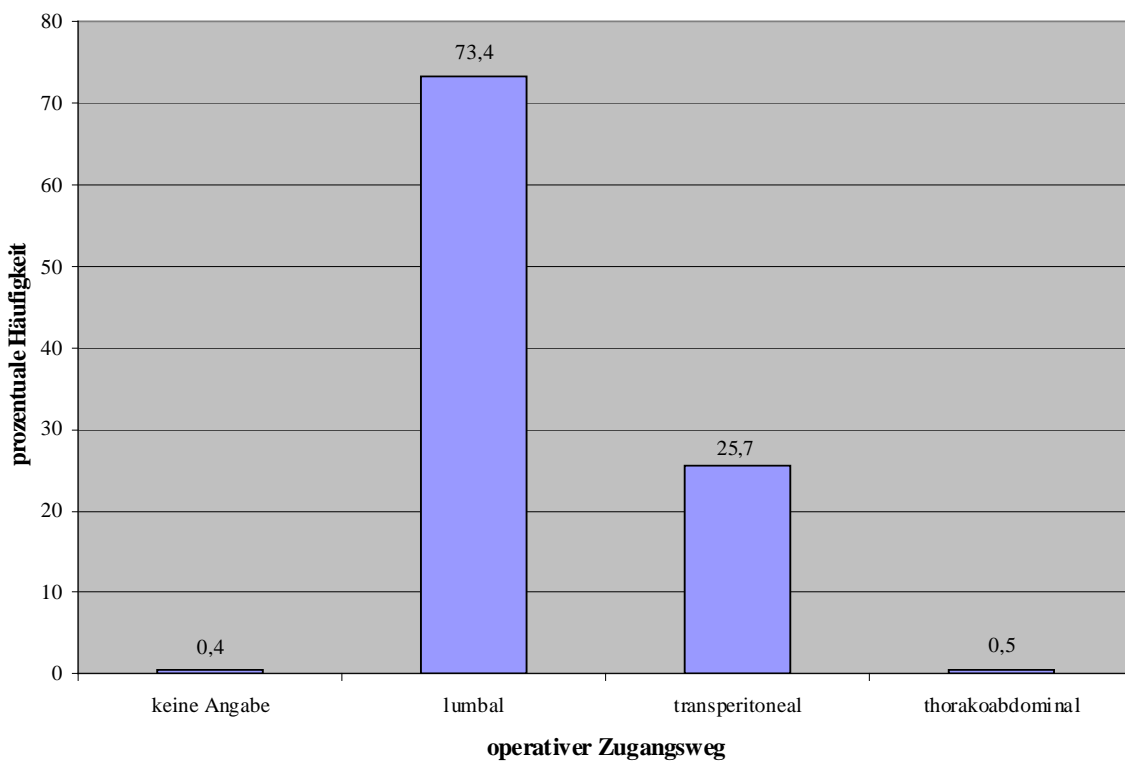


Abb. 3.13. Operative Zugangswege im Untersuchungszeitraum [Angaben in %, n=1129]



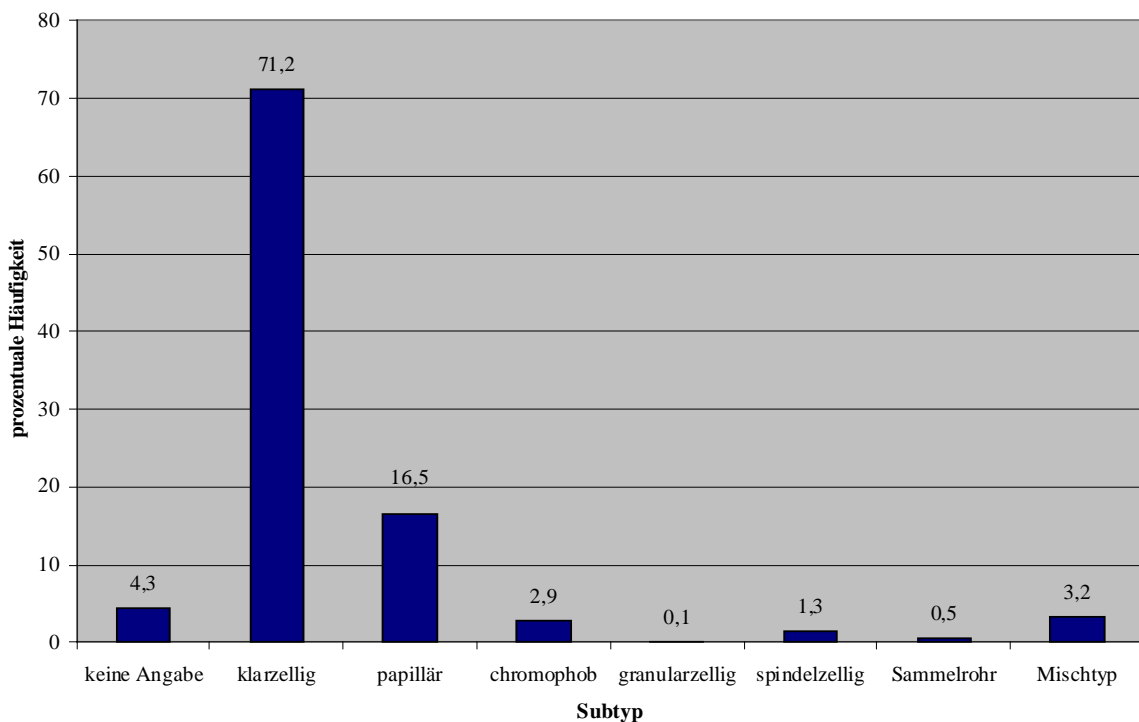
Tab. 3.6. Entwicklung des Anteils operativer Zugangswege im Verlauf des untersuchten
Zeitraumes [Angaben in %, n=1129]

	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
Operationsschnitt					
keine Angabe	1,2	0,4	0,2	0	0,4
lumbal	33,1	67,9	85,4	86,5	73,4
transperitoneal	65,7	30,2	13,8	13,5	25,7
thorakoabdominal	0	1,5	0,6	0	0,5
Gesamt	100	100	100	100	100

3.6. Histologische Befunde

Als häufigster histologischer Subtyp fand sich in 71,2% das klarzellige Nierenzellkarzinom, weiter das papilläre Nierenzellkarzinom (16,5%), das chromophobe (2,9%) sowie Mischtypen (3,2%). Die granularzelligen und spindelzelligen Subtypen sowie der Sammelrohrtyp nahmen nur einen geringen Anteil ein (Abb. 3.14.). Im Untersuchungszeitraum nahm der Anteil der papillären, chromophoben und klarzelligen Subtypen statistisch signifikant zu, dagegen nahm der Anteil seltenerer Subtypen und auch der Befunde ohne Typangabe deutlich ab ($p < 0,001$) (Tab. 3.7.).

Abb. 3.14. Histologie: Gesamtverteilung der Subtypen [Angaben in %, $n=1129$]

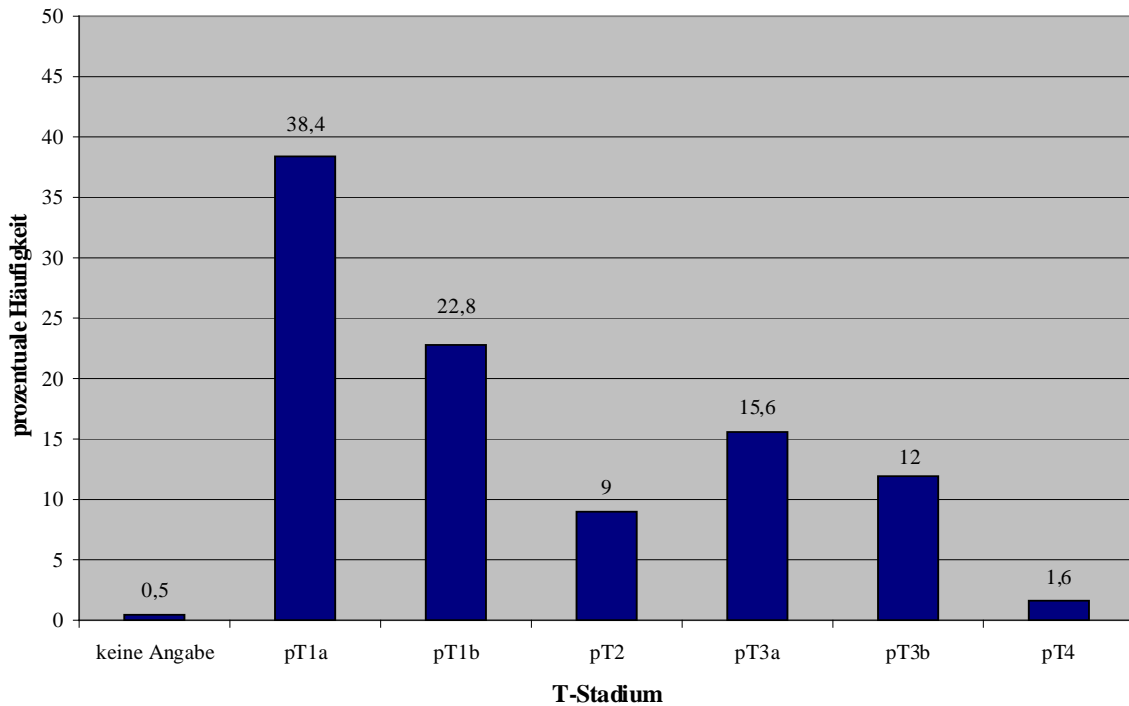


Tab. 3.7. Verteilung der Subtypen in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, n=1129]

	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
Subtyp keine Angabe	12,1	6,0	0,9	2,3	4,3
klarzellig	70,2	69,0	69,6	75,0	71,2
papillär	12,1	14,3	21,2	15,6	16,5
chromophob	0	3,2	3,7	3,5	2,9
granularzellig	0	0	0	0,3	0,1
spindelzellig	0,6	4,0	0,6	0,6	1,3
Sammelrohr	0	0,4	0,3	1,1	0,5
Mischtyp	5,0	3,1	3,7	1,6	3,2
Gesamt	100	100	100	100	100

Betrachtet man die TNM-Klassifikation, so finden sich als häufigste T-Stadien pT1a (38,4%) und -pT1b (22,8%), das seltenste T-Stadium ist pT4, das lediglich 1,6% der Fälle ausmachte (Abb. 3.15.). Über den Untersuchungszeitraum fällt eine signifikante Zunahme des Stadiums pT1a sowie eine Abnahme des Stadiums pT3a auf. Das Stadium pT2 nahm vom Untersuchungszeitraum 1996-1999 an ebenfalls ab ($p < 0,001$) (Tab. 3.8.). Als häufigste N-Stadien fanden sich in 93,9% der Fälle die Stadien pNx und pN0 (Abb. 3.16.). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich über den Beobachtungszeitraum nicht ($p = 0,136$) (Tab. 3.9.). Hinsichtlich des M-Stadiums wurde in 93,1% der Fälle das Stadium M0, in 6,9% das Stadium M1 diagnostiziert (Abb. 3.17.). Auch bezüglich des M-Stadiums ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied über die vier Untersuchungszeiträume ($p = 0,56$) (Tab. 3.10.).

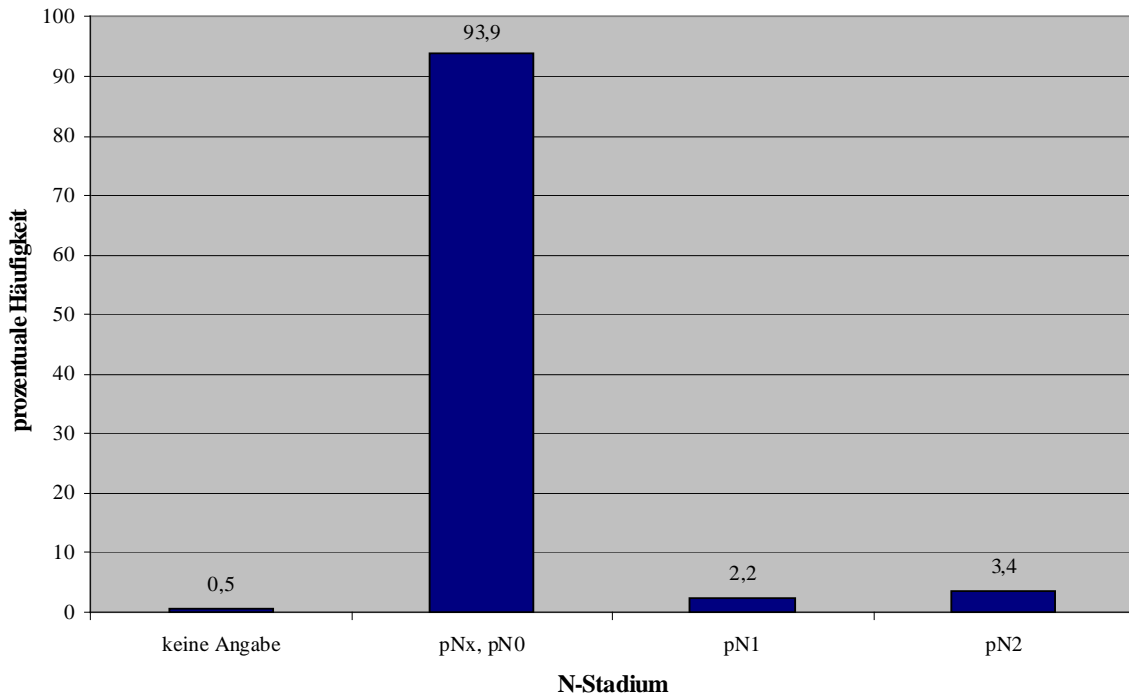
Abb. 3.15. T-Stadium, alle Fälle [Angaben in %, n=1129]



Tab. 3.8. T-Stadium: Verteilung in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, n=1129]

T-Stadium		Diagnosezeitpunkt				Gesamt
		1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
keine Angabe		0,6	0,4	0,9	0,3	0,5
pT1a		29,3	34,5	42,1	42,4	38,4
pT1b		24,3	19,8	24,6	22,2	22,8
pT2		6,1	13,5	10,3	6,1	9,0
pT3a		26,5	19,4	10,9	11,8	15,6
pT3b		11,0	10,3	10,0	15,9	12,1
pT4		2,2	2,1	1,2	1,3	1,6
Gesamt		100	100	100	100	100

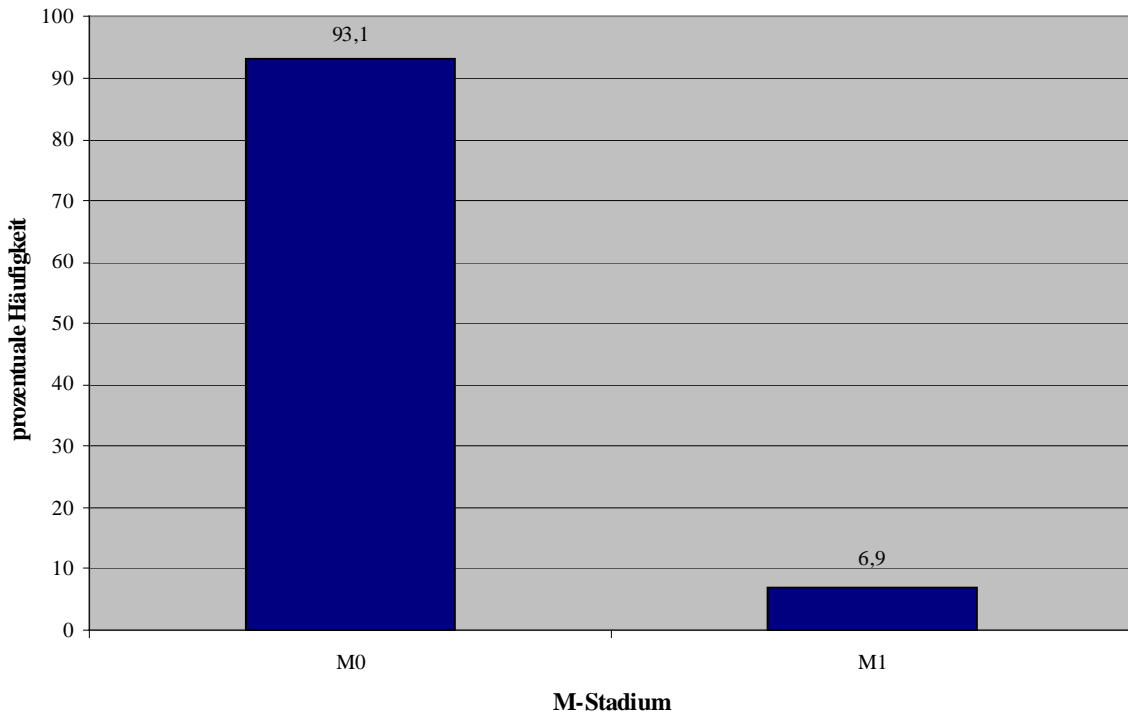
Abb. 3.16. N-Stadium: Alle Fälle [Angaben in %, n=1129]



Tab. 3.9. N-Stadium: Verteilung in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, n=1129]

	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
N-Stadium keine Angabe	0,6	0,4	0,9	0,3	0,5
pNx, pN0	96,1	92,8	94,6	92,8	93,9
pN1	2,2	1,2	1,3	3,7	2,2
pN2	1,1	5,6	3,2	3,2	3,4
Gesamt	100	100	100	100	100

Abb. 3.17. M-Stadium: alle Fälle [Angaben in %, n=1129]

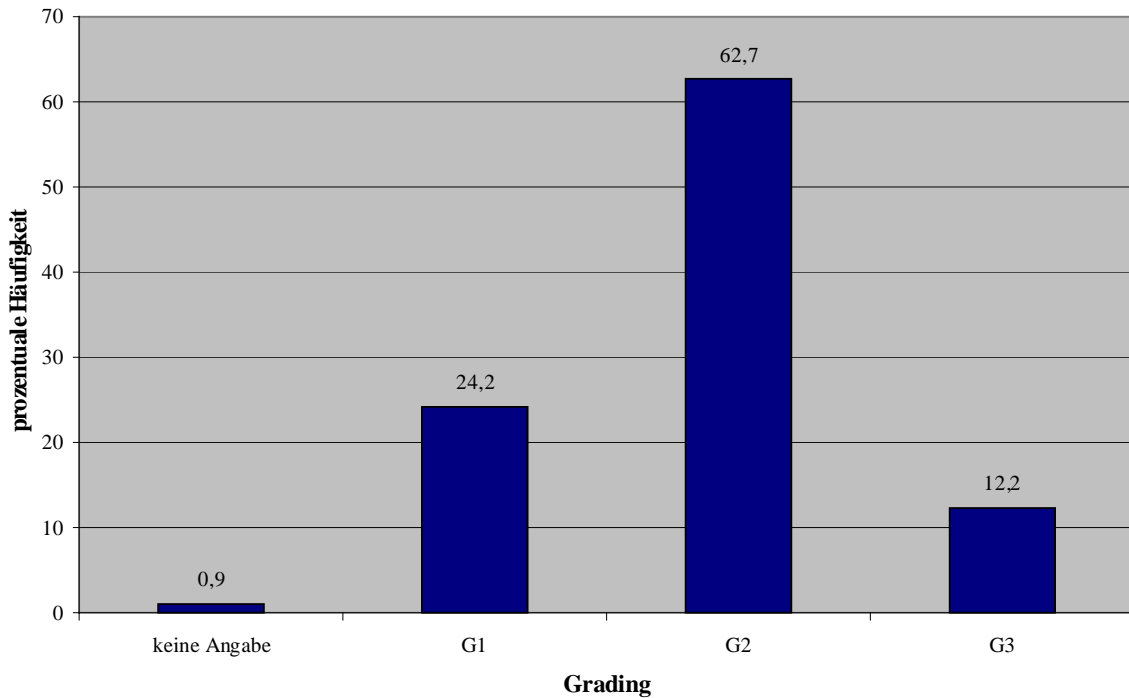


Tab. 3.10. M-Stadium: Verteilung in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, n=1129]

		Diagnosezeitpunkt				Gesamt
		1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
M-Stadium	M0	95,0	92,5	92,0	93,7	93,1
	M1	5,0	7,5	8,0	6,3	6,9
Gesamt		100	100	100	100	100

Betrachtet man das Grading, überwog mit 62,7% der Fälle das Stadium G2 (G1: 24,2%, G3 12,2%) (Abb. 3.18.). Über den Untersuchungszeitraum fällt eine Abnahme des Tumor-Gradings G1 bei gleichzeitiger Zunahme des Stadiums G2 auf ($p=0,002$) (Tab. 3.11.).

Abb. 3.18. Grading: alle Fälle [Angaben in %, $n=1129$]



Tab. 3.11. Grading: Verteilung in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, $n=1129$]

	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
Grading keine Angabe	1,7	0	1,1	0,9	0,9
G1	37,0	22,6	22,1	20,7	24,2
G2	50,8	64,3	66,2	64,3	62,7
G3	10,5	13,1	10,6	14,1	12,2
Gesamt	100	100	100	100	100

3.7. Histologisch und radiologisch ermittelte Tumorgößen

Die Größenangaben zu Tumoren, sowohl aus den feingeweblichen als auch aus den computertomographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungsbefunden, wurden in folgende Größengruppen eingeteilt: Tumoren bis 10 mm, 11-40 mm, 41-70 mm, 71-100 mm, 101-130 mm, 131-160 mm, 161-190 mm, 191-220 mm und Tumoren von 221-250 mm.

Histologisch ermittelt fanden sich innerhalb dieser Größengruppen am häufigsten Befunde im Bereich 11-40 mm (41,2%) und 41-70 mm (33,2%) (Tab. 3.12.). Im Verlauf ergab sich hinsichtlich der am Präparat ermittelten Größenangaben kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,126$) (Tab. 3.13.)

Tab. 3.12. Histologisch ermittelte Tumordurchmesser nach Größengruppe

Größengruppe	Häufigkeit	Prozent
keine Angabe	29	2,6
bis 10 mm	9	0,8
bis 40 mm	465	41,2
bis 70 mm	375	33,2
bis 100 mm	174	15,4
bis 130 mm	53	4,7
bis 160 mm	13	1,2
bis 190 mm	5	0,4
bis 220 mm	4	0,3
bis 250 mm	2	0,2
Gesamt	1129	100

Tab. 3.13. Histologisch ermittelte Tumordurchmesser nach Größengruppe: Verteilung in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, $n=1129$]

Größengruppe	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
keine Angabe	1,7	3,2	1,1	4,0	2,6
bis 10 mm	0	1,2	0,9	0,9	0,8
bis 40 mm	35,4	36,1	44,1	44,7	41,2
bis 70 mm	43,4	32,5	32,1	29,7	33,2
bis 100 mm	12,7	19,0	15,1	14,4	15,4
bis 130 mm	5,0	5,2	5,2	3,7	4,7
bis 160 mm	0,6	1,6	0,3	2,0	1,2
bis 190 mm	0,6	0,8	0,3	0,3	0,4
bis 220 mm	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3
bis 250 mm	0	0	0,6	0	0,2
Gesamt	100	100	100	100	100

Radiologisch fanden sich ebenfalls hauptsächlich Befunde im Bereich 11-40 mm (33,7%) und 41-70 mm (30,1%) (Tab. 3.14.). Im Verlauf nahmen CT- und MRT-Befunde ohne Größenangabe ebenso wie Fälle, die keiner präoperativen radiologischen Bildgebung zugeführt wurden, deutlich ab. Waren zwischen 1992 und 1995 noch 12% der Fälle ohne Schnittbildgebung geblieben, so waren dies am Ende des Untersuchungszeitraums nur noch 2% (Tab. 3.15.).

Tab. 3.14. Tumordurchmesser nach Größengruppe in radiologischer Bildgebung

Größengruppe	Häufigkeit	Prozent
Bildgebung ohne Größenangabe	146	12,8
bis 10 mm	7	0,6
bis 40 mm	380	33,7
bis 70 mm	341	30,1
bis 100 mm	133	11,7
bis 130 mm	37	3,3
bis 160 mm	8	0,7
bis 190 mm	5	0,6
bis 220 mm	4	0,5
bis 250 mm	1	0,1
keine radiologische Bildgebung	67	5,9
Gesamt	1129	100

Tab. 3.15. Radiologisch gemessene Tumordurchmesser nach Größengruppe in den untersuchten Zeiträumen [Angaben in %, n=1129]

Größengruppe	Diagnosezeitpunkt				Gesamt
	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007	
Bildgebung ohne Größenangabe	17,1	15,9	9,7	11,8	12,8
bis 10 mm	0	1,2	0	1,2	0,6
bis 40 mm	29,3	27,8	37,0	36,9	33,7
bis 70 mm	27,0	26,5	34,6	29,8	30,1
bis 100 mm	9,9	13,9	10,3	12,7	11,7
bis 130 mm	3,9	4,0	3,2	2,6	3,3
bis 160 mm	0	0	1,1	1,2	0,7
bis 190 mm	0	0,4	0,6	0,6	0,6
bis 220 mm	0	0	0,3	0,9	0,5
bis 250 mm	0,6	0	0	0	0,1
keine radiologische Bildgebung	12,2	10,3	3,2	2,3	5,9
Gesamt	100	100	100	100	100

In Beziehung zueinander gesetzt, wiesen histologisch und radiologisch ermittelte Tumordurchmesser nach Größengruppe zwar eine hohe Übereinstimmung auf (81,3% für Befunde von 11-40 mm), mit zunehmender TumorgroÙe nimmt die Übereinstimmung jedoch statistisch signifikant ab: Bei Tumordurchmessern zwischen 101 und 130 mm wiesen die präoperativ angefertigten Schnittbildverfahren nur in 43,2% dieselbe Größengruppe aus. Tumordurchmesser unter 4 cm wurden bei Abweichungen im radiologischen Befund mehrheitlich unterschätzt, größere Tumoren mehrheitlich überschätzt ($p < 0,001$).

4. Diskussion

Kaum ein anderes Tumorleiden hat sich in den letzten drei Jahrzehnten in seinem klinischen Erscheinungsbild so entscheidend verändert wie das Nierenzellkarzinom. Dies dürfte am ehesten auf die verbesserte Routinediagnostik, die viele Tumoren früher erkennen lässt, zurückzuführen sein. Intention dieser Doktorarbeit war es, anhand eines großen Einzelzentrumkollektivs die Entwicklung der wesentlichen klinischen und histopathologischen Parameter des Nierenzellkarzinoms im Zeitraum 1992 bis 2007 zu untersuchen, einer Zeitspanne, die man gemeinhin bereits zur „Computertomographie-Ära“ zählt.

Vergleicht man die einzelnen Untersuchungsabschnitte 1992–1995, 1996–1999, 2000–2003 und 2004–2007, so ist ein kontinuierlicher Anstieg der behandelten Patienten bis 2003 mit anschließendem Plateau auf diesem Niveau darstellbar. Diese Entwicklung dürfte zum einen mit einer auch in anderen Untersuchungen festgestellten Inzidenzzunahme des Nierenzellkarzinoms in Verbindung zu bringen sein, zum anderen aber auch interne Gründe haben: Im Untersuchungszeitraum hat sich das Einzelzentrum von einem Krankenhaus der Versorgungsstufe 3 zu einer Universitätsklinik entwickelt.

Epidemiologisch betrachtet ist das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit mit den allgemein gültigen Daten der Literatur vergleichbar. Von den 1129 Patientenfällen im Untersuchungszeitraum waren 669 männlich und 460 weiblich. Das Geschlechtsverhältnis liegt damit bei 1,45:1. In anderen Untersuchungen lag das Verhältnis mit 1,5 bis 3:1 etwas höher [12, 16, 40-43]. Verglichen mit diesen Kollektiven fällt bei unseren Patienten eine relativ große Inzidenz des Nierenzellkarzinoms beim weiblichen Geschlecht auf. Bezogen auf die einzelnen Untersuchungsabschnitte war festzustellen, dass sich das Geschlechtsverhältnis jedoch nicht statistisch signifikant unterschied.

Der Altersgipfel, der im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit in der Altersgruppe der 61-75 jährigen Patienten lag, wird in der Literatur im Verlauf der siebten und achten Lebensdekade berichtet [16, 40, 43-47]. Im Zeitverlauf zwischen 1992 und 2007 fällt hier eine Zunahme des prozentualen Anteils junger Patienten bis 45 Jahre (von 5 auf 9%) und älterer Patienten ab 76 Jahren (von 5 auf 17%) auf. Während das Geschlechtsverhältnis bei jungen Patienten deutlich zuungunsten des männlichen Geschlechtes verschoben ist (3:1), ist dies bei älteren Patienten genau umgekehrt (57% der Betroffenen Frauen). Dieser Unterschied ist auch nach Berücksichtigung des demographischen Faktors feststellbar, eine Antwort

könnte möglicherweise in noch ausstehenden molekularbiologischen Untersuchungen des Tumorgewebes dieser Patientinnen und Patienten gefunden werden [3].

Ein erhöhtes Risiko bei Nikotinabusus ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln, gilt heute als gesichert und wurde in der Literatur vielfach beschrieben [12, 13, 48-53]. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit sank der Anteil der Raucher innerhalb des Untersuchungszeitraums auf nur noch 11% (2004–2007). Denkbar ist, dass entsprechende Kampagnen zur Gesundheitsaufklärung Wirkung zeigen. Es muß jedoch kritisch betrachtet werden, dass die Angaben der Patienten lediglich zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung Gültigkeit besaßen. Aus der Aktenlage konnte eine dezidierte Nikotinanamnese mit Angaben über einen früheren Nikotinkonsum, die Dauer desselben, z.B. gemessen in pack-years (Anzahl der Zigarettenschachteln pro Tag in Jahren), oder aber die Dauer der Nikotinkarenz nicht entnommen werden. In diesem Zusammenhang interessant sind Ergebnisse von Hunt et al., die eine signifikante Risikoabnahme mit den Jahren nach Beendigung des Rauchens ergaben [54].

Die Entwicklung neuer bildgebender Verfahren hat in den letzten 20 bis 30 Jahren zu einer allgemeinen Verbesserung der medizinischen Diagnostik geführt. Besonders gilt dies für das Nierenzellkarzinom, das in Zeiten vor der Einführung von Ultraschalldiagnostik und Schnittbildgebung oft erst im symptomatischen Zustand entdeckt wurde und entsprechend therapeutische Schwierigkeiten verursachte [55]. Alle Patientinnen und Patienten der vorliegenden Studie konnten bereits einer Ultraschalluntersuchung zugeführt werden. Die Methode war zu Beginn des erfassten Untersuchungszeitraumes bereits etabliert, weit entwickelt und gehörte zur Routinediagnostik. Weiter wird die etwa im Vergleich zu den Siebziger Jahren deutlich häufigere Diagnose kleiner, asymptomatischer Nierenzellkarzinome vor allem auf die Einführung schnittbildgebender Verfahren zurückgeführt, die oftmals als Routineuntersuchung vorgenommen werden [56]. Während sich diese Innovation vor allem ab der zweiten Hälfte der 1980er Jahre in der Praxis durchsetzte und auswirkte, scheinen sich in den letzten Jahren keine wesentlichen Veränderungen in der inzidentellen Diagnosestellung von Nierenzellkarzinomen zu ergeben. Zumindest stellten sich in unserem Kollektiv keine statistisch signifikanten Veränderungen im Anteil der zufällig entdeckten Nierenzellkarzinome seit 1992 ein. Mit konstant um die 72% liegt der Anteil dieser Fälle dabei teilweise deutlich höher als in anderen zum Thema publizierten Untersuchungen, in denen ein Anteil zufällig diagnostizierter Fälle zwischen 20% und 68% ermittelt wurde [57, 58]. Dies könnte ein Hinweis auf eine breite apparative Versorgung sowie die gute hausärztliche Betreuung der Patienten im untersuchten Kollektiv sein.

Passend zu diesem über den gesamten untersuchten Zeitraum hohen Anteil an Zufallsbefunden im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit lag der Anteil von präoperativer Schnittbildgebung (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) bereits 1992 – 1995 bei 88% und stieg bis zum Zeitraum 2004–2007 nochmals statistisch signifikant auf 98% an. Der meist erhobene Tumordurchmesser nach Größengruppe in radiologischen und histopathologischen Befunden war jeweils die Größengruppe bis 4 cm, wobei dies im pathologischen Befund am Beginn des Untersuchungszeitraums noch die Gruppe der Tumoren zwischen 4,1 und 7 cm war. Im Laufe der Jahre nahm die kleinere Tumorgößengruppe zuungunsten der größeren zu, während die Größenangabe im radiologischen Schnittbildbefund eine Zunahme für Tumoren aller Größengruppen bis 10 cm zeigte. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass der Anteil von Befunden ohne jede Größenangabe im selben Zeitraum deutlich abnahm. Die hohe Verlässlichkeit der Schnittbildgebung konnte am Untersuchungskollektiv ebenfalls gezeigt werden, in der häufigsten Größengruppe zwischen 1,1 und 4 cm Tumordurchmesser stimmten die radiologischen Größenangaben in immerhin 81 % überein. Etwas Vorsicht ist bei größeren Tumoren anzuraten, die in ihrer Größe zumeist überschätzt werden und intraoperativ nicht selten doch einer Nieren erhaltenden Therapie zugeführt werden können.

Bezüglich der operativen Therapie konnte im Untersuchungszeitraum eine statistisch signifikante Erhöhung des Anteils von Nierenteilresektionen von 4% im Zeitraum 1992–1995 auf 25% im Zeitraum 2004–2007 ermittelt werden. Dies ist teils auf veränderte Tumordurchmesser, die im Gesamtzeitraum zur Größengruppe bis 4 cm tendierten, was allerdings keine statistische Signifikanz erreichte, teils auf veränderte Indikationsvorgaben zurückzuführen. War früher die Tumornephrektomie Goldstandard der Nierenzellkarzinom-Therapie, so sind heute Nierenteilresektionen bei fehlender Kommunikation mit dem Nierenbecken auch bei Tumordurchmessern über 4 cm zu rechtfertigen [19]. Dasselbe gilt für die laparoskopische OP-Technik, die erst im letzten Untersuchungszeitraum an der Klinik etabliert wurde. Diese Daten zum therapeutischen Management des Nierenzellkarzinoms stehen im Einklang mit der heute etablierten Empfehlung zu diesem Eingriff in den entsprechenden Leitlinien und der Literatur [19, 59].

Mit der Zunahme kleinerer Tumoren durch frühzeitige Diagnose kann auch eine Verschiebung der TNM-Stadien festgestellt werden. Wie schon in einer Analyse von Kane et al. zeigte sich auch im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Rückgang lokal fortgeschrittener Tumoren zugunsten von pT1-Tumoren [60]. Mit 42% war das Stadium pT1a im Untersuchungszeitraum der beherrschende Stagingbefund des

Nierenzellkarzinoms. Bemerkenswert erscheint dazu der gleichzeitige Rückgang der Befunde gut differenzierter Nierenzellkarzinome gegenüber mäßig differenzierten (G2) Tumoren. Berücksichtigt werden muß hier jedoch, dass in den letzten Jahren Änderungen in den Mustern der Beurteilung der Tumordifferenzierung durch die Histopathologie erfolgten. Die pathologischen Leitlinien wurden hier im Untersuchungszeitraum angepasst und in den letzten Versionen des WHO-Gradings standardisiert. Hierbei zeigt sich der klare Trend zu deutlicherer Diskrimination einerseits und breiterer Verteilung der Tumoren über alle Graduierungen hinweg andererseits [26]. Der Rückgang gut differenzierter Nierenzellkarzinome gegenüber mäßig differenzierten Tumoren ist also eher nicht als eine reale Veränderung der Tumorbiologie zu werten, sondern durch Veränderungen der Leitlinien für die pathologische Untersuchung erklärbar.

Ein Hinweis auf die gestiegene formale Qualität der histopathologischen Befundung ist der gesunkene Anteil von Befunden ohne Typisierung des Nierenzellkarzinoms. Zudem war auch eine Zunahme der drei häufigen Subtypen klarzelliges, papilläres und chromophobes Nierenzellkarzinom feststellbar.

Insgesamt belegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass sich die technischen Neuerungen in der Diagnostik und in der operativen Versorgung des Nierenzellkarzinoms in den vergangenen 16 Jahren in einigen Vorteilen für die Patienten unseres Zentrumskollektivs niedergeschlagen haben. Immer früher können Zufallsbefunde diagnostiziert werden, diese günstigeren Tumorstadien zugeordnet und immer häufiger Nieren erhaltend operiert werden. Dies suggeriert auch die Möglichkeit einer Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens im Untersuchungszeitraum, wengleich dieser Nachweis erst nach Erhebung des geplanten Follow-ups zu erheben sein wird.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden klinische und histopathologische Daten von Patienten mit Nierenzellkarzinom aus dem Beobachtungszeitraum Januar 1992 bis Dezember 2007 retrospektiv ausgewertet. Verglichen wurden die Entwicklungen innerhalb der Untersuchungszeiträume 1992–1995, 1996–1999, 2000–2003 und 2004–2007.

Die Auswertungen erbrachten eine aus anderen Kollektiven bekannte Geschlechts- und Altersverteilung, der Anteil von Patienten über 75 Jahren stieg genauso wie der junger Patienten bis 45 Jahren im Untersuchungszeitraum statistisch signifikant an. Der Anteil von Zufallsbefunden blieb konstant auf hohem Niveau, während der von Patienten mit präoperativer Schnittbilddiagnostik von 88 auf 98% statistisch signifikant anstieg. Tumoren des Stadiums pT1a nahmen statistisch signifikant zu und damit einhergehend auch der Anteil von Nierenteilresektionen von 4 auf 25 %.

Die Ergebnisse belegen, dass sich aus den technischen und therapeutischen Entwicklungen tatsächlich klinische Vorteile für die Patienten ergeben. Dabei muß im Rahmen weiterer Auswertungen untersucht werden, ob und wie sich dies letztlich auf die Prognose der Patienten auswirkt.

Literaturnachweis:

1. *Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends*. Vol. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2008, Berlin.
2. Rodriguez, A., et al., *Le cancer du rein de l'adulte de moins de 40 ans: un cancer particulier? Incidence, évolution et revue de la littérature*. Ann Urol, 2003. **37**: p. 155-159.
3. Denzinger, S., et al., *Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates?* World J Surg Oncol, 2007. **5**: p. 16.
4. Taccoen, X., et al., *Renal Cell Carcinoma in Adults 40 Years Old or Less: Young Age is an Independent Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival*. Eur Urol, 2007. **51**: p. 980-987.
5. Siemer, S., et al., *Outcome of Renal Tumors in Young Adults*. J Urol, 2006. **175**: p. 1240-44.
6. Zantl, N., et al., *Das Nierenzellkarzinom*, in *Manual Urogenitale Tumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2008, Tumorzentrum München (Hrsg.) und W. Zuckschwerdt Verlag, München.
7. Godley, P.A. and K.I. Ataga, *Renal cell carcinoma*. Curr Opin Oncol, 2000. **12**(3): p. 260-264.
8. Bulgheroni, P., et al., *Tobacco Smoking and Renal-Cell-Carcinoma - An Overview*, in *Cigarette Smoking and the Kidney*., A. Sessa, et al., Editors. 1999, Kager, Basel Freiburg. p. 134-135.
9. Flaherty, K.T., et al., *A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States)*. Cancer Causes Control, 2005. **16**: p. 1099-1106.
10. Pischon, T., et al., *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Int J Cancer, 2006. **118**: p. 728-738.
11. Kauzlaric, D., E. Barneir, and E. Luscieti, *Renal carcinoma after retrograde pyelography with thorostrast*. American Journal of Roentgenology, 1987. **148**: p. 897-898.
12. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. J Urol, 2006. **176**: p. 2353-2358.
13. McLaughlin, J.K., J.S. Mandel, and W.J. Blot, *A population based case control study of renal cell carcinoma*. Journal of the National Cancer Institute, 1984. **72**: p. 275-284.
14. Thomas, C., *Spezielle Pathologie*. 1996, Stuttgart, New York, Schattauer Verlag. 360-361.
15. Malke, H.R., B.K. Malke, and J.K. McLaughlin, *Kidney cancer among leather workers*. The Lancet, 1984(i): p. 56-60.
16. Oberneder, R., et al., *Nierenzellkarzinom*, in *Manual Urogenitale Tumoren*, T. München, Editor. 2003, Zuckschwerdt Verlag, München. p. 79-97.
17. Maclure, M., *Asbestos and renal adenocarcinoma: A case control study*. Environmental Research, 1987. **42**(2): p. 353-361.
18. MacDougall, M.L., L.W. Welling, and T.B. Wiegmann, *Renal adenocarcinomas and acquired cystic disease in chronic hemodialysis patients*. American Journal of Kidney Disease, 1987. **9**: p. 166-171.
19. Ljungberg, B., et al., *Guidelines on renal cell carcinoma*, European Association of Urology, 2008.

20. Ficarra, V., et al., *Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2003. **43**: p. 663-669.
21. Antonelli, A., et al., *Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7 cm*. Eur Urol, 2008. **53**(803-9).
22. Merseburger, A.S., et al., *Impact of tumor size on long-term survival of patients with organ-confirmed renal cell cancer*. Aktuel Urol, 2003. **34**(469-74).
23. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by IFN alfa 2b compared with interferon alfa 2b alone for metastatic renal-cell cancer*. N. England J. Med., 2002. **345**: p. 1655-1659.
24. Mickisch, G.H., A. Garin, and H. van Poppel, *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 966-970.
25. Wowra, B., M. Siebels, and A. Muacevic, *Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma*. J Neuro-surg, 2002. **97**(4): p. 785-793.
26. Sauter, G., et al., *Tumours of the Urinary System.*, in *World-Health-Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.*, J.N. Eble, et al., Editors. 2004, IARC Press, Lyon.
27. Grawitz, P., *Die sogenannten Lipome der Niere*. Virch Arch Pathol Anat und Physiol und klin Med, 1883. **93**: p. 39-63.
28. Kovacs, G., M. Akhtar, and B.J. Beckwith, *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J. Pathol., 1997. **183**(2): p. 131-3.
29. Murphy, W.M., B.J. Beckwith, and G.M. Farrow, *Tumours of the kidney, bladder and related urinary structures*, in *Atlas of Tumour Pathology*. 1994, A.F.I.o. Pathology, Washington (DC).
30. Moch, H., T. Gasser, and M.B. Amin, *Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumours*. Cancer, 2000. **89**(3): p. 604-14.
31. Störkel, S., J.N. Eble, and K. Adlakha, *Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Cancer, 1997. **80**(5): p. 987-989.
32. Decker, H.J., *Nierenzellkarzinome und das Von-Hippel-Lindau-Syndrom*. ÄP Onkologie, 2008. **1**: p. 20-26.
33. Iliopoulos, O., A. Kibel, and S. Gray, *Tumor suppression by the human von Hippel-Lindau gene product*. Nat Med, 1995. **1**(8): p. 822-826.
34. Iliopoulos, O., A.P. Levy, and C. Jiang, *Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau-Protein*. Proc Natl Acad Sci USA, 1996. **93**(20): p. 10595-9.
35. Cohen, A.J., F.P. Li, and S. Berg, *Hereditary renal-cell-carcinoma associated with a chromosomal translocation*. N. England J. Med., 1979. **301**(11): p. 592-5.
36. Schmidt, L., F.M. Duh, and F. Chen, *Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas*. Nat Genet, 1997. **16**(1): p. 68-73.
37. Cohen, H. and F.J. McGovern, *Renal-cell-carcinoma*. N. England J. Med., 2005. **353**(23): p. 2477-2490.
38. Launonen, V., O. Vierimaa, and M. Kiuru, *Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer*. Proc Natl Acad Sci USA, 2001. **98**(6): p. 3387-3392.
39. Zbar, B., R. Klausner, and W.M. Linehan, *Studying cancer families to identify kidney cancer genes*. Annu Rev Med, 2003. **54**: p. 217-233.

40. Ernstoff, M.S., J.A. Heaney, and R.E. Peschel, *Urologic Cancer*. 1997, Cambridge, Blackwell Science.
41. Huland, H. and R.E. Hautmann, *Urologie*. 2 ed. 1997, Heidelberg, Springer Verlag.
42. Fischer, C.G., *Ätiologie, Pathogenese und Therapie des Nierenzellkarzinoms*. Radiologie, 1999. **39**(343-349).
43. Bretheau, D., et al., *A French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma*. *Oncology Committee of the Association Francaise d'Urologie*. Cancer, 1998. **82**(3): p. 538-544.
44. Fischer, C., et al., *Urologic tumors in the Federal Republic of Germany - Data on 56.013 cases from Hospital Cancer Registries*. Cancer, 1998. **82**: p. 775-783.
45. Peterson, R.O., *Urologic Pathology*. 2 ed. 1994, Philadelphia: J.B. Lippincott Company.
46. Benichou, J., et al., *Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota*. *Am. J. Epidemiol.*, 1998. **148**(5): p. 424-430.
47. *Basis Statistiken C64 - Nierenzellkarzinom*. *Life Status 01.11.2006*. 2006, Tumorregister München.
48. Tomantis, L., *Causes Occurrence and Control*, in *IARC Scientific Publications*. 1990, Lyon. p. 320.
49. Bennington, J.L. and F.A. Laubscher, *Epidemiologic studies of carcinoma of the kidney*. Cancer, 1968. **21**: p. 1069-1071.
50. Wynder, E.L., K. Mabuchi, and W.F. Whitmore, *Epidemiology of adenocarcinoma of the kidney*. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1974. **53**: p. 1619-1634.
51. Kahn, H.A., *The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: Reports on 8 1/2 years of observation*. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 1966. **19**: p. 1-125.
52. Doll, R. and R. Peto, *20 years' observations on male British doctors*. *Br. J. Med.*, 1976. **2**: p. 1525-1536.
53. Chiu, B.C., et al., *Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa*. *Ann-Epidemiol.*, 2001. **11**(1): p. 29-37.
54. Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. *Int. J. Cancer*, 2005. **114**: p. 101.
55. Curry, N.S., *Small renal masses (lesions smaller than 3cm): imaging evaluation and management*. *A.J.R.*, 1995. **164**: p. 355-362.
56. Touloupidis, S., et al., *Renal cell carcinoma: the influence of new diagnostic imaging techniques on the size and stage of tumors diagnosed over the past 26 years*. *Int Urol Nephrol*, 2006. **38**: p. 193-7.
57. Ares Valdes, Y. and R. Fragas Valdes, *Incidental renal cell carcinoma*. *Arch Esp Urol*, 2005. **58**: p. 417-20.
58. Harada, K., et al., *Clinical symptoms in localized renal cell carcinoma reflect its invasive potential: comparative study between incidentally detected and symptomatic diseases*. *Urol Oncol*, 2006. **24**: p. 201-6.
59. Brehmer, B., A.H. Mahnke, and G. Jakse, *Nephron-sparing therapy for renal tumors*. *Aktuel Urol*, 2007. **38**: p. 126-31.
60. Kane, C.J., et al., *Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base*. *Cancer*, 2008. **113**: p. 78-83.

Lebenslauf

Name: Ines Hübner, geb. Schwarzmaier

Geburtsdatum: 29. August 1976

Geburtsort: Passau

Schulbildung: 1983-1987 Grundschule Tiefenbach
1987-1996 Gymnasium Leopoldinum Passau

Studium: 1996-2003 Humanmedizin an der Universität Regensburg

AiP-Tätigkeit: 01. April 2004 bis 30. September 2004
Klinikum Passau, III. Medizinische Klinik, Abteilung für Kardiologie
CA Professor Dr. D. Elsner

Weiterbildungszeiten als Assistenzärztin

01. Oktober 2004 bis 31. Juli 2005
Klinikum Passau, III. Medizinische Klinik, Abteilung für Kardiologie
CA Professor Dr. D. Elsner

15. August 2005 bis 31. März 2008
Krankenhaus Wasserburg am Inn, Innere Medizin,
CA PD Dr. H. Rath

seit 01. April 2008
Lungenfachklinik Donaustauf,
CA Professor Dr. M. Pfeifer

Danksagung

Herrn Prof. Dr. W. F. Wieland und Herrn Prof. Dr. W. Rößler danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Herrn PD Dr. S. Denzinger danke ich herzlich für die wissenschaftliche Betreuung als erster Gutachter.

Herrn Prof. Dr. M. Pfeifer danke ich herzlich für die wissenschaftliche Betreuung als zweiter Gutachter.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Otto für die zahlreichen Anregungen, die kritische Diskussion der Arbeit und ebenfalls für die wissenschaftliche Betreuung.