
Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
im Zentrum für operative Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort
Marburg

**Die mikroskopische Gefäßinvasion als Prognosekriterium für das
Langzeitüberleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom ohne
makroskopische Gefäßinvasion**

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

Julia Rustemeier, geb. Kern
aus Marburg

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
30.07.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. A. J. Schrader

Korreferent: Prof. Dr. P. Barth

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Das Nierenzellkarzinom.....	2
1.1.1	Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathogenese des Nierenzellkarzinoms	2
1.1.2	Klinische Einteilung des Nierenzellkarzinoms	4
1.1.3	Histopathologische und genetische Einteilung.....	7
1.1.3	Klinik und Diagnostik des Nierenzellkarzinoms.....	10
1.1.4	Therapie des Nierenzellkarzinoms.....	13
1.1.4.1	Operative Therapie.....	13
1.1.4.2	Systemische Therapie	17
1.1.4.2.1	Adjuvante systemische Therapie	17
1.1.4.2.2	Palliative systemische Therapie.....	17
1.2	Prognosekriterien des Nierenzellkarzinoms	23
1.3	Die mikroskopische Gefäßinvasion	27
1.4	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	28
2	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE	29
2.1	Patientengut	29
2.2	Datenerfassung.....	29
2.2.1	Patientendaten	29
2.2.2	Allgemeine Parameter	30
2.2.3	Operationsspezifische Parameter	31
2.2.4	Tumorparameter.....	32
2.2.5	Verlaufsdaten	34
2.3	Reevaluation der mikroskopischen Gefäßinvasion.....	35
3	ERGEBNISSE.....	37
3.1	Überleben des Gesamtkollektivs.....	37
3.2	Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Information zur mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) hinsichtlich Überleben.....	38
3.3	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Patientenalter.....	38

3.4	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem <i>Body mass index</i> (BMI)	38
3.5	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Geschlecht	39
3.6	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Tumorstadium (T-Stadium).....	40
3.7	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Tumorgrading (G-Stadium).....	41
3.8	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Lymphknotenstatus (N-Stadium)	43
3.8.1	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Lymphknotenstatus des Gesamtkollektivs (n=312)	43
3.8.2	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit einem positiven Lymphknotenstatus	45
3.9	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit der Fernmetastasierung (M-Stadium).....	47
3.9.1	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit der Fernmetastasierung des Gesamtkollektivs (n=312)	47
3.9.2	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit einer gesicherten Fernmetastasierung (n=306)	49
3.10	Korrelation der der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Vorliegen eines metastasierten Tumorleidens	50
3.11	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem histologischen Subtyp	51
3.11.1	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem histologischen Subtyp des Gesamtkollektivs (n=312)	51
3.11.2	Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit den beiden Haupthistologien klarzelliges und papilläres Nierenzellkarzinom (ccRCC und pRCC)	53
3.12	Korrelation der mikroskopische Gefäßinvasion (MVI) mit dem Überlebensstatus (<i>survival code</i>)	55
3.13	Überleben in Abhängigkeit von der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI)	57
3.14	Multivariatanalyse zur Überprüfung der mikroskopischen Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium	58
4	DISKUSSION	59
5	ZUSAMMENFASSUNG	76
	Summary	78
6	LITERATURVERZEICHNIS	80

7	ANHANG.....	94
	Abbildungsverzeichnis.....	94
	Tabellenverzeichnis.....	95
	Danksagungen	96
	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	97

1 Einleitung

Das Nierenzellkarzinom stellt das dritthäufigste Malignom im urologischen Patientengut dar und ist mit mehr als 85% aller Nierentumore der häufigste bösartige Tumor des Nierenparenchyms.

In den vergangenen 30 Jahren war eine steigende Inzidenz der Erkrankung zu verzeichnen und das Nierenzellkarzinom hat ein ungünstiges Inzidenz/Mortalitätsverhältnis, was es zum tödlichsten urologischen Tumorleiden macht.

Der Krankheitsverlauf ist trotz etablierter prognostischer Kriterien wie Tumorstadium, Tumorgrading und histologischem Subtyp häufig unvorhersehbar. So entwickelt sich in manchen Fällen nach initial kurativer Therapie noch nach über zehn Jahren eine Fernmetastasierung. Umgekehrt wurden spontane Tumorregressionen ohne jede Therapie im metastasierten Stadium beschrieben.

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist in den vergangenen Jahren durch ein zunehmend besseres Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen des Tumorwachstums ein grundlegender Wandel, hin zu einer auf die Tumorzelle und ihre Gefäßversorgung zielgerichteten, sogenannten „*targeted*“ Therapie zu verzeichnen.

Bisher existiert für das Nierenzellkarzinom keine etablierte adjuvante Therapie nach kurativer Tumorsektion, die neuen Substanzen der „*targeted* Therapie“ können hier einen neuen Ansatz bilden.

Im Zuge dessen gewinnt die Möglichkeit einer genauen Abschätzung des Krankheitsverlaufes, des Überlebens sowie die Identifikation von Hochrisikopatienten mit schlechter Prognose zunehmend an Bedeutung.

Ziel der Arbeit ist es, anhand eines definierten Patientenguts die Wertigkeit einer mikroskopisch nachweisbaren venösen Gefäßinvasion des Tumors als Prognosekriterium zu überprüfen.

1.1 Das Nierenzellkarzinom

1.1.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathogenese des Nierenzellkarzinoms

Nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom stellt das Nierenzellkarzinom den dritthäufigsten bösartigen urologischen Tumor dar.

In Deutschland wurde 2002 basierend auf den Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister und des Robert-Koch-Instituts die Anzahl der Neuerkrankungen auf etwa 6.400 bei Frauen und etwa 10.300 bei Männern geschätzt (GEKID, 2008). Diese Zahlen umfassen jedoch zu ca. 10% Tumore des Nierenbeckens und des Harnleiters (historisch werden diese in den Krebsregistern gemeinsam erfasst). Männer sind somit nahezu doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Vogelzang und Stadler, 1998).

Bei der Inzidenz und der Mortalität des Nierenzellkarzinoms war seit Beginn der 1970er Jahre bis zum Ende der 1980er Jahre ein deutlicher Anstieg in den westlichen Industrienationen zu verzeichnen (GEKID, 2008; Buentig, et al, 2002). Seit dem Ende der 1980er Jahre ist die Mortalität wieder rückläufig, die Inzidenzzahlen stiegen noch bis zum Ende der 1990er Jahre und sind seither konstant (GEKID, 2008).

Die geschätzte altersstandardisierte Inzidenz für Nierentumore betrug für das Jahr 2002 21,3 für Männer und 10 für Frauen pro 100.000 Einwohner.

Die altersbezogene Inzidenz steigt kontinuierlich ab dem 35. Lebensjahr und erreicht ihr Maximum in der 7. Lebensdekade (Pantuck et al., 2001).

Bezüglich der Inzidenz besteht ein Nord-Süd-Gefälle mit hohen Erkrankungsraten in Nordeuropa und Nordamerika (Buentig, et al, 2002), Deutschland liegt im EU-Vergleich durch hohe Erkrankungsraten auf Platz 3 (GEKID, 2008).

Als Risikofaktoren für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen gelten Nikotinabusus (ab einem Konsum größer 20 *Packyears*), deutliches Übergewicht v.a. bei Frauen (Dhote et al, 2000; Flaherty et al, 2005; Mellempgaard et al, 1995) und chronische Hämodialyse bei terminaler Niereninsuffizienz. Bei Dialysepflicht besteht ein 32fach

erhöhtes Risiko für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen auf dem Boden erworbener zystischer Nierenveränderungen (Brennan et al, 1991).

Weitere potentielle Riskiofaktoren sind arterielle Hypertonie (Flaherty et al, 2005; Chow et al, 2000), Diuretika (insbesondere die Anwendung von Thiazidpräparaten) und Phenacetinabusus (Dhote et al, 2000), sowie berufliche Exposition z.B. mit Asbest, Cadmium, Petroleum, Schwermetallen, Arsen oder Trichlorethylen (Mandel et al, 1995). In großen Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass moderater Alkoholenuss sowie die Anwendung oraler Kontrazeptiva bei Frauen das Risiko für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen senkt (Dhote et al, 2000).

Neben der sporadischen Form des Nierenzellkarzinoms gibt es genetische Prädispositionen, die häufigste hierunter ist das von-Hippel-Lindau(vHL)-Syndrom. Es handelt sich um einen Defekt auf dem kurzen Arm des Chromosom 3 (3p25-26), der mit einer Häufigkeit von 1:40.000 Neugeborenen auftritt (Latif et al, 1993). Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und Betroffene entwickeln Tumore verschiedener Organe, z.B. Netzhautangiome, Hämangioblastome des zentralen Nervensystems, Adenokarzinome, Pankreaszysten, Phäochromozytome und klarzellige Nierenzellkarzinome (Cohen et al, 2005). Letztere treten bei 40-70% der Betroffenen auf und finden sich teilweise multifokal, bilateral oder sequentiell. Der Altergipfel für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen bei vHL-Patienten liegt bei 35 Jahren (Chaveau et al, 1996; Motzer et al, 1996).

Bei einer Mutation des cMET Proto-Onkogens auf dem langen Arm des Chromosom 7 kann das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom auftreten. Diese erbliche Form des Nierenzellkarzinoms ist selten und wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt. Die Tumore treten hier multipel und bilateral auf (Schmidt et al, 1997).

Das Birt-Hogg-Dube-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten spontaner Pneumothoraces im Zuge zystischer Lungenveränderungen, kutaner Veränderungen mit Hammatomen der Haarfollikel im Nackenbereich und der Entwicklung renaler Neoplasien. Die Nierentumore sind zumeist Onkozytome oder chromophobe Nierenzellkarzinome, gelegentlich treten auch Mischformen beider Entitäten auf (Nickerson et al., 2002; Pavlovich et al., 2005). Die genetische Grundlage dieser seltenen Erkrankung liegt in einer Mutation des BDH-Gens auf dem Chromosom 17 (Khoo et al., 2003)

Bei der autosomal-dominant vererbten polyzystische Nierendegeneration scheinen Nierenzellkarzinome zwar nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung aufzutreten, sie weisen jedoch unterschiedliche klinische Charakteristika auf. So treten die Tumore häufig bilateral oder multifokal auf und sind häufig vom sarkomatoiden Subtyp (Vogelzang et al 1998; Keith et al 1994).

1.1.2 Klinische Einteilung des Nierenzellkarzinoms

Die klinische Einteilung des Nierenzellkarzinoms erfolgt üblicherweise nach dem TNM-System der UICC (*Union internationale contre le Cancer*), das die lokale Tumorausbreitung, Lymphknoten- und Fernmetastasierung erfasst (Wittekind, 2003).

T	Ausbreitung des Primärtumor
T1	Tumor ≤ 7cm, begrenzt auf die Niere
T1a	Tumor ≤ 4cm
T1b	Tumor > 4cm
T2	Tumor > 7cm, begrenzt auf die Niere
T3	Infiltration des perirenenalen Fettes oder der Nebenniere, makroskopische Gefäßinvasion, keine Überschreitung der Gerota Faszie
T3a	Infiltration des perirenenalen Fettgewebes oder der Nebenniere
T3b	makroskopische Gefäßinvasion in V. renalis oder V. cava subdiaphragmal
T3c	makroskopische Gefäßinvasion in V. cava supradiaphragmal
T4	Tumor überschreitet Gerota Faszie
N	regionäre Lymphknoten
Nx	keine Aussage zu regionären Lymphknoten möglich
N1	Metastase in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasierung
Mx	keine Aussage zu Fernmetastasen möglich
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 1- 1: TNM-Klassifikation der UICC, 2002

In Anlehnung an die TNM-Klassifikation erfolgt die klinische Stadieneinteilung des AJCC (*American Joint Committee on Cancer*):

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1/T2/T3	N1	M0
IV	T4	N0/N1	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 1- 2: klinische Stadieneinteilung des AJCC

Neben der Tumorausbreitung wird zur Beschreibung des Tumors der Malignitätsgrad, das sog. Tumorgrading angegeben. Hier erfolgte die Einteilung nach Zellkernveränderungen und dem Vorhandensein und der Morphe von Nukleolen. Es ist ein Maß für die Entdifferenzierung der Tumorzellen.

Die in Europa und den USA am weitesten verbreitete Einteilung ist der Fuhrman-Score (Fuhrman et al., 1982):

Fuhrman Grad	Kernmorphe	Kerngröße	Nukleolen
G1	rund, isomorph	10 µm	unauffällig
G2	leicht irregulär	15 µm	deutlich
G3	sehr irregulär	20 µm	groß und prominent
G4	bizarr, gelappt	> 20 µm	prominent, Chromatin verklumpt

Tabelle 1- 3: Tumorgrading nach Fuhrman

In Deutschland wird ein dreistufiges nukleäres Grading angewandt (Thoenes et al., 1986):

Malignitätsgrad	Zelluläre Anaplasie	Kernveränderungen
G1	Gering	Kerne regelmäßig, rund, in der Größe normaler Tubuluszellkerne, Chromatin fein verteilt, Nukleolen entsprechen in Größe, Anzahl und Lage denen normaler Tubuluszellen
G2	Mäßig	Im Vergleich zu normalen Tubuluszellkernen vergrößert, mäßige Unterschiede in Größe und Form, Chromatin verklumpt, einzelne vergrößerte Nukleolen, gelegentlich Mitosen
G3	Stark	Zellkerne beträchtlich vergrößert, ausgeprägte Polymorphie und Hyperchromasie, Chromatin grobschollig, stark vergrößerte irregulär verteilte Nukleolen (randständig), zahlreiche auch atypische Mitosen

Tabelle 1- 4: Tumorigradung nach Thoenes

Auch die WHO schlägt ein dreistufiges Gradingssystem vor (Mostofi und Davis, 1998). In großen Studien konnte gezeigt werden, dass das Tumorigradung ein unabhängiger prognostischer Parameter für das Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom ist, unabhängig davon, ob ein drei- oder vierstufiges Gradingssystem verwendet wird (Medeiros et al., 1988; Bretheau et al., 1995).

1.1.3 Histopathologische und genetische Einteilung

Eine weit verbreitete histopathologische Einteilung der Nierentumore ist die der UICC, der sowohl histomorphologische als auch genetische Kriterien zugrunde liegen. Diese auch als Heidelberg-Rochester-Klassifikation bekannte Einteilung wurde 1997 unter der Leitung von Störkel et al. erarbeitet.

Heidelberg-Rochester-Klassifikation (Störkel et al., 1997; Kovacs, et al., 1997)

Benigne Neoplasien

1. papilläres Adenom

- ist die häufigste Neoplasie des Tubulusepithel und wird häufig zufällig entdeckt
- es ähnelt histologisch einem gut differenzierten papillären Nierenzellkarzinom
- die zugrunde liegenden genetischen Veränderungen entsprechen ebenfalls denen des papillären Nierenzellkarzinoms (Verlust von Chromosom Y, Trisomie von Chromosom 7 oder 17), sind aber weniger ausgeprägt

2. Onkozytom

- macht etwa 5% der operativ entfernten renalen Neoplasien aus
- weist Zellen mit stark eosinophilem Zytoplasma auf
- genetisch können zwei Subtypen unterschieden werden: eine mit Verlust des Chromosom Y und 1, eine mit Translokation von 11q13

3. metanephritisches Adenom oder Adenofibrom

- enthält histologisch fein tubuläre Strukturen aus kubischen Epithelzellen und ähnelt damit dem histologischen Bild des Wilms-Tumors
- bisher wurde keine genetische Markerläsion identifiziert

Maligne Neoplasien

1. konventionelles, klarzelliges Nierenkarzinom (etwa 70%)

- Ursprung von den Zellen des proximalen Tubulus (Buentig et al, 2002)
- die Zellen weisen zumeist ein klarzelliges Zytoplasma auf, schließt jedoch auch das eosinophile Karzinom ein
- genetisch charakterisiert durch Verlust von genetischem Material auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3p): z.B. Mutation/Verlust von 3p25-26 (vHL-Gen; findet sich in 60-75% der Fälle beim sporadischen konventionellen Nierenzellkarzinom und in nahezu 100% der Fälle beim Nierenzellkarzinom im Rahmen der von Hippel-Lindau-Erkrankung); Duplikation von 5q22-31.1; Deletionen auf Chromosom 14q, 9p, 8p oder 6q

2. papilläres Nierenkarzinom (etwa 15%)

- Ursprung ebenfalls vom proximalen Tubulusepithel
- wird 8 mal häufiger bei Männern als bei Frauen beobachtet
- kommen oft multifokal und bilateral vor (Buentig et al, 2002)
- unterschiedliche zytoplasmatische Anfärbbarkeit (eosinophil, basophil oder duophil)
- genetische Alterationen: Trisomie von Chromosom 3q, 7, 8, 12, 16, 17 oder 20; Verlust des Y-Chromosoms; Aktivierung des cMET-Protoonkogens durch Mutation in 7q34 (findet sich in 86% der Fälle bei hereditärem papillärem Nierenzellkarzinom und in 13% der sporadischen Form)
- unter den sporadischen papillären Nierenkarzinomen werden zwei Typen unterschieden: Typ 1 zeigt oftmals eine Mutation des cMET-Protoonkogens (Sweeney et al., 2002) und verhält sich weniger aggressiv; beim Typ 2 zeigt sich häufig ein Funktionsverlust der Fumarathydratase und der klinisch Verlauf ist aggressiver als der des Typ 1 (Linehan et al., 2004; Schrader et al., 2008a)

3. chromophobes Nierenkarzinom (etwa 5%)

- weist große polygonale Tumorzellen mit chromophobem oder eosinophil-granulärem Zytoplasma auf
- die zytoplasmatische Anfärbarkeit ist von der Anzahl der typischen intrazytoplasmatischen Vesikel abhängig: eine hohe Anzahl von Vesikeln führt zu einem chromophoben Färbeverhalten
- Ursprung sind die Schaltzellen des kortikalen Sammelrohranteils (Buentig et al, 2002)
- genetische Veränderungen sind Monosomien verschiedener Chromosomen (1, 2, 6, 10, 13, 17, oder 21)

4. Sammelrohr-/Duct-Bellini-Karzinom (<1%)

- stellt einen seltenen und klinisch aggressiven Tumortyp dar
- weist das Bild irregulär geformter Kanäle auf, deren Epithel starke Atypien aufweisen; das umgebende Stroma imponiert entzündlich
- Ursprung sind die Hauptzellen der medullären Sammelrohranteils (Motzer et al., 1996)
- es existiert keine eindeutige genetische Markerläsion

5. unklassifizierte Nierenkarzinome (etwa 3-5%)

Die WHO-Klassifikation der Nierentumore aus dem Jahr 2004 erweitert die Heidelberg-Rochester-Klassifikation noch um folgende seltene Entitäten des Nierezellkarzinoms:

Xp11-Translokation Karzinom, Nierenkarzinom assoziiert mit Neuroblastomen sowie das muzinöse, tubuläre und spindelzelliges Karzinom (vormals als sarkomatoides Karzinom bezeichnet) (Haferkamp et al., 2006).

1.1.3 Klinik und Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom weist keine typischen Frühsymptome auf. In fortgeschrittenen Stadien können unspezifische Symptome wie körperliche Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust auftreten (Motzer et al., 1996). Bei 75% der Patienten findet sich eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (Strohmaier et al., 1989).

Im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium können spezifische Symptome durch die Metastasen auftreten; so zum Beispiel Knochenschmerzen oder Erhöhung der alkalischen Phosphatase durch ossäre Metastasen, Ödeme der unteren Extremitäten, Aszites oder Lungenembolien durch einen Tumorthrombus in der V. cava inferior (Atkins, 2007).

Die häufigsten Symptome sind Hämaturie, Flankenschmerz oder ein palpabler Tumor, die klassische Trias aus diesen drei Symptomen ist jedoch nur in weniger als 10% der Fälle zu finden und weist häufig auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium hin (Skinner et al., 1971; Motzer et al., 1996).

Eine meist linksseitige Varikozele beim männlichen Patienten, die sich im Liegen nicht leert (symptomatische Varikozele) kann ein Hinweis für eine Einflusstauung durch Tumorobstruktion der in die linke Nierenvene mündenden V. testicularis sinistra sein (Ritchie et al., 1983).

In etwa 20% der Fälle sind paraneoplastische Syndrome zu beobachten. Sie entstehen durch die Synthese bioaktiver, z.B. hormonähnlicher Substanzen durch die Tumorzellen selbst oder durch das dem Tumor angrenzende Gewebe im Zuge einer Immunantwort auf den Tumor (Gold et al., 1996).

So entsteht zum Beispiel eine Polyglobulie durch Produktion von Erythropoetin (Da Silva et al., 1990) oder eine Hyperkalzämie durch Produktion Parathormon-ähnlicher Proteine (Lytton et al., 1965). Andere hormonähnliche Substanzen, die im Rahmen der Tumorerkrankung gebildet werden können sind Renin, ACTH-ähnliche Substanzen, Gonadotropine, Insulin oder Glukagon (Gold et al., 1996).

Ein relativ häufiges paraneoplastisches Syndrom ist das Stauffer-Syndrom, eine hepatische Dysfunktion mit Anstieg der alkalischen Phosphatase, des Bilirubins, der α -Globuline, der Lebertransaminasen und des Interleukin-6 im Serum bei

gleichzeitiger Hypalbuminämie (Stauffer, 1961). Begleitend tritt häufig Fieber und körperliches Schwächegefühl durch die Produktion von Zytokinen, insbesondere dem Interleukin 6 auf. Das Stauffer-Syndrom bildet sich bei Tumorfreiheit nach erfolgter Therapie in den meisten Fällen zurück.

Bei 3-5% der Patienten findet sich eine sekundäre Amyloidose vom AA-Typ. Sie ist Zeichen einer chronischen Entzündungsreaktion im Rahmen der Tumorerkrankung und entsteht durch Ablagerungen von Akute-Phase-Proteine (Pras et al., 1982).

Selten zeigen Patienten mit Nierenzellkarzinom ein Thrombozytose, deren Auftreten mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Der Entstehungsmechanismus ist hier noch ungeklärt (Symbas et al., 2000, O'Keefe et al., 2002).

Die häufigsten Metastasierungsorte des Nierenzellkarzinoms sind die Lunge (50-60%), Lymphknoten (ca. 35%), Knochen und/oder Leber (30-40%). In etwa 5% der Fälle finden sich Metastasen in der Nebenniere oder dem ZNS; selten können Pankreas, Weichteile wie die Skelettmuskulatur oder Haut und die Schilddrüse betroffen sein (Ritchie und Chisholm, 1983; Motzer et al., 1996).

Die Diagnose einer renalen Raumforderung wird heute zumeist im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung gestellt (Baltarovich et al., 1987); hier kann in der Regel zwischen einer blanden Zyste und einer soliden Raumforderung unterschieden werden. Der Nachweis einer soliden Raumforderung oder komplizierten Zyste mit Binnenechos oder soliden Anteilen im Ultraschall erfordert eine Schnittbilddiagnostik, meist als Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (Wolf JS, 1998). Im Falle einer Kontraindikation für die Applikation jodhaltigen Kontrastmittels wie eine vorbekannte Allergie, Schilddrüsenüberfunktion oder Niereninsuffizienz kann alternativ eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden (EAU Guidelines, 2007). Im Rahmen der Schnittbilddiagnostik kann die lokale Ausdehnung der Raumforderung abgeschätzt und intraabdominelle Metastasen detektiert werden. Nebenbefundlich kann im Rahmen der CT-Untersuchung durch das Kontrastmittelverhalten die Funktion der kontralateralen Niere abgeschätzt werden (Bechtold et al., 1997).

Vor einer operativen Intervention fordern die Leitlinien der *European Association of Urology* (EAU) neben der Schnittbilddiagnostik des Abdomens (CT oder MRT) eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen (EAU Guidelines, 2007). Weiterführende Diagnostik in Form einer Magnetresonanztomographie mit spezieller

Gefäßdarstellung ist bei Verdacht auf eine venöse Gefäßinvasion, insbesondere zur Beurteilung der Ausdehnung eines Tumorthrombus in der V. cava indiziert (Heidenreich et al., 2004).

Eine Computertomographie des Thorax oder Schädels sowie eine Knochenszintigraphie sind nur bei Metastasenverdacht durch klinische Symptome oder laborchemische Veränderungen nötig. Eine Arteriographie oder Nadelbiopsie sind im Rahmen der Routinediagnostik heute nur noch in Ausnahmefällen indiziert (EAU Guidelines, 2007).

Durch die Entwicklung von Ultraschall und Schnittbilddiagnostik seit den 1970er Jahren wird das Nierenzellkarzinom zunehmend zufällig und in früheren Stadien entdeckt. Heute beträgt der Anteil an inzidentell diagnostizierten Nierenzellkarzinomen etwa 50% (EAU Guidelines 2007). Daraus resultiert ein „Stadienshift“ mit Verbesserung des 5-Jahresüberlebens im Gesamtkollektiv, da mehr als 85% der inzidentellen Nierenzellkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose noch lokal begrenzt sind. Unter den symptomatischen Karzinomen sind es hingegen nur 40-45%. Darüber hinaus weisen die zufällig entdeckten Karzinome häufig auch ein niedrigeres Tumorgrading als symptomatische Tumore auf, was die günstigere Prognose mitbestimmt (Rodríguez-Rubio et al., 1996; Pantuck et al., 2001).

1.1.4 Therapie des Nierenzellkarzinoms

1.1.4.1 Operative Therapie

Da systemische Therapien und Bestrahlung eine nur begrenzte Wirksamkeit haben (Amato, 2000; Nelson et al., 2007), steht in der Therapie des Nierenzellkarzinoms die radikale Tumorchirurgie im Vordergrund. Dies beinhaltet die Resektion des Primärtumors, die im lokal begrenzten Stadium die einzige kurative Therapie darstellt sowie die Metastasen Chirurgie in ausgewählten Fällen.

Die Wahl des operativen Verfahrens richtet sich nach dem klinischen Stadium der Erkrankung, der Funktion der kontralateralen Niere und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Radikale Tumornephrektomie

Für Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom (klinisches Stadium I-III) stellt die radikale Tumornephrektomie die Therapie der Wahl dar, sofern der Tumor nicht organerhaltend entfernt werden kann.

Je nach Ausdehnung des Tumors kann zwischen einem lumbalen/retroperitonealen, einem transperitonealen/abdominellen und selten einem thorakoabdominellen Zugang gewählt werden. Letzterer ist bei Resektion ausgedehnter Tumorthromben der Vena cava, die über die Lebervenen hinaus reicht, nötig.

Die radikale Tumornephrektomie umfasst eine „en-bloc“ Resektion der Niere mit umgebender Fettkapsel und Gerota Faszie sowie der parakavalen bzw. paraaortalen Lymphknoten (Jocham, Miller: Praxis der Urologie, 2003).

Ursprünglich beinhaltete die radikale Tumornephrektomie routinemäßig die ipsilaterale Adrenalektomie (Robson et al., 1969). Deren Stellenwert wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine Metastasierung in die ipsilaterale Nebenniere findet sich in weniger als 5% der Fälle (Sasalowsky et al., 1994), dann bestehen zumeist jedoch auch extraadrenale Metastasen, sodass die Patienten durch die Nephrektomie mit ipsilateraler Adrenalektomie nicht geheilt werden können und somit nicht von der Adrenalektomie profitieren (v. Knobloch et al., 2008).

Wenn die Nebenniere tumorbefallen ist, entsteht dies zumeist durch direkte Invasion eines großen Oberpoltumors der Niere, was in der Regel im Rahmen der präoperativen Schnittbilddiagnostik festgestellt werden kann. Eine Adrenalektomie wird daher aktuell nur noch im Falle großer Oberpoltumoren und bei Verdacht auf eine Tumordinfiltration in der präoperativen Bildgebung oder im Operationssitus empfohlen (Kobayashi et al., 2003; Tsui et al., 2000).

Für die Erfordernis und das Ausmaß der Lymphadenektomie im Rahmen einer radikalen Tumornephrektomie gibt es keinen Standard. In den EAU Guidelines 2007 wird eine hiläre Lymphadenektomie bei prä- und intraoperativ unauffälligen Lymphknoten empfohlen (EAU Guidelines, 2007). Bei klinisch unauffälligen Lymphknoten bringt eine regionale Lymphadenektomie des Retroperitoneums keine Verbesserung hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit oder des Gesamtüberlebens (Pantuck et al., 2003).

In Einzelfällen können Patienten mit einer auf das Retroperitoneum beschränkten Lymphknotenmetastasierung von einer extendierten Lymphadenektomie profitieren, wenn dadurch Tumorfreiheit erreicht werden kann (Herrlinger et al., 1991; Schafhauser et al., 1999, EAU Guidelines, 2007).

Bei einem Tumoreinbruch in das Venensystem (Vena renalis oder Vena cava) richtet sich das operative Vorgehen nach der Ausdehnung des Tumorthrombus.

Die Operationstechniken reichen von einer Exzision des Tumorthrombus über eine Inzision der Vena cava, Teilresektionen der Gefäßwand (ggf. unter prothetischem Gefäßersatz) bis hin zu einem thorakoabdominellen Vorgehen unter Kreislaufumgehung mittels Herzlungenmaschine zur Entfernung bis nach supradiaphragmal oder bis in den rechten Herzvorhof reichender Tumorthromben. Ein solch extendiertes operatives Vorgehen ist aufgrund einer hohen postoperativen Komplikationsrate nur im Einzelfall, bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und an spezialisierten Zentren in Erwägung zu ziehen (Vogelzang et al., 1998).

Organerhaltende Nierentumorresektion

Eine imperative Indikation zur organerhaltenden Nierentumorresektion im Sinne einer Tumorenukleation, Nierenteilresektion oder Heminephrektomie besteht bei Patienten mit bilateralem Tumor sowie bei anatomischer oder funktioneller Einzelniere (EAU Guidelines, 2007).

Eine relative Indikation zum Organerhalt besteht bei Patienten mit eingeschränkter kontralateraler Nierenfunktion im Zuge anderer Erkrankungen wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus (Motzer et al., 1996). Auch Patienten mit hereditären Formen des Nierenzellkarzinoms, z.B. bei von Hippel-Lindau-Syndrom sollten unter relativer Indikation einer organerhaltenden Therapie zugeführt werden, da sie ein erhöhtes Risiko haben in der kontralateralen Niere ebenfalls ein Karzinom zu entwickeln (Vogelzang et al., 1998).

Für Tumore < 4cm im maximalen Durchmesser ergibt sich nach organerhaltender Chirurgie im Zuge einer elektiven Indikationsstellung (bei gesunder Gegenniere) die gleiche Prognose im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben wie nach radikaler Tumornephrektomie. Die lokalen Rezidivraten liegen bei 0 bis 3% (Lee et al., 2000; Uzzo und Novick, 2001).

Die organerhaltende Tumorresektion bei elektiver Indikation ist daher für periphere Nierenzellkarzinom bis 4 cm ohne Beteiligung des Nierenbeckens das Verfahren der Wahl (EAU Guidelines, 2007). Unterstützt wird dies durch eine jüngst durchgeführte Studie, die retrospektiv die Entwicklung der Gesamtnierenfunktion (gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate) nach radikaler Tumornephrektomie bzw. organerhaltender Chirurgie verglich. Die Kohortenstudie erfasste 662 Patienten mit einem präoperativ normalen Serumkreatinin und Tumoren \leq 4cm. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz in der Gruppe der radikal nephrektomierten Patienten, sodass alle Tumoren, die organerhaltend operabel sind, auch in elektiver Indikation unter Erhalt möglichst viel funktionsfähigem Nierengewebe entfernt werden sollten (Huang et al., 2006).

Operative Therapie beim metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Die Indikation zur chirurgischen Resektion lokal fortgeschrittener oder metastasierter Nierenzellkarzinome (Stadium IV nach AJCC) besteht bei unkontrollierbaren Lokalsymptomen durch den Tumor wie Schmerz oder Hämaturie. Alternativ kann in diesem Kontext eine Tumorembolisation hilfreich sein (Vogelzang et al., 1998).

Darüber hinaus wurde in zwei randomisierten Phase-III-Studien das Ansprechen auf eine Immuntherapie mit und ohne vorherige Tumornephrektomie verglichen. Hier zeigte sich in beiden Arbeiten ein signifikant besseres Ansprechen auf eine spätere Immuntherapie, eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Gruppe der zuvor nephrektomierten Patienten (Flanigan et al., 2001; Mickisch et al., 2001).

Im Zuge der modernen *Targeted*-Therapie rückt die Immuntherapie in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms immer mehr in den Hintergrund. Auch vor Durchführung einer *Targeted*-Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) oder Rezeptor-tyrosinkinaseinhibitoren scheint eine palliative Tumornephrektomie das Ansprechen zu verbessern und somit sinnvoll zu sein (Motzer et al., 2007). Lediglich beim Einsatz der mTOR-Inhibitoren als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in der schlechten Prognosegruppe wird eine Entfernung der tumortragenden Niere nicht empfohlen (Logan et al., 2008).

Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom profitieren von einer radikal chirurgischen Entfernung der Filiae, wenn die Metastasierung nur ein Organ betrifft und durch die Metastasen Chirurgie eine komplette Entfernung aller darstellbaren Filiae erreicht werden kann (Kavolius et al., 1998).

1.1.4.2 Systemische Therapie

1.1.4.2.1 Adjuvante systemische Therapie

Bisher gibt es in der Therapie des Nierenzellkarzinoms keine etablierten Ansätze zur adjuvanten systemischen Therapie bei Hochrisikopatienten nach kurativer Operation. Die in den letzten Jahren vielfach eingesetzte Immun(chemo)therapie, insbesondere mit Interferon (IFN)- α und Interleukin (IL)-2 hat in größeren prospektiven Phase-III-Studien keinen Überlebensvorteil im adjuvanten Therapieansatz gezeigt (Clark JI, 2003; Atzpodien J, 2005), sodass sie nicht empfohlen werden kann (Kapoor et al., 2009a).

Die Substanzen der modernen *Targeted*-Therapie werden derzeit im adjuvanten Therapieansatz im Rahmen von Phase-III-Studien getestet. Die Ergebnisse stehen hier noch aus (Kapoor et al., 2009a).

Es existieren Daten zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine adjuvante autologe Tumorstabilisierung (Jocham et al., 2004), bisher ist jedoch noch nicht bekannt, ob dies auch eine Verbesserung im Gesamtüberleben erreichen kann, sodass auch die adjuvante Tumorstabilisierung nicht eingesetzt wird (Kapoor et al., 2009a).

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie WX-G250 wird derzeit ebenfalls im Rahmen einer klinischen Studie untersucht (WX-2003-07-HR). WX-G250 bindet in 90% der Fälle an ein Oberflächenprotein G250-Antigen (synonym MN-Antigen oder Carboanhydrase IX) auf klarzelligen Nierenkarzinomzellen und soll durch diese Bindung eine Immunantwort induzieren. Die Ergebnisse der Studie stehen ebenfalls noch aus.

1.1.4.2.2 Palliative systemische Therapie

Beim metastasierten Nierenzellkarzinom richtet sich die Wahl der systemischen Therapie nach dem Alter, dem Allgemeinzustand des Patienten, der Tumorausdehnung und damit nach der Prognose des Patienten (Stahler et al., 2005). Eine mögliche Einteilung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom

vor einer systemischen Therapie in Risikogruppen lieferte Motzer et al. 2002 mit dem *Memorial Sloan Kettering Cancer Center Score* (MSKCC-Score). Hier konnten in einer Studie an 463 Patienten fünf Faktoren evaluiert werden, die als unabhängige Faktoren die Prognose im metastasierten Stadium verschlechtern:

- Karnofsky-Index < 80%
- LDH im Serum > 1,5 fach der Norm
- erniedrigter Hämoglobinspiegel
- erhöhter „korrigierter“ Serumkalziumspiegel (> 10 mg/dl)
- Zeit bis zum Auftreten von Metastasen <1 Jahr

Anhand dieser Faktoren wurden drei Prognosegruppen eingeteilt, deren mittleres Überleben sich signifikant unterschied (Motzer et al., 2002).

Prognosegruppe	Anzahl der Risikofaktoren	Mittleres Überleben
Gute Prognose	0	30 Monate
Mittlere Prognose	1 oder 2	14 Monate
Schlechte Prognose	3, 4 oder 5	5 Monate

Tabelle 1- 5: MSKCC-Score nach Motzer et al., 2002

Immunchemotherapie

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms spielt im Gegensatz zu vielen anderen Tumorentitäten die alleinige Chemotherapie keine wesentliche Rolle. Unter anderem durch eine hohe Expression von P-Glykoprotein auf der Oberfläche der Nierenkarzinomzellen entsteht eine weitgehende Chemoresistenz gegenüber klassischen Chemotherapeutika. Dieses Protein transportiert aktiv zytotoxische Stoffe aus der Zelle heraus (Atzpodien, 1999).

Lediglich für 5-Fluoruracil (5-FU) und Vinblastin konnte in Studien ein Ansprechen in 5-10% der Fälle gezeigt werden, zumeist ergab sich jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Amato, 2000; Motzer, 1999; Figlin RA, 1999).

Ein therapeutischer Effekt konnte für die Zytokin-basierte Immuntherapie, insbesondere für die Anwendung von Interferon (IFN)- α und Interleukin (IL)-2 nachgewiesen werden (Bukowski RM, 2000). Sie waren daher lange Zeit Therapeutika der ersten Wahl beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit Ansprechraten zwischen 10 und 20%. Dies gilt jedoch nur für Karzinome mit klarzelliger Histologie; in der Gruppe der nicht-klarzelligen Karzinome konnte kein signifikantes Ansprechen auf eine systemische zytokinbasierte Therapie gesehen werden (Motzer et al., 2002; Herrmann et al., 2007)

Das Nebenwirkungsprofil der Zytokintherapie ist vielfältig. Zu beobachten sind Fieber, körperliche Abgeschlagenheit, Herz-Kreislaufreaktionen, Hautrötungen und -ödeme, gastrointestinale Störungen, ZNS-Störungen oder Knochenmarksdepression. Aufgrund der Nebenwirkungen muss häufig die Dosis limitiert werden (Brinkmann et al., 2002)

Nachdem in vitro ein Synergismus zwischen IFN und verschiedenen Chemotherapeutika gezeigt werden konnte, wurden viele verschiedene Kombinationen von Zytokinen (in der Regel IFN und/oder IL-2) mit Chemotherapeutika oder anderen Substanzen wie Retinsäurederivaten untersucht (Motzer und Russo, 2000; Atzpodien, 2004).

In einer aktuellen Cochraneanalyse zeigte sich ein durchschnittliches Ansprechen auf eine Immun(chemo)therapie von 12,9%. Lediglich für IFN- α als Monotherapie konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 3,8 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe gesehen werden. Auch Kombinationstherapien mit IL-2 oder anderen Chemotherapeutika konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielen (Coppin et al., 2005).

Im Zuge der neu entwickelten *Targeted*-Therapie wird der Einsatz von Zytokinen nur noch bei ausgewählten Patienten mit gutem Risikoprofil, gutem Allgemeinzustand und rein klarzelliger Histologie des Tumors oder im Rahmen von Studien in Form einer Monotherapie mit IFN- α als Kontrollarm zu der zu untersuchenden Substanz empfohlen (Schrader et al., 2008b; EAU Guidelines, 2007).

Targeted-Therapie

Durch ein zunehmendes Verständnis für die zellulären und molekularen Entstehungs- und Wachstumsmechanismen des Nierenzellkarzinoms wurden in den letzten Jahren Substanzen entwickelt, die sich auf Rezeptorebene gegen Wachstumsfaktoren des Tumors, Zellmembranantigene oder Mediatoren der Signaltransduktion richten. Diese Substanzen werden unter dem Begriff *Targeted-Therapie* zusammengefasst.

Das vHL-Gen ist über einen komplizierten Weg verantwortlich für die Produktion von Wachstumsfaktoren wie VEGF¹, PDGF², EGFR³ und anderen, die die Proliferation von Tumorzellen stimulieren und zur Gefäßneubildung (Angiogenese) anregen. Bei einer Mutation des vHL-Gens, die Grundlage der meisten klarzelliger Nierenzellkarzinome ist, kommt es zu einer vermehrten Expression dieser Wachstumsfaktoren. Die neuen Substanzen der *Targeted-Therapie* richten sich gegen VEGF selbst oder gegen verschiedene Rezeptortyrosinkinasen oder Enzyme im Signaltransduktionsweg nach Bindung der oben genannten Wachstumsfaktoren (Schrader et al., 2006).

Die Wirksamkeit vieler dieser Substanzen wurde in klinischen Studien nachgewiesen; aktuell gilt das Hauptaugenmerk der klinischen Forschung der Erprobung von Kombinationen dieser Substanzen und eines sinnvollen sequentiellen Einsatzes bei progredienter Erkrankung.

1. Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren

Mit Sorafenib und Sunitinib sind seit 2006 in Deutschland zwei Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zugelassen, die mittlerweile zum Standard in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms geworden sind. TKI blockieren verschiedene Rezeptoren im Signaltransduktionsweg der Tumorzellen wodurch die proliferative und neoangiogenetische Wirkung von

¹ *Vascular endothelial growth factor*

² *Platelet-derived growth factor*

³ *Epidermal growth factor receptor*

Wachstumsfaktoren wie PDGF oder VEGF gehemmt wird (Schrader et al., 2006). Die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil wurden anhand großer Studien getestet. Mögliche Nebenwirkungen im Rahmen der Behandlung mit TKI sind das Auftreten oder die Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie, Hautveränderungen wie Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Übelkeit, Stomatitis, Blutbildveränderungen oder Herzinsuffizienz (Escudier et al., 2007; Motzer et al., 2007a).

Sunitinib brachte in einer großen Phase-III-Studie ein verbessertes progressionsfreies Überleben sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 26 Monaten im Vergleich zu 20 Monaten in der IFN- α -Kontrollgruppe (Motzer et al., 2007b; Figlin et al., 2008).

Sorafenib zeigte in der Zulassungsstudie, in der die Substanz als Zweitlinientherapie nach Versagen einer Immuntherapie gegen Placebo getestet wurde, ebenfalls eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens (17,8 Monate versus 14,3 Monate) im Vergleich zu Placebo (Escudier et al., 2007; Bukowski et al., 2007).

2. mTOR-Inhibitoren

mTOR-Inhibitoren wie Temsirolimus oder Everolimus blockieren die *mammalian target of rapamycin* (mTOR) Kinase. Dies führt zu einem Arrest des Zellzyklus in der G₁-Phase. Zusätzlich unterdrückt es die Translation von HIF-1 α , das die Bildung von VEGF und anderen Wachstumsfaktoren induziert. Daraus ergibt sich ein zusätzlicher antiangiogenetischer Effekt (Schrader et al., 2008b).

Temsirolimus wird intravenös appliziert, während Everolimus oral verfügbar ist.

In einer großen multizentrischen Phase-III-Studie wurde für Temsirolimus ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zur Interferon- α -Vergleichsgruppe gezeigt. Eine Kombination aus Temsirolimus und Interferon- α zeigte keine Verbesserung des Überlebens (Hudes et al., 2007). Nebenwirkungen der Temsirolimustherapie sind körperliche Abgeschlagenheit, Hautrötungen, periphere Ödeme, Übelkeit und Diarrhoe, Anämie, Luftnot, Hyperglykämie, sowie Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie (Motzer et al., 2007c). Temsirolimus ist vorgesehen als Erstlinientherapie für Patienten der schlechten Prognosegruppe im MSKCC-Score und kann auch bei

nicht-klarzelliger Histologie eingesetzt werden. Darüberhinaus bringt bei Einsatz der mTOR-Inhibitoren eine vorhergehende zytoreduktive Nephrektomie keinen Vorteil und kann somit unterbleiben (Kapoor und Figlin, 2009b).

Für Everolimus konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Placebo gesehen werden. In die Zulassungsstudie wurden dabei Patienten eingeschlossen, bei denen es unter TKI-Therapie zum Progress gekommen war. Der Vorteil im progressionsfreien Überleben war dabei für alle drei Prognosegruppen nach MSKCC-Score zu sehen. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie waren Stomatitis, Hautausschläge, *Fatigue*-Syndrom und die Entstehung einer Pneumonitis. Everolimus wird als Zweitlinientherapie nach Versagen anderer *Targeted*-Therapien empfohlen (Motzer et al., 2008).

3. Monoklonale Antikörper

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der antiangiogenetisch wirkt, indem er VEGF bindet und neutralisiert. Die Toxizität wird als mild eingestuft; die häufigsten zu beobachteten Nebenwirkungen sind eine reversible arterielle Hypertonie sowie eine Proteinurie (Escudier et al., 2007).

Bereits 2003 wurde im Rahmen einer Phase II-Studie die Wirksamkeit von Bevacizumab an 116 Patienten untersucht und eine signifikante Verlängerung der mittleren Zeit bis zur Progression gefunden (Yang et al., 2003).

Es folgte eine große Phase III-Studie, die Bevacizumab in Kombination mit Interferon- α in der Erstlinientherapie gegen Placebo und Interferon- α testete. Es konnten signifikant höhere objektive Remissionsraten im Bevacizumab/IFN-Arm gesehen werden (31% versus 13%). Im medianen progressionsfreien Überleben konnte eine Verdoppelung im Vergleich zur Placebo/IFN-Gruppe gesehen werden (10,2 versus 5,4 Monate). Daten zum Gesamtüberleben gibt es bisher nicht, ferner wurden in der Studie keine Angaben darüber gemacht, wie viele Patienten der jeweiligen Therapiearme eine stabile Krankheitssituation erreichten.

Eine Subgruppenanalyse innerhalb der Studie zeigte, dass lediglich Patienten mit guter oder intermediärer Prognose nach dem MSKCC-Score von einer Therapie mit Bevacicumab + IFN- α profitieren (Escudier et al., 2007).

1.2 Prognosekriterien des Nierenzellkarzinoms

Die Prognose der Erkrankung ist im Wesentlichen abhängig von der Tumorausdehnung sowie histopathologischen und klinischen Faktoren.

Tumorstadium

Je nach Tumorausdehnung variiert die 5-Jahresüberlebensrate. Zur Beschreibung der Tumorausdehnung dienen die TNM-Klassifikation der UICC und die Stadieneinteilung des AJCC.

Das Tumorstadium scheint der wichtigste Parameter zur Abschätzung der Prognose zu sein (Pantuck et al., 2001).

Bei Erstdiagnose weisen je nach Region 54-70% aller Patienten ein organbegrenztet Tumorwachstum auf. In diesem Stadium beträgt die 5-Jahresüberlebensrate um 90%. Bei etwa 20% der Patienten findet sich ein lokal fortgeschrittenes Stadium mit einer ca. 60%igen 5-Jahresüberlebensrate. Beim metastasierten Nierenzellkarzinom, das sich in 13-25% der Fälle bei Erstdiagnose findet, beträgt die 5-Jahresüberlebensrate nur mehr 10% (Doehn und Jocham, 2004; Vogelzang und Stadler, 1998).

Tabelle 1-6 zeigt die Ergebnisse verschiedener Kohorten hinsichtlich 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom klinischen Tumorstadium (Pantuck et al., 2001), jedoch stammen diese sämtlich aus der Zeit vor Einführung der *Targeted*-Therapie:

	Klinisches Stadium nach AJCC			
	I	II	III	IV
Javidian, 1999	95%	88%	59%	20%
Tsui, 2000	91%	74%	67%	32%
Kinouchi, 1999	96%	95%	70%	24%
Stein, 1998	95%	85%	60%	23%
Guinan, 1994	100%	96%	59%	16%

Tabelle 1- 6: 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium in verschiedenen Kollektiven

Von prognostischer Relevanz in Bezug auf das Tumorstadium sind die Tumorgöße, der Nachweis regionaler Lymphknotenmetastasen, die Lokalisation und Anzahl von Fernmetastasen sowie der Nachweis einer perirenen Fettinvasion oder einer venösen Gefäßinvasion (Mejean et al., 2003).

Die Tumorgöße betrachtet, scheint ein Grenzwert zwischen 4 und 6 cm prognostische relevant zu sein (Elmore et al., 2003; Zisman et al., 2001), sodass diese Grenze auch Einzug in die neue TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002 fand, indem das T1-Stadium in T1a (Tumore \leq 4 cm) und T1b (Tumore $>$ 4 cm) unterschieden wurden (Wittekind et al., 2003).

Das Auftreten von Metastasen innerhalb von 12 bis 24 Monaten nach Erstdiagnose scheint mit einer schlechteren Prognose einherzugehen (Negrier et al., 1998; Kavolius et al., 1998; Palmer et al., 1992; van der Poel et al., 1999). Lungenmetastasen sind prognostisch günstiger als andere Metastasierungsorte wie Leber, Gehirn oder Knochen (Kavolius et al., 1998; van der Poel et al., 1999).

Ob Patienten mit Metastasen in mehreren Organsystemen eine schlechtere Prognose haben als solche mit nur einem Metastasierungsort, wird kontrovers diskutiert (Negrier et al., 1998; Kavolius et al., 1998; Elson et al., 1988; Palmer et al., 1992; van der Poel et al., 1999).

Im Falle einer Resektabilität erscheint die Metastasen Chirurgie mit der Möglichkeit einer kurativen Tumorsektion die Prognose zu verbessern (Kavolius et al., 1998; van der Poel, 1999).

Bezüglich der makroskopischen venösen Gefäßinvasion gilt, dass Patienten mit einem Tumorthrombus in der Vena renalis die gleiche Prognose haben wie solche mit einer Ausdehnung des Tumorthrombus in die Vena cava inferior (Gilberti et al., 1997). Wenn keine Tumordinfiltration der Gefäßwand vorliegt und der Tumorthrombus im Rahmen der radikalen Nephrektomie vollständig entfernt werden kann, scheint der Nachweis der makroskopischen Gefäßinvasion an sich und die Größenausdehnung des Tumorthrombus nicht die Prognose zu bestimmen, sondern die häufig in diesem Stadium bereits nachweisbare Lymphknoten- oder Organmetastasierung (Ficarra et al., 2001; Mejean et al., 2003). Bei einer Tumordinvasion der Gefäßwand erscheint die Prognose jedoch verschlechtert (Hatcher PA, 1991).

Die mikroskopisch nachweisbare Gefäßinvasion als Prognosekriterium für ein erhöhtes Metastasierungspotential und das Überleben wird kontrovers diskutiert und ist Gegenstand dieser Arbeit.

Histopathologische Prognosekriterien

Das histologische Grading ist ein unabhängiger prognostischer Faktor und korreliert mit dem Überleben (Medeiros et al., 1988; Bretheau et al., 1995). Es besteht zudem eine Korrelation zwischen dem Grading und dem Tumorstadium, der Tumorgröße, einer synchronen Metastasierung, einer Lymphknotenbeteiligung sowie einem Gefäßeinbruch (Bretheau et al., 1995).

Abhängig vom Fuhrman-Grad zeigen sich 5-Jahresüberlebenschancen von 65-76% für Grad I, 30-70% für Grad II, 20-50% für Grad III und 10-35% für Karzinome mit Grad IV (Lang und Jacqmin, 2003).

Auch der histologische Subtyp hat Einfluss auf die Prognose, wenngleich er nicht die gleiche prognostische Aussagekraft hat wie das Tumorstadium und –grading, da er nicht als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden konnte (Patard et al., 2005). Chromophobe Karzinome haben eine bessere Prognose als klarzellige mit einer nahezu 100% 5-Jahresüberlebenschance, doch gibt es hier aufgrund der geringen Fallzahlen dieses seltenen histologischen Subtyps nur wenige Daten (Akhtar et al., 1995; Crotty et al., 1995). Für das klarzellige Karzinom finden sich 5-Jahresüberlebensraten von etwa 55-60% (Lang und Jaqmin, 2003). Das Sammelrohrkarzinom hat die schlechteste Prognose, da es meist in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert wird, eine schlechte Differenzierung aufweist und frühzeitig metastasiert (Weiss et al., 1995; Chao et al., 2002).

Das papilläre Nierenzellkarzinom verhält sich unterschiedlich und wurde daher anhand histomorphologischer und genetischer Kriterien in zwei Subtypen unterteilt. Typ 1 mit spärlichem und blassem, basophilem Zytoplasma hat eine bessere Prognose, als Typ 2 mit voluminösem eosinophilem Zytoplasma (Delahunt et al., 2001). Papilläre Karzinome des Typ 2 haben häufig ein schlechteres Grading, fortgeschrittenere Tumorstadien und saromatoide Komponenten (Pignot et al., 2007). Die 5-Jahresüberlebensraten liegen bei etwa 94% für Typ 1 und etwa 50% für Typ 2 des papillären Nierenzellkarzinoms (Yamashita et al., 2007; Schrader et al., 2008a).

Klinische Prognosekriterien

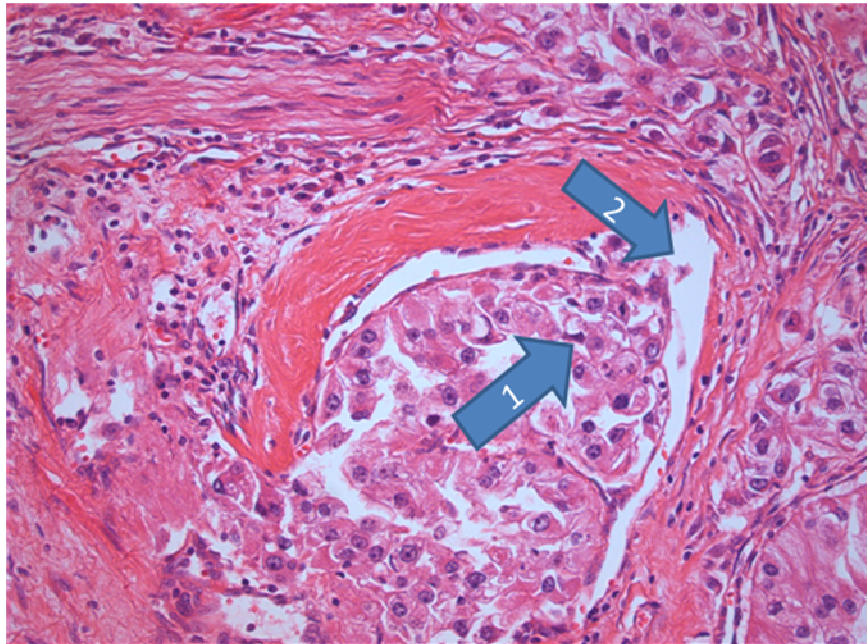
Klinische Faktoren, die eine schlechte Prognose anzeigen können, sind ein schlechter Allgemeinzustand sowie das Vorhandensein von Symptomen oder paraneoplastischen Syndromen wie Anämie, Fieber, Gewichtsverlust, Hyperkalziämie und Thrombozytose (Motzer et al., 1999; Zisman et al., 2001; Suppiah et al., 2006; Fahn et al., 1991; Patard et al., 2004).

Für das metastasierte Nierenzellkarzinom kann zudem eine Prognoseabschätzung anhand des MSKCC-Score erfolgen (vergleiche Kapitel 1.1.4.2.2).

1.3 Die mikroskopische Gefäßinvasion

Eine mikroskopische Gefäßinvasion des Tumors ist definiert als eine lokale Infiltration des Tumors durch alle Wandschichten eines venösen Gefäßes inklusive des Endothels mit Ausbreitung des Tumors im Gefäßlumen (Mrstik et al., 1992).

Ein Beispiel ist in Abbildung 1 gezeigt.



1: Tumoreinbruch
2: Gefäßlumen

Abbildung 1: Histologisches Beispiel einer mikroskopischen Gefäßinvasion, Vergrößerung 400fach

Bereits bei anderen Tumorentitäten wurde die mikroskopische Gefäßinvasion als prognostisches Kriterium beschrieben und bedingt in der Regel eine schlechtere Prognose. Dazu gehört zum Beispiel das hepatozelluläre Karzinom (Tsai et al., 2000), das maligne Melanom (Nagore et al., 2005), das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (Gabor et al., 2004) sowie Keimzelltumore des Hodens (Krege et al., 2008). Im Falle der Keimzelltumore des Hodens ist eine venöse Gefäßinvasion des Primärtumors im klinischen Stadium I sowohl im Falle des Seminoms als auch im Falle der nicht-seminomatösen Keimzelltumoren unabhängiger Indikator für okkulte Mikrometastasen und mit einer Erhöhung des Risikos für einen Krankheitsrückfall ohne adjuvante Therapie verbunden (Krege et al., 2008).

Die Wertigkeit einer mikroskopischen Gefäßinvasion als Prognosekriterium für das Gesamtüberleben beim Nierenzellkarzinom wird kontrovers diskutiert.

Einige Studien haben dies untersucht und sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen:

Autor	n	Kollektiv	Ergebnis
Mrstik et al., 1992	58	T1 bis T4, N0 M0	unabhängiges prognostisches Kriterium
vanPoppel et al., 1997	180	T1 bis T3a, N0 M0	unabhängiges prognostisches Kriterium
Sevinc et al., 2000	41	T1 und T2, N0 M0	kein unabhängiges prognostisches Kriterium
Lang et al., 2004	255	T1 bis T3b, N0 M0	unabhängiges prognostisches Kriterium
Ishimura et al., 2004	157	T1 bis T4, N0 M0	kein unabhängiges prognostisches Kriterium
Goncalves et al., 2004	95	klinisch lokalisiert, Nx M0	unabhängiges prognostisches Kriterium
Madbouly et al., 2007	48	T1 und T2, N0 M0	unabhängiges prognostisches Kriterium
Dall'Oglio et al., 2007	230	ohne Ausschlusskriterien	unabhängiges prognostisches Kriterium
Zubac et al., 2008	76	T1 und T2, N0 M0, klarzellige Histologie	unabhängiges prognostisches Kriterium
Roos et al., 2009	118	T3b/c, N0 M0	unabhängiges prognostisches Kriterium

1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, an einem definierten Patientenkollektiv die Wertigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion als unabhängigen Prognosefaktor neben den bekannten und etablierten Prognosekriterien wie Tumorstadium und nukleäres Grading für den Verlauf und das Überleben des Nierenzellkarzinom zu überprüfen. Durch eine bessere Prognostizierbarkeit des Erkrankungsverlaufs könnten zukünftig Hochrisikopatienten definiert werden, die für mögliche neue adjuvante Therapieansätze geeignet sind oder die in der Nachbeobachtung nach Operation engmaschiger untersucht werden müssen als andere, um einen Krankheitsrückfall frühzeitig zu erkennen.

2 Patienten, Material und Methode

2.1 Patientengut

Mit dem Programm Access 2000 wurde eine Datenbank aller Patienten erstellt, die in der Zeit von 1990 bis 2000 an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikum Marburg aufgrund eines Tumorverdachtes einer radikalen Nephrektomie oder organerhaltenden Nierentumorchirurgie unterzogen wurden. Die Datenerhebung erfolgte auf dem Boden einer retrospektiven Analyse der Krankenakten. Das Vorhaben wurde der lokalen Ethikkommission zur Beurteilung vorgelegt, die keine Einwände hinsichtlich Datenerfassung oder –speicherung hatte. Patienten, deren histologischer Befund ein Onkozytom, ein Urothelkarzinom ausgehend vom Nierenbecken oder eine Metastase eines anderen Tumors erbrachte, wurden nicht erfasst.

Die spätere statistische Auswertung der Daten und der konkreten Fragestellung dieser Arbeit erfolgte mit dem Programm SPSS 15.0.

2.2 Datenerfassung

In der Datenbank Nierenzellkarzinom wurde eine Vielzahl von Daten erfasst, um das Patientenkollektiv der Klinik umfassend zu dokumentieren und verschiedene Fragestellungen erarbeiten zu können.

2.2.1 Patientendaten

Die Dokumentation dieser Daten erfolgte, um eine spätere Kontaktaufnahme mit den Patienten oder den behandelnden Ärzten zu ermöglichen. Dieses Vorgehen diente der Ermittlung des Gesundheitszustandes der Patienten im Verlauf, beziehungsweise nach Verlassen der Nachsorge.

Für die spätere statistische Auswertung der Daten erfolgte eine Anonymisierung.

- Name
- Identifikationsnummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht (weiblich/männlich)
- Alter zum Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors (in Jahren)
- Name und Anschrift des Hausarztes
- Name und Anschrift des überweisenden Urologen

Insgesamt wurden 531 Patienten erfasst, die aufgrund eines Nierenzellkarzinoms in den Jahren 1990 bis 2000 an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikum Marburg einer radikalen Primärtumorresektion unterzogen wurden. 214 (40,3%) Patienten waren weiblich, 317 (59,7%) männlichen Geschlechts. Das mittlere Patientenalter lag zum Operationszeitpunkt bei 62,6 Jahren (Streubreite 24,8 bis 85,6 Jahre), der Median des Patientenalters lag bei 63,4 Jahren.

2.2.2 Allgemeine Parameter

- Körpergröße und –gewicht mit Ermittlung des *Body mass index* (BMI)
- Kreatininwert vor und nach der Operation (in mg/dl)
- Hämoglobinwert vor und nach der Operation (in g/dl)
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen)

Der mittlere BMI des Gesamtkollektivs lag bei 27,1 kg/m² (Streubreite 17,0 bis 43,2 kg/m²). Der Median des BMI war 26,4 kg/m².

2.2.3 Operationsspezifische Parameter

- Datum der Operation
- Operierte Seite (rechts, links, beidseits)
- Operationszugang (Flankenschnitt, abdomineller Zugang)
- Operationsdauer (in Minuten)
- Operationsart (Nephrektomie, elektiv organerhaltende Operation, imperativ organerhaltende Operation)
- Blutverlust (in Milliliter)
- Bluttransfusion (Anzahl der Transfusionseinheiten)
- Intraoperative Komplikationen
- Postoperative Komplikationen
- Revisionsoperation

260 (49%) Patienten wurden an einem rechtsseitigen Tumor, 255 (48%) an einem linksseitigen Tumor operiert. Bei 16 (3%) Patienten wurde beidseits aufgrund eines Nierenzellkarzinoms operiert.

420 (79,1%) Patienten wurden retroperitoneal über einen Flankenschnitt operiert, bei 106 (20%) Patienten wurde ein transabdomineller Operationszugang gewählt. Für 5 (0,9%) Patienten konnte der operative Zugangsweg aus der Patientenakte nicht erhoben werden.

Bei 466 (87,8%) Patienten wurde eine radikale Tumornephrektomie durchgeführt; in 41 (7,7%) Fällen erfolgte eine organerhaltende Operation in elektiver Indikation und in 24 (4,5%) in imperativer Indikation.

2.2.4 Tumorparameter

- Tumorgröße (in Zentimeter)
- Tumor symptomatisch oder inzidentell diagnostiziert
- Tumor uni- oder multifokal
- Histologischer Subtyp
- Tumorgrading
- T-Stadium nach der zum Operationszeitpunkt gültigen TNM-Klassifikation der UICC; zur späteren Auswertung wurde das T-Stadium in die aktuell gültige Klassifikation der UICC aus dem Jahr 2002 überführt
- N-Stadium (Nx, N0, N1 oder N2)
- Anzahl der entfernten Lymphknoten
- Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten
- Größter Durchmesser der tumorbefallenen Lymphknoten (in Zentimeter)
- M-Stadium (Mx, M0 oder M1)
- Metastasierungsorte (Lunge, Knochen, Leber, ZNS, extraregionale Lymphknoten, sonstige Metastasierungsorte)
- Synchroner oder metachroner Metastasierung
- Durchführung einer Metastasen Chirurgie
- R-Stadium (R0, R1 oder R2)
- Tumorausbreitung innerhalb oder außerhalb der Gerota'schen Faszie
- Nachweis einer mikroskopischen Gefäßinvasion
- Ausdehnung einer makroskopischen Gefäßinvasion (Vena renalis, Vena cava inferior infradiaphragmal, Vena cava inferior supradiaphragmal)
- Nierenbeckeneinbruch

In 324 (61%) Fällen war der Tumor ein Zufallsbefund im Sinne eines inzidentellen Tumors. In 200 (37,7%) Fällen lagen tumorspezifische Symptome vor. Bei 7 (1,3%) Patienten konnte keine Aussage zu Tumorsymptomen gemacht werden.

431 (81,2%) der insgesamt 531 Tumore hatten eine klarzellige Histologie. 86 (16,2%) Fälle entsprachen dem papillären Subtyp, 4 (0,8%) Fälle dem chromophoben Nierenzellkarzinom und in 1 (0,2%) Fall konnte ein Sammelrohrkarzinom diagnostiziert werden. Bei 9 (1,7%) Patienten konnte kein eindeutiger histologischer

Subtyp festgelegt werden, sodass als histologischer Subtyp „unklassifizierbar“ dokumentiert wurde.

181 (34,2%) der Tumore hatten ein Tumorgrading G1, 298 (56,2%) das Grading G2, 49 (9,2%) Fälle das Grading G3 und in 2 (0,4%) Fällen konnte ein Tumorgrading von G4 erhoben werden. Für einen Patienten konnte aus den Krankenunterlagen kein G-Stadium erhoben werden, sodass das Grading nur in insgesamt 530 Fällen dokumentiert wurde.

Als T-Stadium (nach der gültigen Klassifikation der UICC aus dem Jahr 2002) wurde in 140 (26,4%) Fällen T1a, in 135 (25,4%) Fällen T1b und in 66 (12,4%) Fällen das Stadium T2 dokumentiert. 51 (9,6%) Tumore präsentierten sich im Stadium T3a, 130 (24,5%) Tumore im Stadium T3b und 1 (0,2%) Fall im Stadium T3c. Bei 8 (1,5%) Patienten lag zum Operationszeitpunkt ein Tumor im Stadium T4 vor.

Für 139 (26,2%) Patienten wurde das Stadium N0 dokumentiert. Bei 13 (2,4%) Patienten fand sich eine Metastase in einem regionären Lymphknoten und es wurde das Stadium N1 erfasst. Bei 17 (3,2%) Patienten zeigten sich Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten, sodass sich das Stadium N2 ergab. In 362 (68,2%) Fällen wurden im histologischen Befund keine Aussage zu den Lymphknoten im Operationspräparat gemacht, sodass als N-Stadium Nx festgehalten wurde. Betrachtet man nur die 169 Patienten des Gesamtkollektivs, für die im histologischen Bericht ein Befund über die regionären Lymphknoten dokumentiert wurde, so fand sich in 82,2% keine Lymphknotenmetastasierung, während in 17,8% der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden konnte.

In 460 (86,6%) Fällen zeigte sich zum Operationszeitpunkt keine Fernmetastasierung der Erkrankung, sodass das Stadium M0 erfasst wurde. In 60 (11,3%) Fällen bestand zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Fernmetastasierung und es wurde das Stadium M1 dokumentiert. Bei 11 (2,1%) Patienten konnte aufgrund fehlender Informationen zur präoperativen Bildgebung keine Aussagen zum M-Stadium getroffen werden, sodass das Stadium Mx festgehalten wurde. Ohne die Fälle, in denen Mx erfasst wurde, fand sich somit bei 88,5% (460 von 520 Fällen) keine Metastasierung zum Operationszeitpunkt und in 11,5% (entsprechend 60 von 520 Patienten) eine metastasierte Erkrankung.

2.2.5 Verlaufsdaten

Durch schriftliche Anfrage bei den behandelnden Hausärzten und Urologen sowie telefonischer Erfragung des Gesundheitszustandes bei den Patienten selbst oder ihren Angehörigen wurden Daten zum Krankheitsverlauf erhoben.

Mit dem Datum des letzten Patientenkontaktes wurde eines von fünf Merkmalen über den Gesundheitszustand, der sogenannte „*survival code*“ dokumentiert:

- Lebt ohne Tumor
- Lebt mit Tumor
- Verstorben am Tumor
- Verstorben an anderer Ursache
- Gesundheitszustand unbekannt („*lost to follow-up*“)

Im Falle eines Progress der Erkrankung wurde das Progressdatum, der Ort des Progresses sowie im Falle des Versterbens, das Datum des Todes dokumentiert.

Zum Auswertungszeitpunkt ergab sich ein mittlerer Nachbeobachtungszeitraum für das Gesamtkollektiv von 6,38 Jahren. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum war 5,73 Jahre.

Die Verteilung des „*Survival codes*“ zeigte zum Auswertungszeitpunkt 270 (50,8%) Patienten mit dem Merkmal „lebt ohne Tumor“ und 17 (3,2%) Patienten mit dem Merkmal „lebt mit Tumor“. 128 (24,1%) Patienten waren am Tumor verstorben und 91 (17,1%) aufgrund anderer Ursachen verstorben. Für 25 (4,7%) Patienten konnten keine aktuellen Informationen zum Gesundheitszustand eruiert werden, sodass ihnen das Merkmal „*lost to follow-up*“ zugeordnet wurde. Der tumorspezifische Überlebensstatus zeigte somit, dass zum Auswertungszeitpunkt mit 128 Patienten 24,1% des Kollektivs am Tumor verstorben war, während 75,9% der Patienten (403 Fälle) lebten oder nicht am Tumor verstorben waren.

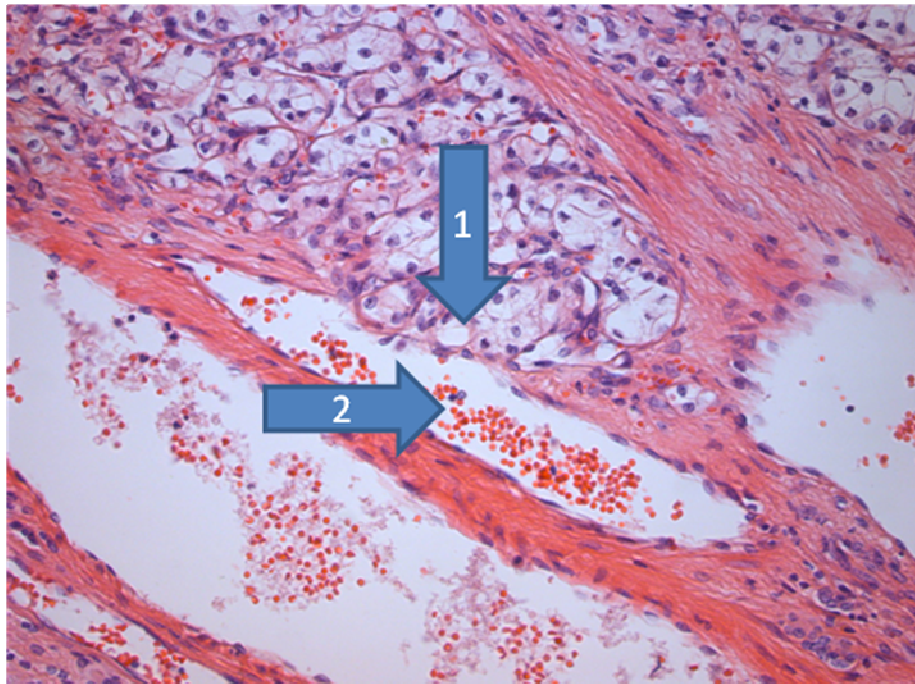
2.3 Reevaluation der mikroskopischen Gefäßinvasion

Im Rahmen der ursprünglichen Aktendurchsicht und Eingabe der Daten in die Datenbank Nierenzellkarzinom konnten lediglich 16 (3%) Fälle ermittelt werden, in denen aus der Textform des histologischen Befundes auf eine mikroskopische Gefäßinvasion des Tumors geschlossen werden konnte. Dies widersprach deutlich den bekannten Daten in der Literatur, in denen zumeist mit einem Prozentsatz von etwa 25-30% eine mikroskopische Gefäßinvasion zu finden ist (van Poppel et al., 1997; Lang et al., 2000; Goncalves et al., 2004; Dall'Oglio et al., 2007). Da die Wertigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion als Prognosekriterium des Nierenzellkarzinoms weiterhin umstritten ist und die Arbeiten in der Literatur dazu neueren Datums sind, wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei der Erstellung der histopathologischen Gutachten, die in den Patientenakten eingesehen werden konnten, zum Operationszeitpunkt kein spezieller Augenmerk auf das Kriterium einer mikroskopischen Gefäßinvasion gelegt wurde. Um diesen Sachverhalt zu klären wurden sämtliche Fälle mit Tumoren der Stadien T1a bis T3a durch den örtlichen Pathologen reevaluiert und besonderes Augenmerk auf den Nachweis einer mikroskopischen Gefäßinvasion in den Schnittpräparaten gelegt.

Das Untersuchungsgut in unserem Kollektiv von Tumoren der Stadien T1a bis T3a umfasste 392 Tumore, von denen 266 (67,9%) keine mikroskopische Gefäßinvasion zeigten und in 46 (11,7%) Fällen eine mikroskopische Gefäßinvasion diagnostiziert werden konnte. 80 (20,4%) Präparate konnten hinsichtlich dieser Fragestellung nicht beurteilt werden. Es verbleiben somit 312 Tumore, unter denen 85,3% (266 Fälle) keine mikroskopische Gefäßinvasion hatten und 14,7% (46 Fälle) eine mikroskopische Gefäßinvasion aufwiesen.

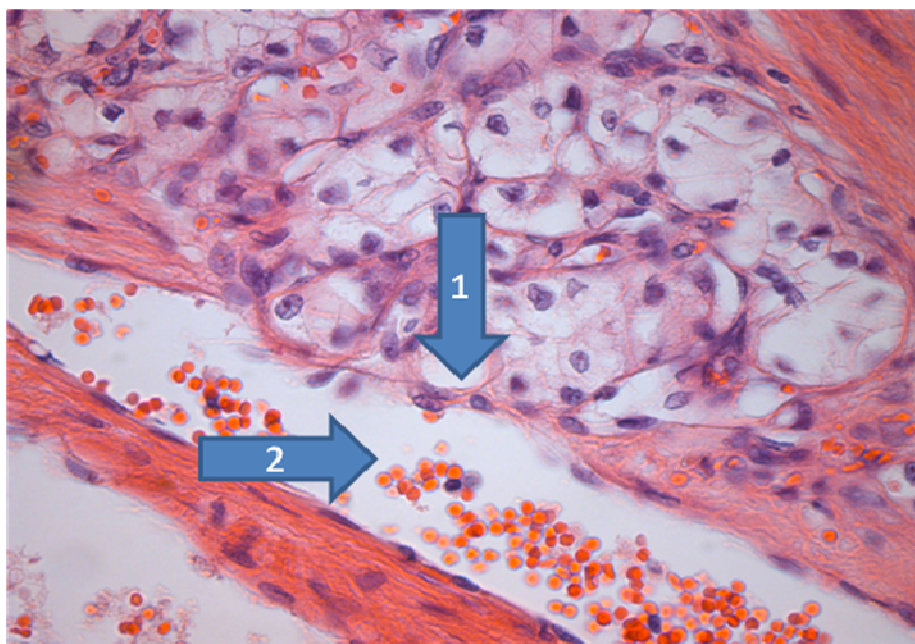
Die in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse wurden anhand dieses Kollektivs von 312 Patienten berechnet, die Tumore im Stadium T1a bis T3a aufwiesen und für die der Befund der mikroskopischen Gefäßinvasion ermittelt werden konnte.

Abbildung 2 und 3 zeigen ein Beispiel des histologischen Befundes einer mikroskopischen Gefäßinvasion in verschiedenen Vergrößerungen.



1: Tumoreinbruch
2: Gefäßlumen

Abbildung 2: mikroskopische Gefäßinvasion eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms, Vergrößerung 100fach



1: Tumoreinbruch
2: Gefäßlumen

Abbildung 3: mikroskopische Gefäßinvasion eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms, Vergrößerung 400fach

3 Ergebnisse

3.1 Überleben des Gesamtkollektivs

Zum Auswertungszeitpunkt lebten, bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 6,38 Jahren, von den 531 erfassten Patienten noch 403 (75,9%). Somit waren 128 (24,1%) Patienten verstorben.

Das mittlere berechnete Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 149,9 Monaten, dies entspricht 12,49 Jahren. Das tumorspezifische 5-Jahresüberleben des Gesamtkollektivs lag bei 79%.

Abbildung 4 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv.

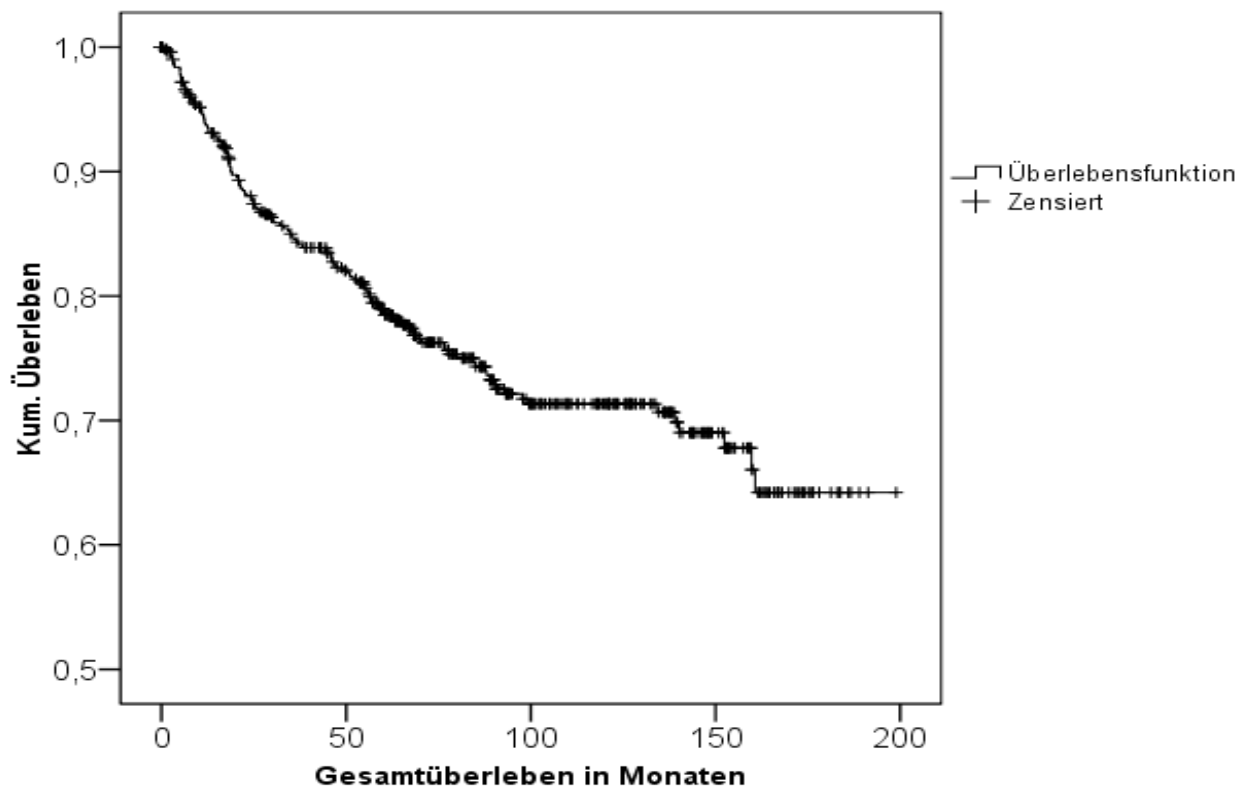


Abbildung 4: tumorspezifisches Überleben des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier

3.2 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Information zur mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) hinsichtlich Überleben

Von den 531 Patienten wurden 392 (73,8%) in die erneute histologische Begutachtung hinsichtlich einer mikroskopischen Gefäßinvasion eingeschlossen. Dies entsprach allen Tumoren der Stadien pT1a bis pT3a.

Von den 392 Patienten konnte in 80 Fällen keine eindeutige Aussage in Bezug auf die mikroskopische Gefäßinvasion gestellt werden, zumeist weil die vorhandenen Präparate eine suffiziente Beurteilung nicht erlaubten.

Beide Gruppen (die n=312 Patienten, die weiter evaluiert wurden und die n=80 Patienten, die aus den weiteren Analysen ausgeschlossen wurden) unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Zusammensetzung oder dem tumorspezifischen Überleben (5-Jahres-Überlebensraten 86,4% für die Patienten mit Befund zur mikroskopischen Gefäßinvasion und 88,5% für Patienten ohne Befund zur mikroskopischen Gefäßinvasion).

3.3 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Patientenalter

Die 266 Patienten ohne mikroskopische Gefäßinvasion waren im Mittel 61,8 Jahre alt, die 46 Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion im Mittel 60,8 Jahre alt. Im statistischen Vergleich der beiden Gruppen untereinander konnte kein signifikanter Unterschied im Patientenalter ermittelt werden ($p=0,538$, T-Test für Mittelwertgleichheit).

3.4 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem *Body mass index* (BMI)

Die Gruppe der Patienten ohne mikroskopische Gefäßinvasion (n=266) hatte einen mittleren BMI-Wert von $27,1 \text{ kg/m}^2$ und die Gruppe der Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion (n=46) einen mittleren BMI von $27,7 \text{ kg/m}^2$. Der statistische Vergleich der beiden Gruppen erbrachte keinen signifikanten Unterschied im mittleren BMI ($p=0,39$, T-Test für Mittelwertvergleich).

3.5 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Geschlecht

Aus Tabelle 3-1 ist die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Gruppen von Patienten mit und ohne mikroskopische Gefäßinvasion zu entnehmen.

Geschlecht	Mikroskopische Gefäßinvasion (MVI)		Gesamt
	MVI+	MVI-	
weiblich	18	106	124
männlich	28	160	188
	46	266	312

Tabelle 3- 1: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Patientengruppen MVI + und MVI – (n=312)

In Abbildung 5 ist die prozentuale Verteilung beider Geschlechter innerhalb der Patientengruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion dargestellt.

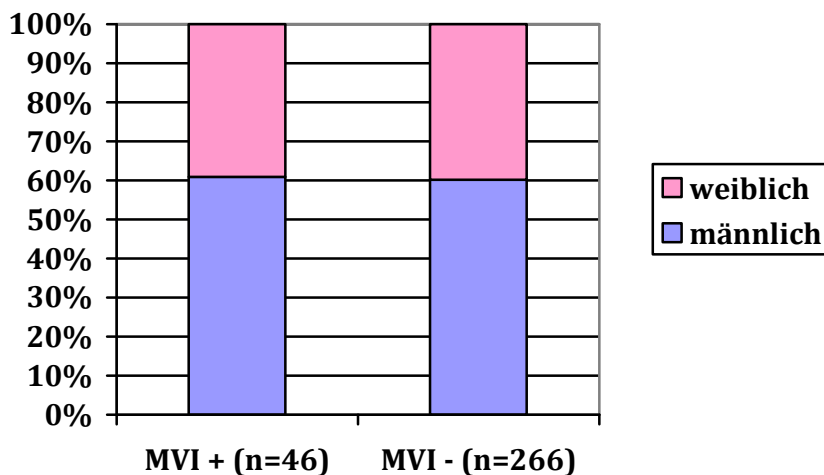


Abbildung 5: prozentuale Verteilung beider Geschlechter in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion

Im statistischen Vergleich der beiden Gruppen untereinander zeigt sich keine unterschiedliche Verteilung der Geschlechter und somit keine Korrelation zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und dem Geschlecht des Patienten ($p=1,0$, Fisher-Exakt-Test).

3.6 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Tumorstadium (T-Stadium)

In Tabelle 3-2 ist die Verteilung der Patienten in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion unterschieden nach dem Tumorstadium dargestellt.

T-Stadium	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
pT1a	4	107	111
pT1b	17	94	111
pT2	11	34	45
pT3a	14	31	45
	46	266	312

Tabelle 3- 2: Verteilung der T-Stadien innerhalb der Patientengruppen MVI+ und MVI- (n=312)

Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI+ versus MVI-) innerhalb der Tumorstadien pT1a bis pT3a.

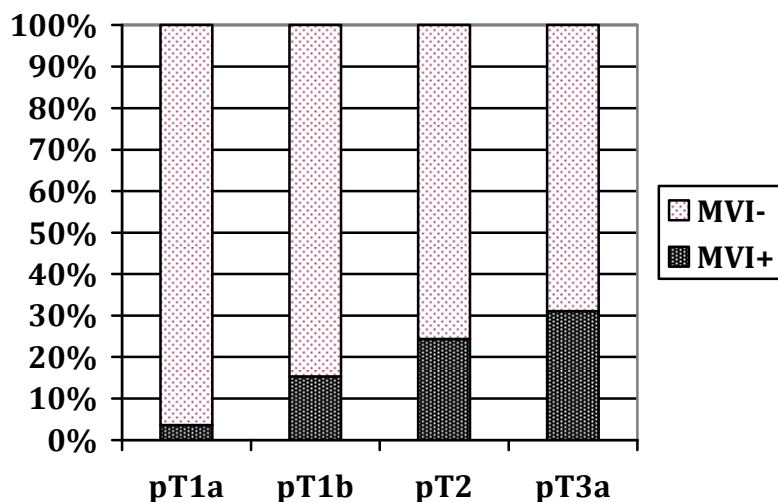


Abbildung 6: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der T-Stadien

Abbildung 6 ist zu entnehmen, dass mit steigendem T-Stadium eine Zunahme der mikroskopischen Gefäßinvasion zu verzeichnen ist. In der statistischen Korrelationsberechnung bestätigte sich dieser Zusammenhang mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,001$, Chi-Quadrat nach Pearson).

3.7 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Tumorgrading (G-Stadium)

Tabelle 3-3 zeigt die Verteilung der Patienten mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion in die einzelnen Tumordifferenzierungsgrade G1 bis G4 nach Fuhrmann. Dabei gilt zu beachten, dass für einen Patienten kein Tumorgrading erhoben werden konnte und die Berechnung somit nur an 311 Patienten durchgeführt wurde. Da nur ein Patient ein Tumorgrading von G4 aufwies, wurden die Stadien G3 und G4 zusammengefasst.

G-Stadium	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
G1	12	113	125
G2	26	135	161
G3 und G4	8	17	25
	46	265	311

Tabelle 3- 3: Verteilung der G-Stadien innerhalb der Patientengruppen MVI+ und MVI- (n=311)

Abbildung 7 zeigt die prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI+ versus MVI-) innerhalb der einzelnen G-Stadien

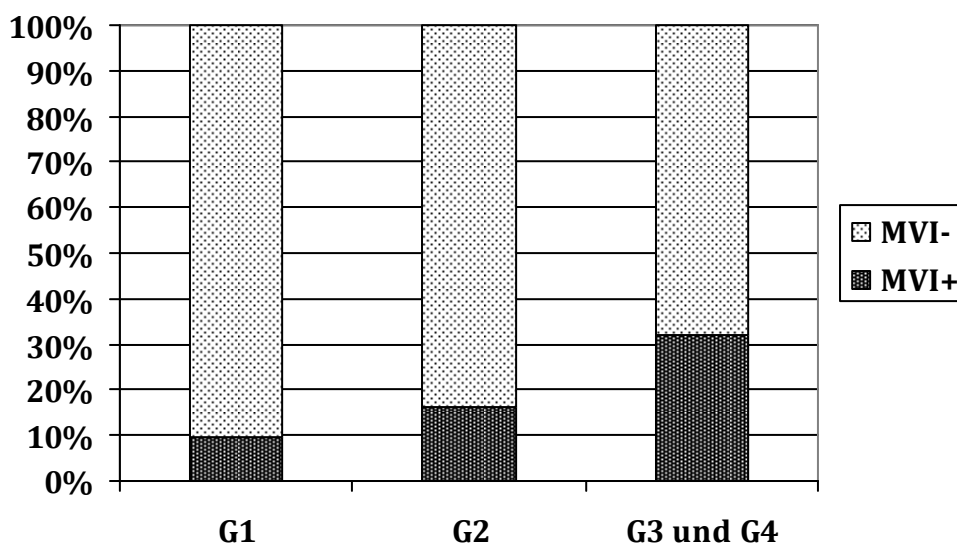


Abbildung 7: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der G-Stadien

Abbildung 7 veranschaulicht, dass mit steigendem G-Stadium die mikroskopische Gefäßinvasion zunimmt. Die statistische Korrelationsberechnung konnte den Zusammenhang zwischen G-Stadium und der mikroskopischen Gefäßinvasion mit statistischer Signifikanz belegen ($p=0,006$, Chi-Quadrat nach Pearson).

3.8 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Lymphknotenstatus (N-Stadium)

3.8.1 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Lymphknotenstatus des Gesamtkollektivs (n=312)

Unter den 312 Patienten, die in die statistische Auswertung der mikroskopischen Gefäßinvasion fielen, wurde in 75 (24%) das Stadium N0 dokumentiert, in 5 (1,6%) Fällen das Stadium N1 festgehalten und in 7 (2,2%) Fällen das Stadium N2 erfasst. Bei den übrigen 225 (72,1%) Patienten enthielt der histologische Befund keine Aussagen zu Lymphknoten, sodass das Stadium Nx festgelegt wurde.

Tabelle 3-4 zeigt die Verteilung der Patienten mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion in die einzelnen N-Stadien. Es fällt auf, dass unter den Patienten mit einer nachgewiesenen Lymphknotenmetastasierung mehr Tumore mit mikroskopischer Gefäßinvasion vorkommen als ohne.

N-Stadium	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
N0	15	60	75
N1	3	2	5
N2	5	2	7
Nx	23	202	225
	46	266	312

Tabelle 3- 4: Verteilung der N-Stadien (einzeln) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

In Abbildung 8 ist der prozentuale Anteil von Tumoren mit mikroskopischer Gefäßinvasion im Vergleich zu Tumoren ohne mikroskopische Gefäßinvasion in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus dargestellt. Es zeigt sich hier ebenfalls, dass der Anteil von Tumoren mit nachgewiesener mikroskopischer Gefäßinvasion unter den Patienten mit lymphogener Metastasierung höher ist.

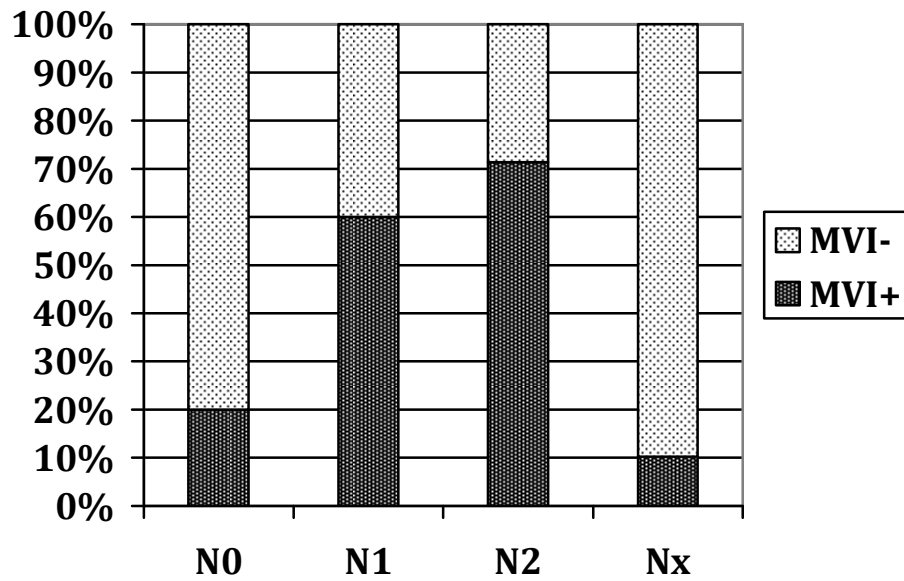


Abbildung 8: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der N-Stadien (alle)

In der statistischen Korrelationsberechnung konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem N-Stadium und der mikroskopischen Gefäßinvasion errechnet werden ($p < 0,001$, Chi-Quadrat nach Pearson).

3.8.2 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit einem positiven Lymphknotenstatus

In den Fällen, in denen das Stadium Nx in den Pathologiebefunden dokumentiert ist, liegt in der Regel keine Lymphknotenmetastasierung vor. Daher wurden in der folgenden Berechnung die beiden Gruppen mit und ohne Lymphknotenmetastasierung hinsichtlich ihrer Verteilung in die Gruppen mit und ohne mikroskopische Gefäßinvasion verglichen. Dabei wurden die Stadien Nx und N0 zu einer Gruppe und die Stadien N1 und N2 zu einer zweiten Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 3-5 zeigt die Verteilung der Patienten in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) nachgewiesene mikroskopische Gefäßinvasion in Abhängigkeit von lymphogenen Metastasen der regionären Lymphknoten bei Erstdiagnose.

N-Stadium	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
keine Lymphknotenfiliae (Nx und N0)	38	262	300
Lymphknotenfiliae nachgewiesen (N1 und N2)	8	4	12
	46	266	312

Tabelle 3- 5: Verteilung der Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasierung innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

Auch hier zeigt sich, dass im Patientenkollektiv mit nachgewiesener lymphogener Metastasierung der Anteil von Tumoren mit mikroskopischer Gefäßinvasion höher ist, als der ohne.

Abbildung 9 veranschaulicht diesen Befund.

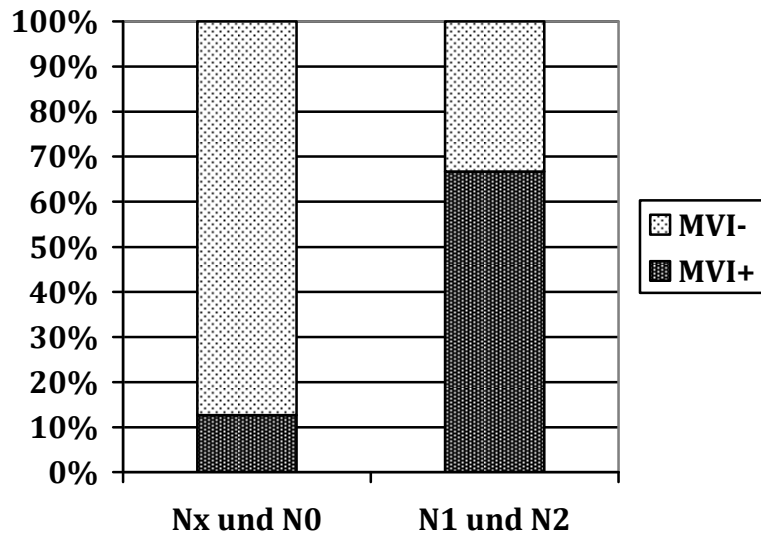


Abbildung 9: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) zwischen den Gruppen mit und ohne lymphogene Metastasierung

Die statistische Korrelationsberechnung zeigte einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen lymphogener Metastasen und der mikroskopischen Gefäßinvasion ($p < 0,001$, Fisher-Exakt-Test).

3.9 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit der Fernmetastasierung (M-Stadium)

3.9.1 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit der Fernmetastasierung des Gesamtkollektivs (n=312)

Unter den 312 Patienten der statistischen Auswertung zur mikroskopischen Gefäßinvasion wurde in 290 (92,9%) Fällen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das Stadium M0 dokumentiert, da keine Fernmetastasen nachweisbar waren. In 16 (5,1%) Fällen bestand bei Erstdiagnose ein metastasiertes Krankheitsstadium, sodass das Stadium M1 erfasst wurde. Bei 6 (1,9%) Patienten lagen keine vollständigen Informationen zum Staging vor und es wurde Mx dokumentiert.

Tabelle 3-6 zeigt die Verteilung der Patienten in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion in Anhängigkeit vom erfassten M-Stadium.

M-Stadium	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
M0	40	250	290
M1	3	13	16
Mx	3	3	6
	46	266	312

Tabelle 3- 6: Verteilung der M-Stadien (alle) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

Abbildung 10 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion innerhalb der M-Stadien. Dabei zeigt sich ein geringfügig höherer Anteil von mikroskopischer Gefäßinvasion in der Patientengruppe mit nachgewiesener Fernmetastasierung (18,8%) bei Erstdiagnose im Vergleich zu den Patienten ohne Fernmetastasierung (13,8%). Die Gruppe von Patienten mit unvollständiger Information zur Fernmetastasierung, für die das Stadium Mx dokumentiert war, bestand nur aus 6 Patienten, sodass die Aussagekraft der prozentualen Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion hier sehr eingeschränkt ist.

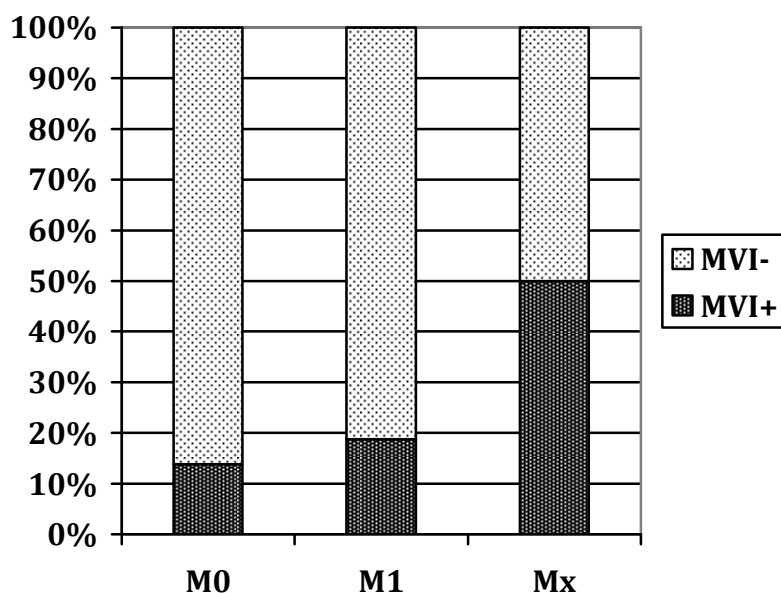


Abbildung 10: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der M-Stadien (alle)

Die statistische Korrelationsberechnung ergab einen schwach signifikanten Zusammenhang zwischen der Fernmetastasierung bei Erstdiagnose und der mikroskopischen Gefäßinvasion ($p=0,042$, Chi-Quadrat nach Pearson).

3.9.2 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit einer gesicherten Fernmetastasierung (n=306)

In einem zweiten Schritt erfolgte für die Korrelation des M-Stadiums mit der mikroskopischen Gefäßinvasion eine Berechnung ohne die 6 Patienten, für die keine genaue Aussage zur Fernmetastasierung bei Erstdiagnose gemacht werden konnte (Mx), weil unvollständige Informationen zum präoperativen Staging vorlagen.

Tabelle 3-7 zeigt die Verteilung der Patienten mit und ohne Fernmetastasierung in die Gruppen MVI+ und MVI-.

M-Filiae	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
M0	40	250	290
M1	3	13	16
	43	263	306

Tabelle 3- 7: Verteilung der M-Stadien (ohne Mx) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

In Abbildung 11 ist die prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion innerhalb der M-Stadien (ohne Mx) dargestellt.

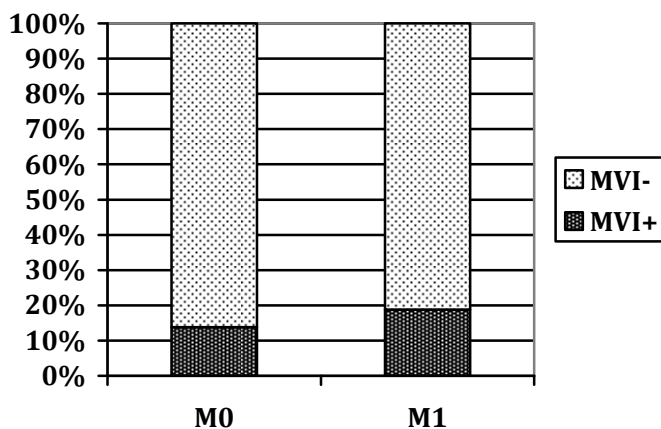


Abbildung 11: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb Gruppen mit und ohne Fernmetastasierung

In der statistischen Korrelationsberechnung war nach Ausschluss der Patienten mit dem Stadium Mx der zuvor bestehende schwach signifikante Zusammenhang zwischen mikroskopischer Gefäßinvasion und Fernmetastasierung bei Erstdiagnose nicht mehr länger nachweisbar ($p=0,479$, Fisher-Exakt-Test).

3.10 Korrelation der der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem Vorliegen eines metastasierten Tumorleidens

In Tabelle 3-8 ist die Verteilung der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium, also mit Lymphknoten- und/oder Fernmetastasierung im Vergleich zu Patienten ohne Metastasierung bei Erstdiagnose (N0 M0) in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion dargestellt.

Metastasierung (N- und/oder M-Filiae)	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
nicht-metastasiertes Stadium	37	252	289
metastasiertes Stadium	9	14	23
	46	266	312

Tabelle 3- 8: Verteilung der Patienten mit und ohne metastasiertes Tumorleiden in die Gruppen MVI+ und MVI-

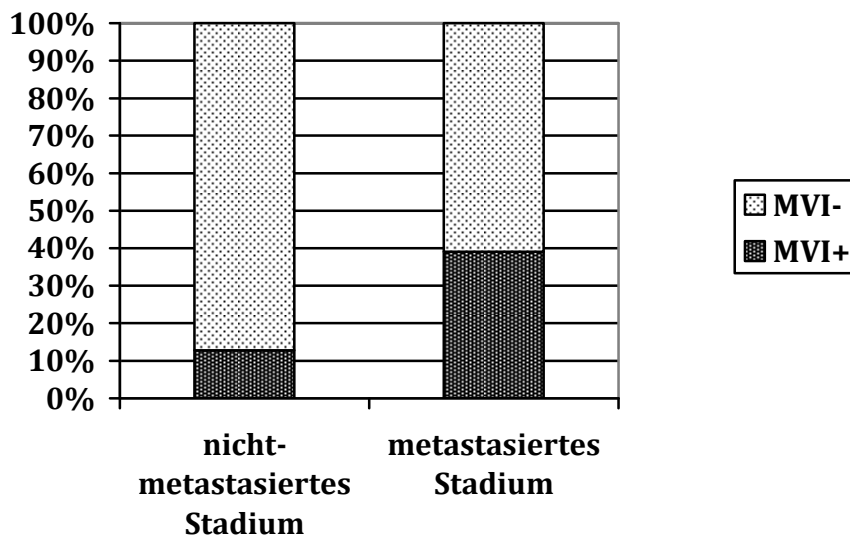


Abbildung 12: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) im metastasierten und nicht metastasierten Krankheitsstadium

Abbildung 12 veranschaulicht, dass der prozentuale Anteil von Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion in der Gruppe der metastasierten Tumore bei Erstdiagnose höher ist als bei nicht metastasierter Erkrankung.

Dies bestätigte sich in der statistischen Korrelationsberechnung mit Signifikanz ($p=0,003$, Fisher-Exakt-Test).

3.11 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem histologischen Subtyp

3.11.1 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit dem histologischen Subtyp des Gesamtkollektivs (n=312)

Unter den 312 in der Auswertung befindlichen Patienten hatten 243 (77,9%) eine klarzellige und 58 (18,6%) eine papilläre Histologie. Bei 3 (1%) Fällen wurde ein chromophobes Nierenzellkarzinom diagnostiziert und 1 (0,3%) Patient wies ein Sammelrohrkarzinom auf. In 7 (2,2%) Fällen war der Tumor unklassifizierbar.

In Tabelle 3-9 ist die Verteilung der Patienten in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion unterschieden nach histologischem Subtyp dargestellt.

Histologischer Subtyp	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
klarzellig	30	213	243
papillär	13	45	58
chromophob	0	3	3
Sammelrohrkarzinom	1	0	1
unklassifizierbar	2	5	7
	46	266	312

Tabelle 3- 9: Verteilung der histologischen Subtypen (alle) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

Abbildung 13 zeigt die prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion innerhalb der einzelnen histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv. Dabei gilt zu beachten, dass in die Gruppen der chromophoben Nierenzellkarzinome lediglich 3 Patienten fielen und nur 1 Fall eines Sammelrohrkarzinoms dokumentiert wurde.

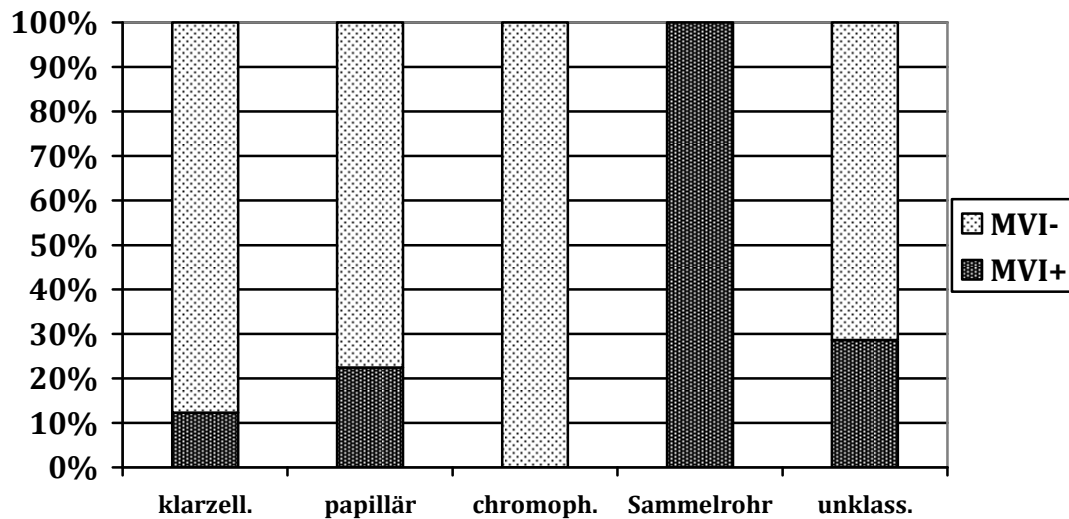


Abbildung 13: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der histologischen Subtypen (alle)

Der prozentuale Anteil der mikroskopischen Gefäßinvasion erscheint in der Gruppe der Patienten mit papillärem Nierenzellkarzinom höher als in der Gruppe mit klarzelliger Histologie. Die statistische Korrelationsberechnung zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Histologie und der mikroskopischen Gefäßinvasion bezogen auf alle histologischen Subtypen ($p=0,024$, Chi-Quadrat nach Pearson).

Dabei ist jedoch die Aussagekraft dieses Befundes aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Gruppen der Patienten mit chromophober oder unklassifizierbarer Histologie sowie dem Sammelrohrkarzinom eingeschränkt.

3.11.2 Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) mit den beiden Haupthistologien klarzelliges und papilläres Nierenzellkarzinom (ccRCC und pRCC)

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den Gruppen mit chromophober und unklassifizierbarer Histologie sowie dem Sammelrohrkarzinom, wurde in einem zweiten Schritt die Korrelationsberechnung nur für die beiden Haupthistologien klarzelliges (ccRCC) und papilläres (pRCC) Nierenzellkarzinom durchgeführt.

Tabelle 3-10 zeigt die Verteilung der Patienten dieser beiden histologischen Subtypen in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion.

Histologie	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
klarzellig	30	213	243
papillär	13	45	58
	43	258	301

Tabelle 3- 10: Verteilung der Haupthistologien (ccRCC und pRCC) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

In Abbildung 14 ist die prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion innerhalb der beiden Haupthistologien dargestellt.

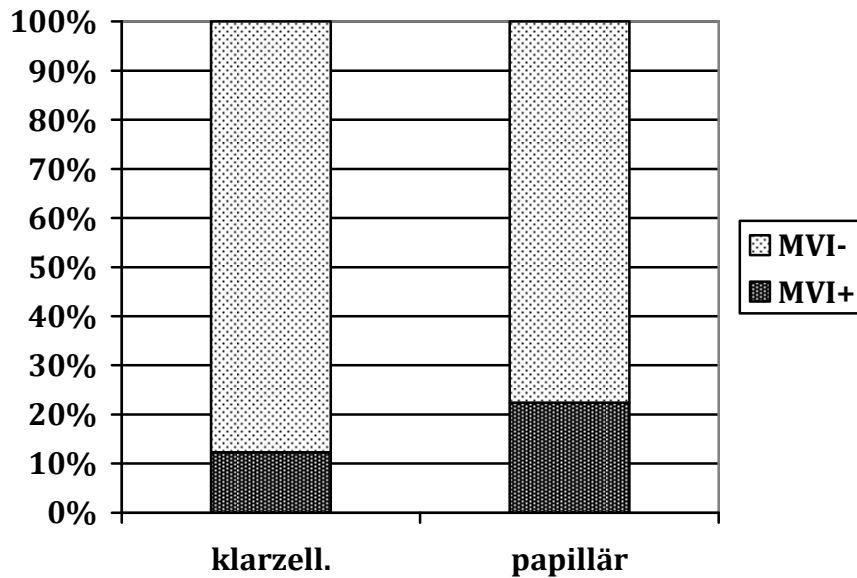


Abbildung 14: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der beiden Haupthistologien (ccRCC und pRCC)

Es fällt auf, dass in der Patientengruppe mit papillärer Histologie der Anteil von Tumoren mit mikroskopischer Gefäßinvasion größer ist als bei Tumoren mit klarzelliger Histologie.

Die statistische Korrelationsberechnung konnte zwar keinen signifikanten Zusammenhang belegen, zeigte jedoch einen Trend für eine statistische Korrelation ($p=0,06$, Fisher-Exakt-Test).

3.12 Korrelation der mikroskopische Gefäßinvasion (MVI) mit dem Überlebensstatus (*survival code*)

Tabelle 3-11 zeigt die Verteilung der Patienten in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion unterschieden nach dem zum Auswertungszeitpunkt dokumentierten Überlebens-, beziehungsweise Erkrankungsstatus (*survival code*).

<i>Survival Code</i>	Mikroskopische Gefäßinvasion		Gesamt
	MVI+	MVI-	
lebt ohne Tumor	20	163	183
lebt mit Tumor	2	8	10
verstorben am Tumor	17	33	50
verstorben an anderer Ursache	5	50	55
<i>lost to follow up</i>	2	12	14
	46	266	312

Tabelle 3- 11: Verteilung des Überlebensstatus (*survival code*) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

In Abbildung 15 ist die prozentuale Verteilung der „*survival codes*“ innerhalb der Patientengruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion dargestellt.

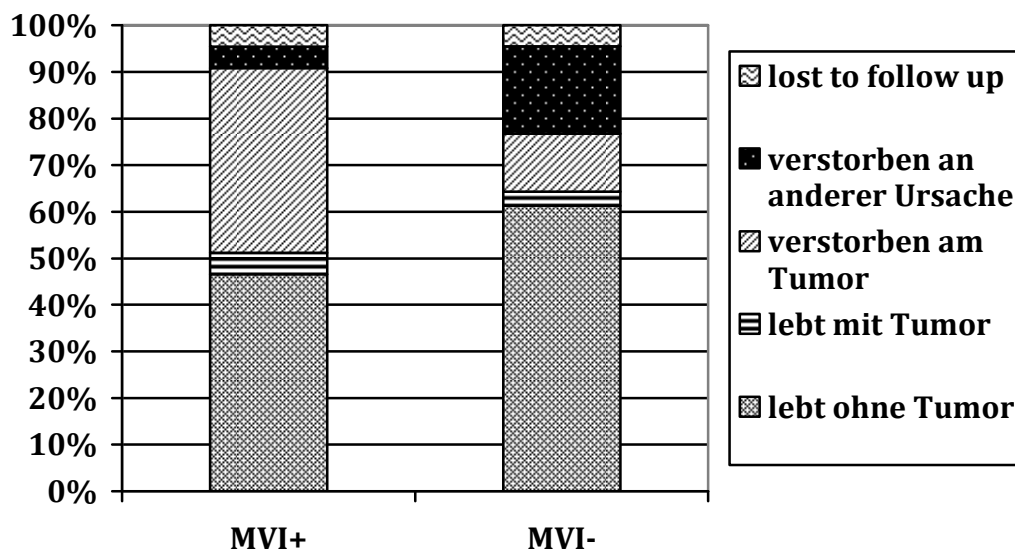


Abbildung 15: prozentuale Verteilung des Überlebensstatus (*survival code*) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-

Abbildung 15 ist zu entnehmen, dass in der Gruppe der Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion, ein höherer Prozentsatz am Tumor verstarb als in der Gruppe ohne mikroskopische Gefäßinvasion.

Die statistische Korrelationsberechnung bestätigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und dem Überlebensstatus ($p=0,001$, Chi-Quadrat nach Pearson).

Das kalkulierte Risiko am Nierenzellkarzinom zu versterben, wenn der Tumor eine mikroskopische Gefäßinvasion zeigte, war etwa dreimal höher, als ohne mikroskopische Gefäßinvasion (Hazard Ratio 2,98, 95%-Konfidenzintervall 1,82–4,88).

3.13 Überleben in Abhängigkeit von der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI)

Vom Gesamtkollektiv der 312 Patienten lebten zum Auswertungszeitpunkt noch 262 (84%) Patienten. In der Gruppe der Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion lebten bei Auswertung von initial 46 noch 29 (63%) Patienten. In der Gruppe ohne mikroskopische Gefäßinvasion waren von 266 Patienten noch 233 (87,6%) am Leben. Der berechnete Mittelwert für das tumorspezifische Gesamtüberleben lag für das Gesamtkollektiv bei 160,5 Monaten, für die Gruppe der Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion bei 120,3 Monaten und für die Gruppe ohne mikroskopische Gefäßinvasion bei 163,9 Monaten. Die Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion leben somit im Mittel kürzer.

Abbildung 16 zeigt die Überlebenskurven der beiden Patientenkollektive mit und ohne mikroskopische Gefäßinvasion nach Kaplan-Meier.

Das tumorspezifische 5-Jahresgesamtüberleben lag in Gruppe der Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion bei 61,4% und in der Gruppe ohne mikroskopische Gefäßinvasion bei 90,8%. Die statistische Berechnung im Log-Rank-Test bestätigte dieses kürzere tumorspezifische Gesamtüberleben für Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion univariat mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,001$, Log-Rank Test).

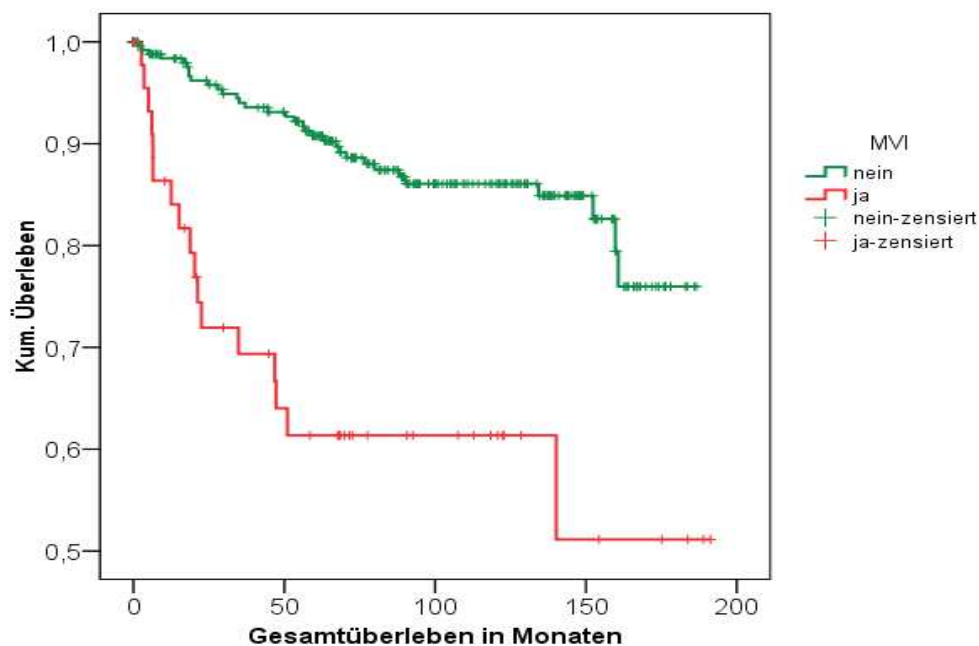


Abbildung 16: tumorspezifisches Gesamtüberleben der Gruppen MVI+ und MVI- nach Kaplan-Meier

3.14 Multivariatanalyse zur Überprüfung der mikroskopischen Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium

Abschließend wurde nach dem Cox-Regressions-Model eine Multivariatanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, welche klinischen und tumorspezifischen Kriterien mit statistischer Signifikanz unabhängig die Prognose der Nierenzellkarzinompatienten im vorliegenden Kollektiv nach Primärtumorresektion beeinflussen. Dabei wurden neben der mikroskopischen Gefäßinvasion in die Multivariatanalyse die aus der Literatur bekannten unabhängigen Prognosekriterien Tumorstadium, Lymphknotenmetastasierung, Fernmetastasierung und das Tumorgrading eingeschlossen.

Dabei bestätigten sich das Tumorstadium ($p < 0,001$) und die Fernmetastasierung ($p = 0,001$) mit hoher statistischer Signifikanz als unabhängige Prognoseparameter. Auch das Tumorgrading zeigte sich in der Multivariatanalyse als unabhängiges Kriterium für das untersuchte Kollektiv heraus (vergleiche Tabelle 3-12).

Die Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) konnte in der vorliegenden Analyse nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium identifiziert werden ($p = 0,506$), dabei wurden die beiden Gruppen mit und ohne nachgewiesene Lymphknotenmetastasierung in der Multivariatanalyse einander gegenübergestellt (Nx/N0 versus N1/N2).

Die mikroskopische Gefäßinvasion, die univariat mit einem schlechteren tumorspezifischen Überleben assoziiert war, konnte in der Multivariatanalyse nicht als unabhängiger Prognoseparameter bestätigt werden ($p = 0,075$).

Tabelle 3-12 zeigt die Ergebnisse der Multivariatanalyse mit dem zugehörigen relativen Risiko für ein schlechteres tumorspezifisches Gesamtüberleben für die einzelnen untersuchten potentiellen Prognosekriterien.

Variable	Signifikanz (p-Wert)	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
T-Stadium	<0,001	1,94	1,42 – 2,64
M-Stadium	0,001	1,53	1,19 – 1,96
N-Stadium	0,506	1,37	0,54 – 3,44
G-Stadium	0,019	1,84	1,10 – 3,07
Mikroskopische Gefäßinvasion	0,075	1,82	0,94 – 3,51

Tabelle 3- 12: Multivariatanalyse für das tumorspezifische Gesamtüberleben

4 Diskussion

Der klinische Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom kann von Fall zu Fall sehr unterschiedlich sein und ist häufig schwer vorher zu sagen. Die komplette Entfernung des Tumors ist zum derzeitigen Zeitpunkt die einzige kurative Therapie bei lokalisiertem Nierenzellkarzinom (Motzer et al., 1996). Doch zeigt sich für lokal begrenzte Tumore trotz vollständiger Entfernung des Tumors bei 20-40% der Patienten, zum Teil noch nach über 10 Jahren, ein Rezidiv der Erkrankung (Janzen et al., 2003). Für lokal fortgeschrittene und Lymphknoten-positive Tumore beträgt die Progressionsrate sogar bis zu 65% (Lam et al., 2005a). Beim Auftreten von Metastasen ist eine frühe Erkennung dieser von großer Wichtigkeit, da palliative systemische Therapien eine nur begrenzte Wirksamkeit haben und die Metastasen Chirurgie weiterhin eine wichtige Rolle spielt; insbesondere wenn durch eine frühe Diagnose solitärer Metastasen, mit nachfolgender Resektion dieser, erneut Tumorfreiheit erreicht werden kann (van der Poel et al., 1999; Kavolius et al., 1998). Um den Krankheitsverlauf besser abschätzen zu können, bedarf es daher der Identifikation von Prognosekriterien, anhand derer Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung selektiert werden können, um diesen individuelle Nachsorgekonzepte erstellen zu können und die Entstehung metachroner Metastasen frühzeitig zu diagnostizieren. Darüber hinaus könnten solche Hochrisikopatienten von möglichen adjuvanten systemischen Therapien, die derzeit in Erprobung sind, nach Primärtumorresektion in besonderem Maße profitieren.

Es existieren einige gut etablierte und in großen Studien validierte Kriterien für die Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom wie das Tumorstadium (nach dem TNM-System), die Tumorgröße und das Tumorgrading (Lam et al., 2005b; Pantuck et al., 2001; Bretheau et al., 1995). Der Nachweis einer mikroskopischen Gefäßinvasion im Primärtumor ist bei anderen Tumorentitäten wie den Keimzelltumoren des Hodens, dem malignen Melanom, dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom oder dem hepatozellulären Karzinom mit einer Verschlechterung der Prognose vergesellschaftet (Krege et al., 2008; Nagore et al., 2005; Gabor et al., 2004; Tsai et al., 2000). Für das Nierenzellkarzinom liegen nur begrenzte Ergebnisse zur prognostischen Relevanz der mikroskopischen Gefäßinvasion vor, und die

bereits publizierten Untersuchungen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Arbeiten in der Literatur beschreiben die mikroskopische Gefäßinvasion als wichtigstes unabhängiges Prognosekriterium des Nierenzellkarzinoms (van Poppel et al., 1997; Lang et al., 2004; Goncalves et al., 2004), andere konnten sie nicht als eigenständiges prognostisches Kriterium identifizieren (Sevinc et al., 2000; Ishimura, 2004). Dabei werden in den einzelnen Studien jedoch häufig unterschiedliche Kollektive betrachtet und verschiedene primäre Endpunkte definiert.

Die mikroskopische Gefäßinvasion findet in der klinischen Routine nur selten Eingang in die histopathologische Befundung und wird derzeit noch nicht zur Prognoseabschätzung und Identifikation von Hochrisikopatienten eingesetzt.

Aufgrund der kontroversen Datenlage sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Patientenkollektiv der Klinik für Urologie und Kinderurologie Marburg hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit einer mikroskopischen Gefäßinvasion des Tumors überprüft werden.

Untersucht wurden 312 Patienten, die in den Jahren 1990 bis 2000 wegen eines Nierenzellkarzinoms der Stadien pT1 bis pT3a (nach Einteilung des TNM-Systems aus dem Jahr 2002) einer Nephrektomie oder organerhaltenden Nierentumorresektion unterzogen wurden und für die ein Befund über das Vorhandensein einer mikroskopischen Gefäßinvasion im Operationspräparat erhoben werden konnte. Dabei wurden die Patienten des Stadium pT4 aufgrund der geringen Fallzahl von nur 8 Patienten nicht eingeschlossen. Patienten mit einem makroskopisch bereits nachweisbaren Gefäßeinbruch des Tumors (pT3b und pT3c) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Aktuelle Publikationen untersuchten den Einfluss der mikroskopischen Gefäßinvasion auf die Prognose des Nierenzellkarzinoms bei gleichzeitig vorhandener makroskopischer Gefäßinvasion (Roos et al., 2009). Nach diesen Ergebnissen, die im Folgenden noch dargestellt und diskutiert werden, war es rückblickend vermutlich nicht richtig, die makroskopische Gefäßinvasion in unserem Patientenkollektiv als Ausschlusskriterium für die Untersuchung zu definieren.

In der Durchsicht der Patientenakten fiel auf, dass im Pathologiebericht lediglich in 16 (3%) Fällen eine mikroskopische Gefäßinvasion beschrieben wurde. Dieser niedrige Prozentsatz von Tumoren mit positivem Befund stand in starkem Kontrast zu den in der Literatur zu findenden Angaben über die Häufigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion von durchschnittlich 25-30% (van Poppel et al., 1997; Lang et al., 2000; Goncalves et al., 2004; Dall'Oglio et al., 2007),

beziehungsweise sogar bis zu 45% (Ishimura et al., 2004). Es war zu vermuten, dass die mikroskopische Gefäßinvasion in der Befundung der Nierenzellkarzinompräparate zumindest aus den Jahren 1990 bis 2000 noch keine systematische Erfassung und Dokumentation erfahren hatte, da sie bisher nicht eindeutig als unabhängiges Prognosekriterium in großen Studien belegt werden konnte. Daher entschlossen wir uns, alle Präparate einer erneuten Beurteilung durch den örtlichen Pathologen zu unterziehen, um dabei ein besonderes Augenmerk auf die mikroskopische Gefäßinvasion zu legen und Fälle mit positivem Befund zu detektieren, die in den schriftlichen Originalbefunden noch nicht erfasst waren. In dieser Revision zeigte sich in 46 Fällen (14,7%) ein positiver Befund und in 266 Fällen (85,3%) keine mikroskopische Gefäßinvasion des Tumors.

In den statistischen Korrelationsberechnungen konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer mikroskopischen Gefäßinvasion und dem T-Stadium, dem Tumorgrading und der Lymphknotenmetastasierung gefunden werden. Dabei zeigte sich, dass mit steigendem T-Stadium statistisch signifikant mehr Tumore mit mikroskopischer Gefäßinvasion zu finden waren ($p < 0,001$), die Tumore der Differenzierungsgrade G3 und G4 ($p = 0,006$) sowie Fälle mit synchron nachweisbarer Lymphknotenmetastasierung ($p < 0,001$) signifikant häufiger eine mikroskopische Gefäßinvasion zeigten. Kein statistischer Zusammenhang war zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und dem Patientenalter, dem *body mass index* und dem Geschlecht zu erheben. Auch mit dem Vorhandensein von Fernmetastasen zum Operationszeitpunkt bestand keine statistische Korrelation, dabei gilt jedoch zu beachten, dass eine solche nur bei 16 Patienten der Tumorstadien pT1 bis pT3a nachweisbar war. Bei der Korrelation mit dem aktuellen Erkrankungsstatus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion statistisch signifikant häufiger am Tumor verstarben ($p = 0,001$) und das relative Risiko, am Nierenzellkarzinom zu versterben bei Mikroinvasion-positivem Befund etwa dreimal höher war als bei negativem Befund. Die tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 61,4% für Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion und bei 90,8% für Patienten ohne mikroskopische Gefäßinvasion.

Die Multivariatanalyse bestätigte die etablierten Prognosekriterien Tumorstadium ($p < 0,001$), Tumorgrading ($p = 0,019$) und Fernmetastasierung ($p = 0,001$) mit hoher statistischer Signifikanz als unabhängige prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben. Die mikroskopische Gefäßinvasion ($p = 0,075$) stellte,

ebenso wie die Lymphknotenmetastasierung ($p=0,506$), für das vorliegende Kollektiv multivariat kein signifikant unabhängiges Prognosekriterium dar.

Für unser Patientenkollektiv konnten wir somit zeigen, dass eine mikroskopische Gefäßinvasion im Primärtumor das Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom beeinflusst und in Zusammenhang mit tumorspezifischen Parametern steht. Tumore mit mikroskopischer Gefäßinvasion sind größer und bei Erstdiagnose lokal weiter fortgeschritten, präsentieren sich in schlechteren Differenzierungsgraden und könnten somit ein aggressiveres Wachstumsverhalten zeigen. Diese Zusammenhänge können die schlechtere Prognose der Mikroinvasion-positiven Tumore erklären. In unserem Kollektiv konnten wir jedoch die mikroskopische Gefäßinvasion alleine nicht als unabhängigen Faktor für die Prognose bestätigen, auch wenn ein gewisser Trend erkennbar war (Hazard Ratio 1,82, 95%-Konfidenzintervall 0,94-3,51, $p=0,075$).

Betrachtet man die Literatur zur Wertigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion als Prognosefaktor des Nierenzellkarzinoms, findet man einzelne Arbeiten, die zum Teil nur kleine und unterschiedlich zusammengesetzte Patientenkollektive betrachteten und zudem zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Wertigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion als prognostisches Kriterium kamen. Die Mehrzahl der Arbeiten beschrieben die Mikroinvasion jedoch als unabhängiges prognostisches Kriterium für das Nierenzellkarzinom (van Poppel et al., 1997; Goncalves et al., 2004; Madbouly et al., 2007; Dall'Oglio et al., 2007; Zubac et al., 2008; Roos et al., 2009; Hutterer et al., 2008; Lang et al., 2004).

Erstmalig wurde die mikroskopische Gefäßinvasion als Prognosekriterium von Mristik et al. 1992 an einem kleinen Patientenkollektiv von 58 Fällen retrospektiv untersucht. Bei 24% der Patienten konnte eine mikroskopische Gefäßinvasion festgestellt werden. In der Untersuchung mit einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von im Mittel 37 Monaten wurde das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit und ohne mikroskopischer Gefäßinvasion verglichen. Dabei unterschieden sich univariat die 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensraten signifikant mit 35% für Patienten mit und 90% für Patienten ohne Mikroinvasion. Darüber hinaus war das krankheitsfreie Überleben mit statistischer Signifikanz abhängig vom T-Stadium und dem Tumorgrading. Mristik et al. führten aufgrund der niedrigen Patientenzahl keine Multivariatanalyse zur Überprüfung der mikroskopischen Gefäßinvasion als

unabhängiges Prognosekriterium durch, es wurde jedoch eine einzelne Stratifizierung des Merkmals Mikroinvasion gegen die Prognosefaktoren Tumorgröße und Tumorgrading durchgeführt. Hier konnten Mristik et al. zeigen, dass die mikroskopische Gefäßinvasion die Prognose unabhängig von den beiden anderen Faktoren verschlechterte, woraus die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass sie den wichtigsten Einfluss auf den Krankheitsrückfall des Nierenzellkarzinoms habe (Mristik et al., 1992). Im Unterschied zu den von uns vorgelegten Daten wurde nur ein kleines Patientenkollektiv über einen relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraum betrachtet, und es wurden keine Daten zum tumorspezifischen Gesamtüberleben erhoben, sondern nur das krankheitsfreie Überleben betrachtet. Durch die fehlende Multivariatanalyse kann in den Daten von Mristik et al. die Wertigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium nur sehr eingeschränkt beurteilt werden.

Im Jahr 1997 publizierten van Poppel et al. eine retrospektive Arbeit zu einem etwas größeren Kollektiv von 180 Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom. Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasierung sowie einer makroskopisch nachweisbaren Gefäßinvasion des Tumors (Einbruch in V. renalis oder V. cava) wurden primär ausgeschlossen. Bei 28,3% der Patienten konnte eine mikroskopische Gefäßinvasion im Primärtumor nachgewiesen werden. Über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 52 Monaten zeigte sich im Kollektiv von van Poppel et al. in 39% der Fälle mit nachweisbarer Mikroinvasion ein Progress der Erkrankung, während in der Gruppe ohne mikroskopische Gefäßinvasion in nur 6% ein Progress der Erkrankung eintrat. Auch van Poppel et al. betrachteten in ihren Überlebensanalysen nur das krankheitsfreie Überleben. Univariat zeigte sich hier ein hochsignifikanter Unterschied in Abhängigkeit von einer mikroskopischen Gefäßinvasion (5-Jahres krankheitsfreies Überleben mit Mikroinvasion 50% versus 89% ohne Mikroinvasion). Darüberhinaus zeigte sich in den Analysen von van Poppel et al. ein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben in Abhängigkeit vom Tumorgrading und der Tumorgröße. Erstaunlicherweise konnte in dieser Arbeit univariat kein signifikanter Unterschied bezüglich des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom T-Stadium nachgewiesen werden. Die Multivariatanalyse bei van Poppel et al. identifizierte die mikroskopische Gefäßinvasion als wichtigstes unabhängiges Prognosekriterium für die Progression des Nierenzellkarzinoms. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass eine

mikroskopische Gefäßinvasion ein Indikator für das maligne Potential des Nierenzellkarzinoms sei und durch sie eine eigenständige Subkategorie von Tumoren mit hohem Progressionsrisiko definiert werden könne (van Poppel et al., 1997). Im Unterschied zu unseren Daten wurden von der Gruppe um van Poppel keine Langzeitdaten und keine Information zum tumorspezifischen Gesamtüberleben publiziert, sodass hier wiederum keine direkte Vergleichbarkeit besteht. Daher ist in diesem Zusammenhang zumindest auch denkbar, dass die mikroskopische Gefäßinvasion zwar die Progression des Tumors beeinflusst, aber nicht gleichbedeutend auch Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten haben muß. Zwei Arbeiten an kleineren Patientenkollektiven wurden 2004 von Goncalves et al. und 2007 von Madbouly et al. vorgestellt. Goncalves et al. berichteten über ein Kollektiv von 95 Patienten mit einem mittleren *follow-up* von 45 Monaten. Betrachtet wurden nur klinisch organbegrenzte Tumore ohne Fernmetastasierung zum Operationszeitpunkt, bei denen in 25% eine mikroskopische Gefäßinvasion gefunden wurde. In der Gruppe der Tumore mit Mikroinvasion kam es in 50% zu einem Krankheitsrückfall, in der Gruppe der Tumore ohne Mikroinvasion in nur 6%. Die mikroskopische Gefäßinvasion korrelierte bei Goncalves et al. univariat, wie in den von uns vorgelegten Daten, mit der Tumorgröße, dem Tumorgrading, der Lymphknotenmetastasierung und der lokalen Tumorausbreitung in das perirenale Fett und die Vena renalis (formal also mit dem Tumorstadium). Zudem konnte eine Korrelation zwischen einer sarkomatoiden Histologie und der Mikroinvasion dargelegt werden. Univariat ergab sich ein signifikanter Unterschied im 5-Jahreskrankheitsfreien Überleben zwischen Mikroinvasion-positiven (37%) und Mikroinvasion-negativen (83%) Tumoren. In der Multivariatanalyse zeigte sich die mikroskopische Gefäßinvasion neben der Lymphknotenmetastasierung als unabhängiges Prognosekriterium für ein Krankheitsrezidiv und neben der Invasion des perirenalen Fetts als unabhängiges Prognosekriterium für das tumorspezifische Überleben. Im Rahmen der Analysen beschrieben Goncalves et al. ein über 15fach erhöhtes Risiko am Nierenzellkarzinom zu versterben, wenn der Tumor eine mikroskopische Gefäßinvasion enthält. Die Gruppe schlussfolgerte, dass die mikroskopische Gefäßinvasion ein unabhängiger Prädiktor für einen Krankheitsrückfall und wichtigstes prognostisches Kriterium für das tumorspezifische Überleben sei (Goncalves et al., 2004). In der Wertung dieser Daten gilt jedoch zu beachten, dass es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv mit kurzem

Nachbeobachtungszeitraum handelt und in den Überlebensanalysen nur 10 Fälle eines tumorspezifischen Todesereignis fielen.

In der Untersuchung von Madbouly et al. aus dem Jahr 2007 wurden 48 Patienten mit Nierenzellkarzinom der Stadien pT1 und pT2 ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung betrachtet. Die Autoren beschrieben in 16,7% eine mikroskopische Gefäßinvasion; dieser niedrige Prozentsatz entspricht eher dem auch in unseren Daten erhobenen Anteil von positiven Befunden einer mikroskopischen Gefäßinvasion. Madbouly et al. berichteten nach einem relativ kurzen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 38 Monaten über eine signifikante Korrelation zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und dem Auftreten eines Krankheitsrückfalls. Dabei erlitten 50% der Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion ein Rezidiv im Vergleich zu 5% der Patienten ohne mikroskopische Gefäßinvasion. Erstaunlicherweise konnten die Autoren keinen statistischen Zusammenhang zwischen einem Wiederauftreten der Erkrankung und dem Tumorstadium, dem Tumorgrading oder dem histologischen Subtyp herstellen. Die mikroskopische Gefäßinvasion stand in signifikantem statistischem Zusammenhang mit dem Tumorstadium und dem Geschlecht der Patienten. Dabei zeigten im Gegensatz zu unseren Daten vor allem Männer eine Mikroinvasion im Primärtumor. Die Überlebensanalysen bei Madbouly et al. erbrachten analog zu den zuvor diskutierten Studien ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben für Patienten ohne mikroskopische Gefäßinvasion. Das 5-Jahre-Rezidiv-freie Überleben lag dabei bei 90% für Patienten ohne mikroskopische Gefäßinvasion und bei 45% mit Nachweis einer solchen. In der abschließend von Madbouly et al. durchgeführten Multivariatanalyse konnte unter Einbeziehung der untersuchten 48 Patienten lediglich die mikroskopische Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium identifiziert werden (Madbouly et al., 2007). Diese Daten beziehen sich, ähnlich wie die Arbeiten von Mristik et al. und van Poppel et al., nur auf das rezidivfreie Überleben, während keine Aussagen zum tumorspezifischen Gesamtüberleben gemacht werden und somit mit unseren Überlebensdaten keine unmittelbare Vergleichbarkeit besteht. Erstaunlicherweise konnten die Autoren die in der Literatur vielfach beschriebenen und bestätigten Prognosekriterien für die Tumorprogression und das Überleben wie das Tumorstadium, die Tumorgröße und das Tumorgrading multivariat nicht als Prognosekriterien für das Kollektiv bestätigen. Dieser Zusammenhang unterstreicht

die limitierte Aussagekraft der Daten, vermutlich hervorgerufen durch die jeweils niedrigen untersuchten Fallzahlen.

In einer Arbeit von Dall'Oglio et al. wurde hingegen ein großes Patientenkollektiv von 230 Fällen betrachtet. Die Ergebnisse wurden 2007 nach einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von im Mittel 48 Monaten publiziert. Einschluss in die Studie fanden Patienten der Tumorstadien pT1 bis pT4, bei denen in 26% der Fälle eine mikroskopische Gefäßinvasion zu finden war. Von den Patienten mit Mikroinvasion entwickelten 46% ein Rezidiv, während in der Gruppe ohne Mikroinvasion nur 6% Rezidive auftraten. Die mikroskopische Gefäßinvasion korrelierte wie in unseren Daten mit dem Tumorstadium, dem Tumorgrading und der Lymphknotenmetastasierung. Darüber hinaus fanden Dall'Oglio et al. eine signifikante Korrelation mit dem histologischen Subtyp, beziehungsweise mit dem Vorliegen einer sarkomatoiden Histologie. Univariat konnten sowohl im 5-Jahre-Rezidiv-freien Überleben (87% für Patienten ohne Mikroinvasion und 27% für Patienten mit Mikroinvasion), als auch im tumorspezifischen 5-Jahre-Überleben (88% bei negativem Befund und 40% positivem Befund einer mikroskopischen Gefäßinvasion) statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Mikroinvasion gefunden werden. Die Multivariatanalyse identifizierte im Gegensatz zu den von uns erhobenen Befunden die mikroskopische Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium für einen Krankheitsrückfall und tumorassoziertes Versterben mit dem höchsten Signifikanzniveau aller untersuchten Parameter. Daneben konnten Dall'Oglio et al. an ihrem relativ großen Patientenkollektiv die etablierten Prognoseparameter Tumorgöße und –grading multivariat bestätigen. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass Patienten mit einer mikroskopischen Gefäßinvasion intensiv nachgesorgt werden sollten und eine mikroskopische Gefäßinvasion eine Indikation für mögliche adjuvante Therapieansätze sein sollte (Dall'Oglio et al., 2007). Diese Ergebnisse widersprechen zumindest in der Multivariatanalyse den von uns erhobenen Befunden, es wurde jedoch durch Einschluss der Tumorstadien pT3b, pT3c und pT4 ein anders zusammengesetztes Kollektiv betrachtet, sodass ein Vergleich der Daten nur eingeschränkt möglich ist.

Zubac et al. untersuchte wiederum ein kleines Patientenkollektiv von nur 76 Patienten. In die 2008 publizierte Studie wurden nur Tumore der Stadien pT1 und pT2 mit klarzelliger Histologie und ohne simultane Lymphknoten- oder Fernmetastasierung eingeschlossen. Bei 9% der Patienten wurde eine

mikroskopische Gefäßinvasion beschrieben. Die Autoren berichteten nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 122 Monaten über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und der Tumorgröße, dem TNM-Stadium und der Entwicklung metachroner Metastasen im Nachbeobachtungszeitraum. Es konnte keine statistische Korrelation zwischen der Mikroinvasion und dem Tumorgrading ermittelt werden. Die Univariate Analyse erbrachte eine Verschlechterung des tumorspezifischen Überlebens in Abhängigkeit von der Tumorgröße, dem TNM-Stadium, dem Tumorgrading und der mikroskopischen Gefäßinvasion. Diese Ergebnisse konnten auch in der von uns vorgelegten Untersuchung bestätigt werden. Die Multivariate Analyse bei Zubac et al. identifizierte im Gegensatz zu den von uns vorgelegten Daten neben der Tumorgröße und dem Tumorgrading auch die mikroskopische Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium und erbrachte ein 7fach erhöhtes relatives Risiko für ein tumorspezifisches Versterben bei Tumoren mit nachgewiesener mikroskopischer Gefäßinvasion. Die Autoren schlussfolgerten, dass die mikroskopische Gefäßinvasion ein starkes unabhängiges Prognosekriterium für lokal-begrenzte klarzellige Nierenzellkarzinome sei (Zubac et al., 2008). Da in dieser Studie nur organbegrenzte Tumore mit rein klarzelliger Histologie betrachtet wurden, besteht auch hier nur eingeschränkte Vergleichbarkeit mit den von uns vorgelegten Daten aufgrund der unterschiedlichen untersuchten Patientenkollektive.

Roos et al. publizierten 2009 eine Arbeit über ein gänzlich anderes Patientenkollektiv, in deren Rahmen auch der Einfluss der mikroskopischen Gefäßinvasion neben anderen histopathologischen Parametern auf die Progression und das Überleben untersucht wurde. In der Studie wurden nur Patienten der Tumorstadien pT3b und pT3c untersucht, bei denen keine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung zum Operationszeitpunkt vorlag. Dies waren 119 Patienten, bei denen in 16,1% eine mikroskopische Gefäßinvasion vorlag. Die Auswertung erfolgte nach einem mittleren *follow-up* von 38 Monaten an 110 Patienten, da 8 Patienten zum Auswertungszeitpunkt nicht nachverfolgt werden konnten. Bei 19 Patienten (16,1%) lag neben der makroskopischen Gefäßinvasion auch eine mikroskopische Gefäßinvasion vor. Ziel jener Arbeit war die Untersuchung von histopathologischen Merkmalen, insbesondere einer Tumorinvasion des perirenen Fettes, auf die Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom und makroskopischer Gefäßinvasion vor dem Hintergrund der Annahme, dass in diesem Stadium nicht die Makroinvasion

in die Vena renalis oder Vena cava die Prognose beeinflusst, sondern vielmehr die Invasion des perirenal Fetttes oder der Nebenniere, die eigentlich im Tumorstadium pT3a erfasst werden. Zusätzlich wurde auch der Einfluss einer mikroskopischen Gefäßinvasion in diesem Patientenkollektiv untersucht. In der Univariatanalyse konnte gezeigt werden, dass in diesem ausgewählten Patientenkollektiv das tumorspezifische Überleben mit dem Tumorgrading, einer Kapselinvasion des Tumors, einer Tumorinvasion des perirenal Fetts und dem Vorkommen von Arealen mit eosinophilem Zytoplasma der Tumorzellen korreliert. Die mikroskopische Gefäßinvasion zeigte tendenziell eine Korrelation mit einem schlechteren tumorspezifischen Überleben, es konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden. Das progressionsfreie Überleben korrelierte univariat ebenfalls mit dem Tumorgrading, einer Kapsel- und Fettinvasion, dem Vorkommen eosinophiler Areale im histopathologischen Bild und hier auch mit einer mikroskopischen Gefäßinvasion. Die Multivariatanalyse bestätigte das Tumorgrading, eine Kapselinvasion des Tumors und die mikroskopische Gefäßinvasion als unabhängige Prognosekriterien für das tumorspezifische Überleben. Für das progressionsfreie Überleben ließen sich die Parameter Tumorgrading und Infiltration des perirenal Fetts als unabhängige Prognosefaktoren identifizieren. In die Multivariatanalyse zum progressionsfreien Überleben wurde die mikroskopische Gefäßinvasion als Parameter nicht einbezogen. Roos et al. schlossen aus diesen Ergebnissen, dass eine mikroskopische Gefäßinvasion sowie eine Kapsel- oder Fettinvasion des Tumor die Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinomen der Stadien pT3b und pT3c merklich verschlechtern und eine Modifikation des TNM-Systems für diese Stadien von Nöten würde, sollten sich diese Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen (Roos et al., 2009). Ein Vergleich mit unseren Daten ist im Falle dieser Publikation nicht möglich, da ein völlig anderes Patientenkollektiv betrachtet wurde, das von unseren Analysen primär ausgeschlossen war. Diese ganz aktuell publizierte Ergebnisse lassen jedoch die Vermutung zu, dass die mikroskopische Gefäßinvasion auch bei gleichzeitig nachweisbarer makroskopischer Gefäßinvasion von prognostischer Relevanz sein könnte, sodass es vermutlich nicht richtig war, die Tumore der Stadien pT3b und pT3c in unseren Analysen primär auszuschließen und dass auch diese Tumorstadien zukünftig an unserem Kollektiv mit untersucht werden sollten.

Hutterer et al. stellten auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie im Jahr 2008 eine Untersuchung zum Einfluss sowohl der mikroskopischen als auch der makroskopischen Gefäßinvasion auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom vor. Dabei wurde ein sehr großes Patientenkollektiv von 1754 Patienten über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 95 Monaten betrachtet. Die Autoren beschrieben in 5,6% der Fälle eine mikroskopische Gefäßinvasion und in 15,8% eine makroskopische Gefäßinvasion. Dabei wurden jedoch lediglich die Pathologieberichte evaluiert und es erfolgte keine erneute Beurteilung der Präparate durch einen Pathologen. Es wurden keine Aussagen darüber gemacht, wie häufig eine mikroskopische und makroskopische Gefäßinvasion gleichzeitig vorlag. Daher können auch aus diesen Daten an einem großen Patientenkollektiv keine weiteren Schlussfolgerungen über die Wertigkeit einer gleichzeitig makroskopisch und mikroskopisch nachweisbaren Gefäßinvasion gezogen werden. Hutterer et al. zeigten an diesem großen Patientenkollektiv signifikante Unterschiede im metastasenfremen 10-Jahresüberleben in Abhängigkeit von einer Gefäßinvasion. Patienten ohne jede Gefäßinvasion hatten ein 10-Jahre-Rezidiv-freies Überleben von 84%, bei mikroskopischer Gefäßinvasion von 55% und bei makroskopischer Gefäßinvasion von 42%. Die Multivariatanalyse identifizierte das Tumorstadium, eine Lymphknotenmetastasierung, das Tumorigradung, eine Tumorgroße ≥ 10 cm, das Vorkommen von Tumornekrose und die mikroskopische Gefäßinvasion als unabhängige Prognosekriterien für das progressionsfreie Überleben. Das relative Risiko für eine Progression des Tumors bei Nachweis einer mikroskopischen Gefäßinvasion wurde mit 2,19 angegeben. Die makroskopische Gefäßinvasion konnte bei Hutterer et al. nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium identifiziert werden. Die Autoren schlussfolgerten aus diesen Ergebnissen, dass im untersuchten Kollektiv jegliche Gefäßinvasion mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert sei, jedoch nur die mikroskopische Gefäßinvasion einen unabhängigen Prognosefaktor darstellte und daher Eingang in die Pathologieberichte finden sollte (Hutterer et al., 2008). Leider machen die Autoren jedoch keine Aussagen zum tumorspezifischen Gesamtüberleben des Kollektivs, sodass anhand dieser Daten nicht beantwortet werden kann, ob die mikroskopische Gefäßinvasion in diesem großen Kollektiv auch Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Damit besteht wiederum keine direkte Vergleichbarkeit mit den von uns

vorgelegten Daten, da beide Untersuchungen unterschiedliche Endpunkte haben. Mit einem prozentualen Anteil von 5,6% berichten Hutterer et al. über einen sehr niedrigen Prozentsatz von mikroskopischen Gefäßinvasionen im Gesamtkollektiv. Dies ist vermutlich darin begründet, dass lediglich eine Evaluation der Pathologieberichte durchgeführt wurde und keine erneute Beurteilung der Präparate durch einen Pathologen erfolgte. Es erscheint hier denkbar, dass wie im Rahmen unserer Untersuchungen zuerst, die Zahl der Mikroinvasionen deutlich unterschätzt wurde, da ihr in der ursprünglichen Befundung kein besonderes Augenmerk geschenkt wurde und sie daher bei vielen Patienten keinen Eingang in die Pathologieberichte fand.

Zusammengefasst bestätige eine Mehrzahl von Arbeiten, die oben diskutiert wurden, die mikroskopische Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium. Dabei unterscheiden sich die Untersuchungen jedoch stark in der Größe und Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs und betrachten unterschiedliche primäre Endpunkte, sodass ein Vergleich der Daten untereinander und mit den von uns vorgelegten Daten sehr schwierig ist.

Zwei Arbeiten in der Literatur konnten, wie in unseren Ergebnissen dargestellt, die mikroskopische Gefäßinvasion nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium identifizieren.

Die erste Arbeit veröffentlichten Sevinc et al. im Jahr 2000. Darin wurde ein sehr kleines Patientenkollektiv von 41 Fällen über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 48 Monaten untersucht. In 17% der Fälle wurde eine mikroskopische Gefäßinvasion beschrieben, und diese korrelierte mit der Tumorgöße und dem nukleären Grading. Darüber hinaus war die Mikroinvasion, wie vielfach in der bereits oben genannten Literatur vorbeschrieben, signifikant häufiger bei sarkomatoider Histologie zu finden. Univariat berichteten Sevinc et al. über einen signifikanten Unterschied in der Progressionsrate (17% für Tumore ohne Mikroinvasion und 29% für Tumore mit Mikroinvasion) und in der Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen mit und ohne mikroskopische Gefäßinvasion (85% für Tumore ohne und 70% für Tumore mit mikroskopischer Gefäßinvasion). Die Multivariatanalyse konnte jedoch wie in unseren Berechnungen die Mikroinvasion nicht als unabhängigen Prognoseparameter bestätigen. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass die Mikroinvasion mit einer Progression der Erkrankung vergesellschaftet zu sein

scheine. Da jedoch eine hochsignifikante Korrelation mit dem Tumorgrading zu finden war, könne die Mikroinvasion in direktem Zusammenhang mit dem Grading die Prognose beeinflussen. Einen anderen Erklärungsansatz für das unterschiedliche Abschneiden der mikroskopischen Gefäßinvasion in der Multivariatanalyse im Vergleich zur übrigen Literatur sahen Sevinc et al. in ihrem kleinen Patientenkollektiv (Sevinc et al., 2000). Gegen letzere Überlegung spricht die von uns vorgelegte Untersuchung, die an einem sehr großen Patientenkollektiv von 312 Patienten und einem relativ langen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 77 Monaten zu einem ähnlichen Ergebnis kam.

Die zweite Arbeit wurde 2004 von Ishimura et al. vorgestellt. Sie analysierten immerhin 157 Patienten über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 45 Monaten und fanden mit 45% einen sehr hohen Anteil von Tumoren mit mikroskopischer Gefäßinvasion. Auch Ishimura et al. beschrieben, wie unsere Daten ebenfalls bestätigen, eine univariate Korrelation zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und dem Tumorstadium und dem Tumorgrading. Darüber hinaus zeigten Ishimura et al. eine Korrelation zur Tumorgroße, dem Patientenalter und tumor-assoziierten Symptomen. Es konnte keine Korrelation zum histologischen Subtyp oder dem Geschlecht hergestellt werden. Die Rezidiv- und Überlebensanalysen zeigten univariat signifikante Unterschiede im rezidivfreien und tumorspezifischen Überleben; in der Gruppe der Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion erlitten 25% einen Krankheitsrückfall und 17% starben durch Tumorprogress, während in der Gruppe ohne mikroskopische Gefäßinvasion nur 7% einen Krankheitsrückfall erlitten und 3,5% am Tumor verstarben. In der Multivariatanalyse konnte lediglich das Tumorstadium als unabhängiges Prognosekriterium für das rezidivfreie Überleben ermittelt werden. Die mikroskopische Gefäßinvasion war kein eigenständiger Prognoseparameter. In der Multivariatanalyse zum tumorspezifischen Überleben konnte bei Ishimura et al. keiner der untersuchten Parameter, auch nicht die gängig gebräuchlichen wie Tumorstadium oder –grading, als unabhängiger Prädiktor belegt werden (Ishimura et al., 2004). Dies könnte an der kurzen Nachbeobachtungszeit des Kollektivs liegen. Ishimura et al. führten abschließend noch eine Subgruppenanalyse durch, in die lediglich Tumore der Stadien pT1 und pT2 eingeschlossen wurden. Diese umfasste 120 Patienten, bei denen in 30% der Fälle eine Mikroinvasion nachweisbar war. In dieser Analyse der organbegrenzten Tumore zeigte die Multivariatanalyse im

Widerspruch zu den Untersuchungen am Gesamtkollektiv, dass lediglich die mikroskopische Gefäßinvasion unabhängiger Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben, erneut jedoch nicht für das tumorspezifische Gesamtüberleben war. Wiederum konnten in keiner der beiden Multivariatanalysen der Subgruppenuntersuchung die in der Literatur anerkannten Prognosekriterien bestätigt werden. Ishimura et al. vermuteten daher, dass für die Tumorprogression insbesondere eine Zerstörung des Endothels mikroskopisch kleiner Gefäße durch Tumorinvasion in niedrigen Tumorstadien von Bedeutung sei. Zudem scheine der mikroskopischen Gefäßinvasion und der daraus resultierenden Tumorprogression ein anderer Mechanismus zugrunde zu liegen als der makroskopischen Gefäßinvasion in Vena renalis oder Vena cava (Ishimura et al., 2004). Für die makroskopische Gefäßinvasion konnte in größeren Studien gezeigt werden, dass eine makroskopische Gefäßinvasion an sich und die Größenausdehnung des Tumorthrombus in der Vena renalis oder Vena cava die Prognose nicht beeinflusst und nur bei Infiltration der Gefäßwand durch den Tumor, wie sie analog auch am mikroskopisch kleinen Gefäß im Rahmen der Mikroinvasion mit Endothelzerstörung zu finden ist, sich die Prognose verschlechtert (Ficarra et al., 2001; Gilberti et al., 1997; Hatcher PA, 1991). Unterstützt werden diese Überlegungen von dem Befund, dass im Rahmen einer makroskopischen Gefäßinvasion der Tumorthrombus in der Regel von intaktem Endothel umgeben ist, während bei der mikroskopischen Gefäßinvasion eine Endothelzerstörung durch die Tumorzellen vorliegt. Es wurde daher bereits in der Literatur die Vermutung angestellt, dass beide Varianten der Gefäßinvasion durch unterschiedliche Mechanismen entstehen, nicht miteinander in Zusammenhang stehen und daher auch unterschiedlichen Einfluss auf die Prognose haben (Ishimura et al., 2004; Lang et al., 2000).

Lang et al. veröffentlichten im Jahr 2000 und 2004 zwei Arbeiten zu einem relativ großen Patientenkollektiv von 255 Patienten. Das Kollektiv zeigte in 29% der Fälle eine mikroskopische Gefäßinvasion, und es wurden nur Fälle ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung in die Beobachtung eingeschlossen. In der ersten Arbeit wurde zum einen die Progression der Erkrankung im Kollektiv betrachtet. Dabei war die mikroskopische Gefäßinvasion univariat statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko einer Tumorprogression vergesellschaftet. Multivariat konnte dies jedoch nicht bestätigt werden und lediglich das Tumorstadium und das Tumorgading konnten als

unabhängige, die Tumorprogression beeinflussende Parameter identifiziert werden. In einem zweiten Schritt wurde das tumorspezifische Überleben bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 74 Monaten im Kollektiv untersucht. Dabei war univariat eine mikroskopische Gefäßinvasion signifikant mit einem schlechteren tumorspezifischen Überleben assoziiert, dies galt jedoch insbesondere für Tumore ≥ 10 cm, im Falle einer Kapselinvasion, beim Vorliegen einer makroskopischen Gefäßinvasion, für höhere Tumorstadien (pT3a und pT3b), bei schlechtem Differenzierungsgrad (Fuhrman Grad IV) und bei sarkomatoider Zelldifferenzierung. Die Mikroinvasion verschlechterte also im Besonderen das Überleben von lokal fortgeschritteneren und aggressiv wachsenden Tumoren. Wie die Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion mit den oben genannten Variablen schon vermuten lässt, konnte die Multivariatanalyse die mikroskopische Gefäßinvasion nicht als unabhängiges Prognosekriterium für das tumorspezifische Überleben identifizieren. Hier zeigte lediglich das Tumorstadium statistische Signifikanz. Die Gruppe um Lang et al. schlussfolgerte aus diesen Daten im Jahr 2000 zunächst, dass die mikroskopische Gefäßinvasion beim Nierenzellkarzinom mit einer Tumorprogression und auch in Zusammenhang mit anderen Variablen mit dem Überleben assoziiert sei, sich jedoch nicht als unabhängiges Prognosekriterium eigne (Lang et al., 2000). Zu beachten gilt, dass in dieser Arbeit eine andere Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation zugrunde gelegt wurde (aus dem Jahr 1992) und auch Tumore des Stadiums T3b im Gegensatz zu den von uns vorgelegten Daten eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden primär metastasiert Tumore von Lang et al. ausgeschlossen, in unserem Kollektiv jedoch in die Berechnungen mit einbezogen, wenngleich dies mit 23 Patienten eine sehr kleine Subgruppe war.

Im Jahr 2004 führten Lang et al. am gleichen Patientenkollektiv eine Langzeitanalyse durch. In den Berechnungen wurden die Tumorstadien an die aktuell gültige TNM-Klassifikation der UICC aus dem Jahr 2002 angepasst. In den neuerlichen Berechnungen lag der mittlere Nachbeobachtungszeitraum bei 183 Monaten. Dabei korrelierte die mikroskopische Gefäßinvasion univariat wiederum mit der Tumorgröße, dem Tumorstadium, einer makroskopischen Gefäßinvasion, dem Tumorgrading, dem histologischen Subtyp und dem tumorspezifischen Überleben. In der Multivariatanalyse der Langzeitbeobachtung hingegen konnte nun neben den Variablen Tumorgröße, Patientenalter und Tumorgrading auch die mikroskopische

Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium für das tumorspezifische Überleben identifiziert werden (Lang et al., 2004).

Vergleicht man die beiden Studien mit den von uns vorgelegten Daten, finden sich ähnliche Ergebnisse zu denen von Lang et al. aus dem Jahr 2000, in denen ein ähnlicher Nachbeobachtungszeitraum zugrunde lag wie zum Zeitpunkt unserer Auswertung. Auch in den von uns vorgelegten Daten besteht eine Korrelation der mikroskopischen Gefäßinvasion zum Tumorstadium und zum Tumorgrading sowie ein univariat schlechteres tumorspezifisches Überleben für Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion, ohne dass die Mikroinvasion als unabhängiges Prognosekriterium auch multivariat mit Signifikanzniveau bestätigt werden konnte. Die neuerlichen Ergebnisse von Lang et al. aus dem Jahr 2004 lassen die Vermutung zu, dass nach einem deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraum eventuell auch in unserem Kollektiv die mikroskopische Gefäßinvasion ein unabhängiges Prognosekriterium werden könnte. Dafür spricht, dass auch in unserer Multivariatanalyse die mikroskopische Gefäßinvasion als unabhängiges Prognosekriterium kein statistisches Signifikanzniveau erreichte ($p=0,075$), jedoch tendenziell mit einer schlechteren Prognose assoziiert war (Hazard Ratio 1,82, 95%-Konfidenzintervall 0,94-3,51).

Insgesamt konnten wir zeigen, dass die mikroskopische Gefäßinvasion mit höheren Tumorstadien und dem Vorliegen von entdifferenzierteren Tumoren assoziiert ist. Univariat zeigten Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion im Primärtumor ein signifikant kürzeres tumorspezifisches Gesamtüberleben als Patienten ohne eine mikroskopische Gefäßinvasion. In der Multivariatanalyse konnte für den Faktor mikroskopische Gefäßinvasion jedoch kein Signifikanzniveau erreicht werden. Vor diesem Hintergrund können wir derzeit nicht empfehlen, die mikroskopische Gefäßinvasion bereits routinemäßig als Prädiktor für die Prognose von Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom einzusetzen. Auf der anderen Seite unterstützen wir aufgrund der vorgelegten Daten zukünftig die spezielle Evaluation der Nierenzellkarzinompräparate auch im Hinblick auf eine mikroskopische Gefäßinvasion durch die Kollegen der pathologischen Institute. So hätten wir mit zukünftigen Studien die Möglichkeit, die Wertigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion beim Nierenzellkarzinom weiter zu differenzieren. Besonders interessant werden die Untersuchungen sein, die den Einfluss der mikroskopischen

Gefäßinvasion in verschiedenen Tumorstadien (lokalisierte versus fortgeschrittene Tumore) bei suffizienter Fallzahl und Nachbeobachtungszeit auf die tumorspezifische Prognose von Nierenzellkarzinompatienten beleuchten. Dabei sollte auch Augenmerk auf den unterschiedlichen Einfluss von mikroskopischer und makroskopischer Gefäßinvasion auf die Prognose und ihr Zusammenspiel bei gleichzeitigem Vorkommen beider Varianten der Gefäßinvasion gelegt werden.

5 Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom ist nach dem Prostata- und Harnblasenkarzinom die dritthäufigste urologische Tumorerkrankung und zeigt trotz etablierter prognostischer Kriterien häufig einen unvorhersehbaren klinischen Verlauf. So kann noch nach über zehn Jahren eine metachrone Metastasierung der Erkrankung auftreten. Eine vollständige operative Entfernung des Tumors stellt derzeit die einzige kurative Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms dar, und trotz der Entwicklung neuer zielgerichteter *targeted* Therapien ist eine Heilung im metastasierten Stadium bis heute in der Regel nicht mehr möglich. Dies erfordert die Etablierung effizienter klinischer und tumorspezifischer Prognoseparameter, um jedem Patienten eine risikoadaptierte Nachsorge mit dem Ziel, eine Tumorprogression zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu erkennen, empfehlen zu können.

Es existieren gut etablierte und in großen Studien validierte Prognosekriterien wie das Tumorstadium oder das Tumorgrading; im Rahmen dieser Arbeit sollte am Patientenkollektiv der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikum Marburg der Jahre 1990 bis 2000 untersucht werden, ob eine mikroskopisch nachweisbare Gefäßinvasion des Primärtumors das tumorspezifische Überleben der Patienten beeinflusst und sich als unabhängiges Prognosekriterium zur Abschätzung des Langzeitverlaufs von Patienten mit Nierenzellkarzinom der Stadien pT1 bis pT3a eignet.

Es wurden insgesamt 531 Patienten untersucht, von denen in die Analyse nur 392 Patienten der Tumorstadien pT1 bis pT3a einbezogen wurden. Da in der Durchsicht der pathologischen Gutachten in den Patientenakten in nur 16 (3%) Fällen eine mikroskopische Gefäßinvasion beschrieben war, wurde die Hypothese aufgestellt, dass diesem Kriterium zum Zeitpunkt der Befundung keine besondere Beachtung geschenkt wurde, da die Wertigkeit der mikroskopischen Gefäßinvasion als Prognosekriterium für das Nierenzellkarzinom im Gegensatz zu anderen Tumoren (wie dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, dem malignen Melanom oder den Keimzelltumoren des Hodens) noch nicht hinreichend geklärt war und ist. Daher wurden die 392 Fälle einer erneuten histopathologischen Begutachtung unterzogen, im Rahmen derer 312 Fälle, bei suffizient beurteilbaren Präparaten, adäquat auswertbar waren und in 46 Fällen (14,7%) eine mikroskopische Gefäßinvasion

diagnostiziert werden konnte. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum für das Kollektiv lag bei 6,38 Jahren, beziehungsweise 77 Monaten.

Die statistischen Berechnungen ergaben eine signifikante Korrelation zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und dem Tumorstadium ($p < 0,001$), dem Tumorgrading ($p = 0,006$) und der Lymphknotenmetastasierung ($p < 0,001$). Dabei korrelierte der Nachweis einer Mikroinvasion mit höheren T-Stadien, einem schlechteren Differenzierungsgrad und einer häufiger vorhandenen Lymphknotenmetastasierung zum Operationszeitpunkt. Darüber hinaus konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Überlebensstatus und der mikroskopischen Gefäßinvasion gezeigt werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Häufung des Merkmals „verstorben am Tumor“ in der Gruppe der Tumore mit Mikroinvasion ($p = 0,001$). Das relative Risiko, am Nierenzellkarzinom zu versterben zeigte sich für Patienten mit mikroskopischer Gefäßinvasion des Primärtumors etwa dreifach erhöht. Es konnte keine statistische Korrelation zwischen der mikroskopischen Gefäßinvasion und dem Alter, dem *body mass index*, dem Geschlecht, der simultanen Fernmetastasierung und dem histologischen Subtyp gezeigt werden. Die Überlebensanalysen des Kollektivs ergaben univariat einen statistisch signifikanten Unterschied im tumorspezifischen 5-Jahre-Überleben zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne mikroskopische Gefäßinvasion ($p < 0,001$). Die tumorspezifischen 5-Jahre-Überlebensraten lagen bei 61% für Patienten mit Mikroinvasion und bei 91% für Patienten ohne eine solche. Die Multivariatanalyse konnte die mikroskopische Gefäßinvasion jedoch nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium für das Langzeitüberleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom der Stadien pT1 bis pT3a identifizieren, auch wenn ein gewisser Trend für eine Verschlechterung des tumorspezifischen Überlebens vorlag ($p = 0,075$; Hazard Ratio 1,82, 95%-Konfidenzintervall 0,94-3,51). Es bestätigten sich jedoch die gängigen und etablierten unabhängigen Prognosekriterien Tumorstadium, Tumorgrading und Fernmetastasierung.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse zeigen, dass die mikroskopische Gefäßinvasion zwar mit einem signifikant kürzeren tumorspezifischen Überleben beim Nierenzellkarzinom korrelierte, sich aber zumindest in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv (Tumore der Stadien pT1 bis pT3a, $n = 312$) nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium für das tumorspezifische Überleben identifizieren ließ.

Summary

After the prostate- and bladder cancer renal cell carcinoma is the third most common urological malignancy with an increasing incidence and the highest mortality rate. Despite well established prognostic factors which affect the progression and survival of patients with renal cell carcinoma like pathological stage and nuclear grading, the clinical course and outcome of this disease often remains unpredictable with late recurrence and development of metastasis. Therefore, we still need further prognostic criteria to define high-risk patients to offer them a closed-mashed or extended surveillance.

In the present study we retrospectively evaluated 392 patients with localized tumors (stage pT1 to pT3a) who underwent surgical treatment for renal cell carcinoma in the Department of Urology at the University of Marburg between 1990 and 2000 with respect to the influence of microscopic venous invasion on disease-specific survival and the association with other clinical and pathological features. A second review of all original slides was performed by an experienced local pathologist to re-evaluate the presence of a microscopic venous invasion in the primary tumor, after the original pathological report in the patients' files described a microscopic venous invasion in 16 (3%) cases, only. Within the pathological review 80 patients were excluded from the study as a sufficient assessment of the slides was unfeasible. In 46 of 312 (14,7%) cases a microscopic venous invasion was present. Median follow-up was 77 month.

Microscopic venous invasion was significantly associated with tumor stage ($p < 0,001$), nuclear grade ($p = 0,006$), the presence of lymph nodes metastasis ($p < 0,001$), and the survival code ($p = 0,001$) with a significant higher percentage of disease-related deaths in the group with microscopic venous invasion. Using Kaplan-Meier analysis, a statistically significant difference in cancer-specific survival was observed according to the presence or absence of microscopic venous invasion ($p < 0,001$). The 5-year cancer-specific survival rates were 61% and 91% for patients with or without microscopic venous invasion, respectively. Applying multivariate analysis there was only a trend for microvascular invasion to be an independent prognostic criteria ($p = 0,075$, cox regression analysis; HR 1,82, 95% CI 0,94-3,51) for cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma, however, we could not obtain statistical significance in the present cohort. In contrast, the multivariate analysis confirmed the

common and well established prognostic criteria tumor stage, nuclear grading and presence of distant metastasis as independent predictors of cancer-specific survival. According to our findings microvascular invasion affects survival in patients with renal cell carcinoma (without macroscopic venous involvement), however it failed to independently predict cancer-specific survival in these patients. There is the need for further investigations about the influence of microscopic venous invasion according to different tumor stages and histological subtypes on the prognosis of kidney cancer patients in larger cohorts and prospective trials, if possible.

6 Literaturverzeichnis

1. Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, McClintock J, Ali MA. Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995 Nov;19(11):1245-56.
2. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000 Apr;27(2):177-86.
3. Atkins MB, Richie JP, Ross ME. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma. *UpToDate®.* www.uptodate.com, Onlineabfrage vom 06.04.2008
4. Atkins MB, Richie JP, Ross ME. Surgical management of renal cell carcinoma. *UpToDate®.* 2007. www.uptodate.com. Onlineabfrage vom 06.04.2008
5. Atzpodien J, Buer J, Sel S, Janssen J, Oevermann K. Chemoimmunotherapy in the systemic treatment of advanced renal carcinoma. *Urologe A.* 1999 Sep;38(5):474-8.
6. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Müller SC, Bodenstein H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T, Reitz M; Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1174-6.
7. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Wöltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer.* 2005 Mar 14;92(5):843-6.
8. Atzpodien J. Aktuelle Therapiestrategien beim Nierenzellkarzinom. 1. Auflage *UNI-MED Verlag AG, Bremen* 2003.
9. Baltarowich OH, Kurtz AB. Sonographic evaluation of renal masses. *Urol Radiol.* 1987;9(2):79-87
10. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1997 Aug;24(3):507-22.

11. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, et al. Acquired renal cystic disease. Implications for the urologist. *Br J Urol* 1991; 67:342
12. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millenium. *Ann Oncol.* 2005 Jun;16(6):981-6. Epub 2005 Apr 22
13. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1995 Dec 15;76(12):2543-9.
14. Brinkmann OA, Roigas J, Hertle L. Systemic immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma and long-term outcome. *Urologe A.* 2002 May;41(3):231-8.
15. Buentig N, Störkel S, Atzpodien J. Molekulargenetische Veränderungen in Nierenzellkarzinomen. *Urologe A* 2002; 41:475-481
16. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, Stadler WM, , Simantov R, Shan M, Elting J, Pena C, Escudier B. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25:abstract 5023.
17. Bukowski RM. Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000 Apr;27(2):204-12.
18. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, Figlin RA, Beldegrun AS. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):71-4.
19. Chaveau D, Duvic C, Chretien Y, Paraf F, Droz D, Melki P, Helenon O, Richard S, Grunfeld JP. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1996; 50:944-51
20. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvhol, B. Obesity, hypertension and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343:1305-1311
21. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, Flaherty L, Sosman JA, Logan TF, White R, Weiss GR, Redman BG, Tretter CP, McDermott D, Smith JW, Gordon MS, Margolin KA. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3133-40
22. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2477-90
23. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001425

24. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J Urol.* 1995 Sep;154(3):964-7.
25. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, Srougi M. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int.* 2007 Sep;100(3):552-5.
26. Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, Casadevall N, Leporrier M, Camilleri JP, Bariety J, Tambourin P, Varet B. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood.* 1990 Feb 1;75(3):577-82.
27. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol.* 2001 Jun;32(6):590-5.
28. Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debre B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int* 2000; 86,20-27
29. Doehn C, Jocham D. Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma: Results from Current Phase-III-Trials. *Aktuelle Urologie* 2004;35:121-29.
30. EAU Guidelines. Renal Cell Cancer. Update 2007. www.uroweb.org. Onlineabfrage vom 06.04.2008
31. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2003 Dec 1; 98:2329-34
32. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1988 Dec 15;48(24 Pt 1):7310-3
33. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.
34. 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-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.

35. Facchini G, Perri F, Caraglia M, Pisano C, Striano S, Marra L, Fiore F, Aprea P, Pignata S, Iaffaioli RV. New treatment approaches in renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2009 Nov;20(10):893-900.
36. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Huang JK, Chen KK, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1991 Feb;145(2):248-50.
37. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Rubilotta E, Novella G, Malossini G, Mobilio G. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology*. 2001;61(1):10-5.
38. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Negrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Overall survival with sunitinib versus interferon-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26:2008 May 20 suppl. Abstract 5024.
39. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):381-6
40. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Curhan GC. A prospective study of body mass index, hypertension and smoking and the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control* 2005; 16(9):1099-1106
41. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1655-9.
42. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655-63.
43. Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, Lindenmann J, Smolle Jüttner FM. Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Mar;25(3):439-42.
44. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland*; 6. überarbeitete Auflage, Onlineabfrage vom 13.02.2008
45. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol*.1997;31(1):40-8.
46. Gitlitz BJ, Figlin RA. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. *Urol Clin North Am*. 2003 Aug;30(3):589-600.
47. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996 Nov;14(4):216-22.

48. Gonçalves PD, Srougi M, Dall'lio MF, Leite KR, Ortiz V, Hering F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):470-4.
49. Haferkamp A, Rohde D, Müller SC, Rübber H, Hohenfellner M. Das Nierenzellkarzinom. *Urologe A.* 2006 Sep;45 Suppl 4:74-84.
50. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991 Jan;145(1):20-3
51. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004 Nov;22(5):307-15.
52. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1991 Nov;146(5):1224-7
53. Herrmann E, Brinkmann OA, Bode ME, Bierer S, Köpke T, Bögemann M, Hertle L, Wülfing C. Histologic subtype of metastatic renal cell carcinoma predicts response to combined immunochemotherapy with interleukin 2, interferon alpha and 5-fluorouracil. *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1625-31
54. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):735-40.
55. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
56. Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kappel-Kettner K, Rehak P, Langner C, Pummer K, Zigeuner R. Makro- vs. Mikrovaskuläre Tumorerkrankung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom: Gibt es prognostische Unterschiede? V10.2, Jahreskongress der deutschen Gesellschaft für Urologie, 2008.
57. Ishimura T, Sakai I, Hara I, Eto H, Miyake H. Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. *Int J Urol.* 2004 May;11(5):264-8.
58. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003 Nov;30(4):843-52.

59. Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie in zwei Bänden. Band II. Thieme Verlag, 2003, Seite 57-83
60. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Feb 21;363(9409):594-9
61. Kapoor A, Figlin RA. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009b Aug 15;115(16):3618-30.
62. Kapoor A, Gharajeh A, Sheikh A, Pinthus J. Adjuvant and neoadjuvant small-molecule targeted therapy in high-risk renal cell carcinoma. *Curr Oncol*. 2009a May;16 Suppl 1:S60-6.
63. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2261-6.
64. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994 Mar;4(9):1661-9.
65. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, Motorna O, Nickolov R, Binet O, Lambert D, Friedel J, Lévy R, Ferlicot S, Wolkenstein P, Hammel P, Bergerheim U, Hedblad MA, Bradley M, Teh BT, Nordenskjöld M, Richard S. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Med Genet*. 2003 Feb;40(2):150.
66. Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, Kamoto T, Okuno H, Terai A, Kakehi Y, Terachi T, Fujikawa K, Fukuzawa S, Takeuchi H, Ogawa O. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. *Urology*. 2003 Jul;62(1):40-5.
67. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997 Oct;183(2):131-3.

68. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Ståhl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fosså SD, del Muro XG, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillissen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Galvis OL, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Ares LP, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol.* 2008 Mar;53(3):478-96. Epub 2007 Dec 26.
69. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol.* 2005b Jun;173(6):1853-62.
70. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol.* 2005a Aug;174(2):466-72.
71. Lang H, Lindner V, Saussine C, Havel D, Faure F, Jacqmin D. Microscopic venous invasion: a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2000 Nov;38(5):600-5.
72. Lang H, Lindner V, Letourneux H, Martin M, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up. *Eur Urol.* 2004 Sep;46(3):331-5.
73. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in Renal Cell Carcinoma. *EAU Update Series* 2003;1:215-219.
74. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993 May 28;260(5112):1317-20
75. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol.* 2000 Mar;163(3):730-6.
76. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, Vocke C, Schmidt L, Isaacs JS, Glenn G, Toro J, Zbar B, Bottaro D, Neckers L. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res.* 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6282S-9S.

77. Logan T, McDermott DF, Dutcher JP, Makhson A, Mikulas J, Berkenblit A, Galand L, Krygowski M, Hudes GR. Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features. *J Clin Oncol* 2008, ASCO Annual Meeting Proceedings 26;15S:5050.
78. Lytton B, Rosof B, Evans JS. Parathyroid hormone-like activity in a renal carcinoma producing hypercalcemia. *J Urol* 1965;93:127.
79. Madbouly K, Al-Qahtani SM, Ghazwani Y, Al-Shaibani S, Mansi MK. Microvascular tumor invasion: prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma. *Urology*. 2007 Apr;69(4):670-4.
80. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellempgaard A, Helmert U, Lindblad P, McCredie M, Adami HO. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 1995 May 29;61(5):601-5.
81. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*. 1988 Apr 15;61(8):1639-51.
82. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, Lubensky IA, Ro J, Shanks J, Pacelli A, Jung SH. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997 Sep 1;80(5):990-1
83. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 169:821-27
84. Mellempgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, Bergstrom R, Mandel JS, McCredie M, McLaughlin JK, Niwa S, Odaka N, Pommer W, et al. International renal-cell cancer study III. Role of weight, height, physical activity and use of amphetamines. *Int J Cancer* 1995; 60:350-354
85. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):966-70.
86. Mostofi FK, Davis, CJ ; in collaboration with L.H. Sobin and pathologists in 6 countries. Histological typing of kidney tumours. In: WHO, International histological classification of tumours, 2nd Edition. Berlin ; New York : Springer, 1998.
87. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2376-81.

88. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):289-96.
89. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:865-75
90. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56. Epub 2008 Jul 22.
91. Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD, McDermott DF, Escudier BJ, Negrier S, Duclos B, Moore L, O'Toole T, Boni JP, Dutcher JP. Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007c Sep 1;25(25):3958-64.
92. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007a Jan 11;356(2):115-24
93. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530-40
94. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):408-17.
95. Motzer, R.J., Figlin, R.A., Hutson, T.E., Tomczak, P. Bukowski, R.M., Rixe, O., Bjarnason, G.A., Kim, S.T., Chen, I., Michaelson, D. Sunitinib versus interferon-alfa (IFN-a) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007b, Vol 25, Issue 18S, abstract 5024
96. Mrstik CH, Salamon R, Weber R, Stögermayr F. Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 1992;148:271-4.
97. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res*. 2005 Jun;15(3):169-77.

98. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med*. 1998 Apr 30;338(18):1272-8.
99. Nelson EC, Evans CP, Lara PN Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev*. 2007 May;33(3):299-313
100. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, Duray P, Merino M, Choyke P, Pavlovich CP, Sharma N, Walther M, Munroe D, Hill R, Maher E, Greenberg C, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B, Schmidt LS. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell*. 2002 Aug;2(2):157-64.
101. O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol*. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1378-80.
102. Palmer PA, Vinke J, Philip T, Negrier S, Atzpodien J, Kirchner H, Oskam R, Franks CR. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. *Ann Oncol*. 1992 Jun;3(6):475-80
103. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1611-23.
104. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz BJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2076-83.
105. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, Ficarra V, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2167-71.
106. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763-71.
107. Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, Torres-Cabala C, Merino MJ, Zbar B, Choyke P, Walther MM, Linehan WM. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol*. 2005 May;173(5):1482-6.

108. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, Debré B, Amsellem-Ouazana D. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*. 2007 Feb;69(2):230-5. Epub 2007 Jan 31.
109. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med*. 1982 Sep;73(3):426-8.
110. Ritchie AW, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol*. 1983 Dec;10(4):390-400.
111. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969 Mar;101(3):297-301
112. Rodríguez-Rubio FI, Díez-Caballero F, Martín-Marquina A, Abad JI, Berían JM. Incidentally detected renal cell carcinoma. *Br J Urol*. 1996 Jul;78(1):29-32.
113. Roos FC, Weirich J, Victor A, Elsässer A, Brenner W, Biesterfeld S, Hampel C, Thüroff JW. Impact of several histopathological prognosticators and local tumour extension on oncological outcome in pT3b/c N0M0 renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009 Aug;104(4):461-9.
114. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994 May;151(5):1181-4
115. Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res*. 1999 Mar-Apr;19(2C):1573-8.
116. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, Scherer SW, Zhuang Z, Lubensky I, Dean M, Allikmets R, Chidambaram A, Bergerheim UR, Feltis JT, Casadevall C, Zamarron A, Bernues M, Richard S, Lips CJ, Walther MM, Tsui LC, Geil L, Orcutt ML, Stackhouse T, Lipan J, Slife L, Brauch H, Decker J, Niehans G, Hughson MD, Moch H, Storkel S, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. 1997 May;16:68-73
117. Schrader AJ, Hofmann R. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances and current therapeutic options. *Anticancer Drugs*. 2008b Mar;19(3):235-45
118. Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, Hegele A, Rustemeier J, Timmesfeld N, Varga Z, Hofmann R. Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008a Nov 21.
119. Schrader AJ, Varga Z, Pfoertner S, Goelden U, Buer J, Hofmann R. Treatment targeted at vascular endothelial growth factor: a promising approach to managing metastatic kidney cancer. *BJU Int*. 2006 Mar;97(3):461-5

120. Sevinç M, Kirkali Z, Yörükoğlu K, Mungan U, Sade M. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2000 Dec;38(6):728-33.
121. 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.* 1971 Nov;28(5):1165-77
122. Staehler M, Rohrmann K, Bachmann A, Zaak D, Stief CG, Siebels M. Therapeutic approaches in metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2005 Jun;95(8):1153-61.
123. Stauffer M. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961;40:694.
124. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997 Sep 1;80(5):987-9
125. Strohmaier WL, Bichler KH. Paraneoplastic syndrome in kidney cancer. *Med Klin (Munich).* 1989 Feb 15;84(2):86-9.
126. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ, Negrier S, Andresen SW, Bukowski RM. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006 Oct 15;107(8):1793-800.
127. Sweeney P, El-Naggar AK, Lin SH, Pisters LL. Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):51-5.
128. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2000 Aug;86(3):203-7.
129. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Jacobi GH. [Renal cell carcinoma--a classification based on cytomorphological criteria]. *Zentralbl Allg Pathol.* 1986;132(5-6):503-13.
130. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, Hsia CY, Wu CW. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2000 Jun;127(6):603-8.
131. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):437-41
132. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):6-18

133. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol.* 1999;35(3):197-203.
134. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997 Jul;158(1):45-9.
135. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet.* 1998 Nov 21;352(9141):1691-6
136. von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, Hofmann R. Simultaneous Adrenalectomy During Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma Will Not Cure Patients With Adrenal Metastasis. *Urology.* 2008 Nov 25
137. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 1995 May;103(5):624-35.
138. Wittekind, Ch.; Meyer, H.-J.; Bootz, F ,TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. 2003. Springer Verlag
139. Wolf JS Jr. Evaluation and management of solid and cystic renal masses. *J Urol.* 1998 Apr;159(4):1120-33.
140. WX-2003-07-HR P. A randomized double blind phase III study to evaluate adjuvant cG250 treatment versus placebo in patients with clear cell RCC and high risk of recurrence. *FA Willex.*
141. Yamashita S, Ioritani N, Oikawa K, Aizawa M, Endoh M, Arai Y. Morphological subtyping of papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and prognosis. *Int J Urol.* 2007 Aug;14(8):679-83
142. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.
143. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, de Kernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm better correlates with clinical outcome. *J Urol* 2001 Jul; 166:54-8
144. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1649-57

-
145. Zubac DP, Bostad L, Kihl B, Eide J, Wentzel-Larsen T, Haukaas SA. Organ-confined clear cell renal cell carcinoma: the prognostic impact of microvascular invasion, nuclear grade and tumour size. *APMIS*. 2008 Dec;116(12):1027-33.

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologisches Beispiel einer mikroskopischen Gefäßinvasion, Vergrößerung 400fach	27
Abbildung 2: mikroskopische Gefäßinvasion eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms, Vergrößerung 100fach	36
Abbildung 3: mikroskopische Gefäßinvasion eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms, Vergrößerung 400fach	36
Abbildung 4: tumorspezifisches Überleben des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier	37
Abbildung 5: prozentuale Verteilung beider Geschlechter in die Gruppen mit (MVI+) und ohne (MVI-) mikroskopische Gefäßinvasion	39
Abbildung 6: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der T-Stadien	40
Abbildung 7: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der G-Stadien	41
Abbildung 8: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der N-Stadien (alle)	44
Abbildung 9: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) zwischen den Gruppen mit und ohne lymphogene Metastasierung	46
Abbildung 10: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der M-Stadien (alle)	48
Abbildung 11: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb Gruppen mit und ohne Fernmetastasierung	49
Abbildung 12: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) im metastasierten und nicht metastasierten Krankheitsstadium	50
Abbildung 13: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der histologischen Subtypen (alle)	52
Abbildung 14: prozentuale Verteilung der mikroskopischen Gefäßinvasion (MVI) innerhalb der beiden Haupthistologien (ccRCC und pRCC)	54
Abbildung 15: prozentuale Verteilung des Überlebensstatus (<i>survival code</i>) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-	55
Abbildung 16: tumorspezifisches Gesamtüberleben der Gruppen MVI+ und MVI- nach Kaplan-Meier	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- 1:	TNM-Klassifikation der UICC, 2002	4
Tabelle 1- 2:	klinische Stadieneinteilung des AJCC.....	5
Tabelle 1- 3:	Tumorgrading nach Fuhrman	5
Tabelle 1- 4:	Tumorgrading nach Thoenes	6
Tabelle 1- 5:	MSKCC-Score nach Motzer et al., 2002.....	18
Tabelle 1- 6:	5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium in verschiedenen Kollektiven	23
Tabelle 3- 1:	Verteilung der Geschlechter innerhalb der Patientengruppen MVI + und MVI – (n=312)	39
Tabelle 3- 2:	Verteilung der T-Stadien innerhalb der Patientengruppen MVI+ und MVI- (n=312)	40
Tabelle 3- 3:	Verteilung der G-Stadien innerhalb der Patientengruppen MVI+ und MVI- (n=311)	41
Tabelle 3- 4:	Verteilung der N-Stadien (einzeln) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI- .	43
Tabelle 3- 5:	Verteilung der Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasierung innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-	45
Tabelle 3- 6:	Verteilung der M-Stadien (alle) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-	47
Tabelle 3- 7:	Verteilung der M-Stadien (ohne Mx) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-	49
Tabelle 3- 8:	Verteilung der Patienten mit und ohne metastasiertes Tumorleiden in die Gruppen MVI+ und MVI-	50
Tabelle 3- 9:	Verteilung der histologischen Subtypen (alle) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-	51
Tabelle 3- 10:	Verteilung der Haupthistologien (ccRCC und pRCC) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-	53
Tabelle 3- 11:	Verteilung des Überlebensstatus (<i>survival code</i>) innerhalb der Gruppen MVI+ und MVI-	55
Tabelle 3- 12:	Multivariatanalyse für das tumorspezifische Gesamtüberleben.....	58

Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. R. Hofmann und allen Mitarbeitern der Klinik für Urologie und Kinderurologie für die Bereitstellung aller nötigen Rahmenbedingungen, sowie die Unterstützung und Hilfeleistung während der Erstellung der Datenbank „Nierenzellkarzinom Marburg“.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Zoltan Varga für die Gestaltung und Einführung der Datenbank, die Ideengebung zur Fragestellung der Arbeit und die intensive Unterstützung im Entstehungsprozess der Datenbank, insbesondere im Rahmen der Verlaufsdatenerhebung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Andres Schrader für die Betreuung der Arbeit, die intensive Unterstützung in der statistischen Auswertung der Rohdaten und die stets rasche Korrektur der Arbeit. Darüber hinaus gilt Herr Prof. Schrader mein Dank für die stetige Motivation, die konstruktive Kritik und hilfreiche fachliche sowie inhaltliche Diskussionen.

Ich danke dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, im Besonderen Herrn Prof. Dr. P. Barth für die intensive Zusammenarbeit und Reevaluation aller histologischen Präparate des großen Patientenkollektivs sowie für die Bereitstellung der in der Arbeit verwendeten photographischen Beispiele einer mikroskopischen Gefäßinvasion.

Ich danke meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Ehemann Jan für die private Unterstützung, die Motivation und die vielen aufmunternden Worte.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Prof. Dr. R. Arnold, Prof. Dr. G. Aumüller, Prof. Dr. T. Bach, Prof. Dr. P. J. Barth, Prof. Dr. Dr. H. D. Basler, Prof. Dr. E. Baum, PD Dr. H. Becker, PD Dr. H. Christiansen, Prof. Dr. F. Czubyko, Prof. Dr. Dr. J. Daut, Dr. B. Feuser, Prof. Dr. M. Eilers, Prof. Dr. A. Geus, Prof. Dr. L. Gotzen, Prof. Dr. P. Griss, Prof. Dr. R. Happel, Prof. Dr. R. Hofmann, Prof. Dr. H. Jungclas, Prof. Dr. H. F. Kern, Prof. Dr. H.-D. Klenk, Prof. Dr. J.-C. Krieg, Prof. Dr. P. Kroll, Prof. Dr. R. E. Lang, Prof. Dr. R. Moll, Prof. Dr. R. Mutters, Prof. Dr. A. Neubauer, Prof. Dr. W. H. Oertel, Prof. Dr. Dr. H. Renschmidt, Prof. Dr. H. Renz, Prof. Dr. M. Rothmund, Prof. Dr. H. Schäfer, Prof. Dr. S. Schmidt, Prof. Dr. J. Seitz, Prof. Dr. B. Steiniger, Prof. Dr. G. Suske, Prof. Dr. C. Vogelmeier, Prof. Dr. U. Wagner, Prof. Dr. E. Weihe, Prof. Dr. J. A. Werner, Prof. Dr. R. Westermann, Prof. Dr. H. Wulf