

**Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. D. Jocham

**Wie gut ist die Korrelation zwischen klinisch
und pathologisch ermittelten TNM-Stadien bei
Nierentumoren?**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Julia Iris Frommhold

aus Bremen

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Doehn

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Steinhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2011

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.07.2011

gez.

(Dekan)

- Meinem Vater Dr. phil. Jens Frommhold -

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Histopathologie.....	2
1.3 Risikofaktoren.....	3
1.4 Symptomatik und Diagnose.....	5
1.5 Therapie.....	7
1.6 Klassifikation und Prognose.....	10
1.7 Nachsorge.....	11
1.8 Fragestellung.....	12
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Patienten.....	13
2.2 Datenerfassung.....	13
2.3 Auswertung der Computertomographie-Befunde.....	14
2.4 Statistische Analyse.....	16
2.5 Klassifikation des Nierenzellkarzinoms.....	18
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Patientenkollektiv.....	20
3.2 Altersverteilung.....	20
3.3 Verteilung von Körpergröße, Körpergewicht und BMI.....	21
3.4 Histologie.....	22
3.4.1 Zusammenhang zwischen Histologie und Patientenalter.....	23
3.4.2 Zusammenhang zwischen Histologie und Tumorgröße.....	24
3.4.3 Zusammenhang zwischen Histologie und Metastasierung.....	25

3.5	Operationsmethoden.....	26
3.6	Tumorlokalisation.....	27
3.7	Klinisch bzw. pathologisch ermittelte Tumorgrößen.....	28
3.8	Differenzen zwischen klinisch bzw. pathologisch ermittelten Tumorgrößen.....	29
3.9	Einflussfaktoren auf die Differenz zwischen klinischer und pathologischer Tumorgrößenmessung.....	34
3.10	TNM-Stadien.....	35
3.10.1	Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Patientenalter.....	39
3.10.2	Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Histologie.....	40
3.10.3	Einfluss klinischer und pathologischer Tumorgrößen- differenzen auf das TNM-Stadium.....	41
3.11	Ausreißeranalyse mittels LORELIA.....	41
4	Diskussion.....	43
5	Zusammenfassung.....	57
6	Literaturverzeichnis.....	58
7	Anhang.....	I
	Danksagung.....	VI
	Lebenslauf.....	VII

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BHDS	Birt-Hogg-Dube-Syndrom
BMI	body mass index [kg/m ²]
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw	beziehungsweise
ca	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches (clinical) TNM-Tumorstadium
EAU	European Association of Urology
EDV	elektronische Datenverarbeitung
HPRC	Hereditary Papillary Renal Cell Cancer
IF-α	Interferon- α
IL-2	Interleukin-2
i.S.	im Serum
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LORELIA	Local Reliability
Max	Maximum
Min	Minimum
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
OP	Operation
pTNM	pathologisches TNM-Tumorstadium
py	pack years (20 gerauchte Zigaretten pro Tag in Jahren)
R0	Operationsergebnis ohne Resttumor

R1..... Operationsergebnis mit mikroskopischem Resttumor
R2..... Operationsergebnis mit makroskopischem Resttumor
SD..... Standardabweichung (standard deviation)
TCE..... Trichlorethylen
TNF- α Tumornekrosefaktor α
TNM..... Tumor, Nodus, Metastase
TSC..... Tuberöse Sklerose Komplex (Tuberosis Sclerosis Complex)
ÜZ..... Überlebenszeit
UICC..... Union Internationale Contre le Cancer
UK S-H..... Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
v.a..... vor allem
VEGF..... Vascular Endothelial Growth Factor
VHLS..... von Hippel-Lindau-Syndrom
vs..... versus
WHO..... World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Rund 3-5% der bösartigen Neubildungen im Erwachsenenalter sind Nierentumore. Dabei handelt es sich in 85% der Fälle um Nierenzellkarzinome (früher als Hypernephrome bzw. Grawitz-Tumore bezeichnet). Andere Tumorentitäten umfassen Tumore des Nierenbeckens, Sarkome, Lymphome, benigne Tumore wie Onkozytome oder Angiomyolipome, sowie Metastasen anderer Primärtumore. Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt liegt für Männer bei etwa 67 bzw. für Frauen bei ungefähr 71 Jahren (Batzler et al., 2008). Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen bewegt sich im Bereich zwischen 1,5:1 und 2,5:1 (Lindblad, 2004).

Deutschlandweit beträgt die jährliche Neuerkrankungszahl für das Nierenzellkarzinom nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts ca. 17.250 (10.750 Männer bzw. 6.500 Frauen). In dieser Zahl sind zu etwa 10% Karzinome des Nierenbeckens und der Harnleiter enthalten. Mit 4,7% aller Tumorneuerkrankungen lag das Nierenzellkarzinom damit bei den Männern an sechster, bei den Frauen mit 3,2% an elfter Stelle (Batzler et al., 2008). Weltweit erkrankten im Jahr 2002 etwa 208.500 Menschen an Nierenkrebs, womit das Nierenzellkarzinom hinsichtlich der Inzidenz aller Malignome bei den Männern an sechster, bei den Frauen an dreizehnter Stelle stand (Parkin et al., 2005). Die Inzidenzrate im Jahr 2004 wurde auf 21,4/100.000 Männer und 9,9/100.000 Frauen geschätzt. 1980 betrug diese noch 6,4/100.000 bei Frauen und 11,9/100.000 bei Männern. So ist ein stetiger Anstieg der Inzidenzraten bei beiden Geschlechtern, in Bezug auf das männliche Geschlecht sogar nahezu eine Verdopplung festzustellen (Batzler et al., 2008). Die steigende Inzidenz des Nierenzellkarzinoms scheint in gewissem Maße von Faktoren wie Geographie oder ethnischer Zugehörigkeit abhängig. Hohe Inzidenzraten von 9,77/100.000 in industrialisierten Teilen der Welt können Neuerkrankungszahlen von 2,11/100.000 in Entwicklungsländern gegenübergestellt werden, wobei Schwierigkeiten bei Diagnostik und Erfassung der Erkrankungen in weniger entwickelten Ländern bei dieser Betrachtung Berücksichtigung finden müssen (Beisland und Beisland, 2004). In epidemiologischen Studien der letzten Jahre konnte eine sogenannte „stage migration“, also eine Verschiebung der Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt in Richtung der Frühstadien,

nachgewiesen werden (Beisland et al., 2002; Beisland und Beisland, 2004). Hollingsworth et al. zeigten 2006 für den Zeitraum 1983 bis 2002 einen Anstieg der Gesamtinzidenz um 53% (7,1 auf 10,8/100.000). Am ausgeprägtesten war diese Inzidenzzunahme jedoch bei den Tumoren < 4 cm, was vermutlich in der verbesserten Früherkennung mittels bildgebender Verfahren begründet liegt. Andere Studien hingegen, wiesen insgesamt steigende Raten von Nierenkrebs in Autopsieserien nach, was dieser These widersprechen würde (Wunderlich et al., 1998).

Die jährliche Zahl der Todesfälle aufgrund eines Nierenzellkarzinoms liegt weltweit bei etwa 102.200 (Parkin et al., 2005), in den USA bei etwa 13.000 (Jemal et al., 2009). Die durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Nierenkrebs 66% bzw. 67% für Männer bzw. Frauen. Im Bereich der Tumorstadien bis T2 überleben heute 80 bis 90% der Patienten die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung, bei bereits eingetretener Metastasierung hingegen weniger als 10% (Batzler et al., 2008). In den USA lebten in den Jahren 1975–1979 51,9% der Patienten fünf Jahre nach Diagnosestellung. 2001 überlebten bereits 68% der Betroffenen diesen Zeitraum (Horner et al., 2008).

1.2 Histopathologie

Die pathomorphologische Erstbeschreibung von Nierentumoren erfolgte im Jahr 1883 durch Grawitz, der eine Herkunft von in die Niere versprengten Nebennierenanteilen postulierte (Grawitz 1883; Grawitz 1884). Grawitz` Erstbeschreibung folgten verschiedene Klassifikationsvorschläge, bis die Arbeit von Thoenes et al. 1986 erstmalig eine Einteilung basierend auf histologischen und zytologischen Kriterien vorschlug. Diese sah eine Unterteilung in 5 Subtypen (klarzellige, chromophobe, chromophile, onkozytäre und Sammelgangtumoren) vor, die nachfolgend noch um zwei Entitäten (neuroendokrine und metanephrogene Tumoren) erweitert wurde. Diese Einteilung bildete die Grundlage für die von der WHO in Zusammenarbeit mit der UICC und dem AJCC im Jahr 1998 erarbeitete Klassifikation, welche den nachfolgenden Ausführungen zugrunde liegt (Störkel et al., 1997; Mostofi et al., 1998; Störkel, 1999).

Die Datenlage verdichtet sich in dem Sinne, dass jedem histologischen Subtypus ein individueller genetischer Defekt zugrunde liegt, der -je nach Histologie- sehr

unterschiedliche Therapieoptionen und Verlaufsmuster bedingt (Störkel, 1999). Die mit 73% aller epithelialen Nierentumoren häufigste histologische Entität ist das konventionelle (klarzellige) Nierenzellkarzinom, welches seinen Ursprung von Zellen des proximalen Nierentubulus nimmt. Es zeigt in 98% der Fälle Deletionen im Bereich des sogenannten von-Hippel-Lindau-Gens (3p25–26) (Gnarra et al., 1994; Kovacs, 1999; Störkel, 1999; Zambrano et al., 1999). Als zweithäufigster histologischer Subtypus nimmt das papilläre (chromophile) Nierenzellkarzinom einen Anteil von etwa 12% aller epithelialen Nierentumoren ein. Es geht vom distalen Tubulus aus und ist in vielen Fällen mit einer Trisomie 7, einer Tri- bzw. Tetrasomie 17 oder dem Verlust des Y-Chromosoms vergesellschaftet. Die Mutation des Met-Onkogens ist als primäre genomische Läsion für diese Entität von besonderer Bedeutung (Kovacs, 1999; Störkel, 1999). Nierenzellkarzinome des chromophoben Subtyps (aus Zellen des kortikalen Sammelrohrs) sind mit bis zu 5% vertreten und zeichnen sich durch massiven Verlust der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13, 17, und 21 aus (Kovacs, 1999; Störkel, 1999). Gutartige Nierenonkozytome (5% der renalen Raumforderungen) weisen keine der für Nierenmalignome charakteristischen genetischen Abberationen auf (Kovacs, 1999; Störkel, 1999). Weitere Formen umfassen das Duct-Bellini-Karzinom, das primär intrarenale Urothelkarzinom, das spindelzellig-pleomorphe, das neuroendokrine bzw. das unklassifizierbare Nierenzellkarzinom, sowie die benignen papillären bzw. metanephrogenen Adenome (Kovacs, 1999; Störkel, 1999).

1.3 Risikofaktoren

Für die Entstehung des Nierenzellkarzinoms spielen verschiedene exogene Risikofaktoren eine Rolle. Im Vergleich zu Nichtrauchern beträgt das relative Risiko für eine Erkrankung bei Rauchern 1,38, wobei ein signifikanter Zusammenhang zwischen gerauchter Dosis [py] und Erkrankungshäufigkeit bzw. Tod durch Nierenkrebs besteht (Hunt et al., 2005). Als weiterer exogener Risikofaktor wurde der Konsum von Alkohol untersucht. Verschiedene Studien fanden keinen Einfluss der konsumierten Alkoholmenge auf das Erkrankungsrisiko (Muscat et al., 1995; Pelucchi et al., 2002), während andere Arbeiten eine inverse Korrelation zwischen moderatem Alkoholkonsum und dem Erkrankungsrisiko zeigten (Lee et al., 2006; Lee et al., 2007a; Hu et al., 2008). Zwischen täglicher

Trinkmenge in Form nichtalkoholischer Getränke und der Erkrankungswahrscheinlichkeit konnte dagegen kein Zusammenhang festgestellt werden (Lee et al., 2007b).

In Bezug auf ein gesteigertes Nierenzellkarzinomrisiko kontrovers beurteilt, wird die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln wie Aspirin, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder phenacetin-haltigen Präparaten. Der jahrelange Gebrauch des seit 1986 in Deutschland verbotenen Schmerzmittels Phenacetin wurde zwar mit einem erhöhten Nierenkrebsrisiko in Verbindung gebracht (Gago-Dominguez et al., 1999), in anderen Studien erwies sich die Datenlage jedoch als nicht eindeutig (Baron, 2003; Harris et al., 2005; Bosetti et al., 2006). Weiterhin wurde die Einnahme von Diuretika und anderen antihypertensiven Medikamenten mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Nierenkrebs assoziiert (Schouten et al., 2005; Setiawan et al., 2007). Fraglich bleibt bei den vorliegenden Studien jedoch, ob nicht der die medikamentöse Behandlung erfordernde Hypertonus einen unabhängigen Risikofaktor und somit eine entscheidende Störgröße darstellt (Weikert et al., 2008). Die Einnahme von Statinen (Cholesterinsenker) scheint nach Untersuchungen von Khurana et al. (2008), die Erkrankungswahrscheinlichkeit ebenso zu senken wie sportliche Betätigung in Beruf oder Freizeit (Mahabir et al., 2004; Moore et al., 2008). Als weiterer exogener Risikofaktor wird die Exposition gegenüber Stoffen wie Asbest, Cadmium, Petroleumprodukten, TCE oder anderen Substanzen kontrovers diskutiert (Brauch et al., 1999; Mattioli et al., 2002; Zhang et al., 2004; Charbotel et al., 2006).

Adipositas wird nach aktuellen Studien als endogener Risikofaktor im Zusammenhang mit Nierenkrebs gesehen (Chow et al., 2000; Calle und Kaaks, 2004; Adams et al., 2008). Untersuchungen von Renehan und seinen Mitarbeitern (2008) ergaben, dass mit jedem Anstieg des BMI um 5 kg/m^2 das Nierenkrebsrisiko um 24% bzw. 34% (Männer bzw. Frauen) ansteigt. Einen weiteren endogenen Risikofaktor stellt der arterielle Hypertonus nach einer Arbeit von Weikert et al. aus dem Jahr 2008 dar. Ebenso scheint die Anzahl der Entbindungen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben. So stieg bei Frauen, die Kinder bekommen hatten, das Nierenkrebsrisiko um 40-90% (Lambe et al., 2002; Kabat et al., 2007).

Während bei gesunden Menschen das Vorhandensein von Nierenzysten kein Risiko für eine maligne Entartung darzustellen scheint, zeigen bis zu 50% der Patienten mit

terminaler Niereninsuffizienz und konsekutiver Dialysepflicht Nierenzysten, in denen in etwa 5% bis 25% der Fälle Nierentumore entstehen, welche zu etwa 1/3 maligner Natur sind (Truong et al., 2003). Das Nierenzellkarzinom tritt in sporadischer und vererbbarer Form auf. 1993 wurde das von Hippel-Lindau-Gen als die dem autosomal dominant vererbten Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) zugrunde liegende genetische Veränderung in der Chromosomenregion 3p25 identifiziert (Junker, 2003). Bei etwa 40% der Betroffenen treten klarzellige Nierenzellkarzinome neben zerebellären bzw. spinalen Hämangioblastomen, Angiomatosis retinae, Pankreas- und Nierenzysten, sowie Phäochromozytomen auf (Junker, 2003; Linehan et al., 2004). Ebenfalls autosomal dominant vererbt wird der Tuberöse Sklerose Komplex (Tuberous Sclerosis Complex, TSC), dessen Symptomatik dermatologische (z.B. Fibrome), zentralnervöse, kardiovaskuläre (z.B. Rhabdomyome), pulmonale und renale Erkrankungsbilder umfassen kann. Renale Veränderungen können sich in Form von Angiomyolipomen, Zysten und (meist klarzelligen) Nierenzellkarzinomen manifestieren (Hwang et al., 2003; Zbar et al., 2003). Eine weitere vererbte Form des Nierenzellkarzinoms ist das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HPRC), das mit bilateralen, multifokalen Nierenzellkarzinomen papillären Subtyps einhergeht. Hier liegt in 80% der Fälle eine Mutation des Met-Protoonkogens auf Chromosom 7 zugrunde (Hwang et al., 2003; Zbar et al., 2003). Das 1977 erstmals beschriebene Birt-Hogg-Dube-Syndrom (BHDS) (Mutation in der Chromosomenregion 17p11.2), äußert sich durch Fibrofollikulome, pulmonale Zysten und durch ein siebenfach erhöhtes Risiko für Nierenzellkarzinome (insbesondere chromophoben Subtyps) (Birt et al., 1977; Hwang et al., 2003; Zbar et al., 2003). Eine benigne Form des autosomal dominant erblichen Nierentumors, das Syndrom der familiären renalen Onkozytome, wurde erstmals von Weirich et al. im Jahr 1998 beschrieben.

1.4 Symptomatik und Diagnose

Das klinische Bild von Nierentumoren hat sich in den letzten 20-30 Jahren grundlegend gewandelt. Während früher aufgrund mangelnder Bildgebung meist symptomatische Nierentumore in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurden, weisen heute 60-70% der meist inzidentell entdeckten Nierentumore einen Durchmesser unter 4 cm auf (Roigas und Johannsen, 2008). Da renale Tumore im Frühstadium selten Symptome verursachen, sind

viele Nierenzellkarzinome Zufallsbefunde bildgebender Untersuchungen (Kath et al., 2006). Der Anteil inzidentell entdeckter Nierenzellkarzinome stieg nach einer Untersuchung von Luciani et al. aus dem Jahr 2000 von 13% im Jahr 1982/1983 auf rund 60% im Jahr 1996/1997. Hier hat sich also dank breiter Anwendung bildgebender Verfahren wie Ultraschall und CT ein Stadien-Shift mit vermehrter Diagnose von Tumoren im Frühstadium vollzogen.

Das frühe, lokal begrenzte Nierenzellkarzinom bleibt in der Regel ohne Symptome. Erst bei weiterer Ausdehnung präsentieren sich die Patienten mit der klassischen Trias aus Hämaturie, Flankenschmerz und palpablem Flankentumor. Weiterhin zeigten Studien variable Beschwerdebilder: erhöhte BSG, Anämie, Hämaturie, Hypertonus, Hypalbuminämie, Thrombozytose, Erythrozytose, Kachexie, Fieber, Schüttelfrost, hepatische Dysfunktion, erhöhte alkalische Phosphatase, Hyperkalzämie, Polyzythämie, Neuromyopathie und Amyloidose (Chisholm und Roy, 1971; Kim et al., 2003) Eine Arbeit aus dem Jahr 2004 klassifizierte Nierenkrebspatienten aufgrund ihrer Symptomatik in drei Kategorien und zeigte die prognostische Bedeutung des Parameters: S1 (asymptomatische Tumore, die zufällig mittels bildgebender Verfahren entdeckt wurden), S2 (Tumore mit lokaler Symptomatik wie Schmerzen, Hämaturie, palpabler Raumforderung), S3 (Tumore mit systemischem Beschwerdebild wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder paraneoplastischen Symptomen). Die krankheitsspezifischen Überlebensraten lagen für S1 bei 89%, für S2 bei 72% und für S3 bei 35% (Patard et al., 2004a), woraufhin die Arbeitsgruppe für die Aufnahme des Parameters Symptomatik in das TNM-System plädierte (Patard et al., 2004b).

Die körperliche Untersuchung spielt in der Diagnose des Nierenzellkarzinoms eine untergeordnete Rolle. In sehr fortgeschrittenen Erkrankungsfällen können eine abdominale Raumforderung oder vergrößerte Lymphknoten, Ödeme v.a. der unteren Extremitäten, oder eine persistierende Varicocele als Zeichen einer venösen Affektion beobachtet werden. Aufschlussreiche serologische Parameter können Hämoglobin, Blutgasanalyse, alkalische Phosphatase und Calcium im Serum sein (Sufirin et al., 1989; Ljungberg et al., 2007). Bei Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung bzw. Labordiagnostik sollte eine radiologische Diagnostik mittels Sonographie, CT oder MRT angeschlossen werden. Der Goldstandard in der weiterführenden, differentialdiagnostischen Sicherung von

Raumforderungen der Niere ist die CT, in der sich die lokoregionäre Tumorausdehnung und Lymphknotenbeteiligung, eventuelle Beteiligungen von Nebenniere bzw. Leber und der Zustand der kontralateralen Niere beurteilen lässt (Israel und Bosniak, 2003; Ljungberg et al., 2007). Die Detektion eines Nierentumors in den bildgebenden Verfahren macht ein weiterführendes Staging notwendig. Nach den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) ist ein Thorax-CT die beste Methode zur Metastasendetektion, mindestens ist jedoch die Durchführung eines Röntgen-Thorax obligat. Ein MRT ist besonders für Patienten mit Allergien gegen Kontrastmittel oder zum Nachweis eines venösen Tumorthrombus bzw. einer venösen Infiltration durch den Tumor geeignet. Falls im Einzelfall erforderlich bzw. sinnvoll, können weitere Maßnahmen wie Knochenszintigraphie, Schädel-CT oder –MRT folgen (Ljungberg et al., 2007). Der Stellenwert einer perkutanen Biopsie ist aufgrund der hohen Raten an diagnostisch nicht verwertbaren Proben als eher gering einzuschätzen, außerdem besteht die Gefahr einer Blutung oder Verschleppung maligner Zellen (Herts und Baker, 1995; Regier et al., 2008). Trotz dieser potentiellen Nachteile werden heute vermehrt Patienten einer Punktion der renalen Raumforderung zugeführt. Dies liegt an dem steigenden Anteil fokaler Therapieformen wie Radiofrequenzablation und Kryotherapie sowie an der Tatsache, dass gerade Raumforderungen < 4 cm in bis zu 40% gutartiger Natur sein können und somit keiner aktiven Therapie bedürfen.

1.5 Therapie

Das Nierenzellkarzinom stellt aufgrund seiner geringen Strahlensensitivität, sowie seiner weitgehenden Resistenz gegen die meisten Zytostatika ein therapeutisches Problem dar. Nach den Leitlinien der EAU bleibt die radikale Nephrektomie Goldstandard zur Therapie des lokalisierten, nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms (Ljungberg et al., 2007). Sie zeichnet sich klassischerweise durch die Entfernung der befallenen Niere, des perirenal Fettgewebes, der regionalen Lymphknoten und der ipsilateralen Nebenniere aus (Robson et al., 1969). Da Letztere jedoch nur in 2 bis 4% der Fälle vom Tumor betroffen ist und Veränderungen der Nebenniere in der bildgebenden Diagnostik sehr gut abgegrenzt werden können, ist die routinemäßige Adrenalektomie nicht mehr indiziert. Lediglich im Falle eines suspekten Befundes in der Bildgebung, eines multilokulären Nierentumors, oder eines großen Oberpoltumors findet sie Anwendung (Kath et al., 2006; Ljungberg et

al., 2007). Die Lymphadenektomie sollte sich zu Zwecken des Stagings auf das perihiläre Gewebe beschränken. Eine routinemäßig ausgedehnte Lymphadenektomie erbringt keinen Überlebensvorteil und wird folglich lediglich bei lokal fortgeschrittenen Stadien angewandt (Ljungberg et al., 2007).

Durch die Zunahme an kleinen, zufällig detektierten Nierenzellkarzinomen gewinnt eine stadienadaptierte Therapie und somit die nierenerhaltende bzw. laparoskopische Chirurgie an Bedeutung. Für ein nierenerhaltendes Verfahren gibt es absolute Indikationen wie einen bilateralen Tumor oder eine anatomisch oder funktionell solitäre Niere. Relative Indikationen sind beispielsweise bei einer kontralateral erkrankten Niere gegeben, die in Zukunft dysfunktional werden könnte. Als elektive Indikationen werden kleine, lokalisierte Tumoren bei gesunder, kontralateraler Niere angesehen (Ljungberg et al., 2007).

pT1 Tumoren mit einem maximalen Diameter von 7 cm werden offen-operativ oder laparoskopisch mittels partieller oder radikaler Nephrektomie behandelt. Die Ergebnisse der offen-partiellen Nephrektomie sind hinsichtlich Tumorkontrolle und Langzeitüberleben mit denen der radikalen Nephrektomie vergleichbar und sollte somit nach Möglichkeit Anwendung finden (Roigas und Johannsen, 2008). Die laparoskopische Nierenteilresektion ist derzeit noch kein Standardverfahren und sollte auf Zentren mit hoher Expertise beschränkt bleiben (Roigas und Johannsen, 2008). Falls eine bestehende Komorbidität oder das Alter des Patienten eine operative Maßnahme nicht zulässt, kann zunächst eine watchful-waiting Strategie angewendet oder ein minimalinvasiver experimenteller Ansatz wie die Radiofrequenzablation bzw. Kryoablation gewählt werden (Hines-Peralta und Goldberg, 2004; Kassouf et al., 2004; Ljungberg et al., 2007). Bei Raumforderungen über 7 cm Durchmesser wird in aller Regel eine radikale Nephrektomie (offen-operativ oder laparoskopisch) verwendet. Nierenzellkarzinome \geq pT3 sollten radikal nephrektomiert und besser offen-operativ als laparoskopisch behandelt werden. Hier ist auch eine ausgedehnte Lymphadenektomie sinnvoll, da so bei einigen Patienten noch ein kurativer Ansatz möglich scheint (Fenn und Gill, 2004; Ramani et al., 2005; Roigas und Johannsen, 2008).

Von den Patienten, die mit dem Ergebnis R0 operiert wurden, entwickeln bis zu einem Drittel Rezidive. An der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie kann also kein Zweifel bestehen. Trotz verschiedener Ansätze konnten diverse Studien keinen Überlebensvorteil

für eine radikale Nephrektomie versus radikale Nephrektomie plus adjuvante Therapie zeigen (Galligioni et al., 1996; Clark et al., 2003; Messing et al., 2003). Zwar gibt es Hinweise, dass die Anwendung einer Tumorzellvakzine bei ausgewählten Patienten das progressionsfreie Überleben verlängert, außerhalb klinischer Studien besteht zur Zeit jedoch keine Indikation für eine adjuvante Behandlung (Ljungberg et al., 2007; Doehn, 2008). Die postoperative adjuvante Strahlentherapie zeigt ebenfalls keinen eindeutigen Effekt auf die Überlebenszeit (Kath et al., 2006).

Die palliative Nephrektomie bei metastasierter Erkrankung war lange Zeit auch aufgrund der Operationsmortalität von zwei bis drei Prozent umstritten (Kath et al., 2006). Mittlerweile sprechen große Studien dafür, dass eine Kombination von zytoreduktiver Nephrektomie und Interferongabe im Vergleich zur alleinigen Interferongabe mit einem Überlebensvorteil von etwa 5 Monaten einhergeht, vorausgesetzt, der Patient befindet sich in einem guten Allgemeinzustand (Flanigan et al., 2001; Mickisch et al., 2001; Flanigan, 2004). Die Indikation muss somit individuell und risikostratifiziert gestellt werden (Ljungberg, 2007). Die Metastasenchirurgie spielt beim Nierenzellkarzinom aufgrund der großen Strahlen- bzw. Zytostatikaresistenz eine wichtige Rolle und kann in einigen Fällen einen Überlebensvorteil ermöglichen. (Pfannschmidt et al., 2002; Ljungberg et al., 2007). Ebenso zeigt die Metastasenbestrahlung, insbesondere bei schmerzhaften oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen oder symptomatischen Hirnmetastasen eine gute palliative Wirkung (Kath et al., 2006; Ljungberg et al., 2007).

Nierenzellkarzinome sind durch eine sehr hohe Zytostatikaresistenz charakterisiert. Durch Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Zytokinen wie Interleukin-2 oder Interferon- α konnten Remissionsraten bis 20% erzielt werden (Negrier et al., 1998; Coppin et al., 2005; Ljungberg et al., 2007). Die Behandlung mit IL-2 oder TNF- α zählt somit in Deutschland zu den Standardtherapieverfahren. Außerdem angewandt werden Angiogeneseinhibitoren wie der VEGF-Antikörper Bevacizumab und die Multikinase- bzw. Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib bzw. Sunitinib, für die Verlängerungen des progressionsfreien Überlebens gegenüber Substanzen wie IF- α gezeigt wurden (Escudier et al., 2007; Motzer et al., 2006; Motzer et al., 2007). Als ebenfalls wirksam erwies sich der mTOR-Inhibitor Temsirolimus, die Rolle dieser neuen Therapeutika wird jedoch noch weiterführend zu untersuchen sein.

1.6 Klassifikation und Prognose

1958 entwickelten Flocks und Kadesky das erste Stagingssystem für Nierenzellkarzinome, welches aus 4 verschiedenen Stadien bestand (Flocks und Kadesky, 1958). 1969 untersuchten Robson et al. 88 Patienten, denen im Rahmen einer radikalen Nephrektomie Niere, ipsilaterale Nebenniere und regionale Lymphknoten entfernt wurden. Darauf basierend entwickelten sie ein Stagingssystem, das besonders im angloamerikanischen Sprachraum bis heute Verwendung findet. Die 1974 erstmals durch die UICC vorgestellte TNM-Klassifikation wurde bis heute mehrfach modifiziert und liegt mittlerweile in der 6. Fassung vor (Sobin und Wittekind, 2002) [siehe tabellarische Darstellung in Material und Methoden]. Mehrere Studien zeigten gute Korrelationen zwischen TNM-Tumorstadien und Prognose der Patienten (Javidan et al., 1999, Tsui et al., 2000, Gofrit et al., 2001). Bei Diagnosestellung befinden sich 30% der Patienten bereits in einem metastasierten Krebsstadium (97% multiple, 3% solitäre Metastasen), 25% zeigen eine lokal fortgeschrittene Erkrankung und lediglich 45% sind in einem noch lokal begrenzten Krankheitsstadium. Häufigste Metastasierungslokalisationen sind die Lunge (55%), Lymphknoten (34%), Leber (33%) und Skelett (32%). Zu geringeren Prozentsätzen betroffen sind: Nebennieren, kontralaterale Niere, Gehirn, Herz, Milz, Darm und Haut (Kath et al., 2006). Theoretisch gibt es kein Organ bei dem ein metastatischer Befall durch das Nierenzellkarzinom ausgeschlossen werden könnte (Pagano et al., 1996). Als wichtige Prognosefaktoren des nichtmetastasierten Nierenzellkarzinoms werden unter anderem Tumordurchmesser bzw. Tumorstadium, histologische Entität, Grading, Patientenalter und der Allgemeinzustand angesehen (Kontak et al., 2003; Mejean et al., 2003). Zur besseren Einschätzung der individuellen Prognose wurden Risikoscores entwickelt, die sich an verschiedenen prätherapeutischen Parametern orientieren. Ein Beispiel ist der von Motzer und seinen Mitarbeitern vorgestellte Score, der anhand von 5 Parametern LDH (Laktatdehydrogenase) i.S. ($> 1,5$ -facher Normwert), erniedrigtes Hämoglobin, korrigiertes Calcium i.S. ($> 10\text{mg/dl}$), Intervall zwischen Erstdiagnose und Interferon-Therapie < 1 Jahr, schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Status $< 80\%$) eine Stratifizierung der Patienten in drei Risikogruppen ermöglicht. Patienten ohne genannte Risikofaktoren besitzen eine günstige Prognose, bei Vorliegen von ein bzw. zwei Risikofaktoren ist von einer intermediären Prognose auszugehen und bei Vorliegen von ≥ 3 Risikofaktoren muss mit einer schlechten Prognose gerechnet werden (mediane ÜZ jeweils 30, 14, bzw. 5

Monate) (Motzer et al., 1999; Motzer et al., 2002). Zur Zeit liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf alle Tumorstadien bei 68,4%. Tumoren mit lokal begrenzter Ausdehnung (T1/2) haben ein relatives 5-Jahres-Überleben von etwa 90%, Tumoren mit regional fortgeschrittenem Wachstum weisen eine Überlebensrate von 62% auf. Von Patienten mit einer Fernmetastasierung leben nach dem gleichen Zeitraum noch etwa 10% (www.seer.cancer.gov).

1.7 Nachsorge

Für die Nachsorge nach einer Tumornephrektomie besteht noch kein breit akzeptierter bzw. hochgradig evidenzbasierter Standard. Es existieren widersprüchliche nationale und internationale Leitlinien (Bayer und Rohde, 2008). Den Leitlinien der EAU zufolge ist die Nachsorge nach einer Risikostratifizierung für die Entwicklung von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen von Fall zu Fall individuell zu gestalten. Eine Möglichkeit zur Risikostratifizierung ist der von Leibovich et al. im Jahr 2003 vorgestellte und in der EAU-Leitlinie aufgegriffene Mayo-Score (Ljungberg et al., 2007). Nach Empfehlungen der EAU kann in Niedrigrisikofällen auf ein Routine-CT verzichtet und eine Nachsorge durch Ultraschall und Röntgen-Thorax gewährleistet werden. Bei den Patienten der Mittel- und Hochrisikogruppe sollte neben klinischer Untersuchung und Laborkontrollen eine Überwachung mittels Thorax- bzw. Abdomen-CT durchgeführt werden, ohne dass eine nähere Spezifizierung der Untersuchungsintervalle erfolgt (Ljungberg et al., 2007). Nach einer retrospektiven Untersuchung von Ljungberg und seinen Mitarbeitern aus dem Jahr 1999 treten 80% der Metastasen innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung auf, weshalb eine Lockerung des Nachsorgeschemas nach drei Jahren sinnvoll und eine symptomorientierte Nachsorge nach dem fünften Jahr vertretbar erscheint (Bayer und Rohde, 2008). Letztere Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei Nierenzellkarzinomen \leq pT2 in den ersten drei postoperativen Jahren die Anfertigung eines Röntgen-Thorax alle sechs Monate, danach in jährlichen Abständen zu empfehlen ist. Bei Stadien \geq pT3 sollte zusätzlich in den ersten zwei bis drei Jahren in jährlichem, danach in zwei- bis dreijährlichen Abständen eine Computertomographie des Abdomens angefertigt werden. Bei symptomatischen Patienten ist weiterführende Diagnostik (Knochenszintigraphie, Schädel-CT etc.) obligat (Bayer und Rohde, 2008).

1.8 Fragestellung

Die hier vorliegende Arbeit untersucht die Fragestellung, ob die postoperativ am pathologischen Präparat gemessene maximale Tumorgöße bei Nierentumoren durch das präoperative Staging mittels CT zutreffend ermittelt wird. Weiterhin sollen in der Ergebnisdarstellung und Diskussion folgende Fragestellungen Beantwortung finden:

- Haben Differenzen zwischen klinisch bzw. pathologisch ermittelten Tumorgößen Einfluss auf die Festlegung des klinischen bzw. pathologischen TNM-Tumorstadiums und was könnte diesen Differenzen kausal zu Grunde liegen?
- Wären bei Festlegung eines mit der pathologischen Begutachtung übereinstimmenden klinischen TNM-Stadiums, gerade vor dem Hintergrund sinkender mittlerer Tumorgößen zum Detektionszeitpunkt, andere Therapieoptionen in Betracht gekommen?
- Ergeben sich aus den Tumorgößendifferenzen zwischen CT und Pathologie Konsequenzen für das zukünftige Management der radiologischen Diagnostik?
- Wird die Qualität der computertomographischen Vorhersage der postoperativ ermittelten pathologischen Tumorgöße durch bestimmte Faktoren wie beispielsweise den BMI des Patienten, die Tumorlokalisierung in der Niere oder die histologische Entität des Tumors beeinflusst?
- Ab welcher Größe gilt ein Lymphknoten radiologisch als verdächtig und wie groß ist der Grad der Übereinstimmung zwischen im CT angegebenen Lymphknotenbefall und befallenen Lymphknoten in der pathologischen Untersuchung?
- Zeigt sich anhand unserer Daten eine Bestätigung des allgemeinen Trends einer Abnahme der mittleren Tumorgöße bei Nierentumoren zum Zeitpunkt der Erstdetektion?
- Welche Operationstechniken fanden unter besonderer Beachtung der maximalen Tumorgößen und histologischen Entitäten in der hiesigen Klinik Verwendung?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In der vorliegenden retrospektiven Querschnittsstudie wurden 444 konsekutive Patienten untersucht, die im Zeitraum 2000 bis 2007 an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein zu Lübeck aufgrund eines Nierentumors operativ behandelt wurden.

Aus dem Patientenregister der Klinik für Urologie erfolgte die Ermittlung der Patienten mittels EDV unter den Diagnoseschlüsseln „Nierentumor“ und „Nierenzellkarzinom“ sowie unter den Therapieschlüsseln „Tumornephrektomie“, „Teilnephrektomie“ bzw. „Nephrektomie“ im angegebenen Zeitraum. Die genaue Durchsicht der Akten hinsichtlich der Fragestellung ergab, dass bei 444 dieser Patienten eine Nephrektomie zur Entfernung eines Nierentumors vorgenommen wurde.

2.2 Datenerfassung

Alle für die Studie relevanten Patientendaten wurden in Form eines Erhebungsbogens erfasst. Dieser wurde mit Hilfe des Programms Excel 2000 der Firma Microsoft® erstellt. (Einzelheiten des Erfassungsbogens im Anhang) Aus Gründen des Datenschutzes wurden Name, Vorname und eine Patientenidentifikationsnummer in einer separaten Datei erfasst, die zu jedem Zeitpunkt in der hiesigen Klinik für Urologie verblieb.

Im Auswertungsbogen selbst wurden Parameter wie die Patientenidentifikationsnummer, die ermittelte Tumorgröße in der Computertomographie (größter gemessener Durchmesser [mm]) sowie die zugehörige Tumorgröße im pathologischen Befund [mm] dokumentiert. Außerdem erfasst wurden das Geschlecht, das Alter, der zeitliche Abstand zwischen CT und Nephrektomie, die Operationsmethode (offene vs. laparoskopische Nephrektomie, partielle vs. totale Nephrektomie), Tumorlokalisation in CT und Pathologie, histologischer Typ und Subtyp sowie das klinische und pathologische TNM-Tumorstadium.

Unter Berücksichtigung der vor Beginn der Studie festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 77 Patienten von der Studie ausgeschlossen. Gründe für den

Ausschluss waren eine zeitliche Latenz von über 60 Tagen zwischen Durchführung des CT und der Operation, ein bilateraler oder multifokaler Tumor, präoperative Schnittbilddiagnostik mittels MRT und Befunde, bei denen im CT- oder im Pathologiebericht keine eindeutige Größenangabe zu finden war. Zusätzlich mussten 10 Patienten ausgeschlossen werden, deren Akten im Archiv der hiesigen Klinik für Urologie nicht auffindbar waren.

Üblicherweise lag bei stationärer Aufnahme zur Operation ein schriftlich dokumentierter CT-Befund vor, welcher auch in der Akte archiviert wurde. Bei Patienten, auf die dies nicht zutraf, wurden 330 einweisende Hausärzte und Urologen telefonisch und/oder schriftlich mit der Bitte um erneute Zusendung der ambulant angefertigten, schriftlichen CT-Befunde kontaktiert. Zusätzlich wurden die zwei größten radiologischen Praxen in Lübeck um Überlassung dort erstellter CT-Befunde gebeten.

Bei 81 Patienten war die Ermittlung einer genügenden/eindeutigen Datenlage hinsichtlich des schriftlichen CT-Befundes dennoch nicht möglich, was zum Ausschluss der betreffenden Patienten führte.

Zur endgültigen Auswertung kamen somit 276 Patienten, die von 2000 bis 2007 an der Klinik für Urologie des UK S-H, Campus Lübeck wegen eines Nierentumors operativ behandelt wurden.

2.3 Auswertung der Computertomographie-Befunde

Präoperativ wird durch den befundenden Radiologen anhand der Bildgebung ein individuell formulierter, schriftlicher CT-Befund erstellt. Zur Festlegung des eindeutigen klinischen TNM-Tumorstadiums und damit einer adäquaten Therapieentscheidung ist ein Auswertungsschema der Befundtexte Voraussetzung. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Schema zur Ermittlung der TNM-Klassifikation aus den schriftlichen CT-Befunden basiert auf folgenden Grundsätzen:

Sowohl für den CT-Befund als auch den Pathologiebericht wurde der jeweils größte transversale bzw. transaxiale beschriebene Durchmesser als klinische bzw. pathologische Tumorgöße angenommen. Bei divergenten Angaben in radiologischem Bericht und

abschließender Beurteilung (wie beispielsweise zwei verschiedene Tumorgrößen) wurde die in der Beurteilung gemachte Angabe als zutreffend angenommen. Ebenso wurde bei vagen Formulierungen im Bericht, wie beispielsweise der Beschreibung einer „diskreten Streifung im pararenalen Fettgewebe“, verfahren. Fand diese Beobachtung in der abschließenden Beurteilung noch einmal Erwähnung, wurde der Befund als „Infiltration ins pararenale Fettgewebe“ eingestuft und dementsprechend bei Ermittlung der klinischen TNM-Klassifikation berücksichtigt.

Allgemein wurde bei Größenangaben wie 4-4,5 cm stets der schlechtere Fall, d.h. 4,5 cm angenommen. Diese „worst-case-Regel“ fand weiterhin Anwendung für Formulierungen wie „eine Nierenveneninfiltration ist nicht sicher auszuschließen“ oder „zu deuten ist dies als mögliche Nebennierenmetastase“, sofern diese Beobachtungen in der abschließenden Beurteilung aufgegriffen wurden. Tumorgrößen von „gut 4 cm“ wurden als 4,1 cm bewertet, während ein Durchmesser von „knapp 4 cm“ als 3,9 cm erfasst wurde.

In einem Fall wurden im CT-Befund zwei Raumforderungen beschrieben, die „miteinander in Verbindung“ standen, während im Bericht der Pathologie von nur einem Tumor gesprochen wurde. In diesem Fall wurden die beiden im CT beschriebenen Tumordurchmesser addiert und dem Tumordurchmesser aus der Pathologie gegenübergestellt.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Klassifikation der Tumorlokalisation innerhalb der Niere in drei Bereichen: „oben“, „mittig“ und „unten“. Formulierungen zur Lage des Tumors wie „nahe des Nierenbeckens“, „in Hilushöhe“ oder „parapelvin“ führten zur Einordnung in eine „mittlere Lokalisation“ des Tumors, ebenso wie Beschreibungen mit dem Wortlaut „am Übergang vom oberen/unteren zum mittleren Drittel der Niere“. Betraf der Tumor die gesamte Niere, wurde ebenfalls von einer mittleren Lokalisation ausgegangen.

Im Falle einer Beschreibung von „grenzwertigen“ oder „nicht sicher malignitätsverdächtigen“ Lymphknoten wurde erneut die „worst-case-Regel“ angewandt und der Befund als klinisch positiv (N+) gewertet, sofern sich diese Beobachtung in der abschließenden Beurteilung wiederfand.

Bei fehlender Beschreibung eines auf die Niere begrenzten Tumorwachstums, ohne Anhalt für ein organüberschreitendes Geschehen, wurde stets ein sich auf das Nierenparenchym beschränkender Tumor angenommen. Gleiches wurde bei Formulierungen wie „Erreichen des M. Psoas“, „Vor buckeln der Organkontur“, „Erreichen bzw. Imprimentieren der Leber“ oder „unscharfer Übergang zum Nachbargewebe“ erfasst, sofern nicht ausdrücklich eine Infiltration der entsprechenden Struktur beschrieben war.

Bei Verdacht auf (Nebennieren-) Metastasen und fehlender Beschreibung eines Wachstums per continuitatem wurde stets von einem hämatogenen Metastasierungsweg ausgegangen.

Bei fehlender Dokumentation einer Fernmetastase im vorliegenden CT-Befund, in anderen in der Klinik für Urologie archivierten Untersuchungsergebnissen und im Entlassungsbrief, wurde ein zum Therapiezeitpunkt metastasenfreies (M0) Stadium angenommen.

2.4 Statistische Analyse

Nach Abschluss der Datenerfassung erfolgte die statistische Analyse mittels der Software SPSS 16.0 für Windows, Version 16.0.1 und Excel 2000 der Firma Microsoft®. Der statistischen Auswertung ging eine Beratung im Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS), UK S-H, Campus Lübeck voraus.

Der deskriptive Teil umfasste bei stetigen Daten die Bestimmung von Lagemaßen (arithmetisches Mittel, Median) sowie von Parametern der Streuung wie Standardabweichung, Minimum und Maximum. Häufigkeiten dienten der Beschreibung kategorialer Variablen. Zur grafischen Darstellung fanden Balkendiagramme, Histogramme, Liniendiagramme, Punktdiagramme und box-whisker-plots Anwendung. Der mittlere Balken der verwendeten box-plots zeigt den Median, die box den sogenannten „Interquartilsabstand“ (zwischen der 25. und 75. Perzentile) und die whisker das Maximum bzw. Minimum innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands an. Kreise symbolisieren Werte im Bereich außerhalb des 1,5-fachen, Sterne solche außerhalb des 3-fachen Interquartilsbereichs. Box-whisker-plots ermöglichen so eine unverfälschte grafische Darstellung von Datensätzen, in denen Ausreißer enthalten sind.

Zur übersichtlichen Visualisierung des Übereinstimmungsgrades der beiden verglichenen Messmethoden fand außerdem das Bland-Altman-Plot Verwendung (Bland und Altman, 1986; Grouven et al., 2007b). Eine weitere Analyse zur Quantifizierung der Differenzen zwischen ermittelter Tumorgröße in CT und Pathologie erfolgte mittels des Passing-Bablok-Regressionsverfahrens für nichtparametrische Daten (Passing und Bablok, 1983; Passing und Bablok, 1984).

Mithilfe des LORELIA-Residuentests (LOcal RELIAbility) wurden in der Datenmenge enthaltene Ausreißer identifiziert, so dass die Beeinflussung der ermittelten Tumorgrößendifferenzen durch diese eingeschätzt werden konnte (Rauch, 2010).

Die Daten wurden grafisch im Histogramm auf Normalverteilung analysiert, zusätzlich wurde die Shapiro-Wilk-Analyse durchgeführt. Als Nullhypothese H_0 wurde eine Normalverteilung der ermittelten Daten angenommen, die Alternativhypothese H_1 ging von nichtnormalverteilten Daten aus. Wie in der Biowissenschaft üblich, wurde allen folgenden Schritten ein Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ zu Grunde gelegt.

Aufgrund der nichtparametrischen Verteilung der Daten fand im Rahmen der Inferenzstatistik folgerichtig der Wilcoxon-Rangsummentest Anwendung (Wilcoxon, 1945). Die zweiseitige Testung erfolgte unter der Annahme, dass die Größenbestimmung mittels CT sowohl kleiner als auch größer als der entsprechende Pathologiebefund ausfallen könnte. Als Nullhypothese H_0 wurde folgende Annahme festgelegt: Die ermittelten Tumorgrößen in Computertomographie und Pathologie unterscheiden sich nicht. Als Alternativhypothese H_1 wurde ein Unterschied beider Größen angenommen, wobei ebenfalls mit einem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ gearbeitet wurde.

Zur Analyse verschiedener pathologischer und klinischer Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der Tumorgrößenbestimmung im CT wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient herangezogen. Der Übereinstimmungsgrad von klinischem und pathologischem Staging wurde durch Darstellung mittels Kreuztabellen, Bestimmung der Anzahl der Konkordanten sowie die Berechnung des Kappa-Koeffizienten untersucht. (Grouven et al., 2007a).

2.5 Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

Die Klassifikation der lokalen sowie organüberschreitenden Tumorausdehnung des Nierenzellkarzinoms erfolgte mittels der vorletzten TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancre) (Sobin und Wittekind, 2002). Die aktuelle Fassung aus dem Jahr 2010 führt eine Unterscheidung von pT2a und pT2b ein, welche einen Schwellenwert für den Tumordurchmesser von 10 cm vorgibt. Weitere Änderungen betreffen das pT3a Stadium, welches nunmehr als Fettgewebs- oder Veneninfiltration definiert ist, sowie das pT3b Stadium, welches nun ausschließlich den Befall der Vena cava unterhalb des Zwerchfelles bezeichnet. Eine Beteiligung der Nebenniere wird aktuell als pT4 klassifiziert (Sobin et al., 2009).

T-Stadium	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1a	≤ 4 cm, auf die Niere beschränkt
T1b	> 4 cm und ≤ 7 cm, auf die Niere beschränkt
T2	> 7 cm, auf die Niere beschränkt
T3a	Nebenniereninfiltration oder pararenale Fettgewebsinfiltration
T3b	Nierenveneninfiltration/Infiltration in die V.cava
T3c	Supradiaphragmale Infiltration der V.cava
T4	Infiltration über die Gerotafaszie hinaus

Tabelle 1: Klassifikation des Primärtumors (T-Stadium)

N-Stadium	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoten
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten
N2	Metastase in mehr als einem regionären Lymphknoten

Tabelle 2: Klassifikation von Lymphknoten (N-Stadium)

M-Stadium	
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Klassifikation von Metastasen (M-Stadium)

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im untersuchten Zeitraum wurden insgesamt 276 Patienten mit operativ behandeltem Nierentumor erfasst, an deren ambulanter Betreuung und Einweisung in die hiesige urologische Klinik 330 Hausärzte, Radiologen bzw. Urologen beteiligt waren. Erkrankt waren überwiegend Männer (62%), während Frauen zu lediglich 38% betroffen waren (Abbildung 1).

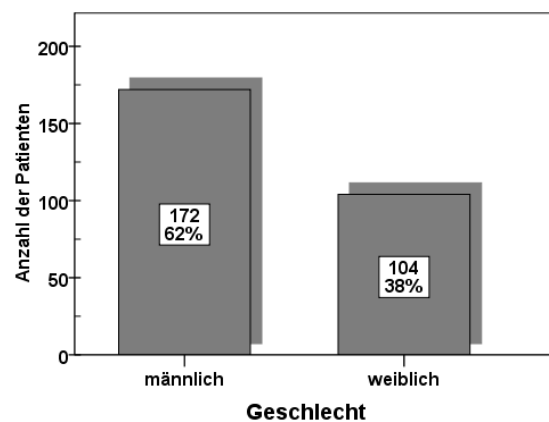


Abbildung 1: Geschlechterverteilung

3.2 Altersverteilung

Untersucht wurden männliche Patienten im Alter von 35 bis 93 Jahren und weibliche Patienten zwischen 38 und 85 Jahren. Der Altersmittelwert des Gesamtkollektivs lag bei 65 Jahren (SD 11,5 Jahre). Männliche Patienten waren im Durchschnitt 63 Jahre, weibliche Patienten 67 Jahre alt (Abbildung 2).

Die Analyse dieses Altersunterschieds erfolgte aufgrund der nichtparametrischen Verteilung der Daten mittels des Wilcoxon-Rangsummentests, welcher einen p-Wert von 0,032 ergab [Anhang: 7.3 (g)]. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ konnte somit H_0 („Es liegt kein Altersunterschied zwischen beiden Geschlechtern vor“) abgelehnt werden. Somit gilt die Alternativhypothese H_1 , die von einer statistisch signifikanten und damit nicht zufälligen Altersdifferenz ausgeht.

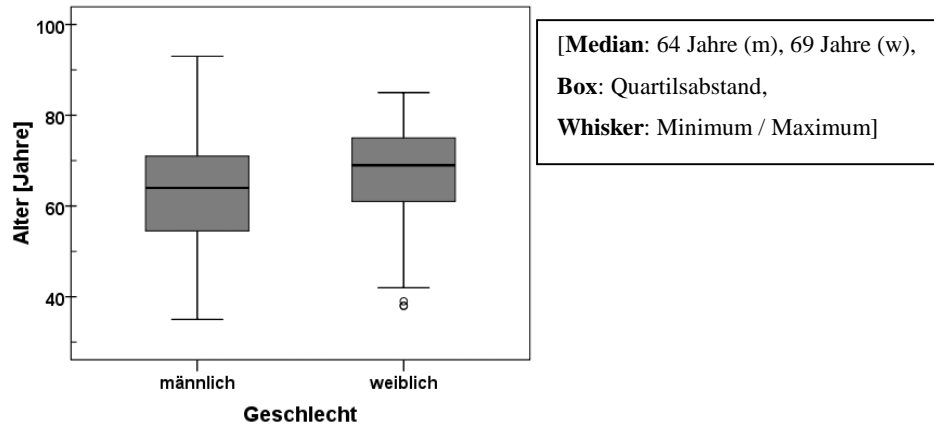


Abbildung 2: Altersverteilung

3.3 Verteilung von Körpergröße, Körpergewicht und BMI

Die Körpergröße betrug im arithmetischen Mittel 172 cm (SD 9,4 cm). Männliche Patienten waren im Durchschnitt 176 cm, weibliche Patienten 163 cm groß. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 80,7 kg (SD 16,5 kg). Während die Männer im Mittel 85,4 kg wogen, betrug das durchschnittliche Gewicht der Frauen 72,9 kg.

Bei 253 der 276 erfassten Patienten wurde der Body-Mass-Index [kg/m^2] bestimmt. Er betrug im Mittel $27,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ (SD $5,0 \text{ kg}/\text{m}^2$) (mittlerer BMI bei den männlichen Patienten: $27,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, bei den weiblichen Patienten: $27,3 \text{ kg}/\text{m}^2$).

Es befanden sich insgesamt 167 (66%) der 253 Patienten in einem Bereich von $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und galten damit als übergewichtig (Abbildung 3). Während 113 der 158 Männer (72%) Übergewicht aufwiesen, war dies lediglich bei 54 der 95 der weiblichen Patienten (57%) der Fall. Untergewicht ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$) wies keiner der Patienten auf.

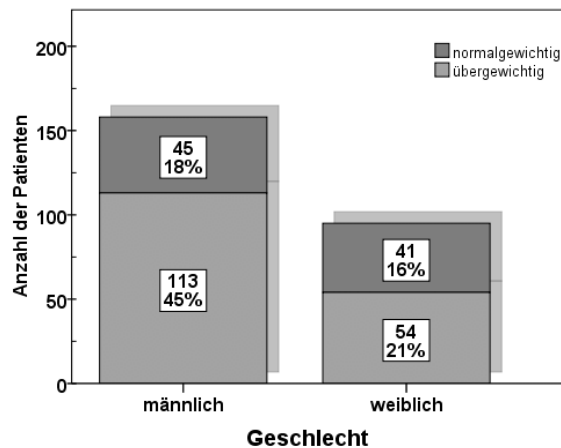


Abbildung 3: Zusammenhang: Über-/Normalgewicht und Geschlecht

3.4 Histologie

Es wurden im untersuchten Zeitraum 255 (92%) Nierenzellkarzinome, 7 (3%) Onkozytome, 3 (1%) Angiomyolipome und 11 (4%) Tumore „sonstiger Histologie“ operativ entfernt (Abbildung 4). Unter „sonstigen Tumoren“ wurden ein Urothelkarzinom des Nierenbeckens, ein Leiomyosarkom, zwei Liposarkome, vier Urothelkarzinome des Nierenbeckens, eine granulomatöse Entzündung mit solider Zyste, ein kortikales Adenom und eine unklare Histologie subsummiert. In 132 Fällen war die linke, in 144 Fällen die rechte Niere vom Tumorleiden betroffen.

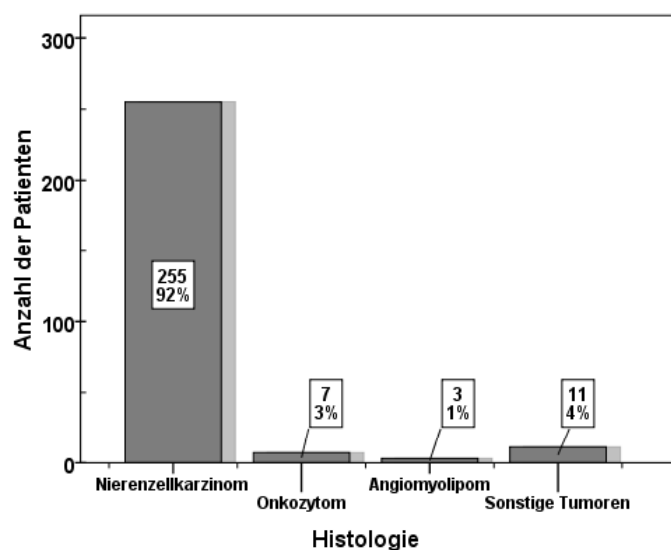


Abbildung 4: Verteilung der Histologien

Von den behandelten 255 Nierenzellkarzinomen waren 211 klarzelliger, 25 papillärer, 12 chromophober und sieben sonstiger Subhistologie. Die Kategorie „sonstige Subhistologie“ umfasste ein sarkomatoides, ein wenig differenziertes, ein spindelzelliges, ein spindelzellig-pleomorphes und drei teils klarzellig-teils papilläre Nierenzellkarzinome.

3.4.1 Zusammenhang zwischen Histologie und Patientenalter

Die histologiespezifische Altersverteilung ist in Abbildung 5 und Tabelle 4 dargestellt. Das mediane Lebensalter von Patienten mit Nierenzellkarzinomen zeigte einen Wert von 65 Jahren, während der Altersmedian bei Patienten mit Onkozytomen bzw. Angiomyolipomen jeweils 71 Jahre betrug.

In der Analyse mittels des Wilcoxon–Rangsummen-Tests [Anhang: 7.3 (h)] ergaben sich jedoch p-Werte von 0,310 bzw. 0,593; so dass H_0 („alle histologischen Subgruppen enthalten das gleiche Patientenalter“) bei einem α -Fehlerniveau von 0,05 nicht abgelehnt werden konnte. Der Unterschied zwischen den histologischen Subgruppen ist somit statistisch nicht signifikant.

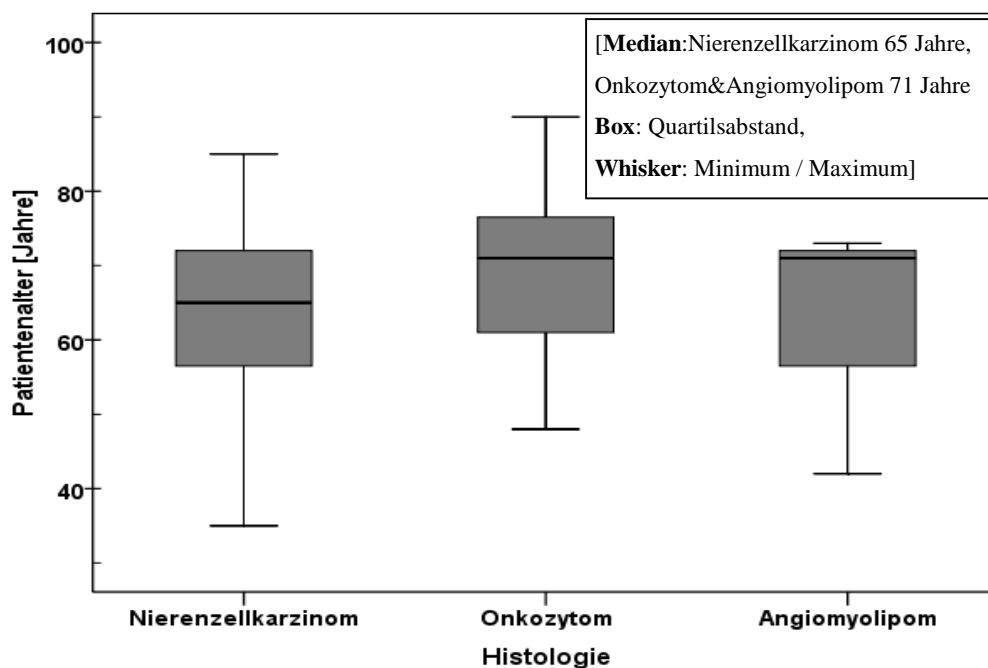


Abbildung 5: Zusammenhang: Histologie und Patientenalter

	MW [Jahre]	SD [Jahre]	Min/Max [Jahre]
Nierenzellkarzinom	64	11	35/85
Onkozytom	69	14	48/90
Angiomyolipom	62	17	42/73

Tabelle 4: Histologiespezifische Altersverteilung

3.4.2 Zusammenhang zwischen Histologie und TumorgroÙe

Fasst man die Nierenzellkarzinome aller Subhistologien zusammen, betrug ihre mittlere TumorgroÙe in der pathologischen Messung 61 mm, wdhrend die durchschnittlichen Tumordurchmesser der benignen Onkozytome und Angiomyolipome bei lediglich 47 bzw. 50 mm lagen (Tabelle 5).

Die Analyse dieser Größendifferenz mittels des Wilcoxon-Rangsummentests [Anhang: 7.3 (j)] ergab p-Werte von 0,248 bzw. 0,109; so dass H_0 („es liegt kein Größenunterschied zwischen den histologischen Subgruppen vor) nicht abgelehnt werden konnte. Somit ist nicht von einer statistisch signifikanten Größendifferenz zwischen den histologischen Entitäten auszugehen.

	Nierenzellkarzinom	Onkozytom	Angiomyolipom
MW [mm]	61	47	50
SD [mm]	31	16	34
Min/Max [mm]	4/210	25/70	30/90

Tabelle 5: Zusammenhang: TumorgroÙe und Histologie

Der Größenunterschied zwischen malignen Nierenzellkarzinomen und benignen Onkozytomen bzw. Angiomyolipomen wird auch beim Vergleich der maximalen TumorgroÙen von 210 mm und 70 bzw. 90 mm deutlich (Tabelle 5, Abbildung 6).

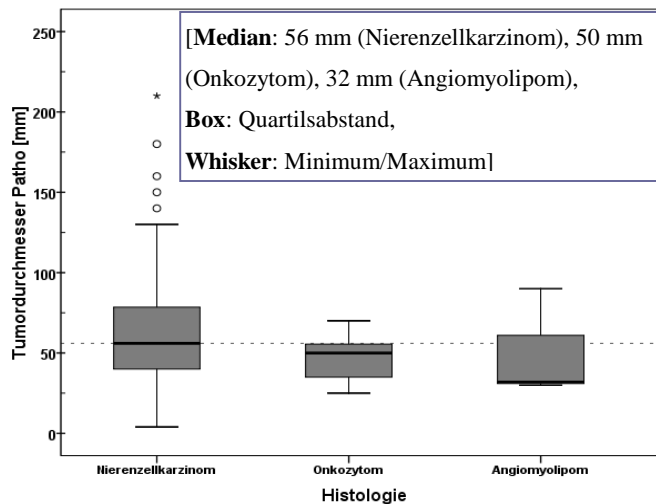


Abbildung 6: Zusammenhang: Tumorgöße und Histologie

3.4.3 Zusammenhang zwischen Histologie und Metastasierung

Insgesamt zeigte sich in 17 Fällen eine Fernmetastasierung, die in 16 Fällen durch ein Nierenzellkarzinom verursacht wurde. Die benignen Onkozytome bzw. Angiomyolipome metastasierten in keinem Fall, in einem Fall bildete ein Tumor der Kategorie „sonstige“ eine Absiedlung.

Tabelle 6 zeigt den Zusammenhang zwischen Metastasierung und histologischem Subtyp. Während klarzellige Nierenzellkarzinome in der vorliegenden Population in 12 Fällen (6%) streuten, metastasierten papilläre bzw. chromophobe Nierenzellkarzinome in zwei bzw. einem Fall und somit in jeweils 8% der Fälle.

		Nierenzellkarzinom				
		klarzellig	papillär	chromophob	Sonstige	
M	0	Anzahl	199	23	11	6
		% von Histologie	94%	92%	92%	86%
	+	Anzahl	12	2	1	1
		% von Histologie	6%	8%	8%	14%
	x	Anzahl	0	0	0	0
		% von Histologie	0	0	0	0

Tabelle 6: Zusammenhang: Metastasierung und Histologie

3.5 Operationsmethoden

Im untersuchten Zeitraum wurden insgesamt 249 offen-operative Nephrektomien, 15 offen-partielle Nephrektomien und 11 laparoskopisch-radikale Nephrektomien durchgeführt. In einem Fall musste aufgrund schwieriger intraoperativer Verhältnisse von einer laparoskopischen auf eine offene Operationstechnik konvertiert werden. Der durchschnittliche Abstand zwischen CT und Operation betrug 22 Tage, der minimale zeitliche Abstand lag bei einem, der maximale Abstand bei 59 Tagen.

Partielle Nephrektomien wurden bei Tumorgrößen von bis zu 51 mm durchgeführt, während Tumore größeren Durchmessers radikal operiert wurden. Laparoskopische Operationstechniken fanden bei Tumoren bis 58 mm Durchmesser Anwendung (Abbildung 7).

Während eines der 7 Onkozytome einer offen partiellen Nephrektomie zugeführt wurde, wurden die anderen 6 Onkozytome, wie auch sämtliche 3 Angiomyolipome im Rahmen einer offen radikalen Nephrektomie entfernt.

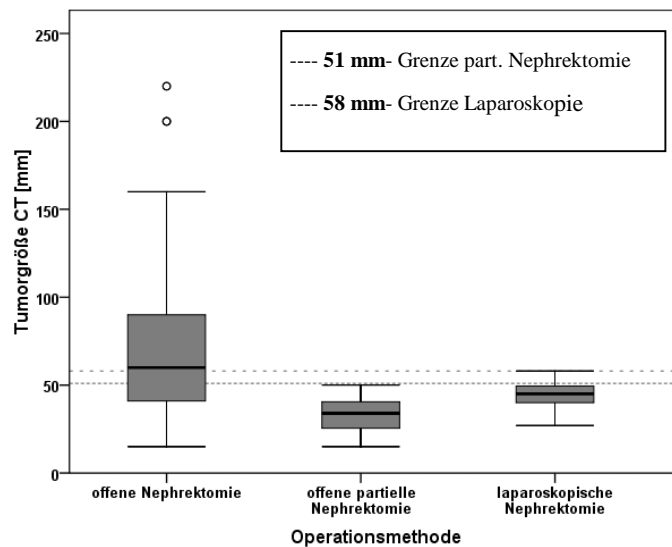


Abbildung 7: Tumorgößen und angewandte Operationsmethoden

Bei Betrachtung der angewandten Operationsmethoden über den Zeitverlauf stellt man fest, dass im Jahr 2000 in 94% der Fälle radikal offen nephrektomiert wurde. Bis zum Jahr 2007 sank der Anteil dieser Operationsmethode auf 82% zugunsten weniger invasiver

Methoden wie der offen partiellen Nephrektomie bzw. der laparoskopischen Nephrektomie. Die partielle Nephrektomie wurde im Jahr 2000 in 6%, im Jahr 2007 bereits in 11% der Fälle angewendet, der Anteil laparoskopischer Operationstechniken stieg von 0% im Jahr 2000 auf 19% (2006) bzw. 4% (2007) (Tabelle 7).

	Offen-partielle Nephrektomie	Laparoskopische Nephrektomie	Offen-radikale Nephrektomie
2000	6% (2 Patienten)	0% (0 Patienten)	94% (30 Patienten)
2001	2% (1 Patient)	2% (1 Patient)	96% (52 Patienten)
2002	6% (2 Patienten)	0% (0 Patienten)	94% (29 Patienten)
2003	2% (1 Patient)	5% (2 Patienten)	93% (42 Patienten)
2004	8% (3 Patienten)	6% (2 Patienten)	86% (30 Patienten)
2005	10% (3 Patienten)	3% (1 Patient)	87% (27 Patienten)
2006	0% (0 Patienten)	19% (4 Patienten)	81% (17 Patienten)
2007	11% (3 Patienten)	4% (1 Patient)	82% (22 Patienten)

Tabelle 7: Angewandte Operationsmethoden im Zeitverlauf. Im Jahr 2007 eine Konversion von laparoskopischer zu offener Technik (nicht aufgeführt)

3.6 Tumorlokalisation

Insgesamt fanden sich in 97 Fällen entweder im schriftlichen CT- oder im Pathologiebefund keine eindeutigen Angaben zur Tumorlokalisation. Bezogen auf die 179 Patienten, bei denen sich aus beiden Befunden eine eindeutige Angabe zur Tumorlokalisation ergab, zeigte sich in 127 Fällen (71%) eine Übereinstimmung zwischen der in der Computertomographie befundeten und der postoperativ in der Pathologie am Präparat festgestellten Lokalisation (Tabelle 8).

Im Hinblick auf die Gesamtpopulation und unter Berücksichtigung der fehlenden Angaben war somit lediglich bei 127 der 276 Patienten (46%) eine übereinstimmende Angabe zwischen Tumorlokalisation in CT und Pathologie zu finden.

Als Maß des Übereinstimmungsgrades ergab der Kappa-Koeffizient einen Wert von $\kappa=0,548$, womit statistisch von einer mäßigen Übereinstimmung beider Verfahren auszugehen ist.

Immerhin vermutete man in einem Fall präoperativ im CT die Lokalisation des Tumors im oberen Nierendrittel, wohingegen er sich in der pathologischen Begutachtung im unteren Drittel zeigte. Umgekehrt ging man in sieben Fällen klinisch von einer Lokalisation des Tumors im unteren Nierenpol aus, welcher sich in der Pathologie jedoch im Bereich des oberen Pols präsentierte.

	Tumorlokalisierung Pathologie			Übereinstimmung	
		Oben	Mitte		Unten
Tumorlokalisierung CT	Oben	37 (21%)	15 (8%)	1 (1%)	
	Mitte	7 (4%)	60 (34%)	12 (7%)	
	Unten	7 (4%)	10 (6%)	30 (17%)	
Übereinstimmung					127 (71%)

Tabelle 8: Übereinstimmung zwischen Tumorlokalisierung in CT und Pathologie

3.7 Klinisch bzw. pathologisch ermittelte Tumorgößen

Bei Betrachtung des Verlaufs der in CT bzw. Pathologie gemessenen mittleren Tumorgößen über die Jahre fällt eine leichte Abnahme von 65 bzw. 64 mm im Jahr 2000 auf 52 bzw. 51 mm im Jahr 2005 auf. Nach 2005 ist eine sprunghafte Größenzunahme des mittleren Tumordurchmessers von 52 bzw. 51 mm auf 87 bzw. 78 mm zu verzeichnen, der im Jahr 2007 mit 68 bzw. 70 mm wieder leicht rückläufig scheint (Tabelle 9, Abbildung 8).

	mittl. Tumorgöße CT [mm]	mittl. Tumorgöße Pathologie [mm]
2000	65	64
2005	52	51
2006	87	78
2007	68	70

Tabelle 9: mittlere Tumorgöße im Zeitverlauf

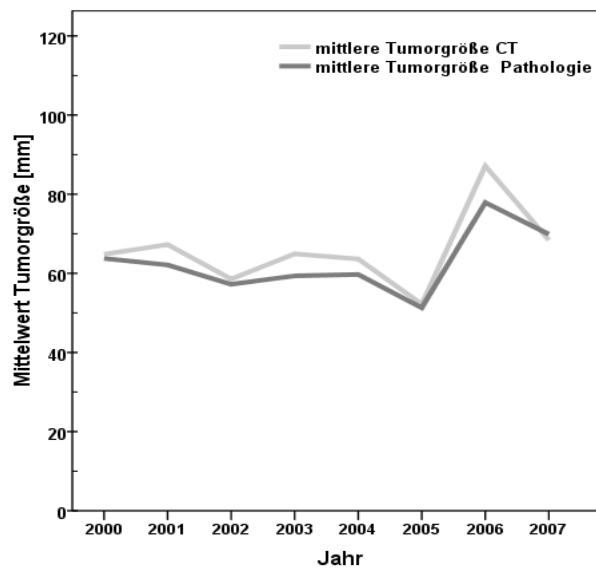


Abbildung 8: mittlere Tumorgößen im Zeitverlauf

3.8 Differenzen zwischen klinisch bzw. pathologisch ermittelten Tumorgößen

In der mittels SPSS durchgeführten explorativen Datenanalyse zeigten sich in der graphischen Darstellung im Histogramm nicht normalverteilte Daten für die Tumordurchmesser in CT und Pathologie sowie für die Differenz zwischen beiden [Anhang: 7.2 (a, b, c)]. Die nichtparametrische Verteilung der Daten wurde weiterhin durch die Shapiro-Wilk-Analyse bestätigt [Anhang: 7.2(d)]. Für die Tumorgößen in CT und Pathologie, sowie für die Differenz zwischen beiden zeigten sich p-Werte $< 0,05$. Somit ergab der Test, dass H_0 („Es liegt eine Normalverteilung vor“) bei einem α -Fehlerniveau von $< 0,05$ zurückgewiesen werden konnte. Demnach waren die Daten nicht normalverteilt.

Abbildung 9 zeigt einen Vergleich der Tumorgößenbestimmung in Computertomographie und Pathologie als Bland-Altman-Plot. Es wurden die Mittelwerte der Tumorgößen aus beiden Messmethoden als bestmögliche Schätzung des unbekanntes wahren Wertes auf der x-Achse gegen die Differenz der klinisch und pathologisch gemessenen Tumorgöße auf der y-Achse aufgetragen. Die mittlere, in der CT bestimmte Tumorgöße betrug 65 mm, der mittlere Tumordurchmesser aus den pathologischen Messungen 62 mm. Somit lagen

die durch die Computertomographie bestimmten Tumorgrößen um 3 mm (durchgezogene Linie) über denen aus der Pathologie.

Aus der Analyse der Tumorgrößendifferenzen mittels des Wilcoxon-Rangsummentests [Anhang: 7.3 (e)] resultierte ein p-Wert $< 0,05$, so dass H_0 („die in CT und Pathologie gemessenen Tumorgrößen unterscheiden sich nicht“) in diesem Fall abgelehnt werden konnte. Entsprechend wurde nachgewiesen, dass die Abweichungen zwischen den ermittelten Tumorgrößen statistisch signifikant und somit nicht zufällig sind.

Die maximale Abweichung einer durch beide Messmethoden bestimmten Tumorgröße betrug 110 mm, wobei in diesem Fall die CT mit 110 mm kleiner maß als die Pathologie (220 mm).

95% der gemessenen Tumorgrößen lagen definitionsgemäß im Bereich $d=\pm 2s$ (sogenannte „limits of agreement“), die sich aus den erhobenen Daten als +39 mm und -32 mm errechneten.

Es lieferte also die Messung einer Tumorgröße mittels Computertomographie in 95% der Fälle einen Wert, der um maximal 39 mm größer, bzw. 32 mm kleiner war, als die in der Pathologie bestimmte Tumorgröße. Dieser Bereich ermöglicht nun eine klinische Einschätzung der Übereinstimmungsgüte beider Bestimmungsmethoden.

Eine systematische Abweichung in dem Sinne, dass eine Messmethode regelhaft größer bzw. kleiner als die andere maß, war im vorliegenden Bland-Altman-Plot aufgrund der gleichmäßigen Streuung der Messwerte um die mittlere Differenz von 3 mm (durchgezogene Linie) nicht festzustellen.

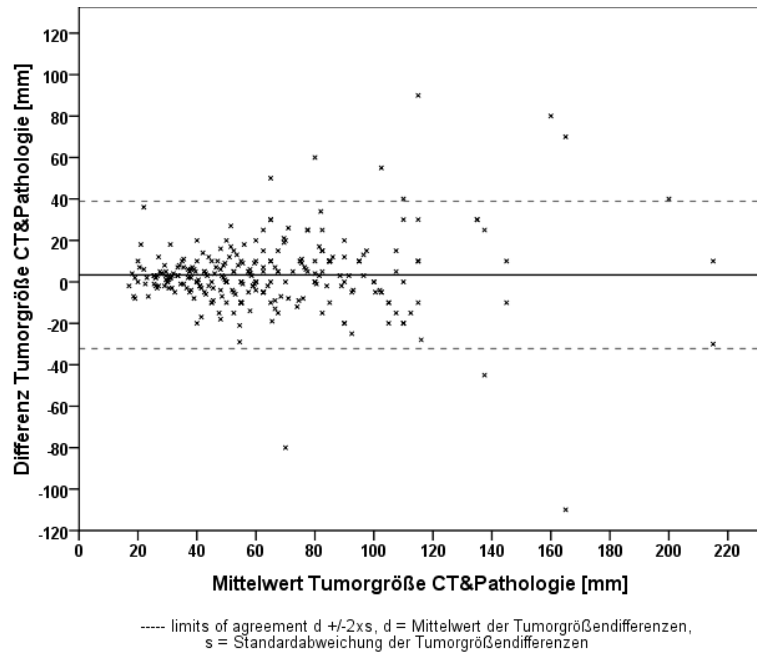


Abbildung 9: Bland–Altman-Plot: Tumorgroessen in CT&Pathologie

Obwohl sich die mittlere Differenz zwischen Tumorgroessenbestimmung in CT und Pathologie bei lediglich 3 mm fand, zeigt Abbildung 10, dass nur 67% der Tumoren in ihrer computertomographischen Groessenbestimmung um weniger als 10 mm von ihrer pathologischen Groessenmessung abwichen. Bei 19% der Tumore hingegen maB die Computertomographie um mehr als 10 mm groeBer, bei 14% der Tumore um mehr als 1 cm kleiner als die pathologische Messung. Bei insgesamt 3% unterschied sich die computertomographische Groessenbestimmung um mehr als 40 mm vom Ergebnis der pathologischen Messung.

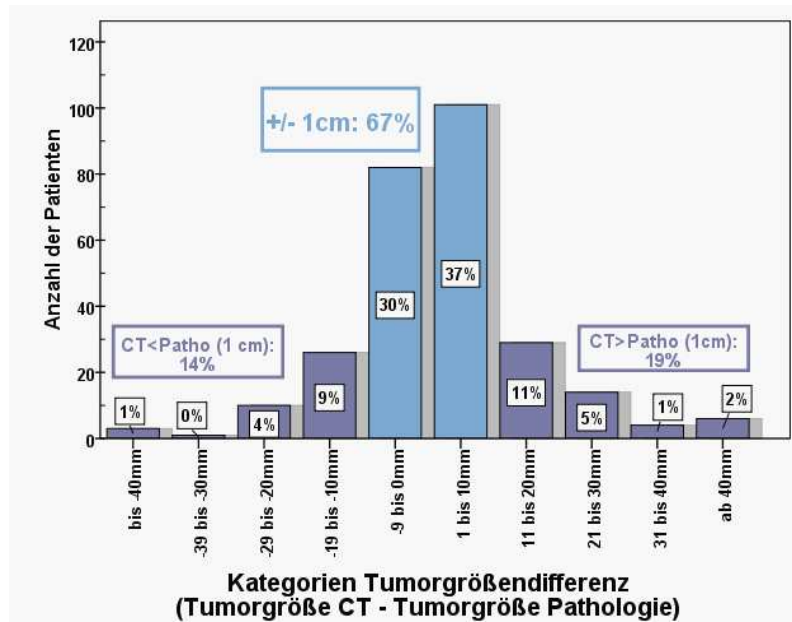


Abbildung 10: Kategorien der Tumorgrößendifferenzen CT und Pathologie

Im Plot nach Bland-Altman (Abbildung 9) zeigte sich gleichzeitig mit der Größenzunahme der zu bestimmenden Tumorgöße eine zunehmende Differenz der in CT und Pathologie ermittelten Tumordurchmesser. Um diese Abhängigkeit der Größenvariabilität zwischen beiden Messmethoden von der Größe der Messwerte zu untersuchen, wurde eine Passing-Bablok-Regression erstellt (Abbildung 11).

Wie aus untenstehender Regression ersichtlich, nahm die Streuung der gemessenen Tumordurchmesser um die errechnete Regressionsgerade ($y=0,97x-1,257$) mit Größenzunahme des auszumessenden Tumors zu. Mit steigender Tumorgöße erhöhten sich also in dieser Population die Abweichungen der Messungen in CT und Pathologie. Um angesichts dieser Tatsache sicherzustellen, dass die im Plot nach Bland-Altman (Abbildung 9) errechneten „limits of agreement“ über den gesamten Messbereich hinweg Gültigkeit besitzen, wurde eine logarithmische Transformation der gemessenen Tumorgößen vorgenommen. In Abbildung 12 wurde auf der x-Achse der Mittelwert der natürlichen Logarithmen eines jeden Messpaares aus CT und Pathologie gegen die Differenz der natürlichen Logarithmen beider Tumorgößen aufgetragen. Wie aus untenstehender Abbildung ersichtlich, wurde durch die Logarithmisierung eine gleichförmigere Streuung der Messwerte erreicht. Für die Verzerrung der Daten

(durchgezogene Linie) ergab sich ein Wert von 0,06; die errechneten „limits of agreement“ betragen +0,60 und -0,47. Die Rücktransformation der Messwerte auf die Originalskala erfolgte durch Anwendung der Exponentialfunktion. Es ergaben sich somit folgende Werte: Die Verzerrung betrug 1,067; mit „limits of agreement“ von 1,82 und 0,625. Somit ist die in der Computertomographie ermittelte TumorgroÙe im Mittel um 7% größer als der in der Pathologie gemessene Durchmesser, in 95% der Fälle ergibt die computertomographische Messung der TumorgroÙe einen Wert der zwischen 82% größer und 37% kleiner ist, als das Ergebnis der pathologischen Messung.

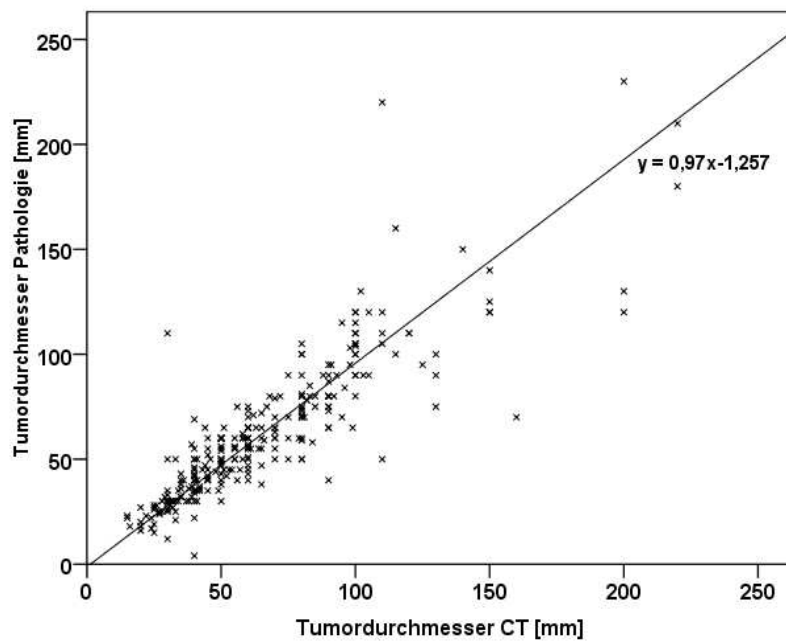


Abbildung 11: Passing–Bablok-Regression

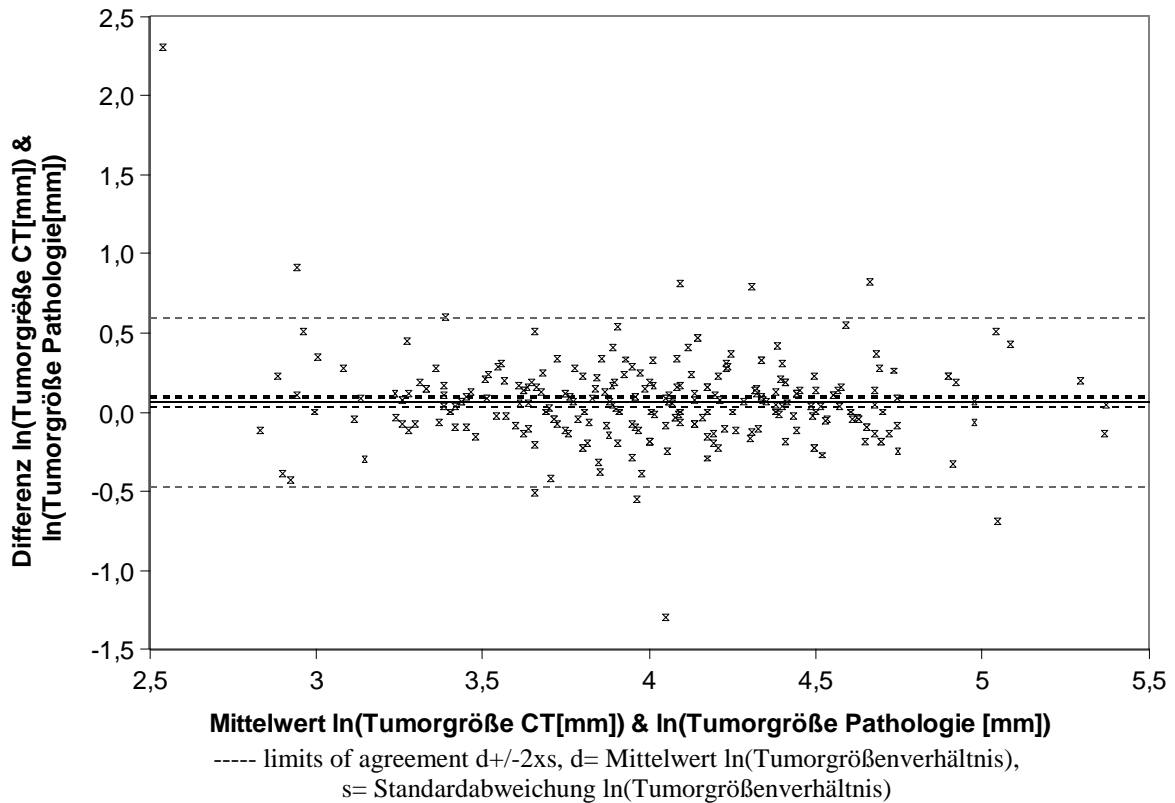


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot: \ln (Tumorgroessen in CT&Pathologie)

3.9 Einflussfaktoren auf die Differenz zwischen klinischer und pathologischer Tumorgroessenmessung

Es wurde untersucht, inwieweit verschiedene Faktoren wie BMI, computertomographisch bestimmte Tumorlokalisation, histologischer Typus, Grading und Operationsmethode Einfluss auf die Größendifferenz zwischen computertomographischer und pathologischer Tumorgroessenbestimmung nahmen.

Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho bewegten sich im Bereich zwischen $-0,043$ und $0,025$; die erreichten p-Werte lagen zwischen $0,4$ und $0,69$ (Anhang: 7.4 (k)). Somit ist festzustellen, dass die untersuchten Faktoren in keinem statistischen Zusammenhang mit der Größe der Tumorgroessendifferenz stehen und damit die Tumorgroessenmessungen mittels CT von diesen Faktoren unbeeinflusst sind.

3.10 TNM-Stadien

Durch Ermittlung der Tumorausdehnung mittels CT bzw. Pathologie wurde in beiden Verfahren jeweils ein Tumorstadium entsprechend der TNM-Klassifikation festgelegt, welches präoperativ für die Therapieentscheidung, postoperativ unter anderem für Angaben über die Prognose des Patienten wegweisend ist. Die Ergebnisse der Verteilung der Tumorstadien sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt. Die in der pathologischen Begutachtung als pT3a klassifizierten Patienten wiesen in 40 Fällen eine perirenale Fettgewebsinfiltration, in einem Fall eine Infiltration der Nebenniere und in einem weiteren Fall sowohl eine Infiltration des Fettgewebes, als auch der Nebenniere auf. In der klinischen Beurteilung mittels CT wurden 34 Patienten als cT3a klassifiziert, von denen 32 eine Infiltration des perirenal Fettgewebes, ein Patient eine Infiltration der Nebenniere und ein weiterer eine Infiltration von Nebenniere und Fettgewebe aufwiesen.

pathologisches Tumorstadium	Patientenanzahl	%
pT1a	74	27
pT1b	70	25
pT2	39	14
pT3a	42	15
pT3b	47	17
pT4	4	2

Tabelle 10: Verteilung der pathologisch ermittelten Tumorstadien

klinisches Tumorstadium	Patientenanzahl	%
cT1a	74	27
cT1b	69	25
cT2	38	14
cT3a	34	12
cT3b	27	10
cT4	34	12

Tabelle 11: Verteilung der klinisch ermittelten Tumorstadien

In Tabelle 12 und Tabelle 13 sind die Ergebnisse der Verteilung der TNM-Stadien dargestellt. Die in einem Fall in der pathologischen Begutachtung beschriebene Metastasierung betraf die Nebenniere.

In der klinischen Begutachtung wurde in 17 Fällen eine Fernmetastasierung beschrieben. Von dieser waren in zwei Fällen die Bauchwand, in fünf Fällen das Pankreas, in 15 Fällen der M. Psoas, in drei Fällen der Magen, in sechs Fällen die Leber, in zwei Fällen der Darm, in zwei Fällen die Gerotasche Faszie und in einem Fall die Milz betroffen. Bei mehreren Patienten waren verschiedene Organe gleichzeitig infiltriert.

pathologisches TNM-Stadium	Anzahl der Patienten
pT1a, N0, M0	2
pT1a, N0, Mx	12
pT1a, Nx, Mx	59
pT1a, N+, Mx	1
pT1b, N0, M0	1
pT1b, N0, Mx	14
pT1b, Nx, Mx	55
pT2, N0, Mx	10
pT2, Nx, Mx	28
pT2, N+, Mx	1
pT3a, N0, Mx	11
pT3a, Nx, Mx	27
pT3a, N+, Mx	4
pT3b, N0, Mx	10
pT3b, Nx, Mx	28
pT3b, Nx, M+	1
pT3b, N+, Mx	8
pT4, Nx, Mx	2
pT4, N+, Mx	2

Tabelle 12: Verteilung der pathologisch ermittelten TNM-Stadien

klinisches TNM-Stadium	Anzahl der Patienten
cT1a, N0, M0	66
cT1a, N+, M0	7
cT1a, N+, M+	1
cT1b, N0, M0	63
cT1b, N0, M+	1
cT1b, N+, M0	5
cT2, N0, M0	26
cT2, N+, M0	9
cT2, N+, M+	3
cT3a, N0, M0	22
cT3a, N0, M+	3
cT3a, N+, M0	8
cT3a, N+, M+	1
cT3b, N0, M0	14
cT3b, N0, M+	3
cT3b, N+, M0	10
cT4, N0, M0	22
cT4, N0, M+	2
cT4, N+, M0	7
cT4, N+, M+	3

Tabelle 13: Verteilung der klinisch ermittelten TNM-Stadien

Die Größe der in der CT als „positiv“ und somit als malignitätsverdächtig eingestuften 54 Lymphknoten befand sich in einem Bereich von 5 mm bis 90 mm mit einer mittleren Größe von 17 mm (Median 10 mm, SD 15 mm) (Tabelle 14). In 12 Fällen war im Befund der CT keine eindeutige Größenangabe über den beschriebenen malignitätsverdächtigen Lymphknoten zu finden.

Bei 172 (62%) der 276 Fälle zeigte die CT und/oder der pathologische Befund keinen eindeutigen Lymphknotenstatus, 29 Mal war zwar der CT Befund positiv, die Pathologie gab jedoch lediglich einen „unklaren“ Status an. Es war also in insgesamt 201 Fällen aufgrund eines unklaren radiologischen und/oder pathologischen Befunds keine Aussage zur Qualität der Lymphknotendiagnostik mittels CT möglich.

Bei 11 Patienten (4%) fand sowohl der Radiologe als auch der Pathologe positive Lymphknoten, in 46 (17%) Fällen gaben beide einen negativen Lymphknotenstatus an. Bei 14 (5%) Patienten äußerte zwar der Radiologe den Verdacht auf malignitätsverdächtige Lymphknoten, während der Pathologe den Lymphknotenstatus als negativ angab („falsch positiv“), in 5 Fällen (2%) zeigte umgekehrt der pathologische Befund positive malignitätsverdächtige Lymphknoten, die in der CT nicht zu sehen waren („falsch negativ“). So stehen anhand der verwertbaren Daten 57 Fälle von Übereinstimmung 19 Fällen von Widerspruch zwischen CT und Pathologie gegenüber.

LK Größe [mm]	Anzahl der Patienten
5	1
6	2
8	5
9	2
10	16
11	1
15	3
17	1
20	2
27	1
30	2
31	1
35	2
40	2
90	1

Tabelle 14: Größe der klinisch als positiv eingestuften Lymphknoten

Abbildung 13 zeigt die Verteilung des in der Pathologie festgelegten Gradings. Aufgeführt sind die 255 Nierenzellkarzinome. Die Onkozytome, Angiomyolipome ebenso wie die Tumore der Kategorie „sonstige“ fanden keine Berücksichtigung.

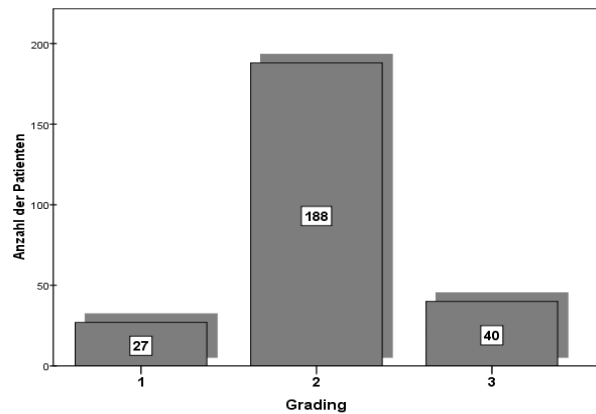


Abbildung 13: Verteilung des pathologisch ermittelten Gradings

3.10.1 Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Patientenalter

Bei Betrachtung des mittleren Patientenalters in den Gruppen der klinischen Tumorstadien zeigte sich, dass im Bereich T1a und T1b das mittlere Alter bei 65 Jahren, im Bereich T2 bei 62 Jahren und im Bereich T3a bzw. T3b bei 66 bzw. 64 Jahren lag. Zum Bereich T4 fällt ein Anstieg des mittleren Patientenalters um 14 Jahre auf 78 Jahre auf (Abbildung 14).

Die Analyse dieser Differenzen mittels Wilcoxon-Rangsummentests ergab jedoch p-Werte zwischen 0,066 und 1,0; so dass H_0 („es liegt kein Altersunterschied zwischen den Patienten der verschiedenen Tumorstadien vor“) nicht abgelehnt werden konnte. Der gezeigte Altersunterschied von 14 Jahren erwies sich somit als statistisch nicht signifikant [Anhang: 7.3 (i)].

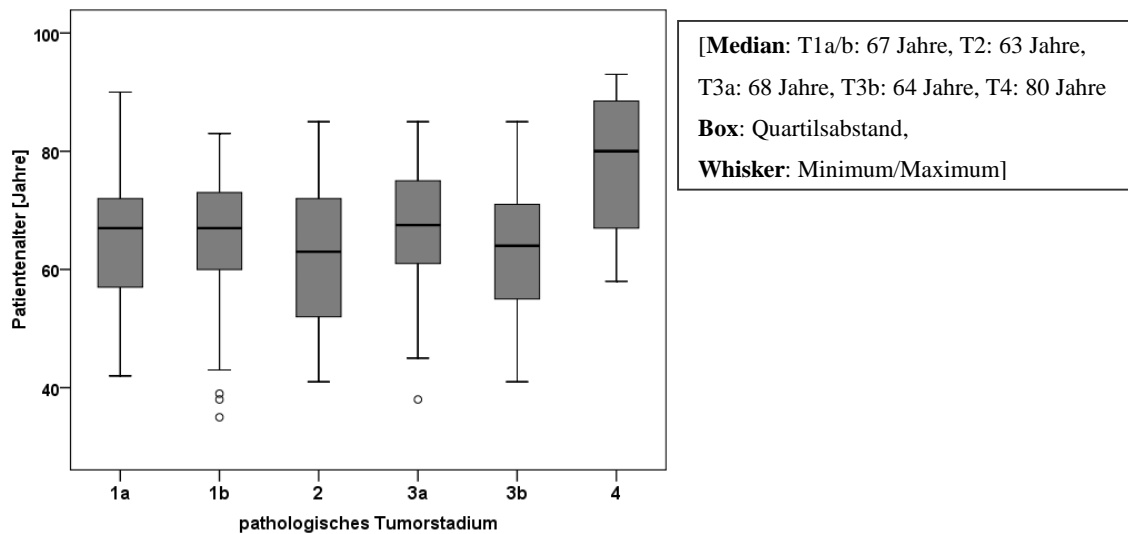


Abbildung 14: Zusammenhang: Tumorstadium und Patientenalter

3.10.2 Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Histologie

Bei Betrachtung der Tumorstadienzugehörigkeiten der verschiedenen histologischen Entitäten zeigte sich, dass die benignen Onkozytome bzw. Angiomyolipome hauptsächlich im Bereich der niedrigeren Stadien vertreten sind. Im Stadium T1a sind zwei Angiomyolipome und drei Onkozytome, im Bereich T1b zwei Onkozytome vertreten. Als T2 sind ein Angiomyolipom, als T3a zwei Onkozytome klassifiziert. (Abbildung 15). Das maligne Nierenzellkarzinom hingegen ist in sämtlichen Tumorstadien vertreten.

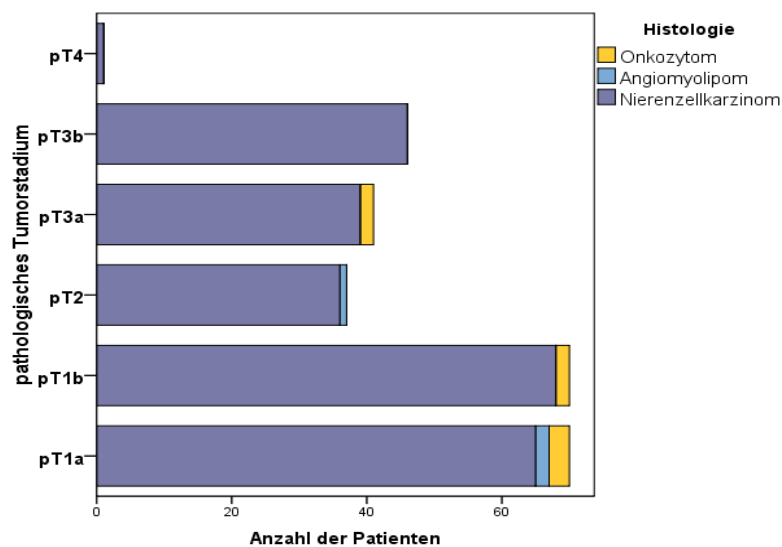


Abbildung 15: Zusammenhang: Tumorstadium und Histologie

3.10.3 Einfluss klinischer und pathologischer Tumorgrößendifferenzen auf das TNM-Stadium

In der vorliegenden Population bestätigte die pathologische Tumorstadienbestimmung in lediglich 145 der 276 Fälle das klinisch ermittelte Tumorstadium, was einem Prozentsatz von 53% entsprach. Während im Bereich des Stadiums T1a immerhin noch 60 von 74 Fällen (81% im Bereich dieses Stadiums) übereinstimmend „gestaged“ wurden, waren es im Bereich T1b nur noch 39 von 70 Fällen (56%), im Bereich T2 sogar lediglich 19 von 39 Fällen (46%) (Tabelle 15).

	pT							Übereinstimmung
	1a	1b	2	3a	3b	4		
cT	1a	60	8	1	4	1	0	
	1b	9	39	4	11	5	1	
	2	0	5	19	4	9	1	
	3a	4	12	3	10	5	0	
	3b	0	2	1	5	17	2	
	4	1	4	11	8	10	0	
								145 (53%)

Tabelle 15: Kreuztabelle- klinisches (cT) und pathologisches (pT) Tumorstadium

Als Maß des Übereinstimmungsgrades betrug der Kappa-Koeffizient $\kappa=0,413$. Damit ist statistisch von einer mäßigen Übereinstimmung der Tumorstadienbestimmung in Computertomographie und Pathologie auszugehen.

3.11 Ausreißeranalyse mittels LORELIA

Mittels des LORELIA-Residuen Tests wurden 5 Wertepaare als statistische Ausreißer identifiziert, deren Einfluss auf die Messergebnisse gesondert berücksichtigt wurde. Im untenstehenden Residuenplot (Abbildung 16) wurde die Position der orthogonalen Projektion auf der Regressiongeraden gegen die orthogonalen Residuen abgetragen. Die lokalen Ausreißergrenzen des LORELIA-Residuen Tests sind grün eingezeichnet, identifizierte Ausreißer rot.

Hierbei handelt es sich um folgende Wertepaare: (Tumorgröße CT [mm]/ Tumorgröße Pathologie [mm]): (90/40), (30/110), (110/50), (110/220), (160/70).

Auch unter Ausschluss dieser Ausreißer ergab sich in der Wilcoxon-Analyse [Anhang: 7.3 (f)] eine statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Messmethoden von 3 mm [mittlere Tumorgröße CT: 64 mm, mittlere Tumorgröße aus der pathologischen Messung 61 mm, ($p < 0,05$)]. Die „limits of agreement“ lagen in diesem Fall bei +31 mm und -25 mm. Somit lag die computertomographische Messung in 95% der Fälle um maximal 31 mm größer bzw. 25 mm kleiner als die pathologische Tumorgrößenbestimmung.

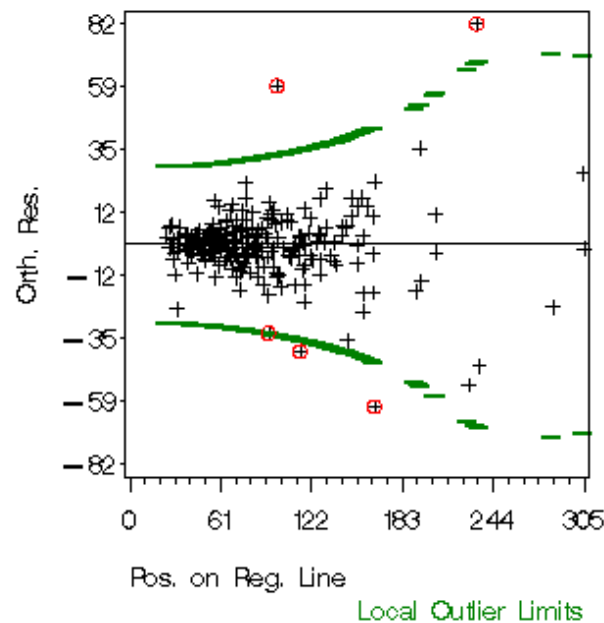


Abbildung 16: LORELIA Residuen

4 Diskussion

Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung bzw. Labordiagnostik oder Befunde in routinemäßig durchgeführten sonographischen Screeninguntersuchungen, die auf einen Nierentumor hindeuten könnten, ziehen in aller Regel eine weiterführende radiologische Diagnostik nach sich. Der Goldstandard in der differentialdiagnostischen Sicherung renaler Raumforderungen ist die CT, in der sich die lokoregionäre Tumorausdehnung, die Lymphknotenbeteiligung, eventuelle Beteiligungen weiterer Organe und der Zustand der kontralateralen Niere beurteilen lassen (Israel und Bosniak, 2003; Ljungberg et al., 2007).

Das so mittels bildgebender Verfahren ermittelte klinische TNM-Tumorstadium bildet die Grundlage für Therapieentscheidungen. Besonders im Bereich kleiner, lokalisierter Tumore in Stadien bis T2 geht der Trend in Richtung einer stadienadaptierten, differenzierten Therapie. In diesen Frühstadien erfolgt das Staging jedoch einzig und allein über den maximalen Tumordurchmesser, so dass hier bereits eine Ungenauigkeit von wenigen Millimetern in der klinischen Tumorgrößenbestimmung eine Stratifizierung in ein anderes Tumorstadium bedingen und damit u.U. eine andere Therapieform nach sich ziehen könnte (Kath et al., 2006; Ljungberg et al., 2007).

Nach den Leitlinien der EAU bleibt die radikale Nephrektomie Goldstandard zur Therapie des lokalisierten, nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms (Ljungberg et al., 2007). T1a Tumore mit einem maximalen Durchmesser von 4 cm werden mittels partieller oder radikaler Nephrektomie behandelt. Die Ergebnisse der offen-partiellen Nephrektomie sind hinsichtlich Tumorkontrolle und Langzeitüberleben durchaus mit denen der radikalen Nephrektomie zu vergleichen (Roigas und Johannsen, 2008). Tumore, die einen maximalen Durchmesser von 4 bis 7 cm (T2) aufweisen, können ebenfalls einer partiellen oder radikalen Nephrektomie zugeführt werden. Überschreitet der Tumordurchmesser in der radiologischen Diagnostik hingegen 7 cm, wird in aller Regel eine radikale Nephrektomie verwendet. Organerhaltende Verfahren finden hier nur in Einzelfällen Anwendung. Nierenzellkarzinome im Stadium T3 (nierenüberschreitendes Wachstum) sollten, wie auch T4 Tumore (Befall weiterer Organe), radikal nephrektomiert werden. Durch Ausmessen des maximalen Tumordurchmessers am Operationspräparat erfolgt anschließend postoperativ die Bestimmung des pathologischen TNM-Tumorstadiums.

Dieses pTNM-Stadium wird für Aussagen über die Prognose des Patienten, aber auch für viele therapeutische Studien, wie beispielsweise die Festlegung eines Tumorgrößen-cut-off, für nierenerhaltende Operationsverfahren herangezogen. Somit wäre eine signifikante Abweichung klinischer und pathologischer TNM-Stadien sowohl in Bezug auf Aussagen über die Prognose des Patienten, als auch für eine stadienadaptierte Therapie und die Validierung dieser in therapeutischen Studien von Bedeutung (Kath et al., 2006).

Die vorliegenden Daten ergaben auch unter Ausschluss von fünf statistisch identifizierten Ausreißern eine signifikante mittlere Differenz zwischen klinisch und pathologisch ermittelter Tumorgröße von 3 mm. Die maximale Abweichung eines durch beide Messmethoden bestimmten Tumordurchmessers betrug sogar 11 cm. Sehr anschaulich werden die teilweise erheblichen Abweichungen zwischen radiologisch und pathologisch ermittelter Tumorgröße auch in Abbildung 10. Lediglich 67% der Tumore wichen in ihrer computertomographischen Größenbestimmung um weniger als 1 cm von der pathologischen Größe ab. Bei 19% der Tumore lag der radiologische Durchmesser um mehr als 1 cm größer, bei 14% der Tumore um mehr als 1 cm kleiner. Bei insgesamt 3% der Patienten unterschied sich die computertomographische Größenbestimmung sogar um mehr als 4 cm vom Ergebnis der pathologischen Messung.

Verschiedene Studien haben die Größendifferenzen zwischen radiologischer und pathologischer Nierentumormessung untersucht (Herr 2000; Irani et al., 2001; Yaycioglu et al., 2002; Schlomer et al., 2006; Mistry et al., 2008; Kurta et al., 2008). Von den genannten Arbeitsgruppen wurden mittlere Differenzen zwischen 1 mm und 10 mm zwischen radiologisch und pathologisch ermittelter Tumorgröße genannt (Tabelle 16).

Autoren	Mittl. Differenz [mm]	Patientenanzahl
Herr (2000)	6*	50
Irani et al. (2001)	10*	100
Yaycioglu et al. (2002)	1	291
Schlomer et al. (2006)	4**	126
Mistry et al. (2008)	5	106
Kurta et al. (2008)	1*	521

Tabelle 16: Studienergebnisse zur mittleren Differenz zwischen klinisch und pathologisch ermittelter Tumorgröße [*statistisch signifikant; **statistisch signifikant im Tumorgrößenbereich 1-5 cm]

Die eigenen Ergebnisse stützen mit einer statistisch signifikanten Differenz von 3 mm die Resultate von Herr aus dem Jahr 2000, der bei seinen 50 Patienten einen signifikanten mittleren Tumorgrößenunterschied von 6 mm feststellte. Ebenfalls statistisch signifikant zeigte sich die mittlere Abweichung von 10 mm, die von Irani und Mitarbeitern im Jahr 2001 an 100 Patienten gemessen wurden, sowie die mittlere Differenz von 1 mm, die von der Arbeitsgruppe um Kurta im Jahr 2008 festgestellt wurde. Letztere argumentierten allerdings, dass eine mittlere Abweichung von 1 mm, obwohl statistisch signifikant, klinisch zu tolerieren sei und zu einer hinreichend genauen Diagnostik führe. Im Jahr 2006 fanden Schlomer und Mitarbeiter zwar im Gesamtkollektiv keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Tumorgrößen, genau im Bereich der für die Therapieentscheidungen relevanten kleinen Tumorstadien (bei Tumorgrößen von 1-5 cm) war jedoch eine statistisch signifikante Differenz nachzuweisen.

Den eigenen Resultaten diametral entgegengesetzt, fanden zwei Arbeiten an 291 bzw. 106 Patienten keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen klinischem und pathologischem Tumordurchmesser (Yaycioglu et al., 2002; Mistry et al., 2008). Letztere Autoren zeigten allerdings auch, dass 5% der Raumforderungen, die sich in der CT > 4 cm präsentierten, postoperativ in der Pathologie eine Größe ≤ 4 cm aufwiesen und somit bei einer Grenze von 4 cm für ein nierenerhaltendes Operationsverfahren für dieses fälschlicherweise nicht in Frage gekommen wären. Auch die Arbeit von Irani und Mitarbeitern ergab, dass bei einem Größen-cut-off von 4 cm nach radiologischem Befund

lediglich 24 Raumforderungen nierenerhaltend zu operieren gewesen wären. Nach pathologischem Bericht hätten jedoch 27 Tumoren einer partiellen Nephrektomie zugeführt werden können, da sich diese in der dortigen Beurteilung ≤ 4 cm präsentierten.

Die Datenlage stellt sich also in der Literatur durchaus kontrovers dar. Mehrheitlich wird in den Arbeiten jedoch die Ansicht vertreten, dass die auf der radiologisch ermittelten Tumorgöße basierende Wahl des Therapiemodus (vor allem im Bereich niedriger Tumorgößen) durch die festgestellten Differenzen zur pathologischen Größe beeinflusst werden könnte und diese Zusammenhänge weiterer Untersuchungen bedürfen.

Wünschenswert wäre eine nähere Aufklärung dieses Sachverhaltes durch eine prospektive, multizentrische Studie, in der eine einheitliche Beurteilung der CT-Aufnahmen und der pathologischen Präparate gewährleistet würde. Schließlich sind alle voran zitierten Arbeiten, wie auch die eigene Studie, retrospektiv angelegt und so mit den gleichen methodischen Schwachpunkten behaftet: Die CT-Aufnahmen wurden weder durch dasselbe Gerät bzw. mit einer standardisierten Menge Kontrastmittel angefertigt noch von denselben Radiologen befundet. Weiterhin war die schriftliche Befunderhebung durch die Radiologen und somit die Erfassung des klinischen Tumorstadiums nicht standardisiert, so dass im Rahmen dieser Arbeit die Entwicklung eines Schemas zur einheitlichen Auswertung und Klassifikation der individuell formulierten Befundberichte notwendig wurde. Auch könnten Fehler bei der Ermittlung der Tumorgöße aufgetreten sein, da diese durch Messen des maximalen Durchmessers entlang dreier Achsen festgelegt wird. Es könnten also Unterschiede in der Orientierung der Messachsen bzw. der Schnitt-/Schichtebene für Größendifferenzen verantwortlich sein. Geht man zusätzlich davon aus, dass sich das Volumen des Tumors annähernd als Kugel durch die Formel $\frac{4}{3}\pi^3$ berechnet, wirken sich Unterschiede im Durchmesser um so gravierender auf die Größenschätzung und damit auf Entscheidungen bezüglich der Resektabilität einer Raumforderung aus. Weiterhin wurden nicht alle Operationspräparate von demselben Pathologen untersucht, so dass auch hier Abweichungen durch verschiedene Begutachter („interobserver variability“) nicht auszuschließen sind. Punnen et al. zeigten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2006, dass bei mehrmaliger Messung derselben Raumforderung durch den gleichen Radiologen mit Abweichungen („intraobserver variability“) bis zu $\pm 2,3$ mm, bei Befundung durch mehrere Radiologen mit bis zu $\pm 3,1$ mm Abweichung zu rechnen ist.

In der Literatur werden weitere Faktoren genannt, die für die Differenzen zwischen klinischer und pathologischer Größenbestimmung verantwortlich sein könnten. Herr führte im Jahr 2000 die Unterschiede zwischen radiologischer und pathologischer Messung auf postoperative Schrumpfung des Operationspräparates zurück. Dies sei bedingt durch eine Abnahme des Blutflusses aufgrund frühzeitiger Ligation der A. renalis. Er argumentiert, die postoperativ festgestellte Größenreduktion sei somit nicht durch eine wirkliche Abnahme des Tumorzellvolumens zustande gekommen, sondern vielmehr durch die intraoperative Reduktion des Blutflusses.

Ein weiterer Grund für einen kleineren pathologischen Tumordurchmesser könnte in der Schrumpfung des Präparates durch postoperative Fixierung und weitere Bearbeitung zu suchen sein. Diese Bearbeitungsprozesse wurden durch verschiedene Autoren näher charakterisiert. Pritt und seine Mitarbeiter beschrieben in Untersuchungen an Brustkrebs aus dem Jahr 2005, dass 40% der Tumoren durch den Fixierungsprozess an Größe abnahmen, die mittlere Größendifferenz betrug 2,4 mm, die maximal festgestellte Differenz 7 mm. Auch Schned et al. wiesen im Jahr 1996 an Prostatektomiepräparaten eine lineare Schrumpfung von 4,3% und eine Schrumpfung des Volumens um 14,3% nach Fixierung und Bearbeitung nach. Weiterhin ergab eine Studie aus dem Jahr 2007, dass sich bei 40 von 401 untersuchten Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom bei Messung am frischen Präparat eine Größe > 3 cm und somit ein Stadium T2 zeigte, während ihr Durchmesser bei erneuter Messung nach pathologischer Fixierung lediglich < 3 cm und das Tumorstadium folglich T1 betrug (Hsu et al., 2007). Bei einem mittleren follow-up von 58 Monaten ergaben sich signifikante Überlebensunterschiede zwischen den Patienten, die sowohl am frischen als auch am fixierten Präparat eine Tumorgöße < 3 cm aufgewiesen hatten (70,1% 5-Jahres-Überlebensrate) und solchen, die lediglich aufgrund der Schrumpfung nach pathologischer Fixierung eine Tumorgöße < 3 cm und somit formal ebenfalls ein Stadium T1 zeigten (5-Jahres-Überlebensrate 51,1%). Die Autoren fordern für das TNM-Staging eine nähere Spezifizierung zu welchem Zeitpunkt (frisch vs. fixiert) die Tumorgöße ermittelt werden soll.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass der hier vorliegende retrospektive Studienansatz trotz methodischer Mängel die klinische Realität adäquat widerspiegelt, in der immer mit Fehlern durch verschiedene Befunder und unzureichend standardisierte

Untersuchungsprotokolle umzugehen sein wird. Nur so sind die tatsächlichen Auswirkungen der derzeit im klinischen Alltag praktizierten radiologischen Diagnostik auf stadienadaptierte Therapieansätze wirklichkeitsnah abzubilden und zu beurteilen.

Die Berechnung der sogenannten „limits of agreement“ aus den hier vorliegenden Daten ergab für eine in der CT bestimmte Tumorgöße, dass diese in 95% der Fälle um maximal 3,9 cm größer bzw. 3,2 cm kleiner als der in der Pathologie gemessene Tumordurchmesser war. Bei Berücksichtigung der statistisch identifizierten Ausreißer verkleinern sich die „limits of agreements“ auf +3,1 cm und -2,5 cm. Nach logarithmischer Transformation und anschließender Rücktransformation der Werte auf die Originalskala zeigte sich, dass die klinisch durch die CT ermittelte Tumorgöße im Durchschnitt zwar nur um 1% größer war als die pathologische Messung, die berechneten Übereinstimmungsgrenzen lagen jedoch bei +82%/-37%. Dies bedeutet, dass in 95% der Fälle die computertomographische Messung eine Tumorgöße ergibt, die zwischen 82% größer und 37% kleiner ist, als die pathologische Größenbestimmung.

Unter dem Gesichtspunkt, dass im Bereich der Tumorfrühstadien bereits einige Millimeter Größendifferenz die Wahl des Therapiemodus entscheidend beeinflussen können, erscheinen die errechneten „limits of agreement“ von +3,1/-2,5 cm bzw. +82%/-37% sehr groß. Nach den hier vorliegenden Daten ist anzuzweifeln, ob die radiologische Diagnostik mittels CT die pathologische Tumorgöße in allen Fällen mit hinreichender Genauigkeit vorherzusagen vermag.

Bei Betrachtung der Tumorstadien ist in der vorliegenden Population festzustellen, dass in lediglich 145 der 276 Fälle klinische und pathologische Tumorstadienbestimmung übereinstimmten, was einem Prozentrang von 53% entsprach (Tabelle 15). Zwar wurden im Bereich des Stadiums T1a 60 von 74 Fällen (81%) übereinstimmend „gestaged“, aber immerhin 5 Fälle wurden in der CT als \geq T2 eingestuft und wären somit nach den Leitlinien für ein nierenerhaltendes Verfahren fälschlicherweise nicht in Betracht gekommen. Im Bereich T1b waren es 39 von 70 Fällen (56%), die korrekt eingestuft wurden, aber 23 Fälle wurden \geq T2 eingestuft und somit konnte auch hier eine partielle Nephrektomie nicht in Erwägung gezogen werden. Im Bereich T2 waren es sogar lediglich 19 von 39 Fällen (46%), die korrekt „gestaged“ wurden. 15 Fälle wurden hier in ein

Stadium T3 oder größer eingruppiert. Als Maß des Übereinstimmungsgrades ergab der Kappa-Koeffizient lediglich einen mäßigen Übereinstimmungsgrad zwischen beiden Messmethoden und es ist fraglich, ob eine stadienadaptierte Therapie in diesem Kollektiv mit hinreichender Genauigkeit ausgeführt werden konnte, da insgesamt immerhin 28 Patienten radiologisch fälschlicherweise zu hoch gestaged und für ein nierenerhaltendes Verfahren somit nicht in Betracht gezogen werden konnten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse für die Zukunft eine zentrale, standardisierte Beurteilung ambulant angefertigter computertomographischer Aufnahmen in den operativen Zentren wünschenswert wäre. Ein hinreichend standardisiertes Untersuchungs- und Dokumentationsprotokoll sowie ein am Ende der radiologischen Beurteilung definitiv festgelegtes, klinisches TNM-Tumorstadium wäre für eine leitliniengerechte, stadienadaptierte Therapie Voraussetzung.

In der Literatur wird mit äußerst widersprüchlichen Ergebnissen eine Beeinflussung der diagnostischen Güte der CT durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise der Tumorhistologie beschrieben (Herr, 2000; Herr et al., 2001; Irani et al., 2001; Yaycioglu et al., 2002; Schlomer et al., 2006; Kurta et al., 2008). Wir untersuchten, inwiefern verschiedene Parameter wie die Tumorhistologie, die computertomographisch ermittelte Tumorlokalisation, der BMI des Patienten, das Grading des Tumors und die angewandte Operationsmethode einen Einfluss auf die Genauigkeit der Tumorgrößenbestimmung durch die Computertomographie hatten. Nach den vorliegenden Daten ergab sich kein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den genannten Faktoren und der Größendifferenz zwischen radiologischer und pathologischer Tumorgrößenmessung. Die CT zeigte sich somit von Einflussparametern seitens des Patienten oder Eigenschaften des Tumors unabhängig.

Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Resultaten von Yaycioglu et al. aus dem Jahr 2002 überein. Sie untersuchten 291 Patienten und konnten ebenfalls keinen Einfluss von Faktoren wie erkrankter Körperseite, Geschlecht, Symptomatik des Nierentumors, Operationsmodus, klinischem oder pathologischem TNM-Stadium oder Grading auf die Differenz zwischen klinischer und pathologischer Tumorgröße feststellen. Im Gegensatz zu unseren Resultaten allerdings, beeinflusste in ihrem Patientenkollektiv die

Tumorhistologie die Größendifferenz zwischen den beiden Messungen. Klarzellige Nierenzellkarzinome zeigten einen signifikant größeren klinischen Tumordurchmesser im Vergleich zur pathologischen Abmessung als Tumoren anderer Histologie. Weitere Parameter, die nach ihren Untersuchungen einen signifikanten Einfluss auf die Größendifferenz besaßen, waren der geschätzte Blutverlust während der Operation und die lokale Tumorprogression. Außerdem identifizierten Yaycioglu et al. eine Reihe von Determinanten, welche vorwiegend in der Gruppe der Patienten mit den unterschiedlichsten klinischen und pathologischen Tumordurchmessern zu finden waren: Zysten, Hämorrhagien, Pyelonephritis, Tumorlokalisierung nahe des Kelchsystems oder Zysten bzw. dilatierte Kelche, die unmittelbar an den Tumor angrenzten.

Mit unseren Ergebnissen übereinstimmend konnten Irani et al. in ihrer Studie an 100 Patienten ebenfalls keinen Einfluss von erkrankter Körperseite, Lokalisation, Histologie, Grading, Geschlecht und BMI auf die Tumorgrößendifferenz feststellen (Irani et al., 2001).

Zwei andere Arbeiten stellten allerdings, wie Yaycioglu und seine Mitarbeiter, einen statistisch signifikanten Einfluss des klarzelligen Histologietypus auf die Größendifferenz fest. Sie stammen aus den Jahren 2001 bzw. 2008 und wurden an 87 bzw. 521 Patienten durchgeführt (Herr et al., 2001; Kurta et al., 2008). Letztere Untersucher fanden zusätzlich, dass die Abweichung der Tumorgrößen zusätzlich zum klarzelligen auch beim papillären histologischen Subtyp besonders groß war (Kurta et al., 2008).

Weiterhin zeigte eine Studie an 50 Patienten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen einen signifikanten Einfluss der Tumorlokalisierung auf den Unterschied zwischen klinischer und pathologischer Tumorgrößenbestimmung. Hier wiesen Tumoren im oberen Drittel der Niere eine signifikant kleinere Abweichung von klinischer und pathologischer Tumorgröße auf als Tumoren im mittleren bzw. unteren Drittel der Niere, wobei in der Bewertung hier die geringe Patientenzahl Berücksichtigung finden muss (Herr, 2000).

Nach den vorliegenden Daten zeigten sich mit zunehmender Tumorgröße steigende Abweichungen der klinischen und pathologischen Tumormessungen. Dies bestätigt die Ergebnisse von Herr aus dem Jahr 2000, in denen sich die klinischen und pathologischen Durchmesser von Tumoren $\geq 3,5$ cm signifikant stärker unterschieden als die kleineren Tumoren. Gleiches ergaben Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe im Jahr 2001 für

Tumoren > 3 cm (Herr et al., 2001). Letzterem diametral entgegengesetzt, sind jedoch die Resultate von Irani et al. und Schlomer et al., die eine stärkere Tumorgrößenabweichung gerade bei kleinen Tumorgrößen feststellten (Irani et al., 2001; Schlomer et al., 2006). Kurta und Mitarbeiter fanden hingegen nur einen signifikanten Unterschied zwischen radiologischen und pathologischen Tumormessungen bei mittleren Tumorgrößen von 4-7 cm (Kurta et al., 2008).

Zusammenfassend festzustellen ist, dass bis auf die Arbeiten von Herr et al. aus den Jahren 2000 bzw. 2001 alle voran genannten Untersuchungen ein retrospektives Studiendesign und somit ähnliche methodische Schwachpunkte wie die vorliegende Arbeit aufweisen. Herr et al. untersuchten in ihren Arbeiten jedoch lediglich 50 bzw. 87 Patienten und zudem nur solche, deren Tumor durch eine partielle Nephrektomie entfernt wurden, so dass auch hier methodische Limitationen festzustellen sind. Wie bereits erwähnt, wäre eine prospektive, möglichst multizentrische Studie mit hoher Patientenzahl zur definitiven Klärung dieser Zusammenhänge wünschenswert.

Durch den vermehrten Einsatz radiologischer Untersuchungsmethoden werden zunehmend kleine, asymptomatische Nierentumoren im Frühstadium entdeckt, bei denen oft noch keine lymphogene Metastasierung festzustellen ist. Demzufolge hat die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen deutlich abgenommen. Bei Detektion von positiven Lymphknoten verringert sich das 5-Jahresüberleben jedoch dramatisch, von 75% bei N0 auf 20% bei N+. So ist es wichtig, eine hohe Genauigkeit in der präoperativen Detektion von lymphogener Metastasierung zu erreichen, um diese Patienten gegebenenfalls mit einer Lymphadenektomie behandeln zu können (Stattaus und Forsting, 2009).

Das präoperative Lymphknoten-Staging stellt jedoch weiterhin ein diagnostisches Problem dar (Stattaus et al., 2005; Stattaus und Forsting, 2009). Zwar ist die CT anerkannter Standard in der Lymphknotendiagnostik, die Grenze für eine Detektion liegt jedoch bei einer Lymphknotengröße von 4 mm (Heidenreich und Ravery, 2004). Das übliche radiologische Kriterium, das einen Lymphknoten ausschließlich aufgrund seines Querdurchmessers ab 8-10 mm als maligne bewertet, ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Computertomographie liefert so zwar mit einer Sensitivität und Spezifität im Bereich von 80-95% eine hohe Genauigkeit für die Diagnostik, Heidenreich und Ravery nennen jedoch

eine falsch negative Rate bei der Detektion von malignitätsverdächtigen Lymphknoten von etwa 10% vorwiegend durch Mikrometastasen und eine falsch positive Rate von 3 bis 43%, verursacht vor allem durch reaktive Hyperplasie (Studer et al., 1990; Stattaus et al., 2005; Stattaus und Forsting, 2009).

In den hier vorliegenden Untersuchungen lag die Größe der in der CT als „positiv“ und somit als malignitätsverdächtig eingestuften 54 Lymphknoten in einem Bereich von 5 mm bis 90 mm, die mittlere Größe lag bei 17 mm. Immerhin 3 bzw. 10 Lymphknoten blieben mit ihrer Größe unter dem oben beschriebenen Größenkriterium von 8 bzw. 10 mm, so dass hier andere Parameter wie beispielsweise die Morphologie der betreffenden Lymphknoten zum Verdacht auf malignen Befall geführt haben müssen.

Bei 200 (72%) der 276 untersuchten Fälle zeigte die CT und/oder der pathologische Befund keinen eindeutigen Lymphknotenstatus, so dass in diesen Fällen eine Analyse der diagnostischen Vorhersagequalität der CT nicht möglich war.

Bei 11 Patienten (4%) fand sowohl der befundende Radiologe als auch der Pathologe positive Lymphknoten, in 46 (17%) Fällen gaben beide einen negativen Lymphknotenstatus an, so dass immerhin in insgesamt 57 Fällen von einer Übereinstimmung von CT und Pathologie auszugehen ist. Demgegenüber zeigte die CT bei 14 Patienten (5%) einen falsch positiven Befund (es äußerte also der Radiologe einen Verdacht auf befallene Lymphknoten, während der Pathologe den Lymphknotenstatus als negativ angab), die falsch negative Rate lag mit 5 Fällen (2%) deutlich darunter. So stehen anhand unserer Daten 57 Fälle von Übereinstimmung 19 Fällen von Widerspruch zwischen CT und Pathologie gegenüber.

Unsere Untersuchungen zeigen somit eine höhere Genauigkeit in der Lymphknotendiagnostik als die Daten von Heidenreich und Ravery aus dem Jahr 2004 (5% vs. bis zu 58% falsch positiv, 2% vs. 10% falsch negativ). Diese in den letzten Jahren deutlich verbesserte Detektion, ist in hohem Maße auf die technische Überlegenheit des Mehrschicht-CT gegenüber den mittels rotierender Röntgenröhre angefertigten axialen Schnittbildern zurückzuführen (Stattaus und Forsting, 2009). Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die CT in der präoperativen Lymphknotendiagnostik zwar eine akzeptable Sensitivität bzw. Spezifität erreicht, durch die Diagnose alleinig aufgrund einer Größe

< 1 cm jedoch weiterhin mit Ungenauigkeiten behaftet ist, da Mikrometastasen bzw. reaktiv vergrößerte Lymphknoten zu falsch-negativen bzw. falsch-positiven Ergebnissen führen.

Ebenfalls mit Ungenauigkeiten behaftet ist die radiologische Lokalisation des Tumors in der Niere. Eingeteilt wurden die Tumoren nach ihrer Lokalisation im oberen, mittleren und unteren Nierendrittel. Von 179 Fällen, in denen sowohl im Pathologie- als auch im CT-Befund eine eindeutige Einteilung in das jeweilige Nierendrittel angegeben war, zeigte sich bei 127 Patienten und somit in 71% der Fälle eine Übereinstimmung. Der Kappa-Koeffizient ergab zwar eine „mäßige“ Übereinstimmung beider Verfahren, immerhin wurde aber bei einem Patienten radiologisch von einem Oberpoltumor ausgegangen, der sich in der Pathologie am Unterpol präsentierte und in sieben Fällen wurde radiologisch der Tumor am Unterpol vermutet, in der Pathologie zeigte sich dieser jedoch am Oberpol. In diesen Fällen ist zwar von einer Verdrehung des Operationspräparates nach Entnahme und somit von keiner Konsequenz für den Patienten auszugehen, jedoch gab es immerhin acht solcher diametral entgegengesetzten Befunde bezogen auf 179 Fälle.

Verschiedene Arbeiten der letzten Jahre konnten eine sogenannte „Stage Migration“, also eine Verschiebung der Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt in Richtung der Frühstadien, nachweisen. Zwar wurden auch insgesamt steigende Inzidenzraten für das Nierenzellkarzinom im Bereich aller Tumorstadien gefunden, vermehrt detektiert und damit hauptverantwortlich für die steigende Gesamttendenz zeigten sich jedoch, wie oben erwähnt, Tumoren niedrigerer Stadien (Beisland et al., 2002; Beisland und Beisland, 2004; Hollingsworth et al., 2006).

Bei den an diesem Patientenkollektiv in der Pathologie gemessenen mittleren Tumorgrößen fällt über die Jahre eine leichte Abnahme von 6,4 cm im Jahr 2000 auf 5,1 cm im Jahr 2005 auf. Nach 2005 steigt der mittlere Tumordurchmesser jedoch sprunghaft auf 7,8 cm an, im Jahr 2007 scheint dieser Trend bei einer mittlere Größe von 7 cm wieder leicht rückläufig (Abbildung 8). Somit konnte der Trend der „Stage Migration“ an dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Dies mag in der vermehrten Zuweisung von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und somit

schwieriger Behandlung, auch im Rahmen von wissenschaftlichen Studien, an den hiesigen Standort als Universitätsklinikum begründet sein.

Trotz der Tatsache, dass keinesfalls eine Abnahme der mittleren Tumorgröße im Zeitverlauf erfolgte, sank der Anteil der Patienten, die radikal offen nephrektomiert wurden von 94% im Jahr 2000 bis zum Jahr 2007 auf 82% zugunsten weniger invasiver Methoden. Vermehrt zur Anwendung kam die offen-partielle bzw. die laparoskopische Nephrektomie.

Laut Leitlinien der EAU gilt für Tumoren mit einem maximalen Durchmesser < 4 cm bei technischer Durchführbarkeit die elektive, offene Nierenteilresektion als Standardtherapie (Ljungberg et al., 2007). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Komplikationsraten mit 7-11% und das 10-Jahresüberleben dieser Patienten im Vergleich zur Anwendung einer radikalen Nephrektomie vergleichbar und die lokalen Rezidivraten weniger als 5% betragen. Trotzdem findet die partielle Nephrektomie, deren Rate laut Leitlinien bei Tumoren von unter 4 cm Größe nahezu 100% betragen sollte, noch keine breite Anwendung (Becker et al., 2009). Zwar konnten Miller et al. in ihren Daten aus dem Jahr 2006 belegen, dass der prozentuale Anteil der partiellen Nephrektomien an den Operationen von 1988 bis 2001 von 4,6% auf 17,5% anstieg, partielle Nephrektomien wurden aber bei Tumoren < 2 cm noch immer nur zu 42% (Jahre 2000/2001), bei Tumoren von 2-4 cm sogar nur zu 20% angewandt (Miller et al., 2006a). Der Anteil der partiellen Nephrektomie an den Operationen der hiesigen Klinik scheint mit 11% (Anstieg von 6% im Jahr 2000 auf 11% im Jahr 2007) vergleichbar mit den US-amerikanischen Ergebnissen von Miller et al. So bleibt auch hierzulande die Forderung nach vermehrter Anwendung stadienadaptierter Therapie bei kleinen Tumoren (Miller et al., 2006a).

Die Literatur zeigt auch bei Tumoren > 4 cm bei ausgewählten Patienten gute Ergebnisse für die nierenerhaltender Operationstechnik (Becker et al., 2006) und auch in der hiesigen Klinik wurden in Einzelfällen partielle Nephrektomien bei Tumorgrößen von bis zu 5,1 cm durchgeführt. Ähnliche Daten aus dem Jahr 2006 betreffen die laparoskopische Operationsweise: Die Autoren beschrieben eine zunehmende Verwendung der laparoskopischen Operationstechniken in den Vereinigten Staaten bis auf 16% aller totalen oder partiellen Nephrektomien im Jahr 2003 (Miller et al., 2006b). An der hiesigen Klinik

konnte generell ein Anstieg von 0% im Jahr 2000 auf 19% (2006) verzeichnet werden. Dieser Anteil sank im folgenden Jahr jedoch erneut auf 4% (2007). Bei Betrachtung des außerordentlich guten perioperativen bzw. langfristigen Outcomes dieser Therapieform allerdings, der sich von dem offener Operationsmethoden nicht wesentlich zu unterscheiden scheint, wäre jedoch hier ebenfalls eine häufigere Verwendung dieser minimalinvasiven Technik wünschenswert (Mattar und Finelli, 2007; Borin, 2008; Berger et al., 2009; Bird et al., 2009). Der größte Tumor, der an der hiesigen Klinik laparoskopisch versorgt wurde, maß 5,8 cm im Durchmesser.

Lediglich eines der sieben Onkozytome konnte einer partiellen Nephrektomie zugeführt werden. Die anderen sechs Onkozytome, wie auch sämtliche drei Angiomyolipome wurden im Rahmen einer offen radikalen Nephrektomie entfernt. Besonders im Falle dieser benignen Tumorentitäten, die nicht das Risiko einer Fernmetastasierung bergen, scheint eine stadienadaptierte Therapie wichtig. So präsentierten sich präoperativ immerhin 3 der 7 Onkozytome bzw. 2 der 3 Angiomyolipome mit Tumordurchmessern ≤ 4 cm und wären somit für ein organerhaltendes Verfahren in Frage gekommen, was auch bei gesunder kontralateraler Niere von Bedeutung ist. Ein klares Argument für die partielle Nephrektomie liefern u.a. Huang et al. mit ihrer Studie aus dem Jahr 2006, in dem sich die radikale Nephrektomie als unabhängiger negativer Parameter für die Herausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz präsentiert.

In dem hier untersuchten Kollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen. Weibliche Patientinnen waren zum Diagnosezeitpunkt im Mittel 67 Jahre alt und damit signifikant älter als die männliche Patienten, die ein mittleres Alter von 63 Jahre aufwiesen. Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben des Robert-Koch-Instituts in der Darstellung von Batzler et al. aus dem Jahr 2008, in dem das mittlere Erkrankungsalter für Männer mit 67 Jahren, für Frauen mit nahezu 71 Jahren angegeben wird. Es gibt jedoch auch verschiedene Untersuchungen, die zu gegenteiligen Schlussfolgerungen kommen: Jun et al. schrieben im Jahr 2006, dass der prozentuale Anteil weiblicher Patientinnen an den Erkrankten mit zunehmendem Alter sinke. Zum gleichen Schluss kamen Thompson et al., die bei Patienten < 40 Jahre noch einen Anteil von 44% Frauen nachwiesen, der aber im Alter > 60 Jahre auf 35% zurückging. Jun et al. begründen ihre Ergebnisse mit dem potenziellen Risikofaktor Östrogen. Sie argumentieren,

dass der höhere Anteil erkrankter Frauen in jüngeren Altersgruppen auf den hormonellen Einfluss in diesem Zeitraum zurückzuführen sein könnte. Mit Eintritt der Menopause sei dieser Einfluss nicht mehr vorhanden und der Anteil erkrankter Frauen somit stark rückläufig. Weiterhin verweisen sie auf Studien, in denen am Tiermodell eine Induktion von Nierenkrebs durch Östrogene erfolgt sei (Wolf et al., 1998; Li et al., 2001). Es wären also, wie bereits oben erwähnt, weitere Studien zur Evaluation des genannten Risikofaktors im Zusammenhang mit dem geschlechtsspezifischen Patientenalter wünschenswert.

Der in verschiedensten Artikeln beschriebene Risikofaktor Adipositas für eine Erkrankung am Nierenzellkarzinom konnte nach den Untersuchungen am hier vorliegenden Kollektiv nicht bestätigt werden. Im Mittel betrug der BMI unserer Patienten $27,4 \text{ kg/m}^2$, 66% der Patienten insgesamt befanden sich in einem Bereich $> 25 \text{ kg/m}^2$ und galten somit als übergewichtig. Während 71% der Männer Übergewicht hatten, war dies nur bei 57% der Frauen der Fall. Die Zahlen von Bergmann und Mensik, die Bezug auf die Ergebnisse des Bundesgesundheits-Surveys nehmen, zeigen in der Normalbevölkerung bei 67% der Männer und 55% der Frauen einen BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$ (Bergmann und Mensik, 1999). Ähnliche Zahlen stammen von Thefeld aus dem Jahr 2000. Somit scheint unsere Population im Vergleich mit der Normalbevölkerung nicht im überdurchschnittlichen Maße Übergewicht aufzuweisen.

5 Zusammenfassung

In der klinischen Praxis wird die am Operationspräparat gemessene Nierentumorgröße für Aussagen zur Prognose des Patienten bzw. für therapeutische Studien herangezogen. Die hier vorliegende Arbeit untersucht die Fragestellung, ob diese pathologische Tumorgröße durch das klinische Staging mittels CT zutreffend vorhergesagt und ob die Qualität dieser Vorhersage durch verschiedene untersuchte Parameter beeinflusst wird. Die Retrospektivstudie beinhaltet Erfassung und statistische Auswertung der Daten 276 konsekutiver Nierentumorpatienten, die im Zeitraum 2000 bis 2007 in der Klinik für Urologie des UK S-H, Campus Lübeck operativ behandelt wurden. Im Rahmen der statistischen Auswertung fanden, neben deskriptiven Analysen, der Wilcoxon-Test, das Bland-Altman-Plot, sowie der LORELIA-Residuen-Test Anwendung.

Bei den untersuchten 172 Männern und 104 Frauen wurden 255 Nierenzellkarzinome, 7 Onkozytome, 3 Angiomyolipome und 11 Tumoren anderer Art diagnostiziert. Nach operativer Entfernung lag die mittlere pathologisch ermittelte Tumorgröße mit 62 mm unter dem durchschnittlichen computertomographischen Tumordurchmesser von 65 mm. Diese Differenz ist mit 3 mm statistisch signifikant und zeigte keine Beeinflussung durch verschiedene untersuchte Parameter (Tumorhistologie, renale Lokalisation, BMI, Grading und angewandte Operationsmethode). Nur 67% der Tumoren wiesen eine Differenz < 1 cm zwischen computertomographischer und pathologischer Größenbestimmung auf. Bei 3% der Raumforderungen wichen beide Größen sogar um > 4 cm voneinander ab. In lediglich 145 der 276 Fälle (53%) stimmten klinisches und pathologisches TNM-Stadium überein. Immerhin 28 (10%) der insgesamt 276 Patienten, deren Tumorstadium in der Computertomographie $\geq T2$ angegeben wurde, zeigten in der pathologischen Begutachtung ein Tumorstadium $< T2$ und wären somit nach den Leitlinien für ein nierenerhaltendes Verfahren in Betracht gekommen.

Folglich stellt sich die Frage, ob durch das klinische Staging mittels CT eine hinreichende Grundlage für adäquate differenzierte Therapieentscheidungen gewährleistet ist. Dies gilt besonders im Bereich niedriger Tumorstadien, in denen das Staging einzig und allein über den maximalen Tumordurchmesser erfolgt und stadienadaptierte Therapieformen gefordert sind.

6 Literaturverzeichnis

Adams K, Leitzmann M, Albanes D, Kipnis V, Moore S, Schatzkin A, Chow W: Body Size and Renal Cell Cancer Incidence in a Large US Cohort Study. *Am J Epidemiol* **168**: 268-277 (2008)

Baron, J: Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* **37**: 1-24 (2003)

Batzler W, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U: Kap. 3.16: Niere und ableitende Harnwege. In: *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends*. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (Hrsg). 6. überarbeitete Auflage, 78-81, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2008

Bayer C, Rohde D: Nachsorge beim Nierenzellkarzinom. Kosten-Nutzen-Analyse. *Onkologie* **14**: 1032-1039 (2008)

Becker F, Siemer S, Hack M, Humke U, Ziegler M, Stöckle M: Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *Eur Urol* **49**: 1058-1063 (2006)

Becker F, Siemer S, Kamradt J, Zwergel U, Stöckle M: Important Aspects of Organ-Preserving Surgery for Renal Tumors. *Dtsch Arztebl Int* **106**: 117-122 (2009)

Beisland C, Medby P, Beisland H: Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol Nephrol* **36**: 414-418 (2002)

Beisland C, Beisland H: Natural and clinical course of renal cell carcinoma - better prospect for the patients. *Scand J Surg* **93**: 97-101 (2004)

Berger A, Brandina R, Atalla M, Herati AS, Kamoi K, Aron M, Haber G, Stein R, Desai M, Kavoussi L, Gill I: Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* **182**: 2172-2176 (2009)

Bergmann K, Mensink G: Risikofaktoren, Gesundheitsverhalten, Lebensweise: Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* **61** (Sonderheft 2): S115-S120 (1999)

Bird V, Shields J, Aziz M, Ayyathurai R, De Los Santos R, Roeter D: Laparoscopic radical nephrectomy for patients with T2 and T3 renal-cell carcinoma: evaluation of perioperative outcomes. *J Endourol* **23**: 1527-1533 (2009)

Birt A, Hogg G, Dube W: Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* **113**: 1674-1677 (1977)

Bland J, Altman D: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **i**: 207-210 (1986)

Borin J: Laparoscopic radical nephrectomy: long-term outcomes. *Curr Opin Urol* **18**: 139-144 (2008)

Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C: Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005. *Cancer Causes Control* **17**: 871-888 (2006)

Brauch H, Weirich G, Hornauer M, Störkel S, Wöhl T, Brüning T: Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **91**: 854-861 (1999)

Calle E, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* **4**: 579-591 (2004)

Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin J, Bergeret A: Case-Control Study on Renal Cell Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene. Part II: Epidemiological Aspects. *Ann Occup Hyg* **50**: 777-787 (2006)

Chisholm G, Roy R: The systemic effects of malignant renal tumours. *Br J Urol* **43**: 687-700 (1971)

Chow W, Gridley G, Fraumeni J, Jarvholm B: Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N Engl J Med* **343**: 1305-1311 (2000)

Clark J, Atkins M, Urba W, Creech S, Figlin R, Dutcher J, Flaherty L, Sosman J, Logan T, White R, Weiss G, Redman B, Tretter C, McDermott D, Smith J, Gordon M, Margolin K: Adjuvant High-Dose Bolus Interleukin-2 for Patients With High-Risk Renal Cell Carcinoma: A Cytokine Working Group Randomized Trial. *J Clin Oncol* **21**: 3133-3140 (2003)

Coppin C, Porzolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (1): CD001425 (2005)

Doehn C: Adjuvante Therapiestrategien beim Nierenzellkarzinom. *Onkologe* **14**: 1065-1070 (2008)

Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai A, Rolland F, Demkow T, Hutson T, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski R; TARGET Study Group: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**:125-134 (2007)

Fenn N, Gill I: The expanding indications for laparoscopic radical nephrectomy. *BJU Int* **94**: 761-765 (2004)

Flanigan R, Salmon S, Blumenstein B, Bearman S, Roy V, McGrath P, Caton J, Munshi N, Crawford E: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* **345**: 1655-1659 (2001)

Flanigan R, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford E: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* **171**: 1071-1076 (2004)

Flocks R, Kadesky M: Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed 5 years or more. *J Urol* **79**: 196-201 (1958)

Gago-Dominguez M, Yuan J, Castela J, Ross R, Yu M: Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *Br J Cancer* **81**: 542-548 (1999)

Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarosa M, Sacco C, Talamini R the Gruppo Oncologico Clinico Cooperativo del Nord-Est: Adjuvant Immunotherapy Treatment of Renal Carcinoma Patients with Autologous Tumor Cells and Bacillus Calmette-Guerin: Five-Year Results of a Prospective Randomized Study. *Cancer* **77**: 2560-2566 (1996)

Gnarra J, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei M, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh F, Lubensky I, Duan D, Florence C, Pozzatti R, Walther M, Bander N, Grossman H, Brauch H, Pomer S, Brooks J, Isaacs W, Lerman M, Zbar B, Linehan W: Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* **7**: 85-90 (1994)

Gofrit O, Shapiro A, Kovalski N, Landau E, Shenfeld O, Pode D: Renal Cell Carcinoma: Evaluation of the 1997 TNM System and Recommendations for Follow-Up after Surgery. *Eur Urol* **39**: 669-675 (2001)

Grawitz P: Die sogenannten Lipome der Niere. *Virchows Arch* **93**: 39-63 (1883)

Grawitz P: Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe. *Arch Klin Chir* **30**: 824-834 (1884)

Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S: Der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr* **132**: e65-e68 (2007 a)

Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S: Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr* **132**: e69-e73 (2007 b)

Harris R, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D: Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep* **13**: 559-583 (2005)

Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology: Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*, **22**: 307-315 (2004)

Herr H: Radiographic vs surgical size of renal tumours after partial nephrectomy. *BJU Int* **85**: 19-21 (2000)

Herr H, Lee C, Sharma S, Hilton S: Radiographic versus pathologic size of renal tumors: Implications for partial nephrectomy. *Urology* **58**: 157-160 (2001)

Herts B, Baker M: The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol* **13**: 254-261 (1995)

Hines-Peralta A, Goldberg S: Review of Radiofrequency Ablation for Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* **10**: 6328s-6334s (2004)

Hollingsworth J, Miller D, Daignault S, Hollenbeck B: Rising incidence of Small Renal Masses: A Need to Reassess Treatment Effect. *J Natl Cancer Inst* **98**: 1331-1334 (2006)

Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse S, Feuer E, Huang L, Mariotto A, Miller B, Lewis D, Eisner M, Stinchcomb D, Edwards B, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009. Tag des Zugriffs: 12.05.2009

Hsu P, Huang H, Hsieh C, Hsu H, Wu Y, Huang M, Hsu W: Effect of formalin fixation on tumor size determination in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* **84**: 1825-1829 (2007)

Hu J, Chen Y, Mao Y, Desmeules M, Mery L; Canadian Cancer Registries Epidemiology: Alcohol drinking and renal cell carcinoma in Canadian men and women. *Cancer Detect Prev* **32**: 7-14 (2008)

Huang W, Levey A, Serio A, Snyder M, Vickers A, Raj G, Scardino P, Russo P: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* **7**: 735-740 (2006)

Hunt J, van der Hel O, McMillan G, Boffetta P, Brennan P: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Canc* **114**: 101-108 (2005)

Hwang J, Uchio E, Linehan W, Walther M: Hereditary kidney cancer. *Urol Clin North Am* **30**: 831-842 (2003)

Irani J, Humbert M, Lecocq B, Pires C, Lefebvre O, Dore B: Renal Tumor Size: Comparison between Computed Tomography and Surgical Measurements. *Eur Urol* **39**: 300-303 (2001)

Israel G, Bosniak M: Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* **30**: 499-514 (2003)

Javidan J, Stricker H, Tamboli P, Amin M, Peabody J, Deshpande A, Menon M, Amin M: Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* **162**: 1277-1281 (1999)

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* **59**: 225-49 (2009)

Jun C, Zhishun X, Xianzhou J, Qiang F, Jin W: Association between age and clinical characteristics of renal cell carcinoma in adult patients. *Int J Urol* **13**: 515-519 (2006)

Junker K: Molekulare Diagnostik von Erkrankungen der Niere mit genetischer Disposition. *Urologe [A]* **42**: 624-633 (2003)

Kabat G, Silvera S, Miller A, Rohan T: A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer* **96**: 845-849 (2007)

Kassouf W, Aprikian A, Laplante M, Tanguay S: Natural history of renal masses followed expectantly. *J Urol* **171**: 111-113 (2004)

Kath R, Schlichter A, Höffken K, Heidenreich A, De Mulder P: Nierenzellkarzinom. In: Schmoll H, Höffken K, Possinger K (Hrsg.): *Kompendium Internistische Onkologie-Standards in Diagnose und Therapie*. Teil I: Epidemiologie, Tumorbilogie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen. Teil II: Therapiekonzepte maligner Tumoren. Teil III: Indikationen und Therapiekonzepte Kurzversion. (4. Aufl., 4920-4976. Springer, Berlin, 2006)

Khurana V, Caldito G, Ankem M: Statins might reduce risk of renal cell carcinoma in humans: case-control study of 500,000 veterans. *Urology* **71**: 118-122 (2008)

Kim H, Beldegrun A, Freitas D, Bui M, Han K, Dorey F, Figlin R: Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* **170**: 1742-1746 (2003)

Kontak J, Campbell S: Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* **30**: 467-480 (2003)

Kovacs G: Molekulare Genetik und Diagnose der Nierenzelltumoren. *Urologe [A]* **38**: 433-441 (1999)

Kurta J, Thompson R, Kundu S, Kaag M, Manion M, Herr H, Russo P: Contemporary imaging of patients with a renal mass: does size on computed tomography equal pathological size? *BJU Int* **103**: 24-27 (2008)

Lambe M, Lindblad P, Wu J, Remler R, Hsieh C: Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* **86**: 1425-1429 (2002)

Lee J, Giovannucci E, Smith-Warner S, Spiegelman D, Willett W, Curhan G: Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**: 1204-1211 (2006)

Lee J, Hunter D, Spiegelman D, Adami H, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt P, Buring J, Cho E, Folsom A, Freudenheim J, Giovannucci E, Graham S, Horn-Ross P, Leitzmann M, McCullough M, Miller A, Parker A, Rodriguez C, Rohan T, Schatzkin A, Schouten L, Virtanen M, Willett W, Wolk A, Zhang S, Smith-Warner S: Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* **99**: 801-810 (2007a)

Lee J, Hunter D, Spiegelman D, Adami H, Bernstein L, van den Brandt P, Buring J, Cho E, English D, Folsom A, Freudenheim J, Gile G, Giovannucci E, Horn-Ross P, Leitzmann M, Marshall J, Männistö S, McCullough M, Miller A, Parker A, Pietinen P, Rodriguez C, Rohan T, Schatzkin A, Schouten L, Willett W, Wolk A, Zhang S, Smith-Warner S: Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* **121**: 2246-2253 (2007b)

Leibovich B, Blute M, Cheville J, Lohse C, Frank I, Kwon E, Weaver A, Parker A, Zincke H: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* **97**: 1663-1671 (2003)

Li J, Weroha S, Davis M, Tawfik O, Hou X, Li S: ER and PR in renomedullary interstitial cells during Syrian hamster estrogen-induced tumorigenesis: evidence for receptor-mediated oncogenesis. *Endocrinology* **142**: 4006-1014 (2001)

Lindblad P: Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Scand J Surg* **93**: 88-96 (2004)

Linehan W, Vasselli J, Srinivasan R, Walther M, Merino M, Choyke P, Vocke C, Schmidt L, Isaacs J, 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.* **10**: 6282S-6289S (2004)

Ljungberg B, Alamdari F, Rasmuson T, Roos G: Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* **84**: 405-411 (1999)

Ljungberg B, Hanbury D, Kuczyk M, Merseburger A, Mulders P, Patard J, Sinescu I; European Association of Urology Guideline Group for Renal Cell Carcinoma: Renal Cell Carcinoma Guideline. *Eur Urol* **51**: 1502-1510 (2007)

Luciani L, Cestari R, Tallarigo C: Incidental renal cell carcinoma—age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* **56**: 58-62 (2000)

Mahabir S, Leitzmann M, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, Taylor P: Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. *Int J Cancer* **108**: 600-605 (2004)

Mattar K, Finelli A: Expanding the indications for laparoscopic radical nephrectomy. *Curr Opin Urol* **17**: 88-92 (2007)

- Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C, Bacchini P, Violante F, Buiatti E:** Occupational Risk Factors for Renal Cell Cancer: A Case-Control study in Northern Italy. *J Occup Environ Med* **44**: 1028-1036 (2002)
- Mejean A, Oudard S, Thiounn N:** Prognostic Factors of Renal Cell Carcinoma. *J Urol* **169**: 821-827 (2003)
- Messing E, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford E, Pontes J, Hahn R, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial:** Phase III study of Interferon Alfa-NL as Adjuvant Treatment for Resectable Renal Cell Carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* **21**: 1214-1222 (2003)
- Mickisch G, 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* **358**: 966-970 (2001)
- Miller D, Hollingsworth J, Hafez K, Daignault S, Hollenbeck B:** Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern? *J Urol* **175**: 853-857 (2006a)
- Miller D, Taub D, Dunn R, Wei J, Hollenbeck B:** Laparoscopy for Renal Cell Carcinoma: Diffusion Versus Regionalization? *J Urol* **176**: 1102-1106 (2006b)
- Mistry R, Manikandan R, Williams P, Philip J, Littler P, Foster C, Parsons K:** Implications of computer tomography measurement in the management of renal tumours. *BMC Urol* **8**: 13 (2008)
- Moore S, Chow W, Schatzkin A, Adams K, Park Y, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann M:** Physical Activity during Adulthood and Adolescence in Relation to Renal Cell Cancer. *Am J Epidemiol* **168**: 149-157 (2008)
- Mostofi F, Davis C, Sobin L, eds.:** Histological typing of kidney tumors, in: WHO, International Histological Classification of Tumours. Springer, 2. Aufl., Berlin (1998)

Motzer R, 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* **17**: 2530-2540 (1999)

Motzer R, Bacik , Murphy B, Russo P, Mazumdar M: Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* **20**: 289-296 (2002)

Motzer R, Michaelson M, Redman B, Hudes G, Wilding G, Figlin R, Ginsberg M, Kim S, Baum C, DePrimo S, Li J, Bello C, Theuer C, George D, Rini B: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **24**: 16-24 (2006)

Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim S, Chen I, Bycott P, Baum C, Figlin R: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 115-124 (2007)

Muscat J, Hoffmann D, Wynder E: The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. A Second Look. *Cancer* **75**: 2552-2557 (1995)

Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard J, Savary J, Chevrau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T: Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon-alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunothérapie. *N Engl J Med* **338**: 1272-1278 (1998)

Pagano S, Franzoso F, Ruggeri P: Renal cell carcinoma metastases. Review of unusual clinical metastases, metastatic modes and patterns and comparison between clinical and autopsy metastatic series. *Scand J Urol Nephrol* **30**: 165-172 (1996)

Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* **55**: 74-108 (2005)

Passing H, Bablok W: A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* **21**: 709-720 (1983)

Passing H, Bablok W: Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample sizes. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part II. *J Clin Chem Clin Biochem* **22**: 431-445 (1984)

Patard J, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou C, Guille F, Chopin D, Lobel B: Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* **172**: 858-862 (2004a)

Patard J, Dorey F, Cindolo L, Ficarra V, De la Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou C, Lobel B, Chopin D, Figlin R, Beldegrun A, Pantuck A: Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol* **172**: 2167-2171 (2004b)

Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Talamini R, Franceschi S: Alcohol drinking and renal cell carcinoma in women and men. *Eur J Cancer Prev* **11**: 543-545 (2002)

Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H: Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* **74**: 1653-1657 (2002)

Pritt B, Tessitore J, Weaver D, Blaszyk H: The effect of tissues fixation and processing on breast cancer size. *Hum Pathol* **36**: 756-760 (2005)

Punnen S, Haider M, Lockwood G, Moulding F, O'Malley M, Jewett M: Variability in Size Measurement of Renal Masses Smaller Than 4 cm on Computerized Tomography. *J Urol* **176**: 2386-2390 (2006)

Ramani A, Desai M, Steinberg A, Ng C, Abreu S, Kaouk J, Finelli A, Novick A, Gill I: Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. *J Urol* **173**: 42-47 (2005)

Rauch G: The LORELIA Residual Test: A new Outlier Identification Test for Method Comparison Studies. Math. Diss., Universität Bremen. 1. Aufl., Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften, Saarbrücken (2010)

Regier M, Kemper J, Mahnken A, Nolte-Ernsting C, Begemann P, Eichelberg C, Heinter H, Huland H, Adam G: Stellenwert der CT-gesteuerten perkutanen Biopsie kleiner Tumoren in der Diagnostik des Nierenzellkarzinoms: aktueller Stand. *Onkologe* **14**: 1022-1031 (2008)

Renahan A, Tyson M, Egger M, Heller R, Zwahlen M: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* **371**: 569-578 (2008)

Robson C, Churchill B, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297-301 (1969)

Roigas J, Johannsen M: Minimal-invasive Therapieoptionen beim Nierenzellkarzinom. *Onkologe* **14**: 1000-1012 (2008)

Schlomer B, Figenschau R, Yan Y, Bhayani S: How does the Radiographic Size of a Renal Mass Compare with the Pathologic Size? *Urology* **68**: 292-295 (2006)

Schned A, Wheeler K, Hodorowski C, Heaney J, Ernstoff M, Amdur R, Harris R: Tissue-shrinkage correction factor in the calculation of prostate cancer volume. *Am J Surg Pathol* **20**: 1501-1506 (1996)

Schouten L, van Dijk B, Oosterwijk E, Hulsbergen-van de Kaa C, Kiemeny L, Goldbohm R, Schalken J, van den Brandt P: Hypertension, antihypertensives and mutations in the Von Hippel-Lindau gene in renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *J Hypertens* **23**: 1997-2004 (2005)

Setiawan V, Stram D, Nomura A, Kolonel L, Henderson B: Risk Factors for Renal Cell Cancer: The Multiethnic Cohort. *Am J Epidemiol* **166**: 932-940 (2007)

Sobin L, Wittekind C, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors, 6th edition, Urological Tumors: Kidney (ICD-O C64). John Wiley & Sons, 6. Aufl., 193-195. Hoboken, New Jersey (2002)

Sobin L, Gospodarowiz M, Wittekind C, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors, 7th edition, Urological Tumors: Kidney. Wiley-Blockwell, 7. Aufl., 255-258. Hoboken, New Jersey (2009)

Stafford H, Saltzstein S, Shimasaki S, Sanders C, Downs T, Sadler G: Racial/Ethnic and Gender Disparities in Renal Cell Carcinoma Incidence and Survival. J Urol **179**: 1704-1708 (2008)

Stattaus J, Bockisch A, Forsting M, Müller S: Wertigkeit der Bildgebung für die Lymphknotenmetastasierung beim Nierenzell-, Blasen-, Prostata- und Peniskarzinom sowie dem Hodentumor. Urologe [A] **44**: 614-624 (2005)

Stattaus J, Forsting M: Bedeutung der radiologischen Bildgebung für die Lymphknoten Chirurgie urologischer Malignome. Urologe **48**: 12-18 (2009)

Störkel S, Eble J, Adlakh B, Amin M, Blute M, Bostwick D, Darson M, Delahunt M, 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 **80**: 987-989 (1997)

Störkel S: Epitheliale Tumoren der Niere. Urologe [A] **38**: 425-432 (1999)

Studer U, Scherz S, Scheidegger J, Kraft R, Sonntag R, Ackermann D, Zingg E: Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. J Urol **144**: 243-245 (1990)

Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy G: Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. Semin Urol **7**: 158-171 (1989)

Thefeld R: Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz **43**: 415-423 (2000)

Thoenes W, Störkel S, Rumpelt H: Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. Pathol Res Pract **181**: 125-143 (1986)

Thompson R, Ordonez M, Iasonos A, Secin F, Guillonneau B, Russo P, Touijer K: Renal cell carcinoma in young and old patients: is there a difference? J Urol **180**: 1262-1266 (2008)

Truong L, Choi Y, Shen S, Ayala G, Amato R, Krishnan B: Renal Cystic Neoplasms and Renal Neoplasms Associated With Cystic Renal Diseases: Pathogenetic and Molecular Links. Adv Anat Pathol **10**: 135-159 (2003)

Tsui K, Shvarts O, Smith R, Figlin R, deKernion J, Beldegrun A: Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol **163**: 426-430 (2000)

Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Mountokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters P, Bueno-de-Mesquita H, Verschuren W, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez C, Dorransoro M, Barricarte A, Tormo M, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw K, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E: Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol **167**: 438-446 (2008)

Weirich G, Glenn G, Junker K, Merino M, Störkel S, Lubensky I, Choyke P, Pack S, Amin M, Walther M, Linehan W, Zbar B: Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. J Urol **160**: 335-340 (1998)

Wilcoxon F: Individual comparisons by ranking methods. Biometrics **1**: 80-83 (1945)

Wolf D, Goldsworthy T, Donner E, Harden R, Fitzpatrick B, Everitt J: Estrogen treatment enhances hereditary renal tumor development in Eker rats. *Carcinogenesis* **19**: 2043-2047 (1998)

Wunderlich H, Schumann S, Jantitzky V, Moravek P, Podhola M, Kosmehl H, Schubert J: Increase of Renal Cell Carcinoma Incidence in Central Europe. *Eur Urol* **33**: 538-541 (1998)

Yaycioglu O, Rutman M, Balasubramaniam M, Peters K, Gonzalez J: Clinical and pathologic tumor size in renal cell carcinoma: difference, correlation, and analysis of the influencing factors. *Urology* **60**: 33-38 (2002)

Zambrano N, Lubensky I, Merino M, Linehan W, Walther M: Histopathology and molecular genetics of renal tumors: toward unification of a classification system. *J Urol* **162**: 1246-1258 (1999)

Zbar B, Klausner R, Linehan W: Studying cancer families to identify kidney cancer genes. *Annu Rev Med* **54**: 217-233 (2003)

Zhang Y, Cantor K, Lynch C, Zheng T: A population-based case-control study of occupation and renal cell carcinoma risk in Iowa. *J Occup Environ Med* **46**: 235-240 (2004)

Websites:

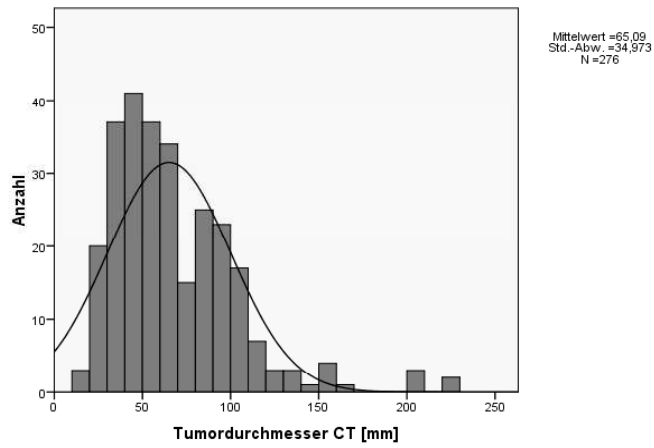
<http://www.seer.cancer.gov> (Tag des Zugriffs: 02.11.2009)

7 Anhang

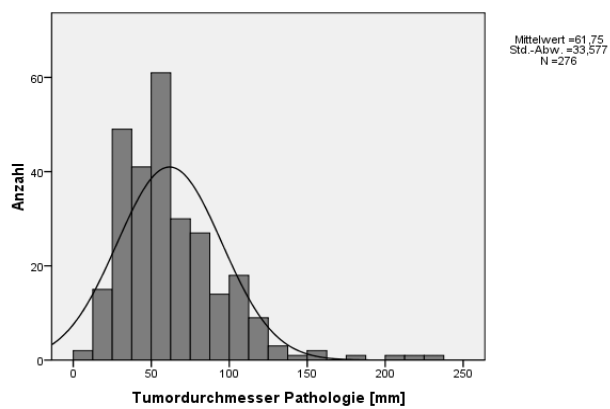
7.1 Erfassungsbogen

Identifikationsnummer	
Alter [Jahre]	
Geschlecht	
Größe [m]	
Gewicht [kg]	
BMI [kg/m²]	
OP-Datum	
CT-Datum	
Intervall CT-OP [Tage]	
OP-Methode	0=Nephrektomie; 1=partielle Nephrektomie; 2=laparoskopische Nephrektomie; 3=laparoskopische partielle Nephrektomie; 4=Konversion
Tumorgröße CT [mm]	
Tumorgröße Pathologie [mm]	
Seite	
Tumorlokalisation CT	0=unten; 1=mitte; 2=oben
Tumorlokalisation Pathologie	0=unten; 1=mitte; 2=oben
Histologie	0=Nierenzellkarzinom; 1=Onkozytom; 2=Angiomyolipom; 3=sonstige
Subhistologie	0=klarzellig; 1=papillär; 2=chromophob; 3=sonstige
Klinisches T-Stadium (cT)	
Klinisches N-Stadium (cN)	
Lymphknotengröße [mm]	
Klinisches M-Stadium (cM)	
Pathologisches T-Stadium (pT)	
Pathologisches N-Stadium (pN)	
Pathologisches M-Stadium (pM)	
Grading	

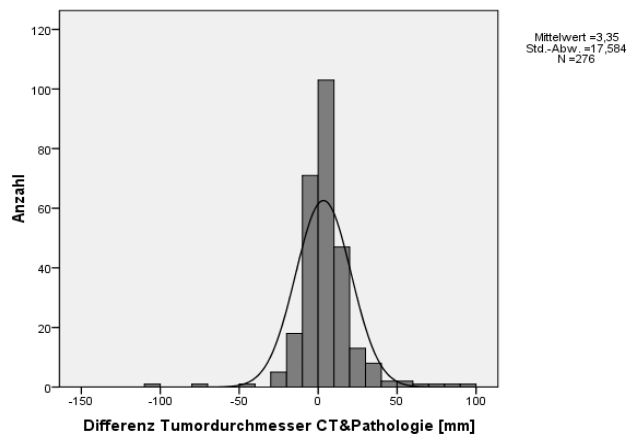
7.2 Datenanalyse auf Normalverteilung



a) Histogramm mit Normalverteilungskurve



b) Histogramm mit Normalverteilungskurve



c) Histogramm mit Normalverteilungskurve

Test auf Normalverteilung: Shapiro-Wilk	Statistik	Signifikanz
Tumordurchmesser CT	0,880	0,000
Tumordurchmesser Pathologie	0,886	0,000
Differenz Tumorgröße CT und Pathologie	0,831	0,000

d) **Shapiro-Wilk-Analyse** auf Normalverteilung der Daten

7.3 Wilcoxon-Rangsummentest

Wilcoxon-Test	Tumordurchmesser Pathologie-CT [mm]
Z	-3,990 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000066

^a basiert auf positiven Rängen

e) **Wilcoxon-Rangsummentest:** Differenzen zwischen Tumorgrößen in CT und Pathologie (alle Daten)

Wilcoxon-Test	Tumordurchmesser Pathologie-CT [mm]
Z	-3,990 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000063

^a basiert auf positiven Rängen

f) **Wilcoxon-Rangsummentest:** Differenzen zwischen Tumorgrößen in CT und Pathologie (unter Berücksichtigung der mittels LORELIA identifizierten Ausreißer)

Wilcoxon-Test	Patientenalter: Männer-Frauen
Z	-2,149 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,032

^a basiert auf negativen Rängen

g) Wilcoxon-Rangsummentest: Altersdifferenz zwischen männlichen und weiblichen Patienten

Wilcoxon-Test	Nierenzellkarzinom- Angiomyolipom	Nierenzellkarzinom -Onkozytom
Z	-0,535 ^a	-1,014 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,593	0,310

^a basiert auf negativen Rängen

^b basiert auf positiven Rängen

h) Wilcoxon-Rangsummentest: Zusammenhang zwischen Patientenalter und histologischen Subtypen

Wilcoxon-Test	pT4- pT1a	pT4- pT1b	pT4- pT2	pT4- pT3a	pT4- pT3b
Z	-1,461 ^a	0,000 ^b	-1,069 ^a	-1,841 ^a	-1,841 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,144	1,000	0,285	0,066	0,066

^a basiert auf negativen Rängen

^b die Summe der negativen Ränge ist gleich der Summe der positiven Ränge

i) Wilcoxon-Rangsummentest: Zusammenhang zwischen pathologischem Tumorstadium und Patientenalter

Wilcoxon-Test	Nierenzellkarzinom-Angiomyolipom	Nierenzellkarzinom-Onkozytom
Z	1,604 ^a	-1,156 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,109	0,248

^a basiert auf positiven Rängen

j) Wilcoxon-Rangsummentest: Zusammenhang zwischen Tumorgröße und den histologischen Subtypen

7.4 Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient

	BMI	OP-Methode	Histologie	Tumorlokalisation CT	Grading
Korrelationskoeffizient	0,025	-0,041	0,008	0,05	-0,043
Signifikanz (2-seitig)	0,694	0,5	0,889	0,444	0,489

k) Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient: Zusammenhang Tumorgrößendifferenzen in CT & Pathologie mit diversen Einflussfaktoren

Danksagung

Im Rahmen dieser Arbeit habe ich von vielen Seiten Unterstützung erfahren.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Doehn für das interessante Thema, die konstruktiven Diskussionen und die hervorragende Betreuung.

Für die freundliche Überlassung der Patientendaten möchte ich Herrn Prof. Dr. med. D. Jocham danken.

Bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik für Urologie bedanke ich mich sehr herzlich für Ihre Unterstützung. Besonders erwähnen möchte ich hier Frau Marita Warnick und Herrn Andreas Schulz.

Herrn Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) UK S-H, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck, danke ich für die Beratung bezüglich der statistischen Methodik.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. rer. nat. Geraldine Rauch für die Unterstützung meiner Arbeit mit dem von ihr entwickelten Verfahren LORELIA.

Herzlichen Dank auch an die vielen niedergelassenen Kollegen für die bereitwillige Unterstützung meiner Arbeit.

Danken möchte ich außerdem Janna Gräwe und Sophie Junge für die mühevollen Kleinarbeit der Korrektur, Floris Ernst für Anregungen und Unterstützung bezüglich des Kongressvortrages und Franziska Hainer für unsere kreativen und ermutigenden Gespräche, die mich auf dem Weg zur Promotion vorangebracht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Verlobten Pedro Velarde Chaparro, meinen Eltern Jens Frommhold und Ulrike Bleich, sowie meinem Bruder Malte Frommhold für ihre liebevolle Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdaten: 09.12.1982 in Bremen
Familienstand: verlobt

Schulbildung

1989-1991 Grundsule der Deutschen Schule, Athen
1991-1996 Grundsule/Orientierungsstufe, Twistringen
1996-2003 Kippenberg-Gymnasium, Bremen
Abitur: Note 1,0 (Clärchen-Strube-Preis, jahrgangsbester Abschluss)
1999-2000 Austauschjahr Kalifornien/USA, Parlamentarisches
Patenschaftsprogramm (Stipendiatin des Deutschen Bundestages)
2003-2004 Auslandsjahr: Work&Travel-Visum, Sydney/Australien

Studium

2004-2011 Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität zu Lübeck
2005 Krankenpflegepraktikum Klinikum Nord, Bremen (Innere Medizin)
2006 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note „sehr gut“ (1,5)
2011 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung/Approbation

Famulaturen

2007 Famulatur Praxis für Allgemeinmedizin, Dr. med. P. Junker , Bremen
2008 Famulatur Klinik und Poliklinik für Urologie, UK S-H, Lübeck
2008 Famulatur Hospital R.D. Ambato (Gynäkologie/Neonatologie), Ecuador
2009 Famulatur Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UK S-H, Lübeck

Promotion/Publicationen

2008-2010 Anfertigen/Einreichen der Promotion: „Wie gut ist die Korrelation
zwischen klinisch und pathologisch ermittelten TNM-Stadien bei
Nierentumoren?“
2009 Kongressvortrag, Nordkongress Urologie, Braunschweig

Praktisches Jahr

2009-2010	Innere Medizin	Sana Klinikum, Lübeck
	Pädiatrie	Klinik für Kinder-/Jugendmedizin, UK S-H, Lübeck KKH Wilhelmstift, Hamburg
	Kinderchirurgie	Klinik für Kinderchirurgie, UK S-H, Lübeck
	Chirurgie	Klinik für Chirurgie, UK S-H, Lübeck

Praktische Tätigkeiten

2003	Arbeit in der Facharztpraxis M.H. Frommhold (Allgemein-/Sportmedizin)
2005	ehrenamtliche Tutorin, Mikroskopische Anatomie, Universität zu Lübeck
2007	Englischunterricht im Kindergarten (Travemünde)
2009-2010	Studentische Hilfskraft, Poliklinik Hämatologie/Onkologie, UK S-H, Lübeck

Sprachkenntnisse

Deutsch (Muttersprache)
Englisch (fließend in Wort und Schrift)
Spanisch (fließend in Wort und Schrift)
Französisch (Grundkenntnisse)

Zusatzqualifikationen

2006-2007	Wahlfächer „Diagnostischer Ultraschall - Physik und Anwendung/Klinische Anatomie der Ultraschalldiagnostik“
2007	Kurs zum Erwerb der Kenntnisse im Strahlenschutz für Ärzte (8 Stunden)
2008	Grundkurs „Evidenzbasierte Medizin“
2009	Reanimationstraining mit erweiterten Maßnahmen (17 Stunden)
2009	Wahlfächer Neonatologie, Sozialpädiatrie/Entwicklungsneurologie

Lübeck, 29.10.2010

Julia Frommhold