

Aus der Klinik für Urologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. D. Jocham

**Prognosescore beim
metastasierten Nierenzellkarzinom
unter Immuntherapie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

**vorgelegt von
Leonard Walle
aus Hamburg**

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Doehn

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

Tag der mündlichen Prüfung: 21.04.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.04.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
cCT	Craniale Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
et al.	Et alii, et aliae, et alia
Fa	Firma
Hb	Hämoglobin
IE	Internationale Einheiten
IFN	Interferon
IL	Interleukin
Ka	Kalzium
Kg, KG	Kilogramm, Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
(m)g/l	(Milli)gramm pro Liter
mmol/l	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomographie
NZK	Nierenzellkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
RKI	Robert Koch-Institut
s.c.	subcutan
TNM	Klassifikation Nierentumore nach UICC pTNM = pathologisches TNM, cTNM = klinisches TNM
U/l	Units per liter
UICC	Union International Contre le Cancer
UK-SH	Universitätsklinikum Schleswig Holstein
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
µl	Mikroliter

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Niere	1
1.2 Nierenzellkarzinom	1
1.3 Entwicklung des metastasierten Nierenzellkarzinoms	5
1.4 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	6
1.5 Prognosescores beim metastasierten Nierenzellkarzinom	8
1.6 Fragestellung	10
2. Patienten und Methoden	11
2.1 Einschlusskriterien	11
2.2 Datendokumentation	11
2.3 Erfasste Parameter	11
2.4 Definition der Parameter	12
2.5 Radiologische Untersuchungen	13
2.6 Immunchemotherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	13
2.7 Prognosescores	15
2.8 Statistik	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Patienten	18
3.2 Symptomatik der Patienten	19
3.3 Patientenstatus	20
3.4 Tumoreinteilung	20
3.5 Histologie	24
3.6 Metastasen	26
3.7 Laborwerte	27
3.8 Therapie	28
3.9 Überleben	33
3.10 Prognosescores	36

4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	56
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	66
Auszeichnung und Veröffentlichungen	68
Danksagung	69
Lebenslauf	70

1. Einleitung

1.1 Niere

Die Niere des Menschen ist mit ihren vielfältigen Aufgaben ein lebensnotwendiges Organ. Sie ist für die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen verantwortlich. Durch die Bilanzierung des Wasserhaushaltes trägt sie maßgeblich zum Blutdruck bei. Die Niere ist bei der Regulation des Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Haushaltes beteiligt. In ihr findet ein Teil der Gluconeogenese statt und sie produziert Hormone.

In Anbetracht der unterschiedlichen lebensnotwendigen Aufgaben werden die Bedeutung und der Stellenwert der Niere deutlich. Ohne ein gut funktionierendes Nierensystem ist der Mensch auf Dauer nicht lebensfähig und somit auf technisch-apparative Systeme (z.B. Dialyse) oder der allogenen Spende anderer Menschen (Nierentransplantation) angewiesen.

Ein Nierentumor stellt mit seinem destruierenden Wachstum eine Gefahr für die unterschiedlichen Aufgaben dar. Je nach Entstehungsort, Größe, Ausbreitung und Metastasierungssituation sind zunächst weder Symptome noch Beschwerden bemerkbar. Es können aber auch die Nierenfunktionen eingeschränkt sein und im fortgeschrittenen Stadium kann ein Nierentumor zum Tode führen.

Die bei weitem schlechteste Prognose haben dabei die Menschen, bei denen der Nierentumor bereits metastasiert hat.

Eine Krankheit mit solch einer infausten Prognose bedarf einer speziellen Therapie, um das Überleben zu verlängern, Schmerzen zu lindern und einen entsprechend guten Allgemeinzustand aufrecht zu erhalten.

1.2 Nierenzellkarzinom

Der Nierentumor hat unter allen malignen Tumoren im Erwachsenenalter einen Anteil von 3-4%. Unter den Nierentumoren wiederum ist mit 80-90% das Nierenzellkarzinom am häufigsten vertreten (www.rki.de, 2009). Die übrigen malignen Entartungen sind Tumore des Nierenbeckens (z.B. Urothelkarzinom) und seltene Arten von bösartigen Geschwülsten oder Nierenmetastasen anderer Tumore. Bei Kindern wird am häufigsten das Nephroblastom (Wilms-Tumor) diagnostiziert (www.rki.de, 2009; Hugh et al., 2007).

1.2.1 Inzidenz und Mortalität

Weltweit lag die geschätzte Neuerkrankungszahl im Jahr 2006 für das Nierenzellkarzinom bei 208.500 und die Zahl der tumorbedingten Todesfälle bei 101.900 (www.dep.iarc.fr,

2009). Im Jahre 2004 wurde die Neuerkrankungszahl vom Nierenzellkarzinom in Deutschland vom Robert Koch-Institut auf 17250 (10750 Männer, 6500 Frauen) geschätzt. Der Trend von 1980 bis 2004 zeigt einen deutlichen Anstieg der Neuerkrankungen; bei Männern wurde sogar eine Verdopplung beobachtet (www.rki.de, 2009). Diese ungleiche Geschlechterverteilung lässt sich seit Jahren beobachten. Darin sind jeweils zu etwa 10% Urothelkarzinome des oberen Harntraktes und der Harnröhre enthalten. Somit macht der Nierenkrebs 4,7% aller Krebserkrankungen bei den Männern und 3,2% bei den Frauen aus. Das Nierenzellkarzinom steht, in Bezug auf die Häufigkeit der Krebstodesursachen in Deutschland, bei Männern an sechster Stelle und bei Frauen an elfter Stelle (www.rki.de, 2009).

1.2.2 Risikofaktoren

Das Nierenzellkarzinom hat mehrere klinische Assoziationen zu bestimmten organischen, medikamentösen und genetischen Faktoren. So konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Body Mass Index (bei Männern z.B. über 23,8) und damit einhergehend ein Übergewicht zum erhöhten Risiko der Erkrankung des Nierenzellkarzinoms beiträgt (Chow et al., 2000; Bergström et al., 2001).

Chow beschreibt in einer Studie, dass ein erhöhtes Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu beobachten ist (Chow et al., 2000). Ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko und eine schlechtere Prognose haben Patienten, die rauchen und regelmäßig Alkohol konsumieren (Yuan et al., 1998).

Ein pharmakologischer Risikofaktor für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen stellt die medikamentöse Therapie mit Diuretika dar (Dhôte et al., 2000). Ebenfalls beschrieb Dhôte, dass das Auftreten von Nierensteinen eine erhöhte Gefahr für Nierentumore sei. Ferner treten etwa 5-10% aller Nierenzellkarzinome familiär gehäuft auf; insbesondere beim autosomal-dominant vererbten von-Hippel-Lindau-Syndrom (Linehan et al., 2007).

1.2.3 TNM-Klassifikation

Das Nierenzellkarzinom kann gleichermaßen wie viele andere maligne Tumoren mit Hilfe der TNM-Klassifikation eingeteilt werden. Aufgrund der steigenden epidemiologischen Bedeutung des Nierenzellkarzinoms wird der Bedarf an Prognosefaktoren zur individuellen Prognoseeinschätzung verständlich. Die TNM-Klassifikation und das histopathologische Tumorgrading stehen als Parameter für die Prognoseabschätzung an erster Stelle. Im Folgenden werden tabellarisch die unterschiedlichen Stadien des

Nierenzellkarzinoms aufgeführt. Die Einteilung aus dem Jahre 1997 wurde im Jahre 2002 in der 6. Auflage durch die WHO mit der Unterteilung des Stadiums T1 in T1a und T1b spezifiziert.

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T1a	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T1b	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert direkt Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, jedoch nicht über die Gerotafaszie hinaus
T3a	Tumor infiltriert direkt die Nebenniere oder perirenales Gewebe, aber nicht über die Gerotafaszie hinaus
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) (schließt segmentale Äste [mit muskulärer Wand] ein) oder Vena cava (einschließlich Wandbefall) unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava (einschließlich Wandbefall) oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerotafaszie hinaus
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden

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

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC, 2002

1.2.4 Histologie

Eine der entscheidenden Klassifikationen der Nierentumoren wurde von der WHO erstellt und erfuhr im Jahre 2004 eine Aktualisierung. Dabei stellt die häufigste Raumforderung die benigne Nierenzyste dar. Solide Tumoren des Nierenparenchyms sind demgegenüber zu 90% maligne. Das Nierenzellkarzinom ist dabei mit Abstand der häufigste maligne Tumor. Aufgrund der Histologie lassen sich die Nierentumoren folgendermaßen unterteilen (Cheville et al., 2003):

Klarzelliges Karzinom	70%
Papilläres (früher chromophiles) Karzinom	10%
Chromophobes Karzinom	5%
Hereditäres Nierenzellkarzinom	5%

Jeweils unter 1% findet sich das multilokuläre zystische Karzinom, das Sammelrohr-Karzinom, das medulläre Karzinom, das Spindelzell-Karzinom, das sarkomatoide Karzinom, das Neuroblastom assoziierte Karzinom und das Xp11-Translokations-Karzinom.

Es finden sich noch weitere vereinzelte maligne Nierentumorarten, die aber aufgrund ihrer Rarität hier keine weitere Zuwendung erfahren sollen (www.who.int, 2009; Prasad et al., 2006).

Eine Besonderheit geht von dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) aus. Bei diesem autosomal-dominanten Erbgang entwickelt sich bei Patienten im Laufe der Jahre, mit einer Wahrscheinlichkeit von ungefähr 40%, ein klarzelliges Nierenzellkarzinom. Im Allgemeinen wachsen die von-Hippel-Lindau assoziierten Nierenzellkarzinome langsamer und metastasieren später (Costa et al., 2007; Linehan et al., 2007).

1.2.5 Symptome

Die Mehrzahl der Nierenzellkarzinome wird heutzutage, den Guidelines von 2007 zu Folge, als Zufallsbefund im Rahmen bildgebender Verfahren diagnostiziert (Ljungberg et al., 2007). Flankenschmerz, Hämaturie und tastbarer Flankentumor - die früher definierte klassische Trias - finden sich in der Gegenwart bei den wenigsten Patienten. Beim Nierenzellkarzinom können zu Beginn viele unspezifische, tumorassoziierte Symptome (wie z.B. Anämie, Gewichtsverlust, Hyperkalzämie, Fieber usw.) auftreten (Masood et al., 2001).

1.2.6 Diagnostik

Die meisten Nierentumore werden primär durch die Ultraschalluntersuchung diagnostiziert (Masood et al., 2001). Stellt sich eine Raumforderung im Ultraschall dar, so wird häufig eine weiterführende Bildgebung in Form von einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt (Nikken et al., 2007; Reznik et al., 2004). Diese Untersuchungen zeigten, dass die kleineren Tumoren eher benigne Raumforderungen und die größeren Tumoren eher maligne Raumforderungen waren (Silverman et al., 2007). Erhärtet sich bei diesen Untersuchungen der Verdacht auf einen Nierentumor und stellt sich der Patient als operabel dar, so ist eine Reihe von weiteren

Untersuchungen notwendig, um die Größe, Infiltration und eventuelle Metastasierung zu überprüfen. Zu diesen Untersuchungen gehören, entsprechend Leitlinien von 2007, ein umfassendes Blutbild, bildgebende Verfahren der Lunge, MRT der Vena Cava, Knochenszintigraphie und CT des Schädels (Ljungberg et al., 2007).

Die Suche nach einem speziellen Tumormarker oder einem Marker zur Verlaufskontrolle bleibt bis heute bestehen. In einigen Studien konnten Ansätze zur Objektivierung einer Therapie gezeigt werden, die jedoch nicht ausreichen, um ein Nierenzellkarzinom im Frühstadium zu detektieren. Eine erhöhte Carboanhydrase oder auch erhöhter „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) konnte überdurchschnittlich häufig gezeigt werden (Pattard et al., 2006; Higgins et al., 2003; Atkins et al., 2005).

1.2.7 Prognose

Die Prognose des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms richtet sich, wie bei vielen anderen Tumoren auch, nach Größe, Ausbreitungsgrad, Malignitätsgrad, Zelltyp, Patientenzustand, laborchemischen Konstellationen und ggf. weiteren Parametern. Unter Berücksichtigung aller Tumorstadien hat das Nierenzellkarzinom nach 5, 10, 15 bzw. 20 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 62%, 54%, 50% bzw. 47% (Doehn et al., 2004). Dabei kann man einzelne Parameter unterschiedlich gewichten und in Prognosescores einsetzen, um eine genauere Aussage bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zu machen (Srigley et al., 1997).

Die Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom ist schlecht. Bei unbehandeltem Verlauf dieser Krankheit liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit für 3 bzw. 5 Jahre bei ca. 10% bzw. ca. 2% (Donskov et al., 2006). Die Überlebenswahrscheinlichkeit - nach gesicherter Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom - beträgt im Median 12 bis 18 Monate (Coppin et al., 2005; Bukowski et al., 2004). Auch hier gibt es unterschiedlich prädiktive Parameter und Konstellationen, die eine Aussage über die verbleibenden Überlebenszeit ermöglicht (Siehe Kapitel 1.5, Prognosescores).

1.3 Entwicklung des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Trotz der fortgeschrittenen (unter anderem hausärztlichen) Routine-Diagnostik und Einführung von modernen onkologischen Vorsorgeuntersuchungen haben 15-20% der Patienten mit Nierenzellkarzinom bei Diagnosestellung bereits Metastasen. Ein Drittel entwickelt im „Follow-up“ nach kurativ-intendierter Primärtherapie des

Nierenzellkarzinoms Metastasen (May et al., 2004). Der zeitliche Rahmen ist dabei jedoch variabel. Einen Zusammenhang zwischen den einzelnen histologischen Subtypen ist festzustellen. Dabei schwanken die Zahlen zwischen radikaler Nephrektomie und Auftritt erster Metastasen zwischen 15 (klarzelliges NZK), 16 (papilläres NZK) und 32 (chromophobes NZK) Monaten (Beck et al., 2004; Leibovich et al., 2003a). Diese Zahlen unterstreichen, dass über 50% der Patienten mit Nierenzellkarzinom eine intensiviertere Therapie, meist interdisziplinäre Therapie, benötigen. Stadienabhängig nimmt die Progressrate deutliche zu und unter Berücksichtigung der schlechten Prognose beim metastasierten Nierenzellkarzinom hat die adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms an Bedeutung zugenommen (Patard et al., 2004a). In diesem Zusammenhang wurden unterschiedliche Therapieansätze gewählt. Dabei konnte sich aber aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen, im Vergleich zu dem eher niedrig einzuschätzenden Nutzen, die adjuvante Zytokintherapie nicht durchsetzen. Ein weiterer, viel versprechenderer Ansatz liegt in der adjuvanten Vakzinetherapie. Hier scheint eine Reduktion der Progressrate unter deutlich gemilderten Nebenwirkungen möglich zu sein (Jocham et al., 2004). Nachführende Studien zur Bestätigung der Effektivität und Nutzen der Therapie sind bereits angelaufen.

1.4 Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich im Verlauf der Jahre gezeigt, dass die effektivste Therapie die operative Entfernung des Tumors ist und gegebenenfalls der Metastase(n) (Flanigan et al., 2001). Weder beim organbegrenzten noch beim metastasierten Tumor ist die herkömmliche Chemotherapie oder Radiatio im kurativem Sinne von Nutzen. Die Chemotherapie ist eher als ein Partner (Vinblastin und 5-Fluorouracil) bei der immuntherapeutischen Zytokintherapie anzusehen. Die Bestrahlung wird mit dem Schwerpunkt in der symptomatischen Therapie zur Beherrschung von Knochen- oder Leberkapselschmerzen angewandt (Doehn et al., 2004).

1.4.1 Radikale Nephrektomie

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms wird, wie bei anderen Tumoren auch, vom Ausbreitungsgrad bestimmt. Eine Reduktion der karzinösen Zellzahl hat somit höchste Priorität. Der effektivste Weg ist dabei die radikale Nephrektomie der betroffenen Niere. Im Jahre 1969 wurde bereits zum ersten Mal von einer radikalen Nephrektomie berichtet,

die bis heute noch die häufigste Vorgehensweise beim Nierentumor ist (Robson et al., 1969). Lässt es der Allgemeinzustand des Patienten zu, ist diese operative Therapie auch beim metastasierten Nierenzellkarzinom primär anzustreben (Mickisch et al., 2001; Flanigan et al., 2001).

Im Jahre 1990 wurde die erste laparoskopische Nephrektomie durchgeführt. Dieses Verfahren hat sich mit der Zeit im Vergleich zur offenen Nephrektomie als gute Alternative in der chirurgischen Therapie darstellen können und wurde somit in die Leitlinien aufgenommen (Clayman et al., 1991, Ljungberg et al., 2007).

1.4.2 Immuntherapie

Der Begriff der Immuntherapie beinhaltet das Ziel der Stärkung bzw. der Wiederherstellung des Immunsystems und hat sich bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom in den letzten zehn Jahren zunehmend etabliert. Dabei hat sich gezeigt, dass die Zytokine Interleukin-2 und Interferon-alpha das beste Ansprechen haben und somit auch die meiste Anwendung finden (Motzer et al., 2002b; Lopez Hänninen et al., 1996).

Die Zytokintherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom begann mit einer der ersten Publikation zur systemischen Immuntherapie mit Interferon-alpha im Jahre 1983. Kirckwood zeigte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Monotherapie mit Interferon, so dass sich zahlreiche Studien anschlossen, die diese positive Wirkung bestätigen konnten (Kirckwood et al., 1983).

1984 deuteten erste Studien darauf hin, dass Interleukin-2 eine Bedeutung bei der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat. Aufgrund der Möglichkeit zur gentechnischen Herstellung konnten Studien mit großen Fallzahlen durchgeführt werden, so dass Interleukin-2 1989 in Deutschland zur Monotherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen wurde (Brinkmann et al., 2002).

Die systemische Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms wird fortführend in Phase-III-Studien geprüft. Die Zytokine Interferon-alpha und Interleukin-2 stellen hierbei die Eckpfeiler der Therapie dar, so dass neue Kombinationen mit weiteren ergänzenden Medikamenten geprüft werden. 5-Fluorouracil stellt dabei ein Medikament dar, welches erfolgreich in Kombination mit Interferon-alpha und Interleukin-2 eingesetzt wird (Dutcher et al., 2000).

In anderen Arbeiten konnte wiederum gezeigt werden, dass eine Kombination aus Interferon-alpha und Vinblastin eine gute Ansprechrate hat, und dass die Therapie mit

Zytokinen (Interferon) und einem Chemotherapeutikum (Vinblastin) zur verlängerten Überlebenszeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom beiträgt (Pyrhönen et al., 1999).

1.5 Prognosescores beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Im Zuge der Verbesserung der Therapie, sowie zur Optimierung der individuellen Verfahrensweise bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom, wurden unterschiedliche Prognosemodelle entwickelt, die eine Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit ermöglichen. Die entscheidenden Parameter zu Erstellung des Modells entstammen aus unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen (wie zum Beispiel Pathologie, Histologie, klinischer Chemie und Urologie) und haben je nach Studie eine gesonderte Gewichtung. Im Folgenden soll auf die am häufigsten in der Literatur diskutierten Modelle eingegangen werden, von denen sich jedoch nur der Score von Motzer aus dem Jahre 2002 durchgesetzt hat.

1.5.1 Prognosemodell nach Motzer 1999

Ein Prognosemodell von Motzer wurde im Jahre 1999 veröffentlicht und ist in der heutigen Literatur eines der meistgenutzten Referenzmodelle bezüglich des Überlebens von Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom (Motzer et al., 1999). Mit Hilfe von fünf Parametern lassen sich die Patienten in drei Gruppen einteilen, die sich dann hinsichtlich der Überlebensprognose unterscheiden. Es handelt sich hier allerdings um Patienten, welche mit unterschiedlichen Chemo- oder Immuntherapien behandelt wurden und somit ein inhomogenes Patientenkollektiv darstellen.

Risikoparameter	Wert
Karnofsky-Index	<80 vs. >80
Laktatdehydrogenase [U/l]	>300 vs. <300
Hämoglobin [g/dl]	<13 (M) / 11,5 (F) vs. >13 (M) / 11,5 (F)
Korrigiertes Kalzium [mg/dl]	>10 vs. <10
Nephrektomie	nein vs. ja

Tabelle 2: Risikoparameter nach Motzer 1999

Die Gruppe „niedriges Risiko“ besteht aus Patienten, die keinen Risikoparameter aufweisen. Die Gruppe „mittleres Risiko“ besteht aus Patienten, die einen oder zwei Risikoparameter aufweisen und die Gruppe „hohes Risiko“ beinhaltet Patienten, die drei oder mehr (bis zu fünf) Parameter aufweisen. Das mediane Überleben der 670 Patienten betrug 10 Monate. Bezogen auf die Untergruppierung betrug das mediane Überleben in der

Gruppe „niedriges Risiko“ 19,9 Monate, in der Gruppe „mittleres Risiko“ 10,3 Monate und in der Gruppe „hohes Risiko“ 3,9 Monate (Motzer et al., 1999).

1.5.2 Prognosemodell nach Motzer 2002

Das Prognosemodell nach Motzer von 2002 unterscheidet sich zu dem Modell von 1999 darin, dass der Risikoparameter Nephrektomie mit dem Zeitraum „initiale Diagnose Nierenzellkarzinom bis Therapiebeginn des metastasierten Nierenzellkarzinoms“ ersetzt wurde. Das untersuchte Patientenkollektiv (n = 463) wurde nur mit Interferon therapiert und hatte ein medianes Überleben für die Gruppe „gute, mittlere und schlechte Prognose“ von 30, 14 und 5 Monaten (Motzer et al., 2002b)

1.5.3 Prognosemodell nach Atzpodien

Das Prognosemodell für Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom von Atzpodien besteht aus drei Gruppen, die sich anhand von sechs „Major-“ (Gewichtung 2) bzw. „Minor-Parametern“ (Gewichtung 1) erstellen lassen (Atzpodien et al., 2003).

Risikoparameter	Kategorien	Gewichtung
neutrophile Granulozyten (Zellen/ μ l)	<6500 vs. >6500	0 vs. 2
Laktatdehydrogenase (U/l)	<220 vs. >220	0 vs. 1
CRP (mg/l)	<11 vs. >11	0 vs. 1
Zeit zwischen Nierentumor bis metastasierten Nierentumor (Jahre)	<3 vs. >3	1 vs. 0
Anzahl der Regionen mit Metastasen	<3 vs. >3	0 vs. 1
Knochenmetastasen	ja vs. nein	0 vs. 1

Tabelle 3: Risikoparameter nach Atzpodien 2003

Die entsprechenden Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Gruppen mit den dazugehörigen Überlebenszeiten kann man der folgenden Tabelle entnehmen.

Risikogruppe	Parameteranzahl	Kombinationsmöglichkeiten	Medianes Überleben
Niedriges Risiko (n = 163)	0, 1	Kein Parameter oder ein Minor-Parameter	32 Monate
Mittleres Risiko (n = 197)	2, 3	Zwei oder drei Minor-Parameter Ein Minor + Major-Parameter	18 Monate
Hohes Risiko (n = 65)	4, 5, 6, 7	Vier oder fünf Minor-Parameter > Drei Minor + Major-Parameter	5 Monate

Tabelle 4: Prognosegruppen nach Atzpodien 2003

1.5.4 Prognosemodell nach Lopez Hänninen

Das Prognosemodell von Lopez Hänninen aus dem Jahre 1996 hat, trotz der lang zurückliegenden Zeit, bis heute noch seinen Stellenwert. Es wurden 215 Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom untersucht und aus sechs verschiedenen Parametern ein Prognosemodell erstellt. Blutsenkungsgeschwindigkeit, Laktatdehydrogenase, neutrophile Granulozyten, Hämoglobin, ausschließlich extrapulmonale Metastasen und Knochenmetastasen wurden dabei auf das Überleben als einflussnehmende Parameter beschrieben (Lopez Hänninen et al., 1996). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die Laktatdehydrogenase erhielten bei auffälligem Befund zwei Punkte, wohingegen die anderen Parameter jeweils mit einem Punkt bemessen wurden. Die folgende Tabelle fasst die Verteilung und das Überleben zusammen.

Risikogruppen	Kombinationen	Medianes Überleben
Niedriges Risiko (n = 87)	keinen Punkt	39 Monate
Mittleres Risiko (n = 116)	einen bis drei Punkte	15 Monate
Hohes Risiko (n = 12)	vier oder mehr Punkte	6 Monate

Tabelle 5: Risikogruppen nach Lopez Hänninen 1996

1.6 Fragestellung

Das metastasierte Nierenzellkarzinom stellt mit dem Hintergrund der schlechten Prognose eine besondere medizinische Herausforderung dar. Somit ist es von Wichtigkeit, dass jeder Patient individuell untersucht, aufgeklärt und behandelt wird. Im klinischen Alltag bedeutet das genaueste Einteilung der Patienten nach klinischen, laborchemischen und histologischen Parametern.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Patientenkollektiv hinsichtlich seiner Eigenschaften (klinisch, laborchemisch und histologisch) zu erfassen und zu analysieren.

Die Prognose bezüglich des Überlebens ist auf wenige Monate limitiert und erzwingt somit eine intensive medizinische und psychische Betreuung. Eine klare Aussage bezüglich der Überlebenszeit ist nur schwer zu treffen und sollte individuell angepasst werden. Dabei können Prognosemodelle, in die man jeden Patienten einschließen kann, eine hilfreiche Unterstützung sein.

Dementsprechend ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit, ein Prognosemodell zu erstellen, welches direkten Bezug zur Klinik hat, leicht anwendbar und gut reproduzierbar ist.

2. Patienten und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Für diese Arbeit wurden alle konsekutiven Patienten von Januar 1993 bis Dezember 2005 mit der Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom, die eine Immunchemotherapie an der Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH), Campus Lübeck, erhielten, untersucht. Dies erfolgte mit der entsprechenden Schlagwortsuche im computergestützten Abrechnungswesen, sowie den elektronisch gespeicherten Arztbriefen in der Klinik und Poliklinik für Urologie des UK-SH, Campus Lübeck. Primär ergab die Suche insgesamt 112 Patienten.

Weitere Kriterien für den Einschluss in diese Studie waren ein Nichtvorliegen von Zweitmalignomen (Ausschluss von 3 Patienten), sowie eine Immunchemotherapie-Dauer von mindestens einem Zyklus (Ausschluss von 8 Patienten). Es wurden auch Patienten mit eingeschlossen, die nur zur Einleitung der Therapie und den darauf folgenden Re-Stagings in Behandlung der Universitätsklinik Lübeck waren.

Die Beobachtungszeit wurde definiert als Zeit von Anfang der Diagnose Nierenzellkarzinom bzw. metastasiertes Nierenzellkarzinom bis zum Tode bzw. bis zum „lost to follow up“. Somit verblieb unter Berücksichtigung all dieser Kriterien ein Patientenkollektiv von insgesamt 98 Patienten.

Die Arbeit wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (AZ 07-131).

2.2 Datendokumentation

Im Hinblick auf die klinische Dokumentation in den Patientenakten der Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums – Schleswig Holstein (UK-SH), Campus Lübeck, wurden die Patientendaten mit einem eigens erstellten Abfragebogen erfasst. Dabei wurden die Daten in pseudonymisierter Form gespeichert, so dass keine direkte Zuweisung (Name, Nachname, Wohnort etc.) möglich ist. Zusätzlich wurden die Daten über das Programm Microsoft Access[®] (Microsoft Office 2003) in elektronischer Form gespeichert.

2.3 Erfasste Parameter

Die klinischen Parameter beinhalten die Symptomatik und Dauer der Symptomatik bei Erstdiagnose Nierenzellkarzinom. Der Karnofskyindex, die ECOG-Skala und die Glasgow Koma Skala wurden bei Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom erhoben. Folgende

klinisch zu erfassende Punkte wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der Erstdiagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom aufgenommen: Alter, vorangegangene Nephrektomie (ja/nein), Anzahl der Metastasen und Größe der Metastasen.

Im Zusammenhang mit der Immunchemotherapie wurden weitere Daten zu folgenden Punkten aufgenommen: Dauer zwischen Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom und Immunchemotherapie, Motzer-Score 1999 und 2002, Immunchemotherapie-Typ, Dauer der Therapie, Dosisreduktion, Nebenwirkungen, Therapiewechsel, progressionsfreies Überleben, tumorspezifische Überlebenszeit, Grund für Therapieabbruch, letztes Follow-up, Todeszeitpunkt und Todesursache.

Die Parameter der Pathologie umfassten das pTNM-Stadium, Grading, Wachstumsmuster, Histologie und Größe des Tumors.

Folgende laborchemischen Parameter wurden erhoben: Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, C-reaktives Protein, Albumin, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase und Kalzium.

2.4 Definition der Parameter

Die laborchemischen Parameter, die am Zentrallabor der Klinischen Chemie des UK-SH, Campus Lübeck, erhoben wurden, sind den Patientenakten entnommen worden.

2.4.1 Laborparameter

Normwerte und Einheiten der Laborparameter sind in der folgenden Tabelle definiert:

Parameter	Normwerte
Hämoglobin	120-160 g/l (Frauen) 140-180 g/l (Männer)
Thrombozyten	150-400 Thrombos/nl
Leukozyten	4.0-9.0 Leukos/ μ l
Neutrophile Granulozyten	2,2-6,3 Neutros/ μ l
C-reaktives-Protein	0 - 5 mg/l
Albumin	35-52 g/l
Alkalische Phosphatase	44-155 U/l
Laktatdehydrogenase	80-248 U/l
Kalzium	2,10-2,60 mmol/l

Tabelle 6: Laborparameter und zugehörige Normwerte

2.4.2 Messverfahren der Laborparameter

Das Blutbild (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten und neutrophile Granulozyten) wurde am Zentrallabor der Klinischen Chemie des UK-SH, Campus Lübeck, nach der Methode der Impedanz-Messung durch den Blutbildautomaten LH 755 der Fa. Beckmann analysiert. Die klinisch chemischen Laborparameter wurden folgendermaßen gemessen:

1. CRP: immunturbidimetrisch (Kit CRP Vario, Fa. Sentinel).
2. Albumin: photometrisch durch Bindung des Farbstoffs Bromkresolpurpur (Albumin BCP, Fa. Abbott).
3. Alkalische Phosphatase: kinetisch bei 37° C durch Hydrolyse des Substrats p-Nitrophenylphosphat (Alkaline Phosphatase, Fa. Abbott).
4. LDH: kinetisch mit der IFCC Referenzmethode bei 37° C (LD, Fa. Abbott).
5. Kalzium: photometrisch nach Komplexierung mit dem Farbstoff Arsenazo III (Kalzium, Fa. Abbott).

Die klinischen Parameter wurden entsprechend den Patientenakten mit den dort angegebenen Werten und Einheiten übernommen. Diese beinhalten unter anderem die Merkmale Alter in Jahren, progressionsfreies Überleben in Monaten und Größe der Metastasen in cm.

2.5 Radiologische Untersuchungen

Für die Primärdiagnose, die Verlaufskontrolle und die Therapiebeurteilung von Nierentumoren sind radiologische Untersuchungen unverzichtbar. Sie können eine gegebene Metastasierung des Primärtumors anzeigen und im weiteren Verlauf Aufschluss über mögliche persistierende tumoröse Strukturen und Tumorrezidive geben.

Der Thorax wurde konventionell in Hartstrahltechnik untersucht. Hinzu kamen computer- und ggf. kernspintomographische Untersuchungen (CT, MRT). Auch die Positronenemissionstomographie (PET) kam in ausgewählten Fällen zum Einsatz.

Das Abdomen wurde mittels Sonographie, CT sowie ggf. mittels MRT und PET untersucht. Zur Diagnostik einer Fernmetastasierung im Bereich des Schädels wurde ein Schädel-CT und im Bereich der Knochen ein Knochenszintigramm durchgeführt.

2.6 Immunchemotherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Nachdem die Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom gesichert war, wurden alle Patienten über ihre Krankheit, deren Verlauf, Therapieansätze und Heilungschancen

aufgeklärt. In dem von dieser Studie beobachteten Zeitraum gab es einige Abwandlungen und Veränderungen bezüglich der Auswahl und Dosierungen der Therapie. Im Folgenden soll auf die einzelnen Substanzen und Kombinationen eingegangen werden.

2.6.1 Monotherapie mit Interferon-alpha

Die Monotherapie mit Interferon-alpha erfolgte wöchentlich an fünf aufeinander folgenden Tagen mit jeweils 10 Mio. Internationalen Einheiten (IE). Dabei wurde die Substanz subcutan verabreicht, was nach einigen Durchgängen und professioneller Anleitung anschließend vom Patienten selbst durchgeführt werden konnte. Ein Zyklus der Monotherapie mit Interferon-alpha dauerte 8 Wochen (2 Monate). Nach 1 bis 2 Zyklen wurde ein Re-Staging durchgeführt, dessen Ergebnis dann erneut evaluiert und mit dem Patienten besprochen wurde. Im Falle eines „stable-disease“ oder einer Remission wurde die Therapie fortgeführt. Im Falle eines Progress (Kriterien nach WHO) wurde eine Dosiserhöhung oder eine neue medikamentöse Kombination gewählt. Bei mangelnden Therapiealternativen oder starken Nebenwirkungen wurde diese Therapie abgebrochen.

2.6.2 Interferon-alpha plus Interleukin-2

Eine weitere Immuntherapieform des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist die Kombination von Interferon-alpha und Interleukin-2. Die Applikation erfolgte für Interferon-alpha sowie für Interleukin-2 subcutan. Ein Zyklus dieser dualen Therapie dauerte 40 Tage (6 Wochen) und wurde folgendermaßen aufgeteilt:

Interferon-alpha:	3 Mio. IE/m ² KOF s.c. am Tag 3 & 5, sowie am Tag 23 & 25 6 Mio. IE/m ² KOF s.c. am Tag 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24 & Tag 26
Interleukin-2:	2,4 Mio. IE/m ² KOF s.c. 5 mal die Woche, 6 Wochen lang 4,8 Mio. IE/m ² KOF s.c. zusätzlich am Tag 1 & 2 der ersten und vierten Woche

Tabelle 7: Therapieschema Interferon-alpha plus Interleukin-2

2.6.3 Interferon-alpha plus Interleukin-2 plus 5-Fluorouracil

Diese Therapie (so genannte Triple-Therapie) wurde über 8 Wochen durchgeführt. Interferon-alpha wurde dabei über den gesamten Zeitraum mit jeweils 18 Mio. IE an drei Tagen pro Woche dem Patienten s.c. verabreicht. In den Wochen 1 bis 4 wurden zusätzlich

18 Mio. IE Interleukin-2 s.c. dreimal pro Woche gegeben. Das Zytostatikum 5-Fluorouracil wurde in den Wochen 5 bis 8 einmal wöchentlich mit 750 mg/m^2 KOF intravenös gegeben, so dass ein ambulanter Aufenthalt in einer Klinik oder in einer spezialisierten Praxis nötig war. Das Interferon-alpha und Interleukin-2 konnte, wie oben beschrieben, auch vom Patienten selbstständig injiziert werden.

2.6.4 Interferon-alpha plus Vinblastin

Bei diesem Schema wird Interferon-alpha über den bekannten subcutanen Zugang dreimal wöchentlich mit 18 Mio. IE verabreicht. Zusätzlich zum Interferon-alpha wurde alle 28 Tage 0,1 mg Vinblastin/kg KG intravenös appliziert. Da das Chemotherapeutikum Vinblastin intravenös gegeben werden muss, bedarf es hierbei ebenfalls eines ambulanten Klinikaufenthaltes oder eines Aufenthaltes in einer entsprechend spezialisierten Praxis.

2.7 Prognosescores

Eine Einteilung der Patienten in unterschiedliche Prognosescores erfolgte anhand einer genauen Definition und Analyse der erhobenen und angewandten Risikoparameter. Nur somit lässt sich eine präzise Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf klinische und laborchemische Daten treffen.

2.7.1 Motzer-Score 1999 und 2002

Die Einteilung der drei Prognosegruppen nach Motzer (Motzer et al., 1999) wurde mit Hilfe folgender Risikoparameter durchgeführt: Karnofskyindex < 80, Nephrektomie ja vs. nein, LDH über vs. unter 300 mg/dl, Hämoglobin unterhalb der Norm, Kalzium oberhalb der Norm. Patienten ohne Risikoparameter wurden in die Prognosegruppe „günstig“ eingeordnet. Patienten mit einem oder zwei Parametern wurden in die Gruppe „mittel“ und Patienten mit drei oder mehr Parametern in die Gruppe „schlecht“ eingeordnet (Motzer et al., 1999).

Der Score von Motzer aus dem Jahre 2002 unterscheidet sich von dem Score von 1999 lediglich darin, dass die Nephrektomie als Risikoparameter mit dem „Zeitraum zwischen erster Diagnose Nierenzellkarzinom und beginnender Immun(chemo)therapie“ ausgetauscht wurde. Betrug dieses Intervall weniger als ein Jahr, so wurde dies als ein negativer Prediktor im Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit gewertet (Motzer et al., 2002b).

2.7.2 Lübecker Modell

Unter Berücksichtigung der in den Patientenakten dokumentierten klinischen und laborchemischen Daten wurde ein eigenes Prognosemodell, Lübecker Modell, entwickelt. Entsprechende Parameter wurden für die Risikostratifizierung ausgewählt und entsprechend formuliert. Folgende Laborparameter wurden zur Risikogruppeneinteilung definiert, wenn sich der Wert oberhalb der oberen Normgrenze befand: Neutrophile Granulozyten, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Kalzium, Leukozyten, Thrombozyten und C-reaktives Protein. Wenn der Abstand zwischen gesicherter Diagnose „metastasiertes Nierenzellkarzinom“ und Beginn der Immun(chemo)therapie länger als einen Monat betrug, wurde dies ebenfalls als ein Risikoparameter definiert. Eine weitere Definition für die Erstellung von Prognosegruppen bestand aus den unterhalb der Norm gemessenen Messwerten für Hämoglobin und Albumin.

Für die Erstellung des Lübecker Modells waren drei Schritte erforderlich:

1. Im ersten statistischen Vorgang wurden alle Risikoparameter in der univariaten Analyse auf ihre eigenständige statistische Signifikanz überprüft.
2. Die Parameter, die sich als statistisch signifikant darstellten, wurden nun im weiteren Vorgehen mit Hilfe von Kreuztabellen auf ihre Zusammengehörigkeit bzw. mögliche Überschneidung der Einflussnahme auf das Prognosemodell untersucht. Bei Übereinstimmung eines Parameters mit anderen Parametern, wurde dieser aus der weiteren Berechnung ausgeschlossen.
3. Mit Hilfe der multivariaten Analyse wurde nun untersucht, ob das Zusammenspiel der übrig gebliebenen Parameter einen Einfluss auf die Signifikanz jedes einzelnen Parameters hat. Bezogen auf diese Studie liefert uns die multivariate Analyse die Parameter, die trotz gemeinsamen Auftretens einen noch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom haben.

2.8 Statistik

Bei stetigen Variablen umfasst die deskriptive Statistik die Ermittlung von Lagemaßen (Mittelwert und Median), sowie die Parameter der Streuung (Standardabweichung, Varianz, Maximum und Minimum).

Zur grafischen Darstellung wurden Balkendiagramme, Histogramme, Kurvendiagramme und Boxplotdarstellungen genutzt. Boxplots sind grafische Übersichtsdarstellungen der Verteilung einer Variablen. Die Blöcke bezeichnen die 25% bis 75% Perzentilen (sog.

Interquartilbereich). Die mittlere Markierung gibt den Median an. Minimum und Maximum werden durch die entsprechenden Balken begrenzt. Die außerhalb gelegenen Kreise und Sterne geben Ausreißer und Extremfälle an.

Die Überlebensraten und -zeiten lassen sich in dieser Arbeit besonders gut mit der Kaplan-Meier Methode analysieren. Mit dieser Methode berechnet man die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt (Ziegler et al., 2007a). Vorteil dieser Methode ist, dass nicht alle Patienten den gleichen Beobachtungszeitraum benötigen (Kaplan et al., 1958). Die Patienten, die z.B. erst ein Jahr vor Beendigung der Beobachtungszeit mit in die Studie eingeschlossen wurden, entfallen dementsprechend nicht aus der Statistik. Ist das zu beobachtende Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht eingetreten, spricht man von zensierter Beobachtungszeit. In dieser Studie betrifft es z.B. die Patienten, die am Ende der Datenerhebung noch nicht verstorben waren, oder sich im Status des „lost to follow-up“ befanden.

Das Cox-Modell ist auch heute noch die meist angewandte Regressionsmethode zur Analyse von Überlebensdaten. In Anbetracht der Überlebenszeitanalyse lässt sich mit Hilfe der Cox-Regression der Einfluss von erklärenden Variablen untersuchen (Ziegler et al., 2007b). Diese Analyse wird somit eingesetzt, um den gleichzeitigen Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable, in diesem Fall die Überlebenszeit, zu untersuchen (Cox et al., 1972).

Die Cox-Regression wurde somit in dieser Arbeit z.B. genutzt, um zu überprüfen, ob eine erhöhte Laktatdehydrogenase oder ein erniedrigtes Hämoglobin einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe SPSS[®] 16.0 der Firma SPSS Inc.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

In der Zeit von 1993 bis einschließlich 2005 wurden alle konsekutiven Patienten, die die Einschlusskriterien (siehe Patienten und Methoden, S. 11) erfüllen, untersucht. Demnach bestand das Patientenkollektiv aus 98 Patienten, die aufgrund eines metastasierten Nierenzellkarzinoms am UK-SH, Campus Lübeck, mit einer Immun(chemo)therapie behandelt wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der in dieser retrospektiven Arbeit erhobenen (patientenbezogenen) Daten dargestellt.

3.1.1 Geschlechterverteilung

Von den 98 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, waren 75 Patienten (76,5%) männlich und 23 Patienten (23,5%) weiblich.

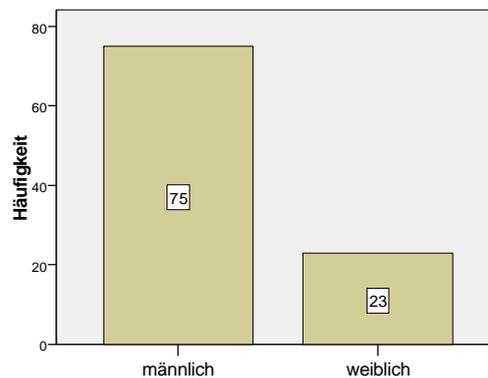


Abbildung 1: Geschlechterverteilung

3.1.2 Altersverteilung

Das Patientenalter betrug im Median 62 Jahre (Spannweite 21 - 83 Jahre). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des Alters war nicht signifikant.

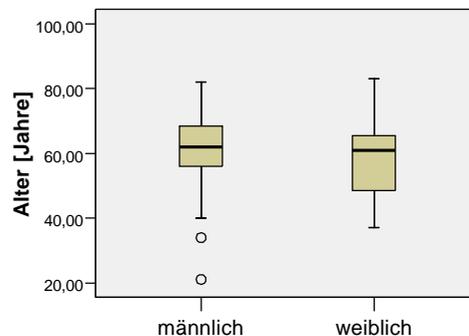


Abbildung 2: Boxplot der geschlechtsspezifischen Altersverteilung

3.2 Symptomatik der Patienten

Bei primärer Vorstellung in der Klinik zeigten die Patienten unterschiedliche Symptome. Nachfolgend sind diese Symptome mit absteigender Häufigkeit aufgelistet. Ein Großteil der Patienten war in Bezug auf das Nierenzellkarzinom bei Erstdiagnose beschwerdefrei, so dass diese Diagnose einen Zufallsbefund darstellte.

Flankenschmerz

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Ja	36	36,7	36,7	36,7
	Nein	62	63,3	63,3	100,0
	Gesamt	98	100,0	100,0	

Makrohämaturie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Ja	23	23,5	23,5	23,5
	Nein	75	76,5	76,5	100,0
	Gesamt	98	100,0	100,0	

Rückenschmerz

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Ja	13	13,3	13,3	13,3
	Nein	85	86,7	86,7	100,0
	Gesamt	98	100,0	100,0	

Tastbarer Tumor

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Ja	12	12,2	12,2	12,2
	Nein	86	87,8	87,8	100,0
	Gesamt	98	100,0	100,0	

Zufallsbefund

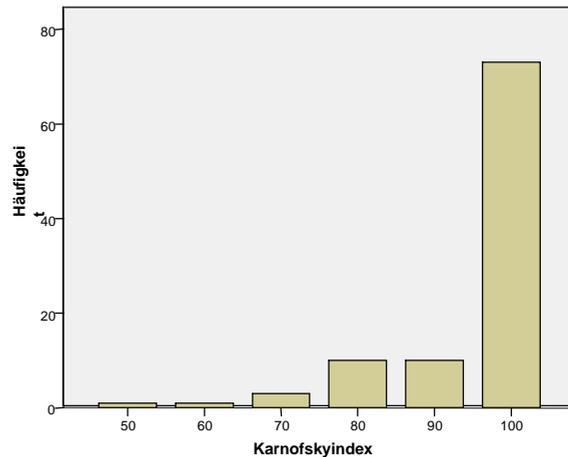
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Ja	37	37,8	37,8	37,8
	Nein	61	62,2	62,2	100,0
	Gesamt	98	100,0	100,0	

Tabelle 8: Symptomatik der Patienten in absteigender Häufigkeit

3.3 Patientenstatus

Bei jedem Patienten wurde vor Beginn der Immun(chemo)therapie der Allgemeinzustand nach Karnofsky bzw. nach der ECOG-Skala bestimmt. Dabei gab es keinen Patienten mit einem Karnofskyindex bzw. einen Wert auf der ECOG-Skala von unter 50 bzw. unter 2. Im Folgenden werden die Häufigkeiten anhand von Tabellen 9 und Abbildungen 3 dargestellt.

Karnofskyindex					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	50	1	1,0	1,0	1,0
	60	1	1,0	1,0	2,0
	70	3	3,1	3,1	5,1
	80	10	10,2	10,2	15,3
	90	10	10,2	10,2	25,5
	100	73	74,5	74,5	100,0
Gesamt		98	100,0	100,0	



ECOG-Skala					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	89	90,8	90,8	90,8
	1	8	8,2	8,2	99,0
	2	1	1,0	1,0	100,0
Gesamt		98	100,0	100,0	

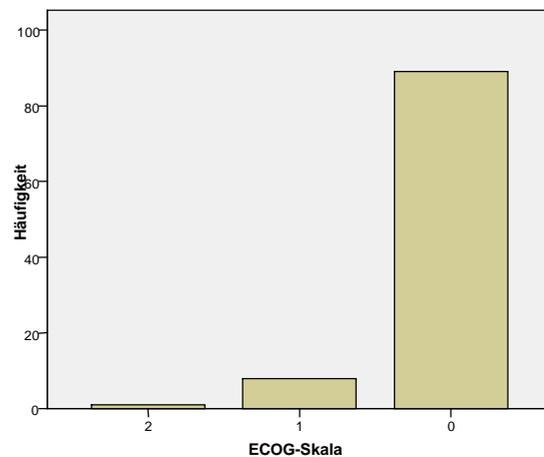


Tabelle 9 und Abbildung 3: Patienteneinteilung nach dem Karnofskyindex und der ECOG-Skala

3.4 Tumoreinteilung

3.4.1 TNM-Stadium

Alle Patienten wurden bei der Erstdiagnose Nierezellkarzinom gemäß der TNM-Klassifikation (UICC 2002) in die entsprechenden Gruppen eingeteilt. Bei erfolgter

Tumornephrektomie wurde dies durch den Pathologen vorgenommen. Wurde keine Tumornephrektomie durchgeführt, so erfolgte die Einteilung mit Hilfe der radiologischen und sonographischen Untersuchungen. Folgende Verteilungen der T-Stadien wurden festgestellt:

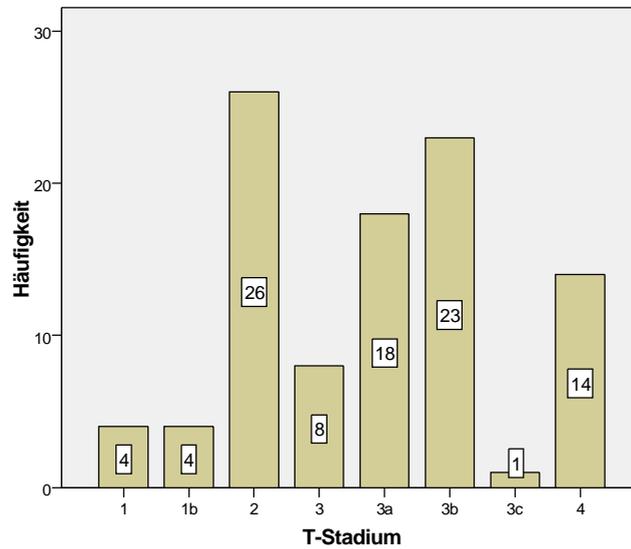


Abbildung 4: Häufigkeiten der T-Stadien

	T-Stadium	N-Stadium				Gesamt
		0	1	2	nicht beurteilt	
1	1	1	0	1	2	4
1b	1b	1	1	0	2	4
2	2	17	1	4	4	26
3	3	2	1	1	4	8
3a	3a	4	1	5	8	18
3b	3b	9	4	6	4	23
3c	3c	0	0	0	1	1
4	4	4	3	5	2	14
Gesamt		38	11	22	27	98

	T-Stadium	M-Stadium		Gesamt
		0	1	
1	1	4	0	4
1b	1b	2	2	4
2	2	21	5	26
3	3	4	4	8
3a	3a	10	8	18
3b	3b	12	11	23
3c	3c	1	0	1
4	4	1	13	14
Gesamt		55	43	98

Tabelle10: Kreuztabellen der N- (Lymphknoten) und der M-Stadien (Metastasen)

Aus der Tabelle 10 kann man entnehmen, dass 43 Patienten (43,9%) bei Erstdiagnose bereits Metastasen hatten (synchrone Metastasierung).

Bei 55 Patienten (56,1%) wurden zur Zeit der Erstdiagnose keine Metastasen gefunden. Der Abstand zwischen der Diagnose Nierenzellkarzinom und metastasiertes Nierenzellkarzinom ergab somit folgende Werte in Monaten (metachrone Metastasierung):

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardfehler des Mittelwerts	Standardabweichung	Gültige N
Monate	34	21	1	230	5,83	43,22	N=55

Tabelle 11: Zeitlicher Abstand zwischen Nierenzellkarzinom und metastasierten Nierenzellkarzinom

3.4.2 Tumordurchmesser

Der Tumordurchmesser wurde in der Computertomographie (CT), Sonographie sowie in der pathologischen Begutachtung beschrieben. Teilweise lag nur eine Art der Größenmessung vor. Bei 28 Patienten (CT) bzw. 22 Patienten (Histologie) gab es keine Angabe zur Größe des Tumors. In Abbildung 5 und 6 und Tabelle 12 wird die Verteilung der Messungen abgebildet.

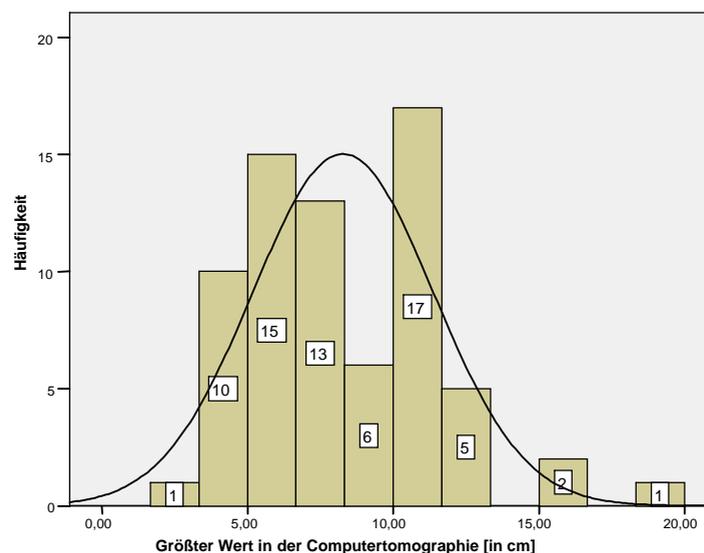


Abbildung 5: Verteilung des Tumordurchmessers in der Computertomographie

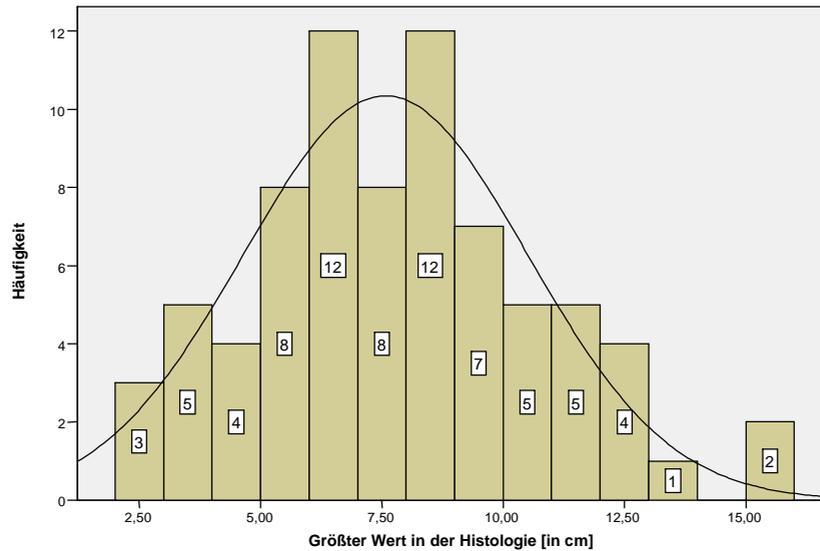


Abbildung 6: Verteilung des Tumordurchmessers in der Histologie

		Größter Wert in der CT	Größter Wert in der Histologie
N	Gültig	70	76
	Fehlend	28	22
Mittelwert		8,28	7,58
Median		8,00	7,05
Standardabweichung		3,10	2,93
Minimum		1,80	2,50
Maximum		20,00	16,00

Tabelle 12: Darstellung der unterschiedlichen Tumordurchmesser (in cm)

Zusätzlich zeigte sich ein Größenunterschied des Nierentumors in Bezug auf den Metastasierungsstatus. So waren bei erster Messung des Tumordurchmessers die bereits metastasierten Nierentumore größer im Gegensatz zu den noch nicht metastasierten. In der Tabelle 13 sind die entsprechenden medianen Nierentumordurchmesser im Zusammenhang mit dem Metastasierungsstatus dargestellt.

Computertomographie	M1 bei Diagnose	Tumordurchmesser 9,2 cm (9 Daten fehlen)
	M0 bei Diagnose	Tumordurchmesser 7,4 cm (23 Daten fehlen)
Histologie	M1 bei Diagnose	Tumordurchmesser 8,2 cm (18 Daten fehlen)
	M0 bei Diagnose	Tumordurchmesser 7,2 cm (4 Daten fehlen)

Tabelle 13: Medianer Tumordurchmesser in Bezug zur Bildgebung und Metastasierungsstatus

3.5 Histologie

3.5.1 Subtypisierung

Im Folgenden sind die histologischen Subtypisierungen nominal und prozentual dargestellt. Der häufigste Anteil stellt dabei das klarzellige Nierenzellkarzinom mit 64 Patienten (65,3%) dar.

Histologische Subtypisierung	Häufigkeit	Prozent
klarzellig	64	65,3
nicht klassifiziert	13	13,3
chromophil	10	10,2
nicht klassifizierbar	6	6,1
chromophob	3	3,1
sarkomatoid	2	2,0
Gesamt	98	100,0

Tabelle 14: Häufigkeiten der histologischen Subtypisierungen

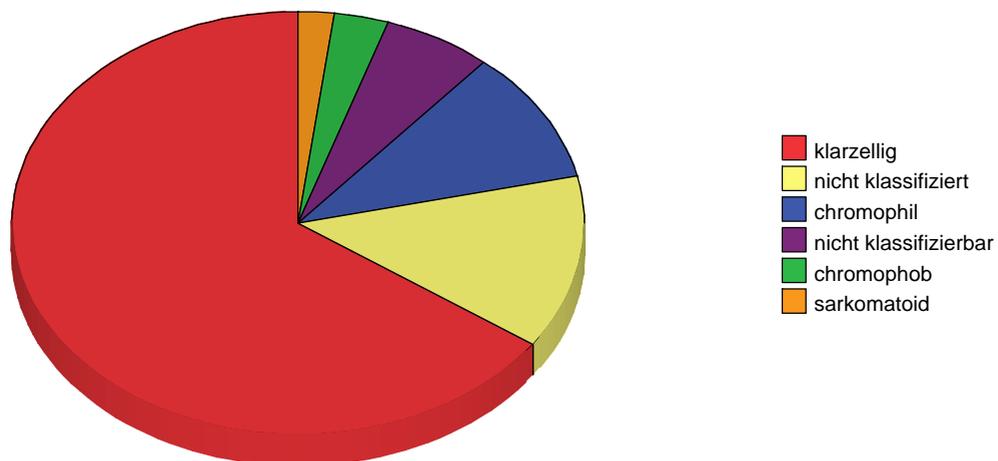


Abbildung 7: Häufigkeiten der histologischen Subtypisierungen

3.5.2 Wachstumsmuster

Von 98 Patienten wurde bei 51 Patienten (52%) das Wachstumsmuster mit denen in der Tabelle 15 ersichtlichen Häufigkeiten klassifiziert. Die insgesamt geringe Anzahl der Ergebnisse ist darin begründet, dass das Wachstumsmuster selten untersucht bzw. sehr selten in pathologischen Berichten angeführt wurde.

Wachstumsmuster	Häufigkeit	Prozent
nicht klassifiziert	48	49,0
tubulopapillär kombiniert	14	14,3
kompakt solide	9	9,2
kompakt trabekulär	8	8,2
invasiv	5	5,1
solide, tubulär	4	4,1
zystisch	3	3,1
papillär	3	3,1
spindelzellig	2	2,0
trabekulär	2	2,0
Gesamt	98	100,0

Tabelle 15: Häufigkeiten der unterschiedlichen Wachstumsmuster

3.5.3 Grading

Die histologische Untersuchung ergab, dass von den 98 Patienten zwei Patienten (2%) ein Grading von 1, 56 Patienten (57,1%) ein Grading von 2, 28 Patienten (28,6%) ein Grading von 3 und zwei Patienten (2%) ein Grading von 4 hatten. Bei zehn Patienten (10,2%) konnte keine Angabe bezüglich des Gradings gemacht werden. Siehe dazu Abbildung 8.

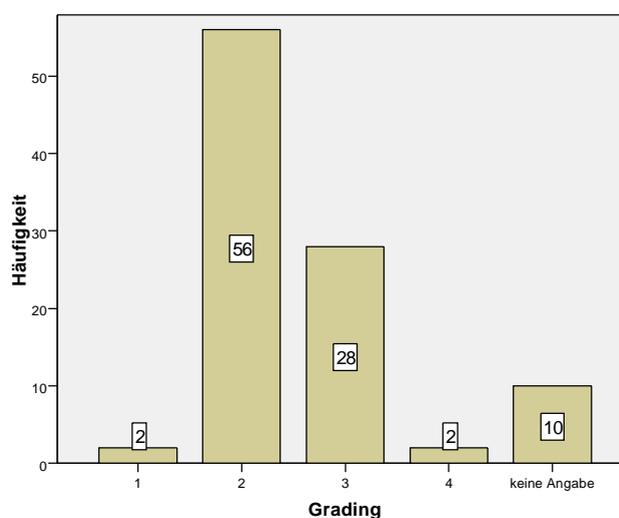


Abbildung 8: Verteilung des Gradings

3.5.4 Tumornekrose

Den pathologischen Berichten zur Folge hatten 51 Patienten (52%) eine Tumornekrose im Nierentumor und 47 Patienten (48%) wiesen keine Tumornekrose auf.

3.5.5 Multifokalität

Die Auswertung aller Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ergab, dass bei 7 Patienten (7,1%) eine Multifokalität des Nierenzellkarzinoms diagnostiziert wurde. Bei 91 Patienten (92,9%) wurde von den Pathologen keine Multifokalität angegeben.

3.6 Metastasen

3.6.1 Durchmesser und Anzahl der Metastasen

Der Durchmesser aller Metastasen betrug im Median 3 cm (Mittelwert 3,72 cm, Spannweite 1-20 cm)

Bei der Beobachtung und Beurteilung der Metastasen fiel auf, dass die Patienten nicht nur eine Metastase in einem Organ aufwiesen, sondern zum Teil mehrere Metastasen in einem Organ hatten, bzw. mehrere Metastasen in unterschiedlichen Organen hatten. Der Median bezüglich der Anzahl der Metastasen lag bei 3 (Mittelwert 5). Bei 30 Patienten wurden multiple ($n > 10$) Metastasen diagnostiziert, die ausschließlich in der Lunge festgestellt wurden.

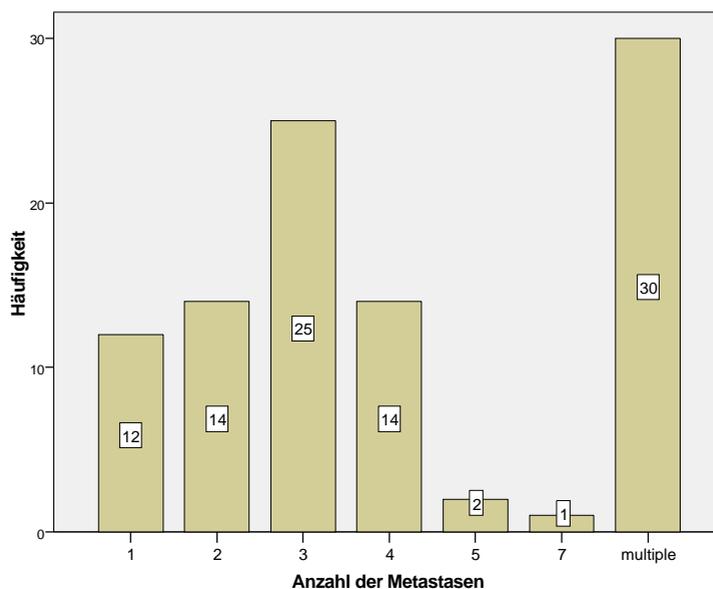


Abbildung 9: Anzahl der Metastasen eines Patienten

3.6.2 Organe mit Metastasen

In unterschiedlichen Organen wurden Metastasen des Nierenzellkarzinoms gefunden. Aus der anschließenden Auflistung in der Tabelle 16 kann entnommen werden, wie die Verteilung der Metastasen bei den Patienten war:

Patienten mit pulmonalen Metastasen	n = 66	(67,3%)
Patienten mit ossären Metastasen	n = 33	(33,7%)
Patienten mit hepatischen Metastasen	n = 20	(20,4%)
Patienten mit Weichteil-Metastasen	n = 20	(20,4%)
Patienten mit lymphnodalen Metastasen	n = 12	(12,2%)
Patienten mit zerebralen Metastasen	n = 6	(6,1%)
Patienten mit Nebennieren-Metastasen	n = 5	(5,1%)
Patienten mit sonstigen Metastasen	n = 2	(2,0%)

Tabelle 16: Metastasenhäufigkeiten der betroffenen Organsysteme

3.7 Laborwerte

Allen Patienten wurde vor Beginn der Immun(chemo)therapie Blut abgenommen und im Labor der Klinischen Chemie des UK-SH, Campus Lübeck, untersucht. Dabei wurden in dieser Arbeit die Laborparameter Leukozyten ($10^9/l$), Thrombozyten (n/ μ l), neutrophile Granulozyten (n/ μ l), C-reaktives Protein (mg/l), Albumin (g/l), alkalische Phosphatase (U/l), Laktatdehydrogenase (U/l) und Kalzium (mmol/l), die in der Literatur teilweise als prognostisch relevant bezeichnet wurden, genauer untersucht. Tabelle 17 gibt Aufschluss über die gemessenen Werte.

		Leukozyten	Thrombozyten	Neutrophile Granulozyten	CRP	Albumin	Alk. Phosphatase	LDH	Kalzium
N	Gültig	98	98	64	88	57	92	93	98
	Fehlend	0	0	34	10	41	6	5	0
Mittelwert		8,17	314,81	5,18	30,88	41,53	148,08	190,34	2,48
Median		8,02	286,00	5,16	10,65	42,90	118,50	169,00	2,42
Standardabweichung		2,43	114,34	2,02	51,50	8,08	116,29	67,02	0,23
Minimum		3,54	136,00	1,54	1,00	17,10	59,00	89,00	2,16
Maximum		19,50	594,00	11,34	239,00	67,80	965,00	402,00	3,75

Tabelle 17: Überblick und Häufigkeiten der gemessenen Laborwerte

Im Folgenden sind die geschlechterspezifischen Hämoglobinwerte (in g/l) im Boxplot (Abbildung 10) und der Tabelle 18 aufgeführt.

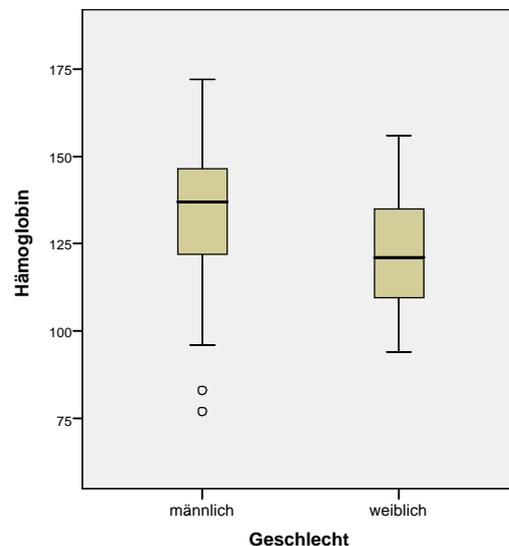


Abbildung 10: Geschlechterspezifische Hämoglobin-Aufteilung (in g/l)

		Hb Männer	Hb Frauen
N	Gültig	75	23
	Fehlend	23	75
Mittelwert		133,53	122,09
Median		137,00	121,00
Standardabweichung		18,42	17,29
Minimum		77,00	94,00
Maximum		172,00	156,00

Tabelle 18: Geschlechterspezifische Hämoglobin-Aufteilung (in g/l)

3.8 Therapie

Wie Abbildung 11 zeigt, wurden 83,7% der Patienten (82 Patienten) im Rahmen der Behandlung nephrektomiert. Von diesen 82 Patienten wurde bei 81 Patienten (82,6%) vor der Immun(chemo)therapie und bei einem Patienten (1%) nach der Immun(chemo)therapie die Niere entfernt. 16,3% der Patienten (16 Patienten) wurden nicht an der Niere operiert.

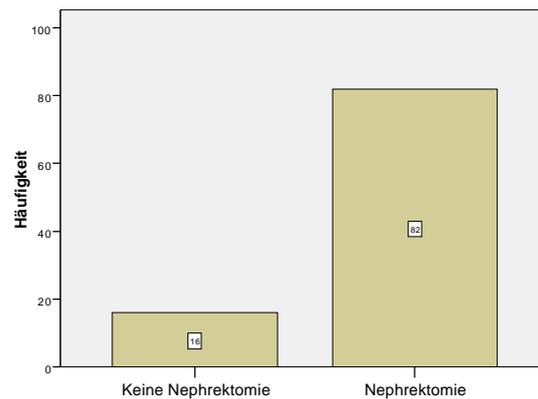


Abbildung 11: Anzahl durchgeführter Nephrektomien

3.8.1 Immun(chemo)therapie

Alle Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, erhielten eine Immun(chemo)therapie. Der zeitliche Abstand zwischen der Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom und dem Beginn der Therapie betrug einen Monat (Spannweite 2 Wochen bis 29 Monate).

3.8.2 Therapieschemata

Wie in der Einleitung schon erwähnt, bekamen nicht alle Patienten die gleichen Medikamente, bzw. die gleichen Medikamentenkombinationen. In Tabelle 19 und Abbildung 12 sind die Häufigkeiten der verabreichten Kombinationen aufgelistet.

	Häufigkeit	Prozent
Interferon/Interleukin	7	7,1
Interferon mono	18	18,4
Interferon/Vinblastin	35	35,7
Triple	38	38,8
Gesamt	98	100,0

Tabelle 19: Häufigkeiten der unterschiedlichen medikamentösen Therapien

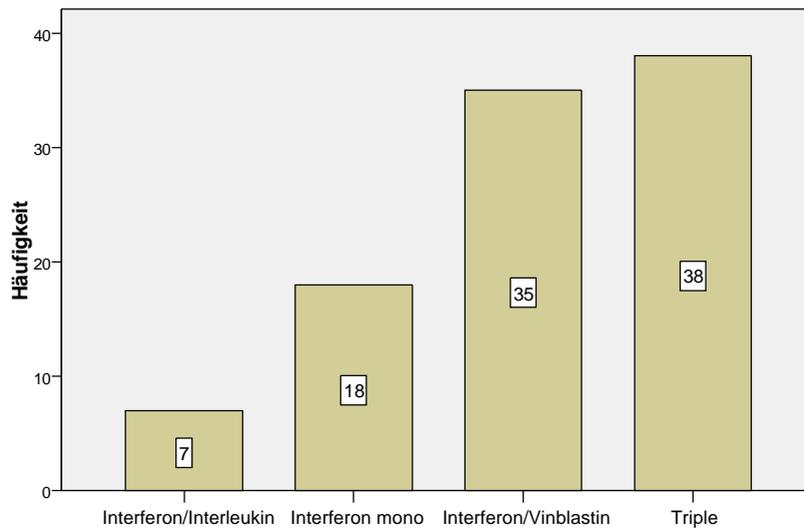


Abbildung 12: Häufigkeiten der unterschiedlichen medikamentösen Therapien

3.8.3 Dauer der Therapie

Die durchschnittliche Therapiedauer bei den 98 Patienten betrug im Median vier Monate. Die kürzeste Therapiezeit lag bei einem Monat, im Vergleich zu der längsten mit 47 Monaten. Die graphische Darstellung zur Häufigkeit der Therapiezeit mit Normalverteilungskurve zeigt Abbildung 13.

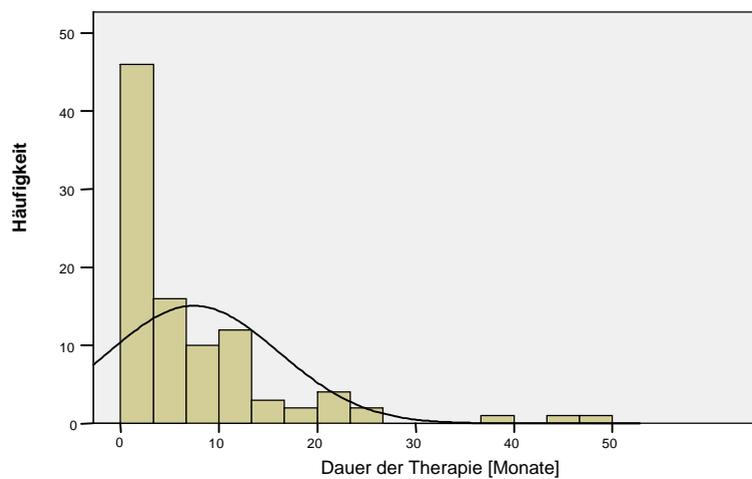


Abbildung 13: Häufigkeiten der Therapiedauer mit Normalverteilungskurve

3.8.4 Nebenwirkungen der Therapie

Nach den WHO-Klassifikationen von 1979 zu medikamentösen Nebenwirkungen ergab sich folgende Verteilung: 50 Patienten (51%) hatten eine Nebenwirkung mit dem Schweregrad 1, 29 Patienten (29,6%) Schweregrad 2, 16 Patienten (16,3%) Schweregrad 3 und drei Patienten (3,1%) hatten eine Nebenwirkung mit dem Schweregrad 4 (siehe auch Abbildung 14). Schweregrad 5 (Tod aufgrund von Nebenwirkungen) trat nicht auf.

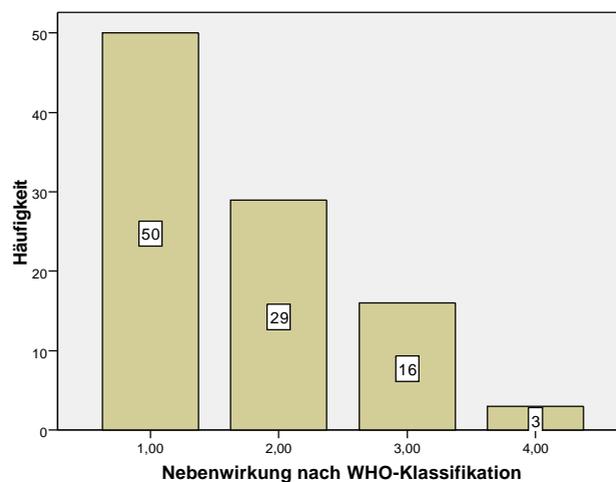


Abbildung 14: Häufigkeiten der Nebenwirkungen nach WHO-Klassifikation

3.8.5 Art der Nebenwirkung

Alle 98 Patienten wiesen Nebenwirkungen bezüglich der Immun(chemo)therapie auf. Die häufigste Nebenwirkung war Fieber, bzw. grippeähnliche Symptome mit 81,6% (81 Patienten). 34,7% (34 Patienten) berichteten über Müdigkeit und 24,5% (24 Patienten) über Übelkeit. Appetitlosigkeit 11,2% (11 Patienten), Nachtschweiß 8,2% (8 Patienten) und allergische Reaktionen 6,1% (6 Patienten) kamen relativ selten vor. Jeweils drei Patienten (3,1%) berichteten über Haarausfall und vermehrter Blutungsneigung. Bei 32 Patienten (32,7%) wurden Nebenwirkungen festgestellt, die nicht einzeln aufgelistet wurden (wie z.B. Unbehagen, Laborveränderungen, neurologische Symptome).

3.8.6 Dosisreduktion

Bei 23 Patienten (23,2%) wurde die anfängliche Dosis, ausschließlich wegen zu starker Nebenwirkungen, reduziert. Der andere Teil der Patienten erhielt konstant gleiche Dosierungen (siehe Abbildung 15).

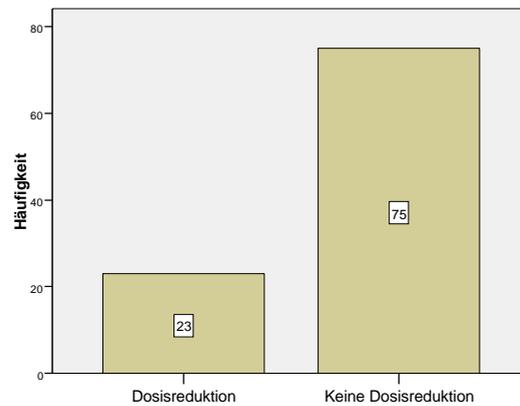


Abbildung 15: Häufigkeiten der angewandten Dosisreduktion

3.8.7 Abbruch der Therapie

Die klinische, radiologische und subjektive Beurteilung der 98 Patienten ergab, dass kein Patient im kurativen Sinne geheilt wurde, so dass mit der Therapie fortgefahren wurde. Es ist zu beachten, dass bei Beendigung der Therapie von einem Abbruch auszugehen ist. In Abbildung 16 und Tabelle 20 sind die Gründe für die Abbrüche aufgelistet:

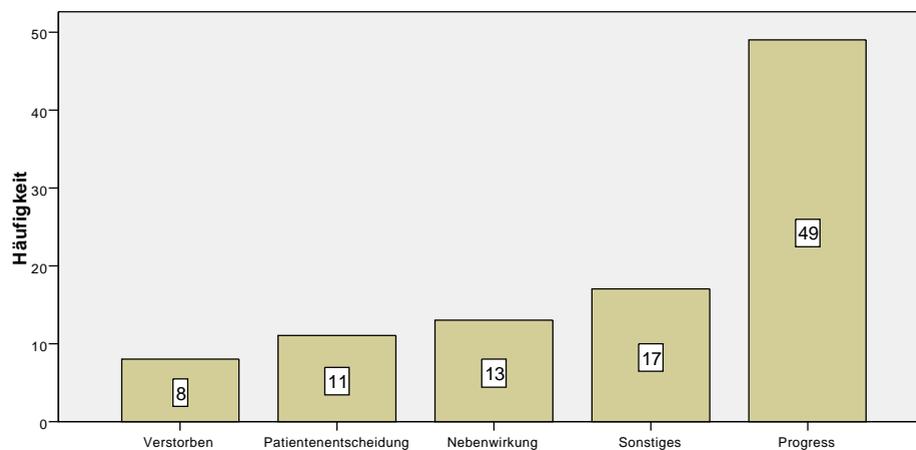


Abbildung 16: Gründe und Häufigkeiten des Therapieabbruches

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nebenwirkung	13	13,3	13,3	13,3
Patientenentscheidung	11	11,2	11,2	24,5
Progress	49	50,0	50,0	74,5
Sonstiges	17	17,3	17,3	91,8
Verstorben	8	8,2	8,2	100,0
Gesamt	98	100,0	100,0	

Tabelle 20: Gründe und Häufigkeiten des Therapieabbruches

3.9 Überleben

3.9.1 Überlebenszeit insgesamt

Die Überlebenszeit aller Patienten betrug nach Diagnosestellung der Metastasierung im Median 18 Monate (95% KI 12,03-23,97). Zu erwähnen ist, dass in dieser Kaplan-Meier Berechnung sich auch die sechs Patienten befinden, die eine andere Todesursache (wie z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall) hatten.

In der folgenden Graphik (Abbildung 17) ist die kumulative Anzahl der Patienten gegen das monatliche Überleben dargestellt. Bei 0,5 des kumulativen Überlebens lässt sich der Median von 18 Monaten abschätzen. Die zensierten Stellen spiegeln den Zeitpunkt wieder, in dem sich die noch lebenden Patienten bei Beendigung der Datenerhebung befanden.

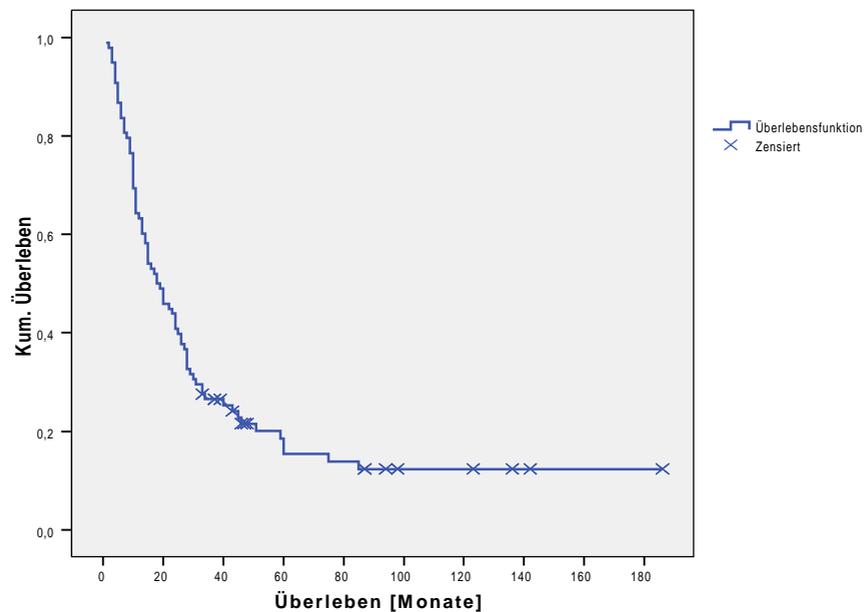


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve zum Überleben aller Patienten

3.9.2 Tumorspezifische Überlebenszeit

Die tumorspezifische Überlebenszeit wurde in der Lübecker Studie definiert als Zeitintervall zwischen der Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom und tumorbedingtem Versterben. Das durchschnittliche tumorspezifische Überleben betrug bei den 76 Patienten, die in dem Datenerhebungszeitraum verstorben sind, im Median 15 Monate (95% KI 10,73-19,27). In der anschließenden Graphik (Abbildung 18) ist dies dargestellt; es lässt sich der Median von 15 Monaten bei 0,5 abschätzen.

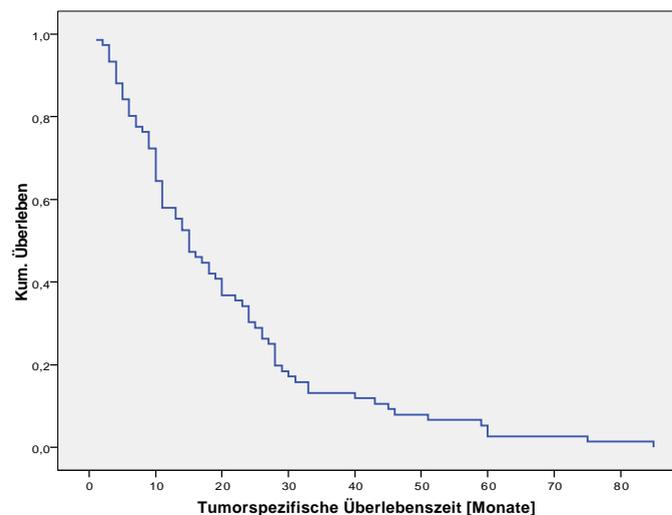


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve zur tumorspezifischen Überlebenszeit

Sechs Patienten starben aufgrund anderer, nicht tumorbedingter Ursachen und hatten in ihrer Gruppe ein medianes Überleben von 11 Monaten. Die zum Endpunkt der Datenerhebung noch lebenden Patienten (n=16, zensierte Patienten) hatten bis dahin ein medianes Überleben von 67,5 Monaten.

3.9.3 Progressionsfreies Überleben

Wie die Abbildung 19 zeigt, ergab die Auswertung von 75 Patienten ein progressionsfreies Überleben von 8 Monaten im Median (Spannweite 2 Monate bis 86 Monate).

Bei 23 Patienten konnte bis zum Ableben (bzw. bis zur Zensierung) kein Progress festgestellt werden, so dass sie in diese Berechnung nicht mit eingeschlossen wurden.

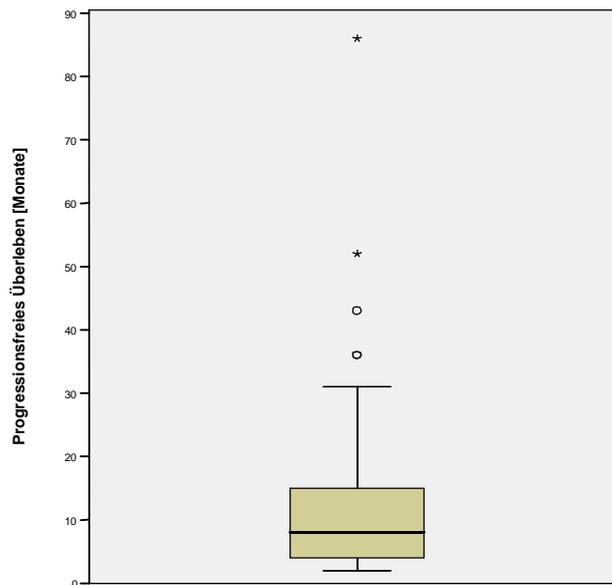


Abbildung 19: Boxplot zum progressionsfreien Überleben

3.9.4 Todesursache

Von 98 Patienten starben 76 Patienten (77,6%) tumorbedingt. Sechs Patienten (6,1%) hatten eine andere Todesursache (z.B. Herzinfarkt, Lungenembolie, Schlaganfall etc.). Kein Patient starb aufgrund der Immun(chemo)therapie oder an ihren Folgen. Da am Ende des Zeitraums für die Beobachtung noch 16 Patienten lebten, werden sie in der Abbildung 20 als „zensiert“ aufgeführt.

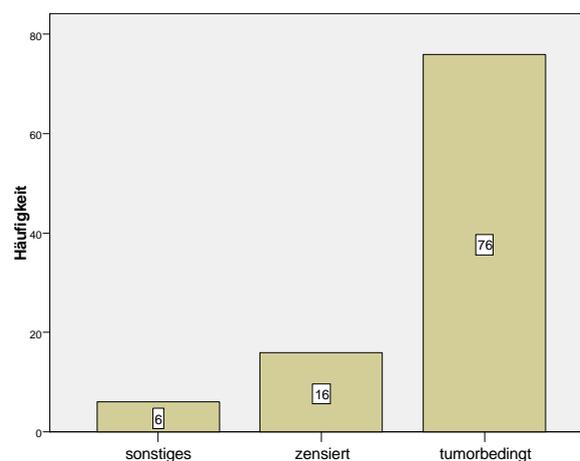


Abbildung 20: Todesursachen und deren Häufigkeiten

3.10 Prognosescores

3.10.1 Motzer-Score 1999

Teilt man die Patienten dieser Studie nach dem Motzer-Score von 1999 (Motzer et al., 1999) in drei Gruppen ein (gute Prognose [keine Risikofaktoren], intermediäre Prognose [1-2 Risikofaktoren] und schlechte Prognose [3 und mehr Risikofaktoren]), erhält man folgende Überlebenszeiten: Die Gruppe gute Prognose hat ein Überleben im Median von 37 Monaten; die Gruppe intermediäre Prognose 15 Monate und die Gruppe schlechte Prognose 5 Monate. Die Daten sind in der Tabelle 21 zusammengefasst dargestellt.

		Überleben "gute Prognose"	Überleben "intermediäre Prognose"	Überleben "schlechte Prognose"
N	Gültig	41	34	23
	Fehlend	57	64	75
Mittelwert		50,20	20,41	6,61
Median		37,00	15,00	5,00
Standardabweichung		39,99	15,66	3,95
Minimum		5	6	1
Maximum		186	87	15

Tabelle 21: Überlebenszeiten der Lübecker Patienten anhand des Motzer-Scores von 1999

Die zeitliche Differenz im Überleben ist nach der Cox-Regression innerhalb der drei Gruppen signifikant. Das Überleben in der Gruppe gute Prognose ist signifikant länger ($p= 0,001$) als in der Gruppe intermediäre Prognose. Gleiches gilt für intermediäre Prognose zu schlechter Prognose ($p= 0,001$).

In der Graphik (Abbildung 21) lässt sich noch einmal der Unterschied im Überleben nachvollziehen. Alle drei Gruppen sind in einer selbstständigen Kurve dargestellt und verdeutlichen die Differenz im zeitlichen Überleben in folgender Reihenfolge: gute Prognose > mittlere Prognose > schlechte Prognose.

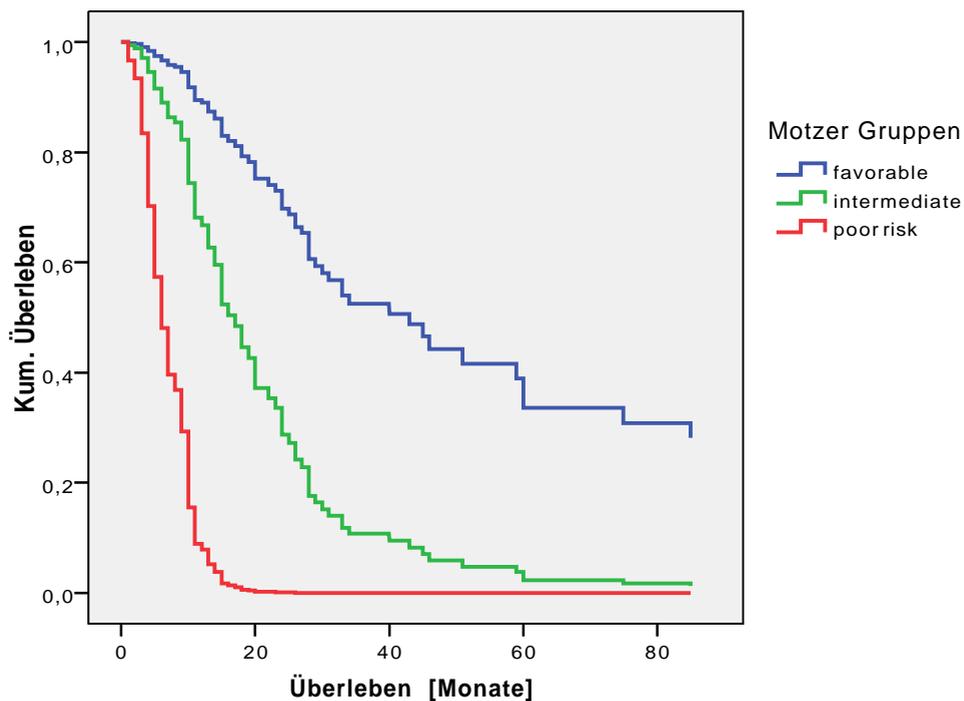


Abbildung 21: Überlebenszeiten der einzelnen Untergruppen im Motzer-Score (1999)

3.10.2 Motzer-Score 2002

Die Einteilung des Lübecker Patientenkollektivs in den Motzer-Score von 2002 (Motzer et al., 2002b) ergab ein Überleben im Median für die Gruppe „gute Prognose“ von 26 Monaten, für die Gruppe „mittlere Prognose“ von 18 Monaten und für die Gruppe „schlechte Prognose“ von 10,5 Monaten. Die weiteren Ergebnisse zu den Häufigkeiten sind in Tabelle 22 dargestellt.

		Überleben gute Prognose	Überleben mittlere Prognose	Überleben schlechte Prognose
N	Gültig	13	67	18
	Fehlend	85	31	80
Mittelwert		49,07	30,03	14,11
Median		26,00	18,00	10,50
Standardabweichung		54,13	29,73	11,09
Minimum		14	1	3
Maximum		186	136	33

Tabelle 22: Überlebenszeiten der Lübecker Patienten anhand des Motzer-Scores von 2002

3.10.3 Lübecker Modell

Für die Erstellung des Lübecker Modells sind mehrere Schritte notwendig, die für die Nachvollziehbarkeit und Reproduzierbarkeit im Folgenden aufgeführt sind.

Univariate Analyse: Alle elf ausgewählten Parameter wurden auf ihre Signifikanz bezüglich des Überlebens mit Hilfe der Cox-Regression untersucht. Die Anzahl der metastasierten Organe hatten in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz ($p=0,072$), so dass sie in der weiteren Berechnung ausgeschlossen wurden. Da die Albuminwerte in den Patientenakten zu über 25% fehlten, oder nicht gemessen wurden, musste das Albumin trotz statistischer Signifikanz ebenfalls ausgeschlossen werden. Folgend sind in Tabelle 23 alle elf ausgewählten Parameter mit der statistischen Berechnung angeführt:

Parameter	P-Wert
Abstand Nephrektomie Metastase	0,040
Albumin	0,033
Alkalische Phosphatase	0,000
Anzahl Organe mit Metastasen	0,076
Kalzium	0,000
CRP	0,000
Hämoglobin	0,000
LDH	0,000
Leukozyten	0,000
Neutrophile Granulozyten	0,001
Thrombozyten	0,000

Tabelle 23: Univariate Analyse von elf ausgewählten Parametern

Kreuztabellen: Aus den neun übrig gebliebenen Parametern wurden anschließend Kreuztabellen entworfen. Mit Hilfe der 45 Kreuztabellen wurde ersichtlich, dass sich keine entscheidenden Überschneidungen darstellten. Für das weitere Vorgehen wurden somit alle neun verbliebenen Werte mit eingeschlossen.

Multivariate Analyse: Im dritten Schritt wurden die neun verbliebenen Werte mit Hilfe der multivariaten Analyse untersucht. Anschließend wurden schrittweise die Werte ohne statistisch signifikantem „p“ ausgeschlossen.

Hämoglobin, Laktatdehydrogenase, C-reaktives Protein und Kalzium waren letztlich die vier Parameter, die in der multivariaten Analyse alle eine statistische Signifikanz in Bezug auf die Vorhersage des Überlebens aufwiesen (Tabelle 24).

Laborparameter	Statistischer Wert (p)
Hämoglobin	0,000
Laktatdehydrogenase	0,002
C-reaktives Protein	0,011
Kalzium	0,041

Tabelle 24: Vier signifikante Werte des Lübecker Modells nach multivariater Analyse

Häufigkeiten: Tabelle 25 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten bezüglich ihrer Risikoparameter.

Parameter	Patienten
0	24
1	22
2	26
3	9
4	8

Tabelle 25: Aufteilung der Patientenzahl in Bezug auf die Risikoparameter

Gruppeneinteilung: Die Untergliederung der Patienten in drei unterschiedliche Gruppen ergab folgende Aufteilung: 24 Patienten, die keinen auffälligen Wert hatten, wurden der Gruppe 1 (gute Prognose) zugeteilt. 48 Patienten mit einem oder zwei Werten, die nicht der Norm entsprachen, wurden der Gruppe 2 (mittlere Prognose) zugeteilt. 17 Patienten mit drei oder vier auffälligen Werten kamen in die Gruppe 3 (schlechte Prognose). Neun Patienten konnten aufgrund von fehlenden Daten nicht zugeordnet werden.

Medianes Überleben: In den drei Gruppen betrug das mediane Überleben 40, 18 und 5 Monate. Die Gruppe ohne Zuordnung hatte ein medianes Überleben von 20 Monaten. Tabelle 26 spezifiziert diese Angaben.

		günstige Prognose	mittlere Prognose	schlechte Prognose	keine Zuordnung
N	Gültig	24	48	17	9
	Fehlend	74	50	81	89
Mittelwert		53,29	23,19	6,65	44,33
Median		40,00	18,00	5,00	20,00
Standardabweichung		39,04	18,23	3,89	58,70
Minimum		10	1	2	3
Maximum		142	94	16	186

Tabelle 26: Überlebenszeiten der Risikogruppen des Lübecker Modells

Abschließend ist die graphische Darstellung des Überlebens in den drei Risikogruppen des Lübecker Modells abgebildet. Nach Berechnung der Cox-Regression zeigt sich die zeitliche Differenz im Überleben innerhalb der drei Gruppen als statistisch signifikant. Somit hat die Gruppe „günstige Prognose“ eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu der Gruppe „mittlere Prognose“ und „schlechte Prognose“. Gleiches gilt für die Gruppe „mittlere Prognose“ zur Gruppe „schlechte Prognose“.

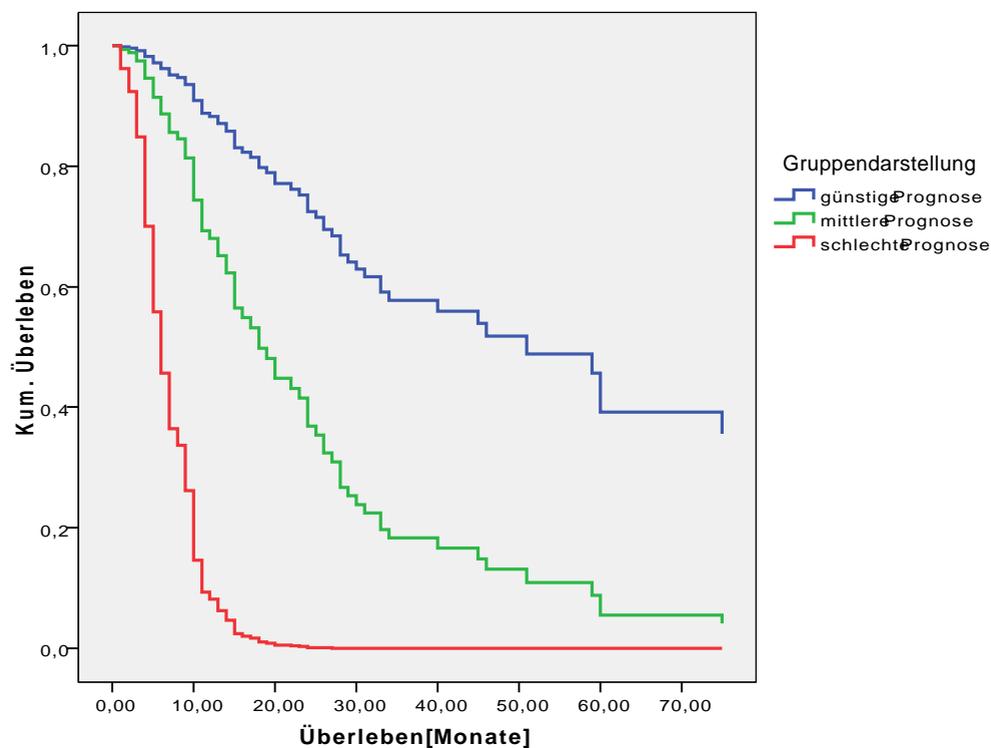


Abbildung 22: Überlebenszeiten der Risikogruppen des Lübecker Modells

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das metastasierte Nierenzellkarzinom hinsichtlich der therapeutischen Beeinflussbarkeit durch eine Immunchemotherapie untersucht. Ziel war hierbei das Etablieren von Prognoseparametern und die Entwicklung eines Prognosescores zum Abschätzen der Überlebenszeit dieser Patienten.

In dieser Studie wurden 98 konsekutive Patienten retrospektiv untersucht, wobei 76,5% männlich und 23,5% weiblich waren. Diese Geschlechterverteilung findet sich annähernd auch in der Literatur wieder. So beschreibt Atzpodien bei 78 Patienten eine Aufteilung der Geschlechter mit 75,6% für das männliche Geschlecht im Vergleich zu 24,4% für das weibliche Geschlecht (Atzpodien et al., 2001). In einer weiteren Studie lässt sich ebenfalls mit 67% eine Mehrzahl der Erkrankungen für das männliche Geschlecht finden (Motzer et al., 2004a). Risikofaktoren für die Erkrankung des Nierenzellkarzinoms wie z.B. vermehrtes Vorkommen der Adipositas bei Männern (Mensink et al., 2005) und der bei Männern quantitativ höhere Genuss von Zigaretten und Alkohol (Yuan et al., 1998) können demnach ein Ansatz für die Erklärung der Geschlechterverteilung sein.

Das mediane Alter der untersuchten Studiengruppe betrug 62 Jahre (Spannweite 21 Jahre bis 83 Jahre). In Zusammenschau der Literatur spiegelt sich dieser Zeitpunkt der Erkrankung in den meisten Publikationen wieder. Die Arbeitsgruppe um Negrier zeigt eine Altersverteilung mit einem medianen Alter von 60 Jahren (Negrier et al., 1998), wie auch die Daten aus der Arbeitsgruppe um Pyrhönen mit einem medianen Alter von 61 Jahren (Pyrhönen et al., 1999).

Die klinische Symptomatik eines Nierenzellkarzinoms kann sehr variabel sein. Die einst beschriebene klassische Trias, bestehend aus Flankenschmerz, Hämaturie und tastbaren Tumor findet sich bei den wenigsten Patienten (Kim et al., 2003). Das untersuchte Patientenkollektiv gab in der vorliegenden Studie als klinische Symptomatik am häufigsten Flankenschmerzen (36%) an. Bei 23,5% konnte eine Makrohämaturie festgestellt werden, gefolgt von unspezifischen Rückenschmerzen (13%). Der tastbare Nierentumor, der häufig mit einem fortgeschrittenen Tumorstatus einhergeht (Kim et al., 2003), konnte lediglich bei 12% der Patienten ausfindig gemacht werden. Auffallend ist, dass ein hoher Anteil der Patienten (37%) keine Beschwerden oder Symptome äußerten, so dass die Diagnose

Nierenzellkarzinom nur durch ein bildgebendes Verfahren per Zufall festgestellt wurde. Auch kann das Nierenzellkarzinom mit einer B-Symptomatik wie z.B. Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß einhergehen (Patard et al., 2004b). In der vorliegenden Studie wurden diese Symptome nicht erhoben; die klinischen Symptome, die direkt im Zusammenhang mit dem Nierenzellkarzinom stehen, sollen im Vordergrund stehen.

Jeder Patient wurde vor Beginn der Immunchemotherapie nach dem Karnofskyindex und der ECOG-Skala beurteilt. Die Ergebnisse (Karnofskyindex 100 = 74%, 90 = 10%, 80 = 10% der Patienten) deuten darauf hin, dass selbst bei bereits diagnostizierter Metastasierung die Patienten noch eine hohe Aktivität, Möglichkeit der Selbstversorgung und Selbstbestimmung aufzeigen. Die ECOG-Skala zeigt, dass über 90% in diesem Patientenkollektiv eine normale Leistungsfähigkeit angaben. Keiner der Patienten war mehr als 50% bettlägerig und die Selbstversorgung war immer möglich. Choueiri beschreibt bei 275 Patienten, dass sich alle Patienten in der ersten oder zweiten Kategorie der ECOG-Skala befanden (Choueiri et al., 2007). In Anbetracht der kurzen Überlebenszeit nach Diagnosestellung stellt dies sicherlich ein besonderes Merkmal dar.

Die durch den Pathologen festgestellten pathologischen TNM-Stadien (pTNM), bzw. bei nicht durchgeführter Nephrektomie durch den Radiologen diagnostizierten klinischen TNM-Stadien (cTNM), wurden für jeden der 98 Patienten erhoben. Es wurde die Klassifikation der UICC 2002 (6. Fassung) angewandt. Die 5. Fassung unterscheidet sich in der fehlenden Unterteilung der Stadien T1a und T1b; hier wird lediglich nach der Größe des Tumors (T1a < 4cm, T1b 4-7cm) unterschieden. Die Patienten, die nach der alten 5. Fassung eingeteilt wurden, konnten nachträglich in die neueste Fassung von 2002 überführt werden.

In Bezug auf die Verteilung der einzelnen Stadien konnten in dieser Studie Unterschiede ermittelt werden: Somit fanden sich im Stadium T2 der größte Teil der Patienten (n = 26), gefolgt von T3b (n = 23) und T3a (n = 18). Auffallend ist, dass bei 14 Patienten bei Erstdiagnose Nierenzellkarzinom schon ein T4-Stadium vorlag. Bei 43,9% der Patienten war bereits eine Metastasierung zu finden, was in den erst spät auftretenden Symptomen des Nierenzellkarzinoms begründet sein kann. Bei fehlenden Beschwerden oder unspezifischen Beschwerden kommen die Patienten erst spät zum Arzt, so dass sich oft zum Zeitpunkt der Diagnose ein spätes und somit infaustes Stadium der Erkrankung präsentiert. Vergleichend zeigt Eggener bei 118 Patienten, dass 60% ein T-Stadium von

T3a oder höher hatten (Eggerer et al., 2006). Dem gegenüber stellt sich eine Studie mit 1.671 Patienten, in der sich eine Mehrheit für die niedrigeren Stadien zeigt; T1a 23%, T1b 26% und T2 20% (Leibovich et al., 2003a). Eine weitere Studie mit großer Patientenzahl (n = 2.385) ergibt ebenfalls eine größere Anzahl von Patienten mit niedrigem T-Stadium (Cheville et al., 2003). Zu beachten ist, dass Patienten, die bereits Metastasen bei der Erstdiagnose Nierenzellkarzinom haben, ein höheres T-Stadium aufweisen (Sievers et al., 2007). Eine Begründung für die unterschiedlichen T-Stadien ist nur vage zu formulieren. Die zum Teil fehlende Sonographie (auch schon in der Hausarztpraxis) könnte dabei einen Einfluss haben. Sie stellt eine einfache, schmerzlose und kostengünstige Vorgehensweise dar, mit der auch Nierenzellkarzinome in bereits frühen Stadien entdeckt werden können (Graser et al., 2009).

In der vorliegenden Studie hatten lediglich 56,1% der Patienten bei Erstdiagnose Nierenzellkarzinom keine Metastasen. Erst im späteren Verlauf wurde dann eine Metastasierung diagnostiziert. Dieses Intervall zwischen Erstdiagnose und Metastasierung lag im Median bei 21 Monaten. Vergleichend gab die Arbeitsgruppe um Negrier bei 782 Patienten ein Intervall von bis zu einem Jahr bei 69% und ein Intervall von über einem Jahr bei 30% an, 1% war dabei unbekannt (Negrier et al., 2002). Ein weitaus größeres Intervall wurde bei der Auswertung einer anderen Studie mit 425 Patienten gewählt (Atzpodien et al., 2003). Hier zeigten ca. 71% (n = 304) der Patienten eine Metastasierung in einem Zeitraum von drei Jahren, wohingegen bei ca. 28% (n = 121) der Patienten erst nach drei Jahren Metastasen diagnostiziert wurden. Eine gute Vergleichbarkeit der Daten ist in Anbetracht der unterschiedlich analysierten Zeiträume nur bedingt möglich. Die klinische Erfahrung in Zusammenschau der Literatur lässt aber die Aussage zu, dass bei einem nicht metastasierten Nierenzellkarzinom die Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung innerhalb der ersten zwei Jahre am höchsten ist. Dabei steigt das Risiko einer Metastasierung mit zunehmendem T-Stadium an (Mickisch et al., 1998).

Die Tumorgröße des Nierenzellkarzinoms konnte nicht bei jedem Patienten erhoben werden. Letztendlich wurde bei mehr als 70% der Patienten die Größe in der Histologie oder in der Computertomographie gemessen. Bei 16 Patienten wurde keine Nephrektomie durchgeführt, so dass hier nur eine bildgebende Größenbeurteilung durchgeführt werden konnte. Im Median betrug der Tumordurchmesser in der Histologie 7 cm und in der Computertomographie 8 cm. Eine Unterscheidung des Tumordurchmessers in Bezug auf

den Metastasierungsstatus scheint sinnvoll zu sein. In der vorliegenden Studie ergab sich somit eine Differenz zwischen metastasierten Tumor und lokal begrenzten Tumor von 1,8 cm (in der CT) bzw. eine Differenz von 1,0 cm (in der Histologie) zugunsten des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Diese Diskrepanz zwischen den einzelnen Stadien bzw. dem Status der Metastasierung ist in unterschiedlichen Studien wiederzuerkennen. So gab Leibovich bei 173 Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom einen Tumordurchmesser im Median von 9 cm an (Leibovich et al., 2003b). Eine weitere Studie mit 84 Patienten ergab einen Durchmesser von 5-9 cm für 44% der Patienten und für 38% der Patienten einen Durchmesser zwischen 10-14 cm (Mickisch et al., 2001). Dementsprechend zeigen sich kleinere Größen (z.B. 7 cm bei Patard und 5,5 cm bei Jocham) bei einem nicht metastasierten Nierenzellkarzinom (Patard et al., 2004b; Jocham et al., 2004).

Eine weitere Unterteilung des Nierenzellkarzinoms lässt sich anhand der Histologie durchführen. Entsprechend des vorliegenden Nierenpräparats konnte bei 85 Patienten eine Klassifizierung durchgeführt werden. Bei drei Patienten konnte man anhand der Metastasenhistologie trotz fehlender Nephrektomie eine histologische Typisierung durchführen. Den höchsten Anteil mit 64% bildete das Nierenzellkarzinom vom klarzelligen Subtyp. In der Literatur macht der klarzellige Subtyp etwa 70% aller Nierenzellkarzinome aus (Lopez-Beltran et al., 2006). Der zweithäufigste histologische Subtyp in der vorliegenden Studie war der papilläre Subtyp (früher auch chromophil genannt) mit einem Anteil von 10,2%, gefolgt von dem chromophoben Subtyp mit 3,1%. Moch beschreibt anhand von 558 Nephrektomiepräparaten eine Aufteilung der Subtypen von 83% für das klarzellige Nierenzellkarzinom, 11% für das chromophile Nierenzellkarzinom und 5% für das chromophobe Nierenzellkarzinom (Moch et al., 2000). Eine weitere Studie bringt durch eine Metaanalyse einen guten Überblick über die Verteilung der Histologie. Die drei häufigsten histologischen Nierenzellkarzinome sind dabei wie folgt angegeben: klarzellig: 63-88,7%, chromophil: 7,3-18,5% und chromophob 2,1-6,2% (Delahunt et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich die aktuelle Literatur zur Verteilung der quantitativen histologischen Subtypen annähernd mit den Daten in der vorliegenden Studie vergleichen. Die weiteren Unterteilungen, z.B. sarkomatoid und andere, spielen aufgrund des seltenen Vorkommens nur eine untergeordnete Rolle. Nichts desto trotz sollten aber auch diese Unterformen aufgrund der differenzierten Therapie beachtet werden (Cheville et al., 2003).

Die Bestimmung des Malignitätsgrades (Grading) wird in Deutschland – im Gegensatz zu dem vierskaligen amerikanischen Gradingssystem (sog. Fuhrman-Grading) – nach einem dreiskaligen Gradingssystem erhoben und zeigt folgende absteigende Verteilung: 56% Grading 2, 28% Grading 3, 2% Grading 1 und 2% Grading 4 (Grading 4 wurde durch eine auswärtige histologische Untersuchung bestimmt). In einer multi-institutionellen Validierung ergab die Auswertung von 1.377 Patienten ebenfalls ein häufiges Auftreten für Grading 2 (54,2%), gefolgt von 23,2% für Grading 3 (Karakiewicz et al., 2007). Eine weitere Studie von 308 Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom ergab eine Verteilung von 44% für Grading 3 und 4 und 16% für Grading 1 und 2. Leider fehlte bei 44% der Patienten eine Einteilung, so dass diese Zahlen nur bedingt vergleichbar sind (Mekhail et al., 2005). Schlussendlich kann mit Hilfe einer weiteren großen Studie (n = 2.385, Grading 2 mit 42-46% und Grading 3 mit 24-39%) deutlich gemacht werden, dass die meisten Patienten bei Diagnosestellung (metastasiertes Nierenzellkarzinom) einen Differenzierungsgrad aufweisen, der mäßig oder schlecht differenziert ist (Cheville et al., 2003). Fuhrman beschrieb bereits im Jahre 1982 eine schlechtere Prognose des Grading 3 und 4 im Vergleich zum Grading 1 und 2. Diese Prognose bezieht sich aber lediglich auf das am häufigsten vorkommende klarzellige Nierenzellkarzinom (Fuhrman et al., 1982). Karakiewicz bestätigt diese Zahlen in seiner univariaten Analyse, in dem er bei steigendem Grading (Grad 2,3 und 4) im Vergleich zum Grad 1 ein kürzeres Überleben aufzeigt (Karakiewicz et al., 2007).

Die Untersuchung der Metastasen ergab in dieser Studie bezüglich der Anzahl der Metastasenlokalisationen einen Median von drei. Die aktuelle Literatur vergleichend sind für die Anzahl der Metastasenorte unterschiedliche Angaben beschrieben. Eine Studie mit 750 Patienten ergab eine Mehrheit von 57% für mehr als drei Metastasenorte im Vergleich zu 29% und 27% für zwei und einen Ort (Motzer et al., 2007). Eine weitere Arbeit mit 353 Patienten mit der Diagnose unbehandeltes metastasiertes Nierenzellkarzinom ergab 70% für einen oder zwei Metastasenorte und 30% für mehr als zwei Metastasenorte (Mekhail et al., 2005). Vergleichend zu der eigenen durchgeführten Arbeit zeigt sich somit eine geringere Anzahl von Metastasenorten. Es lässt sich insgesamt zu der Anzahl der Metastasenorte keine allgemein zutreffende Aussage machen. Klar wird jedoch, dass mit zunehmender Anzahl die Überlebenschancen sinkt (Donskov et al., 2006; Mekhail et al., 2005).

Das am häufigsten metastatisch befallene Organsystem war in dieser Studie mit 67,3% die Lunge, gefolgt von ossären Metastasen mit 33,7%. Diese Verteilung zeigt sich ebenfalls in einer anderen deutschen Studie mit 66 Patienten. Hier werden die Lunge und die Knochen mit jeweils 63% bzw. 33% als Metastasierungsorte angegeben (Brinkmann et al., 2002). Eine weitere Arbeit mit deutlich geringerer Anzahl an Patienten ($n = 21$) ergab ebenfalls eine annähernd gleiche Gewichtung der Metastasenlokalisation. An erster Stelle lagen pulmonale Metastasen, gefolgt von ossären und hepatischen (Schenk et al., 2007). In Zusammenschau der Literatur zeigt sich, dass die Daten der vorliegenden Studie bezüglich der Metastasenlokalisation gut vergleichbar sind. Die häufigst befallenen Organsysteme der Nierenmetastasen sind die Lunge, die Knochen, die Leber und die Lymphknoten (Atzpodien et al., 2004).

Die gemessenen Blutparameter (Leukozyten, Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, C-reaktives Protein, Albumin, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Kalzium und Hämoglobin) befanden sich, bis auf das CRP und das Hämoglobin, im Normbereich. Ein erhöht gemessenes CRP stellt sich im untersuchten Patientenkollektiv dar. Auch in anderen Studien zeigt sich, dass die Mehrheit der Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom ein erhöhtes CRP aufweist (Ramsey et al., 2006). Ebenfalls lässt sich durch mehrere Studien bestätigen, dass die Hämoglobinwerte im unteren Normbereich, bzw. darunter liegen (Motzer et al., 2004b). Die übrigen Laborparameter liegen bei den Patienten im Normbereich, auch wenn einzelne Parameter bei Über- oder Unterschreiten der Normbereiche einen prädiktiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben (Atzpodien et al., 2003). Abschließend lässt sich formulieren, dass das vorliegende Patientenkollektiv bezüglich der Laborparameter die typische Konstellation von Werten widerspiegelt.

Im Zeitraum zwischen 1993 und 2005 war der Schwerpunkt der medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms die Anwendung der Zytokine. Interferon und Interleukin stellten dabei die häufigsten Kombinationspartner dar. Eine Monotherapie mit Interferon, wie auch eine Kombinationstherapie (mit z.B. Interleukin, Interferon oder Vinblastin), wurde häufig durchgeführt (Negrier et al., 1998; Pyrhönen et al., 1999).

Lopez Hänninen zeigt in einer der ersten Arbeiten bezüglich der sogenannten Triple-Therapie (IFN, IL und 5-FU) eine Kombinationsmöglichkeit für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Lopez Hänninen et al., 1996). Diese Kombination

wurde im vorliegenden Patientenkollektiv mit 38,8% am häufigsten angewandt. In einer weiteren Arbeit wurde anhand eines Fragebogens die häufigst angewandte medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms untersucht. Hierbei zeigte sich, dass im Jahre 2000 an 147 Schwerpunktzentren ebenfalls, wie in Lübeck, die Triple-Therapie die am häufigsten angewandte Therapie war (Huland et al., 2002).

Mit einem Anteil von 35,7% wurde eine Immunchemotherapie - bestehend aus Interferon plus Vinblastin - am zweit häufigsten in dem vorliegenden Patientenkollektiv angewandt. Eine erste Beschreibung dieser Therapie liegt schon aus dem Jahre 1985 vor und wurde mit den Jahren zunehmend etabliert (Fossa et al., 1992). Sowohl in Lübeck als auch in Deutschland insgesamt wurde diese Therapie im Jahre 2000 mit am häufigsten angewandt (Huland et al., 2002).

Eine Interferon mono Therapie erhielten 18,4% der hier untersuchten Studienpatienten und stellt somit die dritt häufigst angewandte Therapie dar. Motzer veröffentlichte anhand von 463 Patienten eine retrospektive Arbeit über dieses Therapieregime. Trotz gewisser Vorteile einer Kombinationstherapie hat die Interferon mono Therapie immer noch ihren berechtigten Stellenwert, mit der sich alternative medikamentöse Therapien vergleichen müssen (Motzer et al., 2002b).

In der vorliegenden Studie wurden 7,1% der Patienten mit einer Kombination aus Interferon und Interleukin behandelt. Dieser recht niedrige Teil spiegelt sich nicht in der deutschen Studie zur Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms wieder. Es wird bei der Befragung von 147 Zentren in Deutschland ein deutlich höherer Anteil dieser Kombination angegeben (Huland et al., 2002). Negrier publizierte eine Studie mit insgesamt 425 Patienten aus der hervorgeht, dass eine Kombination der beiden Zytokine eine erhöhte Nebenwirkungsrate besitzt bei nicht statistisch belegter längerer Lebenszeit oder besserem Ansprechen der Therapie (Negrier et al., 1998). Die häufig beobachteten starken Nebenwirkungen mit dem klinisch festgestellten und publizierten geringerem Ansprechen kann ein Faktor für den deutlich niedrigeren Anteil dieser Therapie sein.

Bei der Suche nach der optimalen Therapiedauer findet man unterschiedliche Angaben. Je nach Therapiemethoden und Studiendesign weichen die Zahlen erheblich voneinander ab. Die Therapiedauer in der vorliegenden Studie lag im Median bei 16 Wochen (vier Monaten). Dutcher beschreibt bei 50 Patienten eine durchschnittliche Therapiedauer von acht Wochen (Dutcher et al., 2000). Es ist darauf zu achten, dass bei dieser Arbeit bei nachweislicher Remission die Therapie beendet wurde. Bei dem vorliegenden

Patientenkollektiv wurde bei Patienten mit Remission und gut kontrollierbaren Nebenwirkungen die Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt. Vergleichbare Daten kommen von einer Studie mit 85 Patienten (Mickisch et al., 2001). Hier gibt es im Median eine Therapiedauer von 16 Wochen. Die Kriterien für Abbruch (Progress, Nebenwirkungen, Tod) waren gleich formuliert, wie in der vorliegenden Studie. Somit lässt sich bei gleichen Voraussetzungen dieses Ergebnis gut vergleichen. Diese Daten werden aus einer großen deutschlandweiten Befragung an 147 Zentren mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von drei bis sechs Monaten nahezu bestätigt (Huland et al., 2002).

Die Nebenwirkungen der Immunchemotherapie betragen gänzlich unterschiedliche Grade, wobei die Mehrzahl (51%) keinen Einfluss auf die Chemotherapie hatte, noch dass sich der Allgemeinzustand messbar änderte; in diesem Fall somit Nebenwirkungen Grad 1 (www.who.int). Aufgrund der Zytokintherapie waren die häufigsten Nebenwirkungen Fieber (81,6%) bzw. grippeähnliche Symptome, gefolgt von Müdigkeit (34,7%) und Übelkeit (24,5%). In einer Studie mit 341 Patienten wird als häufigste Nebenwirkung (69%) ebenfalls Fieber angegeben (Atzpodien et al., 2004). Lopez Hänninen publizierte anhand von 215 Patienten im Rahmen einer Zytokintherapie die Nebenwirkungen. Hier wurden die Nebenwirkungen nach unterschiedlichen Schweregraden eingeteilt. Somit traten nach der WHO-Klassifikation nur bei Grad 2 Fieber mit 69% am häufigsten auf. Hingegen bei Grad 1 war allgemeines Unbehagen an erster und Übelkeit an zweiter Stelle (Lopez Hänninen et al., 1996; www.who.int). Eine weitere Studie zeigt ebenfalls eine dezidierte Aufteilung der Nebenwirkungen, speziell auch im Hinblick auf die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten der Zytokintherapie (Negrier et al., 1998). Im Allgemeinen wird deutlich, dass Fieber, Müdigkeit, Schwäche und Übelkeit die häufigsten Nebenwirkungen sind, aber aufgrund der eigenen weniger genauen Aufteilung der Nebenwirkungen ein Vergleich nur bedingt möglich ist.

Eine Dosisreduktion wurde bei den untersuchten Patienten nur dann durchgeführt, wenn aufgrund der starken Nebenwirkungen ein Therapieabbruch die Konsequenz gewesen wäre. Diese Reduktion trat bei dem untersuchten Patientenkollektiv zu 23% auf. In einer Studie mit 78 Patienten, die eine Triple-Therapie erhielten, wurde aufgrund der Nebenwirkung bei drei Patienten eine Dosisreduktion durchgeführt (Atzpodien et al., 2001). Ein weiteres Patientenkollektiv mit einer Interferon mono Therapie wurde von

Mickisch untersucht. Hier wird eine Dosisreduktion bei 32% der Patienten angegeben (Mickisch et al., 2001). Ein wichtiger Punkt bei dieser Betrachtung liegt in der unterschiedlichen Therapieart. Eine Interferon mono Therapie ist in Bezug auf die Nebenwirkungen und einer Dosisreduktion nur schwer mit einer Triple-Therapie zu vergleichen und noch schwerer mit einem Patientenkollektiv, welches mit vier unterschiedlichen Medikamentenkombinationen behandelt wurde, wie es der Fall in der vorliegenden Studie ist. Hinzu kommt ein weiterer Unterschied, da in einigen Studien keine Dosisreduktion vorgesehen wurde. Es gab somit nur die Entscheidung für oder gegen eine Therapie. Die Patienten mit starken Nebenwirkungen erhielten somit keine Dosisreduktion, sondern die ganze Immun(chemo)therapie wurde vorzeitig beendet (Pyrhönen et al., 1999; Atzpodien et al., 2004). Demzufolge wird in der Literatur ein Abbruch der Zytokintherapie mit Interferon und Interleukin aufgrund der Nebenwirkungen von bis zu einem Drittel der behandelten Patienten beschrieben (Doehn et al., 2007)

Die Überlebenszeit stellt sich für den betroffenen Patienten als eine der wichtigsten Fragen dar und ist auch im Rahmen der klinischen Forschung von großer Bedeutung. Die Überlebenszeit betrug in dem untersuchten Kollektiv im Median 18 Monate. Die durchschnittlich publizierten Überlebenszeiten liegen vergleichsweise darunter (Doehn et al., 2007). Eine andere deutsche Studie publizierte im Jahre 2004 eine annähernd gleiche Überlebenszeit mit 19 Monaten (May et al., 2004). In einer groß angelegten Studie (n = 6.117) zur Erfassung der Überlebenszeit wurde die mediane Überlebenszeit jedoch mit nur 13 Monaten angegeben (Coppin et al., 2005; Parton et al., 2006). Eine noch weitaus kürzere mediane Überlebenszeit zeigt eine Studie, die sich allerdings nur mit der Therapie der nicht klarzelligen metastasierten Nierenzellkarzinome beschäftigt. Hier werden lediglich 9,4 Monate angegeben (Motzer et al., 2002a). Dabei ist zu beachten, dass gerade die Nierenzellkarzinome vom papillären histologischen Muster nahezu „Nonresponder“ in Bezug auf die Immuntherapie sind und somit bei der medianen Berechnung zum Überleben stark ins Gewicht fallen (Herrman et al., 2007). Insgesamt lässt sich die deutlich höhere Anzahl von „Überlebensmonaten“ (18) im Vergleich z.B. zur Datenbank von Coppin (13 Monate) eventuell damit erklären, dass zum einen die deutliche Mehrzahl der Fälle klarzellige metastasierte Nierenzellkarzinome waren und somit ein gutes Ansprechen zu vermuten ist und zum anderen das Zeitintervall zwischen Diagnose und Beginn der Therapie in der vorliegenden Studie überwiegend nicht mehr als einen Monat betrug.

Dieser Zeitraum hat eine Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit und sollte deshalb möglichst kurz gehalten werden (Mekhail et al., 2005).

Eine Besonderheit stellt die tumorspezifische Überlebenszeit dar. In der Literatur gibt es nur eine geringe Anzahl von Artikeln, die eine dezidierte Aufteilung der Todesursachen durchführt. In Anbetracht des weit fortgeschrittenen Tumorleidens kommen andere Todesursachen bedeutend weniger häufig vor, sollten aber nicht gänzlich unbeachtet bleiben. In dem Lübecker Patientenkollektiv zeigte sich immerhin ein Unterschied von vier Monaten zwischen dem tumorspezifischen Überleben (15 Monate) und dem Überleben mit anderen Todesursachen (11 Monate).

Das progressionsfreie Überleben spielt einerseits im klinischen Alltag zur weiteren Therapieplanung eine wichtige Rolle, ist aber besonders für den Patienten in Bezug auf den Allgemeinzustand, die Lebensfreude und nicht zuletzt auf das Überleben von großer Bedeutung. In dem untersuchten Patientenkollektiv lag diese Zeit im Median bei acht Monaten (Spannweite 2 bis 86 Monate) - insgesamt gesehen eine sehr kurze Zeit. Wenn man sich aber das tumorspezifische Überleben mit 15 Monaten anschaut, lässt sich vermuten, dass eine erneute Metastasierung bzw. ein Fortschreiten der Krankheit starken Einfluss auf das Überleben hat. Motzer beschreibt anhand von 463 Patienten, die eine Interferon mono Therapie bekommen haben, ein medianes Überleben von 4,7 Monaten (KI: 4,1 - 5,3 Monate) (Motzer et al., 2002b). Ein medianes progressionsfreies Überleben von 7 Monaten beschreibt Atzpodien bei 41 Patienten, die eine Kombinationstherapie von Interleukin, Interferon und 5-Fluorouracil bekamen (Atzpodien et al., 2001). Eine weitere Studie von 79 Patienten mit einer Interferon-Vinblastin Therapie ergab ein progressionsfreies Überleben von 13 Monaten (Pyrhönen et al., 1999). Diese Zahlen deuten daraufhin, dass einerseits eine große Streubreite zu beobachten ist; andererseits eine Unterscheidung bezüglich der Therapien auf das progressionsfreie Überleben getroffen werden sollte. Insgesamt ist aber festzustellen, dass trotz des rechnerischen Zusammenlegens aller Therapiemöglichkeiten in der vorliegenden Studie, die Monatsangaben denen in der Literatur entsprechen. Eine Aufteilung des vorliegenden Patientenkollektivs in die einzelnen Therapieoptionen zur Beurteilung des spezifischen progressionsfreien Überlebens sollte aufgrund der geringen Fallzahlen nur mit Vorsicht betrachtet werden.

Zur Erstellung eines Prognosescores wurde zunächst das Patientenkollektiv mit Hilfe des Motzer-Scores aus dem Jahre 1999 untersucht. Die dort genannten Parameter sind Karnofskyindex, Laktatdehydrogenase, Hämoglobin, korrigiertes Kalzium und Nephrektomie (Motzer et al., 1999). Wichtig ist zu erwähnen, dass bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten lediglich das Gesamt-Kalzium im Serum betrachtet wurde. Bei 41 Patienten (41,8%) fehlte der Albuminwert, mit dessen Hilfe das korrigierte Kalzium zu berechnen gewesen wäre. Die Patienten wurden entsprechend den Parametern in drei Gruppen eingeteilt. Ein längeres Überleben der untersuchten Studienpatienten im Vergleich zu den Patienten der Motzer-Studie verdeutlichen die folgenden Überlebenszeiten im Median: Gruppe „gute Prognose“ 37 Monate (Motzer 19,9), Gruppe „mittlere Prognose“ 15 Monate (Motzer 10,3) und Gruppe „schlechte Prognose“ 5 Monate (Motzer 3,9). Jede Gruppe unterschied sich in Bezug auf das Überleben statistisch signifikant, wie dies auch in der Studie von Motzer publiziert wurde. Der deutlich erkennbare Unterschied der Überlebenszeiten lässt sich möglicherweise folgendermaßen erklären. Motzer wertete Patienten aus, die von 1977 bis 1995 therapiert wurden. In der Zeit um 1977 wurde noch teilweise mit Chemotherapien (z.B. Vinblastin und Doxorubicin) das metastasierte Nierenzellkarzinom therapiert. Dabei stellte sich aber heraus, dass Vinblastin als Chemotherapeutikum nur in Kombination mit Zytokinen einen positiven Effekt hatte (Fossa et al., 1992). Hinzu kommt, dass in dem von Motzer untersuchten Patientenkollektiv 23 verschiedene Therapieschemata angewandt wurden (Motzer et al., 1999). Es ist somit zu beachten, dass in Anbetracht der Therapiearten ein inhomogenes Patientenkollektiv vorliegt. Zum anderen wurden Wirkstoffe und Therapieschemata angewandt, die (mittlerweile) nachweislich keinen positiven Effekt auf das Langzeitüberleben haben.

Der Score von Motzer aus dem Jahre 2002 wurde mit Hilfe eines Patientenkollektivs erhoben, welches mit Interferon mono bzw. einer Kombination aus Interferon und anderen Substanzen therapiert wurde (Motzer et al., 2002b). Der angewandte Score unterscheidet sich zu dem Score aus dem Jahre 1999 darin, dass die Nephrektomie als ein Risikoparameter durch den Zeitraum „initiale Diagnose Nierenzellkarzinom und Therapiebeginn des metastasierten Nierenzellkarzinoms“ ersetzt wurde. Dieses Modell wurde ebenfalls anhand des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie angewandt und zeigte vergleichend folgende Überlebenszeiten im Median: „gute Prognose“ 26 Monate (Motzer 30 Monate), „mittlere Prognose“ 18 Monate (Motzer 14 Monate) und „schlechte

Prognose“ 10 Monate (Motzer 5 Monate). Es lässt sich somit für die Gruppe der „mittleren Prognose“ und „schlechten Prognose“ eine längere Überlebenszeit feststellen. Auffallend in der Studie von Motzer ist, dass nur 55% der Patienten im Rahmen der Therapie nephrektomiert wurden. Die Nephrektomie hat jedoch bei der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms einen großen Stellenwert erlangt und sollte auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom durchgeführt werden (Flanigan et al., 2001). Dieser Zusammenhang könnte eine Erklärung für die längere Überlebenszeit der Risikogruppen mit „mittlerer Prognose“ und „schlechter Prognose“ sein. Der Hintergrund für die kürzere Überlebenszeit in der Risikogruppe „gute Prognose“ im Vergleich zu Motzer ist nicht sicher zu beurteilen. Eine Besonderheit zeigt sich in dem Unterschied des Zeitraumes zwischen initialer Diagnose Nierenzellkarzinom und Beginn der Immuntherapie. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass dieser Zeitraum bei 32,7% der Patienten unter einem Jahr lag und bei 67,3% ein Jahr bzw. mehr als ein Jahr betrug. In der Studie von Motzer zeigte sich nahezu gegenteiliges Bild. 69% der Patienten wurden innerhalb von 11 Monaten nach initialer Diagnose Nierenzellkarzinom aufgrund des bis dahin metastasierten Tumors behandelt; 31% der Patienten wurden nach 12 Monaten bzw. noch später therapiert (Motzer et al., 2002b). Trotz dieser Unterschiede ist im Vergleich zu dem Patientenkollektiv von Motzer auf die Überlebenszeit kaum ein negativer Einfluss zu beobachten. Insgesamt muss man dabei aber das in der vorliegenden Studie geringere Kollektiv von 98 Patienten im Vergleich zu der Motzer Studie mit 463 Patienten beachten.

Das Ziel des neuen Prognosemodells war es, einen einfachen Score zu entwickeln, mit dem man schnell und reproduzierbar eine Aussage bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit treffen kann. Einer der ersten publizierten Prognosemodelle zum metastasierten Nierenzellkarzinom entstand im Jahr 1988 und beinhaltet fünf Parameter: Initialer Performance Status, Zeit von initialer Diagnose bis Progreß, Anzahl der Metastasenorgane, Gewichtsverlust und anfängliche zytotoxische Chemotherapie (Elson et al., 1988). Hierbei wurden die Patienten in fünf Gruppen eingeteilt, deren Überlebenszeiten sich wie folgt darstellten: Gruppe eins 12,8 Monate, Gruppe zwei 7,7 Monate, Gruppe drei 5,3 Monate, Gruppe vier 3,4 Monate und Gruppe fünf 2,1 Monate. Diese Aufteilung bedarf allerdings einer großen Anzahl von Patienten, die in vielen Studien nicht gegeben ist.

Das vorliegende Prognosemodell wurde auf der Grundlage folgender statistischer Bearbeitungen erstellt. Nach einer univariaten Analyse, sowie Kreuztabellen und einer

multivariaten Analyse kristallisierten sich vier Blutparameter als statistisch relevant heraus: Hämoglobin, Laktatdehydrogenase, C-reaktives Protein und Kalzium. Die Vorteile dieser Blutparameter liegen in der einfachen Erhebung. Sie bedürfen keiner weiteren mathematischen Bearbeitung, sie sind reproduzierbar und somit für den klinischen sowie wissenschaftlichen Bereich hervorragend geeignet. Die Einteilung eines Patienten in eine der drei möglichen Gruppen ist ohne weiteres schnell durchzuführen: Gruppe „gute Prognose“ keinen Parameter, Gruppe „mittlere Prognose“ einen oder zwei Parameter und Gruppe „schlechte Prognose“ drei oder vier Parameter. Dieses Modell kann einen wichtigen Stellenwert bereits im ersten Gespräch mit dem Patienten einnehmen und somit eine erste Einschätzung zu seiner Krankheit, Therapie und Prognose ermöglichen.

Ein häufig in der Literatur zitierter Score ist der aus dem Jahre 2003 von Leibovich für das klarzellige metastasierte Nierenzellkarzinom. Hier wird anhand von klinischen und pathologischen Parametern ein Score entworfen, um eine Einteilung von fünf Gruppen vorzunehmen (Leibovich et al., 2005). Dieses anhand von 727 Patienten erstellte Modell hat einen gewissen Stellenwert in der Wissenschaft gefunden, auch wenn es im klinischen Alltag kaum Anwendung finden wird. Jeder gewählte Parameter erfährt eine spezielle Gewichtung im Sinne einer Addition, so dass zunächst eine zeitaufwändige Berechnung erfolgen muss, bevor man sich zur Prognose äußern kann. Ein weiterer Unterschied zum vorliegenden Modell besteht darin, dass das Modell von Leibovich ohne Laborparameter angewandt wird.

Negrier untersuchte 782 Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom, bei denen eine Zytokintherapie (IL-2, IFN- α oder eine Kombination mit oder ohne 5-FU) durchgeführt worden war (Negrier et al., 2002). Das mediane Überleben betrug 12,8 Monate (95% KI 11,5-14 Monate). In einer multivariaten Analyse zeigten sich folgende sieben Parameter als prognostisch relevant: Zeichen einer Entzündung, Zeit von der Primärdiagnose bis zum Progress, Anzahl der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten, Vorhandensein von Lebermetastasen, Vorhandensein von Knochenmetastasen, Allgemeinzustand des Patienten, Anzahl der Metastasenlokalisationen, erhöhte alkalische Phosphatase, Hämoglobinwerte und Beteiligung des Mediastinums (Negrier et al., 2002). Dieser Score enthält somit eine Mischung aus Laborparametern und klinischen Faktoren. Aus dem vorliegenden Patientenkollektiv geht hervor, dass die Aufteilung der Granulozyten äußerst selten durchgeführt wurde und kein Patient eine Metastase im Mediastinum hatte, so dass

das Modell von Negrier, zumindest in Anbetracht der untersuchten Patienten, nur eine eingeschränkte Anwendbarkeit hat.

Zusammenfassend lassen sich in der Literatur unterschiedliche Möglichkeiten für die Erstellung eines Prognosescores beim metastasierten Nierenzellkarzinom finden. So wird ein Score nur anhand der unterschiedlichen Histologien erarbeitet (Cheville et al., 2003), ein weiteres Modell entsteht aus der Kombination von klinischen und laborchemischen Parametern (Atzpodien et al., 2003). Einige Scores lassen sich gut reproduzieren und bei einem anderen Patientenkollektiv anwenden (Ramsey et al., 2006). Andere Modelle hingegen finden aufgrund ihrer aufwändigen Berechnung eher in der medizinischen Wissenschaft und weniger im klinischen Alltag Verwendung (Leibovich et al., 2005).

Die Studie von Motzer aus dem Jahre 2007 hat die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms grundlegend gekennzeichnet (Motzer et al., 2007). Eine Behandlung mit Multikinaseinhibitoren (Sutinib und Sorafinib) zeigt deutliche Vorteile bei der Ansprechrate sowie dem freien Progressions-Intervall. Zusätzlich wurde in den letzten Monaten die Substanzklasse der mTOR-Inhibitoren (Everolimus und Temsirolimus) und die Antikörper gegen VEGF (Bevacizumab) in Kombination mit Interferon-alpha in die Therapiemöglichkeiten des metastasierten Nierenzellkarzinoms aufgenommen (Doehn, 2008). Aufgrund der aktuellen Veränderungen wäre es wissenschaftlich und klinisch interessant, den in der vorliegenden Arbeit erstellte Score anhand eines Patientenkollektivs – welches mit diesen neuen Substanzklassen therapiert wird - zu untersuchen und vergleichende Auswertungen durchzuführen.

Ziel dieser Studie war es, ein Prognosemodell zu entwickeln, das anhand von wenigen Parametern, die leicht und schnell zu erheben sind, eine Abschätzung für die Überlebenschancen beim metastasierten Nierenzellkarzinom geben kann. Schlussendlich wird mit Hilfe von vier Blutparametern dieses Ziel erreicht. Aufgrund der limitierten Anzahl von 98 Patienten ist es wünschenswert und in Bezug auf eine Bestätigung der Ergebnisse empfehlenswert, dieses Modell im Rahmen einer externen Validierung zu überprüfen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde das metastasierte Nierenzellkarzinom hinsichtlich der therapeutischen Beeinflussbarkeit durch eine Immunchemotherapie untersucht. Ziel war hierbei das Etablieren von Prognoseparametern und die Entwicklung eines Prognosescores zum Abschätzen der Überlebenszeit dieser Patienten. Der Score sollte anhand weniger prätherapeutischer Parameter erstellt werden und durch seinen Aufbau eine einfache, gut und schnell anwendbare Hilfe zur Abschätzung der Überlebenszeit sein.

In dieser Arbeit wurden die Daten von 98 konsekutiven Patienten, die im Zeitraum von 1993 bis 2005 aufgrund eines metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Klinik für Urologie des UK-SH, Campus Lübeck, behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Insgesamt waren in diesem Zeitraum 112 Patienten therapiert worden, wobei 14 Patienten in Bezug auf die hier gewählten Einschlusskriterien (kein Zweittumor, Therapiedauer mindestens 4 Wochen u.a.) nicht eingeschlossen werden konnten.

Insgesamt wurde bei 37,8% der 98 Patienten das Nierenzellkarzinom als Zufallsbefund im Zuge einer Bildgebung diagnostiziert, wobei die meisten (65,3%) aller Patienten ein klarzelliges Nierenzellkarzinom hatten. Knapp die Hälfte (43,9%) des untersuchten Patientenkollektivs hatte bei initialer Diagnose bereits Metastasen, die am häufigsten in Lunge (67,3%), Knochen (33,7%) und Leber (20,4%) lokalisiert waren. Diese Ergebnisse entsprechen den in der Literatur genannten Häufigkeiten. Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre (Spannweite 21-83 Jahre) und die Überlebenszeit betrug nach initialer Diagnose metastasiertes Nierenzellkarzinom 18 Monate.

Zur Erstellung des Prognosescores stellten sich nach erster univariater und nachfolgender multivariater Analyse folgende Parameter in Korrelation zur Überlebenszeit als statistisch signifikant heraus: erniedrigtes Hämoglobin sowie jeweils erhöhte Werte von Laktatdehydrogenase, Kalzium und C-reaktivem Protein. Es folgte eine Unterteilung in drei Gruppen: gute Prognose (kein Risikoparameter), mittlere Prognose (ein bis zwei Risikoparameter) und schlechte Prognose (drei bis vier Risikoparameter). Die zugehörige mediane tumorspezifische Überlebenszeit lag bei 40, 18 und 5 Monaten. Diese Überlebenszeiten stellten sich untereinander als statistisch signifikant heraus. Ein Vorteil des entwickelten Prognosescores besteht im Vergleich zu denen in der Literatur veröffentlichten Modellen in der einfachen Handhabung und der leicht zu erhebenden Parameter. Dies ermöglicht sowohl einen Einsatz im täglichen Klinikbetrieb, als auch eine Anwendung in der medizinischen Wissenschaft.

6. Literaturverzeichnis

1. Atkins M, Regan M, Dermott McD, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, Lechpammer M, Signoretti S: Carbonic Anhydrase IX Expression Predicts Outcome of Interleukin 2 Therapy for Renal Cancer. *Clin Cancer Res* 11, 3714-3721 (2005)
2. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, Funke PJ, Gramatzki M, Jürgenson von S, Wandert T, Patzelt T, Reitz M and DGCIN: IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 85, 1130-1136 (2001)
3. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Müller SC, Bodenstein H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T, Reitz M: Interleukin-2 – and Interferon Alfa-2a – Based Immunochemotherapy in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22, 1188-1194 (2004)
4. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M, and DGCIN - German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group: Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 88, 348-353 (2003)
5. Beck SDW, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P: Effect of Papillary and Chromophobe Cell Type on Disease-Free Survival after Nephrectomy für Renal Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 11, 71-77 (2004)
6. Bergström A, Hsieh C-C, Lindblad P, Lu C-M, Cook NR, Wolk A: Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. *Br J Cancer* 85, 984-990 (2001)

7. Brinkmann OA, Roigas J, Hertle L: Systemische Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms und ihre Langzeitergebnisse. *Urologe* 41, 231-238 (2002)
8. Bukowski RM, Negrier S, Elson P: Prognostic Factors in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: Development of an International Kidney Cancer Working Group. *Cl Cancer Res* 10, 6310-6314 (2004)
9. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML: Comparisons of Outcome and Prognostic Features among Histology Subtypes of Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27, 612-624 (2003)
10. Choueiri TK, Rini BI, Garcia JA, Baz RC, Abou-Jawde RM, Thakkar SG, Elson P, Mekhail TM, Zhou M, Bukowski RM: Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 18, 249-255 (2007)
11. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B: Obesity, Hypertension and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N Engl J Med* 343, 1305-1311 (2000)
12. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Merety KS, Darcy MD, Long SR, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG: Laparoscopic nephrectomy. *N Engl J Med* 324, 1370-1371 (1991)
13. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev Issue* 3, CD001425 (2005)
14. Costa LJ und Drabkin HA: Renal Cell Carcinoma: New Developments in Molecular Biology and Potential for Targeted Therapies. *The Oncologist* 12, 1404-1415 (2007)
15. Cox DR: Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc B*, 34: 187 (1972)

16. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN: Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology* 39, 459-465 (2007)
17. Dhôte R, Pellcier-Coeuret M, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trean G: Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *Br J Urol* 86, 20-27 (2000)
18. Doehn C: Neue Medikamente beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Aktuel Urol* 39, 41-51 (2008)
19. Doehn C und Jocham D: Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms: Ergebnisse aus aktuellen Phase-III-Studien. *Aktuel Urol* 35, 121-129 (2004)
20. Doehn C, Merseburger AS, Jocham D, Kuczyk MA: Gibt es eine Indikation zur neoadjuvanten oder adjuvanten Systemtherapie beim Nierenzellkarzinom? *Urologe* 46, 1371-1378 (2007)
21. Donskov F und Maase von der H: Impact of Immune Parameters on Long-Term Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 24, 1997-2005 (2006)
22. Dutcher JP, Logan T, Gordon M, Sosman J, Weiss G, Margolin K, Plasse T, Mier J, Lotze M, Clark J, Atkins M: Phase II Trial of Interleukin 2, Interferon alfa, and 5-Fluorouracil in Metastatic Renal Cell Cancer: A Cytokine Working Group Study. *Clin Cancer Res* 6, 3442-3450 (2000).
23. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P: Renal Cell Carcinoma Recurrence After Nephrectomy for Localized Disease: Predicting Survival from Time of Recurrence. *J Clin Oncol*. 24, 3101-3106 (2006)
24. Elson PJ, Witte RS, Trump DL: Prognostic Factors for Survival in Patients with Recurrent or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res* 48, 7310-7313 (1988)

25. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, Grath Mc PC, Caton JR, Munshi N, Crawford D: 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)
26. Fossa SD, Martinelli G, Otto U, Schneider G, Wander H, Oberling F, Bauer HW, Achtnicht U, Holdener EE: Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center phase III study. *Ann Oncol.* 3, 301-305 (1992)
27. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6, 655-663 (1982)
28. Graser A, Zech CJ, Stief CG, Reiser MF, Staehler M: Bildgebung des Nierenzellkarzinoms. *Urologe* 48, 427-438 (2009)
29. Herrmann E, Brinkmann OA, Bode ME, Bierer S, Köpke T, Bögemann M, Hertle L, Wülfing C: Histologic Subtype of Metastatic Renal Cell Carcinoma Predicts Response to Combined Immunchemotherapy with Interleukin 2, Interferon alfa and 5-Fluorouracil. *Eur Urol* 51, 1625-1632 (2007)
30. Higgins JPT, Shinghal R, Gill H, Reese JH, Terris M, Cohen RJ, Fero M, Pollack JR, Rijn van de M, Brooks JD: Gene Expression Patterns in Renal Cell Carcinoma Assessed by Complementary DNA Microarray. *Am J Pathol* 162, 925-932 (2003)
31. Hugh Mc K: Renal and adrenal tumours in children. *Cancer Imaging* 7, 41-51 (2007)
32. Huland E, Heinzer H, Timm S, Aalamian M, Huland H: Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Deutschland. *Urologe* 41, 282-287 (2002)

33. Jocham D, Richter A, Hoffman L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, Wietersheim von J, Doehn C: Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 363, 694-599 (2004)
34. Kaplan EL und Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Ass* 53, 457 (1958)
35. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, Cindolo L, Taille De la A, Tostain J, Mulders PF, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechevallier E, Descotes JL, Lang H, Mejean A, Patard JJ: Multi-Institutional Validation of a New Renal Cancer-Specific Survival Nomogram. *J Clin Oncol* 25, 1316-22 (2007)
36. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA: Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 170, 1742-1746 (2003)
37. Kirkwood JM, Harris JE, Vera R, Sander S: Randomized trial of two doses of leukocyte Interferon (IFN-alpha) in metastatic renal cell carcinoma (RCC): the American Cancer Society collaborative trial. *Canc Res* 23, 144-148 (1983)
38. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H: Prediction of Progression after Radical Nephrectomy for Patients with Clear Cell Carcinoma. *Cancer* 97, 1663-1667 (2003a)
39. Leibovich BC, Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, Belldegrun A: Scoring Algorithm to Predict Survival after Nephrectomy and Immunotherapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 98, 2566- 2575 (2003b)

40. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, Merchan JR, Blute ML: A Scoring Algorithm to Predict Survival for Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: a Stratification Tool for Prospective Clinical Trials. *J Urol* 174, 1759-1763 (2005)
41. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R, Merino M, Choyke P, Choyke L, Coleman J, Toro J, Glenn G, Vocke C, Zbar B, Schmidt LS, Bottaro D, Neckers L: Identification of the Genes for Kidney Cancer: Opportunity for Disease-Specific Targeted Therapeutics. *Clin Cancer Res* 13, 671-679 (2007)
42. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Mersenburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC: Renal Cell Carcinoma guideline. *Eur Urol* 51, 1502-1510 (2007)
43. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z: 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol* 49, 798-805 (2006)
44. Lopez Hänninen E, Kirchner H, Atzpodien J: Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risk and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 155, 19-25 (1996)
45. Masood J, Lane T, Koye B, Vandal MT, Barua JM, Hill JT: Renal cell carcinoma: incidental detection during routine ultrasonography in men presenting with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 88, 671-674 (2001)
46. May M, Helke C, Bock M, Hoschke B: Bedeutung der Immunchemotherapie für das Überleben von Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom. *Urologe* 43, 1111-1119 (2004)
47. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R: Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 23, 832-841 (2005)

48. Mensink GBM, Lampert T, Bergmann E: Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984 - 2003. Bundesgesundheitsblatt 48:1348-1356 (2005)
49. Mickisch GH: Nierenzellkarzinom: Welcher Patient benötigt Immuntherapie? Urologe [Suppl 1] 38, S 27-S 30 (1998)
50. Mickisch GHJ, Garin A, Poppel van H, Prijck de L, Sylvester R, and members of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Lancet 358, 966-970 (2001)
51. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ: Prognostic utility of the recently recommended histological classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a swiss experience with 588 tumours. Cancer 89, 604-614 (2000)
52. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V: Treatment Outcome and Survival Associated With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Non-Clear-Cell Histology. J Clin Oncol 20, 2376-2381 (2002a)
53. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M: Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. Clin Cancer Res 10, 6302-6303 (2004a)
54. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M: Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 20, 289-296 (2002b)
55. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M: Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 22, 454-463 (2004b)

56. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Dror Michaelson M, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Tim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA: Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356, 115-124 (2007)
57. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J: Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 17, 2530-2540 (1999)
58. Négrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard J-Y, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T: Recombinant Human Interleukin-2, Recombinant Human Interferon Alfa-2a, or both in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 338, 1272-1278 (1998)
59. Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, Pérol D, Lasset C: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol* 13, 1460-1468 (2002)
60. Nikken JJ und Krestin GP: MRI of the kidney - state of the art. *Eur Radiol* 17, 2780-2793 (2007)
61. Patard JJ, Kim HJ, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, Ficarra V, Han KR, Cindolo L, Taille de la A, Tostain J, Artibani W, Dinney CP, Wood CG, Swanson DA, Abbou CC, Lobel B, Mulders PFA, Chopin DK, Figlin RA, Belldegrun AS: Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. *J Clin Oncol* 22, 3316-3322 (2004a)
62. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, Ficarra V, Taille De La A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ: Symptoms as well as tumour size provide prognostic information on patients with localized renal tumours. *J Urol* 172, 2167-2171 (2004b)

63. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P: Understanding the Importance of Smart Drugs in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 49, 633-643 (2006)
64. Parton M, Gore M, Eisen T: Role of Cytokine Therapy in 2006 and Beyond for Metastatic Renal Cell Cancer. *J Clin Oncol* 24, 5584-5592 (2006)
65. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC, Chinapalli KN: Common and Uncommon Histology Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. *Radio Graphics* 26, 1795-1810 (2006)
66. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL: Prospective Randomized Trial of Interferon Alfa-2a Plus Vinblastine Versus Vinblastine Alone in Patients With Advanced Renal Cell Cancer. *J Clin Oncol* 17, 2859-2867 (1999)
67. Ramsey S, Lamb GWA, Aitchison M, Graham J, Millan Mc DC: Evaluation of an Inflammation-based Prognostic Score in Patients With Metastatic Renal Cancer. *Cancer* 109, 205-212 (2006)
68. Reznik RH: CT/MRI in staging renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 4 25-32 (2004)
69. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 101, 297-301 (1969)
70. Schenck M, Börgermann C, Jäger T, Dorp vom F, Sperling H, Rübber H, Lümmlen G: Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Interleukin-2, Interferon-alfa2a und Erythropoetin-β. *Urologe* 46, 528-534 (2007)
71. Sievers E, Dreimüller P, Haferkamp A, Schmidt-Wolf IGH, Büchler MW, Schmidt J, Märten A: Characterization of Primary Renal Carcinoma Cultures. *Urol Int* 79, 235-243 (2007)

72. Silverman SG, Mortelet KJ, Tuncali K, Jinzaki M, Cibas ES: Hyperattenuating Renal Masses: Etiologies, Pathogenesis, and Imaging Evaluation. *RadioGraphics* 27, 1131-1143 (2007)
73. Srigley JR, Hutter RVP, Gelb AB, Henson DE, Kenney G, King BF, Raziuddin S, Pisansky TM: Current Prognostic Factors - Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 80, 994-996 (1997)
74. Yuan JM, Castela E, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK: Tobacco Use in Relation to Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 7, 429-433 (1998)
75. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e36-e38 (2007a)
76. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e42-e44 (2007b)

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungen

	Seite
Abbildung 1: Geschlechterverteilung	18
Abbildung 2: Boxplot der geschlechtsspezifischen Altersverteilung	18
Abbildung 3: Patienteneinteilung nach dem Karnofskyindex und der ECOG-Skala	20
Abbildung 4: Häufigkeiten der T-Stadien	21
Abbildung 5: Verteilung des Tumordurchmessers in der Computertomographie	22
Abbildung 6: Verteilung des Tumordurchmessers in der Histologie	23
Abbildung 7: Häufigkeiten der histologischen Subtypisierungen	24
Abbildung 8: Verteilung des Gradings	25
Abbildung 9: Anzahl der Metastasen eines Patienten	26
Abbildung 10: Geschlechterspezifische Hämoglobin-Aufteilung (in g/l)	28
Abbildung 11: Anzahl durchgeführter Nephrektomien	29
Abbildung 12: Häufigkeiten der unterschiedlichen medikamentösen Therapien	30
Abbildung 13: Häufigkeiten der Therapiedauer mit Normalverteilungskurve	30
Abbildung 14: Häufigkeiten der Nebenwirkungen nach WHO-Klassifikation	31
Abbildung 15: Häufigkeiten der angewandten Dosisreduktion	32
Abbildung 16: Gründe und Häufigkeiten des Therapieabbruches	32
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve zum Überleben aller Patienten	33
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve zur tumorspezifischen Überlebenszeit	34
Abbildung 19: Boxplot zum progressionsfreien Überleben	35
Abbildung 20: Todesursachen und deren Häufigkeiten	35
Abbildung 21: Überlebenszeiten der einzelnen Untergruppen im Motzer-Score (1999)	37
Abbildung 22: Überlebenszeiten der Risikogruppen des Lübecker Modells	40

7.2. Tabellen

	Seite
Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC, 2002	3
Tabelle 2: Risikoparameter nach Motzer 1999	8
Tabelle 3: Risikoparameter nach Atzpodien 2003	9
Tabelle 4: Prognosegruppen nach Atzpodien 2003	9
Tabelle 5: Risikogruppen nach Lopez Hänninen 1996	10
Tabelle 6: Laborparameter und zugehörige Normwerte	12
Tabelle 7: Therapieschema Interferon-alpha plus Interleukin-2	14
Tabelle 8: Symptomatik der Patienten in absteigender Häufigkeit	19
Tabelle 9: Patienteneinteilung nach dem Karnofskyindex und der ECOG-Skala	20

Tabelle 10: Kreuztabellen der N- (Lymphknoten) und M-Stadien (Metastasen)	21
Tabelle 11: Zeitlicher Abstand zwischen Nierenzellkarzinom und metastasierten Nierenzellkarzinom	22
Tabelle 12: Darstellung der unterschiedlichen Tumordurchmesser (in cm)	23
Tabelle 13: Medianer Tumordurchmesser in Bezug zur Bildgebung und Metastasierungsstatus	23
Tabelle 14: Häufigkeiten der histologischen Subtypisierungen	24
Tabelle 15: Häufigkeiten der unterschiedlichen Wachstumsmuster	25
Tabelle 16: Metastasenhäufigkeiten der betroffenen Organsysteme	27
Tabelle 17: Überblick und Häufigkeiten der gemessenen Laborwerte	27
Tabelle 18: Geschlechterspezifische Hämoglobin-Aufteilung (in g/l)	28
Tabelle 19: Häufigkeiten der unterschiedlichen medikamentösen Therapien	29
Tabelle 20: Gründe und Häufigkeiten des Therapieabbruches	33
Tabelle 21: Überlebenszeiten der Lübecker Patienten anhand des Motzer-Scores von 1999	36
Tabelle 22: Überlebenszeiten der Lübecker Patienten anhand des Motzer-Scores von 2002	37
Tabelle 23: Univariate Analyse von elf ausgewählten Parametern	38
Tabelle 24: Vier signifikante Werte des Lübecker Modells nach multivariater Analyse	39
Tabelle 25: Aufteilung der Patientenzahl in Bezug auf die Risikoparameter	39
Tabelle 26: Überlebenszeiten der Risikogruppen des Lübecker Modells	40

Auszeichnung und Veröffentlichungen

- Auszeichnung 15.05.2009
Peter-Bischoff-Preis
Für den nach Inhalt und Präsentation eindrucksvollsten
Vortrag der Tagung.
Nordkongress Urologie Braunschweig 2009
Doehn C.; Walle L.; König I.; Meyer A.J.; Jocham D.
- Vortrag 15.05.2009
Nordkongress Urologie Braunschweig 2009:
Prognosemodell zum metastasierten Nierenzellkarzinom.
Doehn C.; Walle L.; König I.; Meyer A.J.; Jocham D.
- Poster 25.09.2008
Deutscher Urologenkongress 2008 in Stuttgart:
Lübecker Prognosemodell metastasiertes
Nierenzellkarzinom.
Doehn C.; Walle L.; Meyer A.J.; Jocham D.
- Vortrag 22.09.2006
Deutscher Urologenkongress 2006 in Hamburg:
Adoptive Immuntherapie mit allogenen natürlichen
Killerzellen: Ergebnisse einer Phase-I/II Studie bei Patienten
mit metastasierten Nierenzellkarzinom.
Doehn C.; Meyer A.; Walle L.; Jocham D.; Frohn C.

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich besonders meinem Doktorvater Herrn **PD Dr. Christian Doehn**, Ltd. Oberarzt der Klinik für Urologie des UK-SH, für die Überlassung des Themas, seiner konstruktiven Kritik, geduldigen Betreuung und erfolgreichen Zusammenarbeit. Durch ihn war mir ein dezidiertes Einblick in die aktuelle Forschung mit Veröffentlichung der Studiendaten möglich.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn **Prof. Dr. Dieter Jocham**, Direktor der Klinik für Urologie des UK-SH, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit an der Klinik.

Dem ganzen Team der Urologie, besonders dem Team der Poliklinik, möchte ich meinen Dank für die hervorragende Kooperation aussprechen. Vielen Dank auch an Frau **Warnick**, Sekretärin von Herrn PD Dr. Christian Doehn, für ihre Hilfsbereitschaft.

Bei Herrn **Dr. Alex Meyer** möchte ich mich für die anfängliche Hilfe bei der inhaltlichen Gestaltung bedanken. Herrn **Dr. Arne Behm** und Herrn **Matthias Roggelin** gilt mein Dank für die Unterstützung zur Erstellung der Access-Datenbank.

Frau **PD Dr. Imke König**, Mitarbeiterin im Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, möchte ich für Ihre allseits zuverlässige und prompte Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung danken.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Frau **Ulrike Walle** und Herrn **Dr. -Ing. Frank Walle**, danke ich für die aufmunternden Worte, die vielseitige Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Freundin, **Carolin Criée**, für ihr Verständnis, akribische Korrektur und liebevollen Zuspruch herzlichst bedanken.

Lebenslauf



Persönliche Daten:

Name: Walle
Vorname: Leonard
Geburtsdatum: 20.09.1979
Geburtsort: Hamburg

Schulbildung:

Juni 1999 Allgemeine Hochschulreife. Waldorfschule Bergstedt, Hamburg

Zivildienst:

1999–2000 Zivildienst beim DRK Rettungsdienst/Krankenbeförderung Hamburg,

Ausbildung:

2000–2001 Ausbildung (Weiterbildung) zum Rettungsassistenten, DRK Kiel.
2001–2005 Vollzeitstelle bzw. Teilzeit (im Studium) als Rettungsassistent,
Rettungswache Ahrensburg, Rettungsdienst-Verbund Stormarn, SH

Hochschulstudium:

2002 Studium Humanmedizin Halle-Wittenberg (1 Semester)
2002–2009 Studium Humanmedizin Lübeck
2006 Beginn Dissertation an der Klinik für Urologie, Universitätsklinik Lübeck
Mai 2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

Prof. Mailänder, Plastische und Handchirurgie, Intensiveinheit für Schwerbrandverletzte,
Universitätsklinik Lübeck
Prof. Lehnert, Notfall-/Liegendenaufnahme der Medizinische Klinik 1-3, Universitätsklinik Lübeck
Prof. Schunkert, Medizinische Klinik 2 (Kardiologie), Universitätsklinik Lübeck
Prof. Babst, Chirurgische Klinik Luzern, Kantonsspital Luzern, Schweiz

Ärztliche Tätigkeit:

Seit August 2009 Assistenzarzt an der Klinik für Handchirurgie, Rhön-Klinikum AG.
97616 Bad Neustadt