

Aus dem  
Institut für Pathologie  
der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Erbersdobler

***Klinische, histopathologische und immunhistologische Charakterisierung von  
Nierentumoren am Universitätsklinikum Rostock aus den Jahren 1998 bis 2011***

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von

Anke Litzenberger  
geb. am 20.12.1988 in Prenzlau  
aus Rostock

Rostock, 2014

**Dekan:** Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

**Gutachter:**

**1. Gutachter:**

Prof. Dr. med. A. Erbersdobler  
Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Rostock

**2. Gutachter:**

Prof. Dr. med. O. Hakenberg  
Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

**3. Gutachter:**

Prof. Dr. med. R.-P. Henke  
Institut für Pathologie am Klinikum Oldenburg

**Tag der Einreichung:** 15. April 2014

**Tag der Verteidigung:** 26. November 2014

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie & Risikofaktoren.....	1
1.2 Klinik.....	3
1.2.1 Symptome und Befunde .....	3
1.2.2 Diagnostik.....	3
1.3 Die histopathologische Diagnose.....	5
1.3.1 Das klarzellige Nierenzellkarzinom .....	6
1.3.2 Das papilläre Nierenzellkarzinom.....	7
1.3.3 Das chromophobe Nierenzellkarzinom.....	9
1.3.4 Das Onkozytom .....	10
1.3.5 Weitere Entitäten .....	11
1.4 TNM-Klassifikation und Differenzierungsgrade .....	12
1.5 Therapie .....	15
1.6 Prognose .....	16
2 Aufgaben und Zielstellungen der Arbeit.....	18
3 Material und Methoden.....	19
3.1 Erstellung der Nierentumordatenbank .....	19
3.2 Erstellung der Tissue Mikroarrays (TMAs).....	20
3.2.1 Verwendetes Material zur Herstellung der Tissue Mikroarrays.....	21
3.2.2 Übersicht der Tissue Mikroarrays.....	22
3.2.3 Morphologische Auswertung.....	22
3.3 Immunhistochemische Verfahren.....	23
3.3.1 Immunhistochemie am Gewebearray.....	23
3.3.2 Auswertemodus der Immunhistochemie am TMA .....	25
3.4 Statistische Auswertung .....	25
4 Resultate .....	27
4.1 Statistische Auswertung der Nierentumordatenbank.....	27
4.1.1 Häufigkeiten der histologischen Subtypen .....	27
4.1.2 Geschlechterverteilung .....	28
4.1.3 Altersverteilung .....	28
4.1.4 Art der Operation .....	29
4.1.5 Residualtumorstatus nach Operation .....	29
4.1.6 Tumorpathologie .....	30

4.1.7 Klinisches Follow-up .....	37
4.2 Auswertung der Tissue Mikroarrays.....	52
4.2.1 Morphologische Auswertung/HE-Färbung.....	52
4.2.2 Hale-Färbung.....	53
4.2.3 Epitheliales Membran-Antigen (EMA)-Expression.....	54
4.2.4 Vimentin-Expression .....	54
4.2.5 CD10-Expression.....	55
4.2.6 CK7-Expression.....	56
4.2.7 CK19-Expression.....	57
4.2.8 $\alpha$ -Methyl-Acyl-CoA-Racemase (AMACR)-Expression .....	58
4.2.9 CD117-Expression.....	59
4.2.10 Beta-Catenin-Expression .....	60
4.2.11 S100-Expression.....	61
4.3 Zusammenfassung des Expressionsverhaltens der histologischen Subtypen.....	62
5 Diskussion.....	66
5.1 Prognose der Nierentumorsubtypen .....	66
5.2 Wertigkeit der immunhistochemischen Untersuchungen in der Differentialdiagnostik der histologischen Subtypen .....	74
6 Zusammenfassung .....	81
7 Thesen zur Dissertation.....	83
8 Literaturverzeichnis .....	85
Eidesstattliche Selbstständigkeitserklärung .....	XI
Danksagung .....	XII

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC, gültig seit 2010.....	13
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC-TNM-Klassifikation .....	14
Tabelle 3: Histopathologisches Grading nach WHO .....	14
Tabelle 4: Fuhrmangrad: Graduierung der Tumoren nach Kernkriterien .....	14
Tabelle 5: Verwendete Materialien zur Herstellung der TMAs und der TMA-Schnitte .....	21
Tabelle 6: Übersicht der Tissue Mikroarrays.....	22
Tabelle 7: Verwendete Antikörper und ihre Vorbehandlung, Färbereagenzien zur Substratfärbung.....	24
Tabelle 8: Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner .....	25
Tabelle 9: Tumorgroße der verschiedenen histologischen Subtypen.....	31
Tabelle 10: p-Werte der histologischen Subtypen in Bezug auf Tumorgroße im U-Test nach Mann und Whitney .....	31
Tabelle 11: Tumorstadium der histologischen Subtypen.....	34
Tabelle 12: WHO-Grading in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n=1015).....	35
Tabelle 13: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (paarweise Vergleiche) .....	39
Tabelle 14: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten und mediane Gesamtüberlebenszeit der histologischen Subtypen (n=646) .....	39
Tabelle 15: Rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n=655) .....	40
Tabelle 16: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (paarweise Vergleiche).....	41
Tabelle 17: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße (n=637) .....	42
Tabelle 18: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Tumorgroße (paarweise Vergleiche) .....	43
Tabelle 19: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom WHO- Grading (n=653).....	44
Tabelle 20: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom WHO- Grading (paarweise Vergleiche) .....	45
Tabelle 21: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Fuhrmangrad (n=248) .....	46
Tabelle 22: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Fuhrmangrad (paarweise Vergleiche) .....	47

Tabelle 23: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (n=649).....	48
Tabelle 24: Rezidivfreie und Gesamt- 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation (n=655) .....	49
Tabelle 25: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von Lymphgefäß- (n=299) und Veneninvasionsverhalten (n=459) .....	52
Tabelle 26: CD117-Expressionsverhalten nach Immunreaktivem Score.....	59
Tabelle 27: Zusammenfassung des Expressionsverhaltens der histologischen Subtypen ....	62

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klarzelliges Karzinom (HE, 20x) .....	7
Abbildung 2: Klarzelliges Karzinom (HE, 40x) .....	7
Abbildung 3: Papilläres Karzinom Typ 1 (HE, 20x) .....	8
Abbildung 4: Papilläres Karzinom Typ 2 (HE, 20x) .....	8
Abbildung 5: Chromophobes Karzinom (HE, 20x) .....	10
Abbildung 6: Chromophobes Karzinom, eosinophile Variante (HE, 20x) .....	10
Abbildung 7: Onkozytom (HE, 20x).....	11
Abbildung 8: Onkozytom (HE, 40x).....	11
Abbildung 9: Sarkomatoides Karzinom (HE, 20x).....	12
Abbildung 10: Sarkomatoides Karzinom (HE, 40x).....	12
Abbildung 11: Präzisions-Stanzgerät: Beecher Instruments, Silver Springs, MD, USA .....	22
Abbildung 12: Häufigkeiten der histologischen Subtypen im Patientenkollektiv .....	27
Abbildung 13: Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs.....	28
Abbildung 14: Altersverteilung in Gruppen.....	28
Abbildung 15: Art der durchgeführten Operation.....	29
Abbildung 16: Residualtumorstatus nach Operation .....	30
Abbildung 17: Tumorgröße in Gruppen in Anlehnung an die UICC-Klassifikation der Tumorausdehnung .....	30
Abbildung 18: Lymphknotenstatus der histologischen Subtypen .....	32
Abbildung 19: Veneninvasionsverhalten der histologischen Subtypen.....	33
Abbildung 20: Lokalisation der Metastasen .....	34
Abbildung 21: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n=991).....	35
Abbildung 22: Prozentualer Anteil der WHO-Gradinggruppen in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n=1015).....	36
Abbildung 23: Fuhrmangrad der histologischen Subtypen.....	36
Abbildung 24: Art der Rezurrenz der Erkrankung (n=137) .....	37
Abbildung 25: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n=646).....	38
Abbildung 26: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n=647).....	41
Abbildung 27: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Tumorgröße (n=637) .....	43
Abbildung 28: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom WHO- Grading (n=653) .....	45

Abbildung 29: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Fuhrmangrad (n=248).....	47
Abbildung 30: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation (n=655).....	49
Abbildung 31: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Lymphgefäßinvasionsverhalten (n=299) .....	50
Abbildung 32: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Veneninvasionsverhalten (n=459) .....	51
Abbildung 33: Hale-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	53
Abbildung 34: Chromophobe Karzinome Array 2 (Hale, Übersicht) .....	53
Abbildung 35: Chromophobes Karzinom (Hale, 20x) .....	53
Abbildung 36: EMA-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	54
Abbildung 37: Vimentin-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	54
Abbildung 38: Klarzelliges Karzinom (Vimentin, 20x).....	55
Abbildung 39: Sarkomatoides Karzinom (Vimentin, 40x) .....	55
Abbildung 40: CD10-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	55
Abbildung 41: Normalgewebe der Niere (CD10, 20x) .....	56
Abbildung 42: Klarzelliges Karzinom (CD10, 20x) .....	56
Abbildung 43: CK7-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	56
Abbildung 44: Papilläres Karzinom (CK7, 20x) .....	57
Abbildung 45: Onkozytom (CK7, 20x).....	57
Abbildung 46: CK19-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	57
Abbildung 47: Normalgewebe der Niere (CK19, 20x) .....	58
Abbildung 48: Papilläres Karzinom (CK19, 20x) .....	58
Abbildung 49: AMACR-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	58
Abbildung 50: CD117-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	59
Abbildung 51: Beta-Catenin-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen.....	60
Abbildung 52: Normalgewebe der Niere (Beta-Catenin, 20x).....	61
Abbildung 53: Klarzelliges Karzinom (Beta-Catenin, 20x).....	61
Abbildung 54: S100-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen .....	61
Abbildung 55: Immunhistochemisches Markerprofil des klarzelligen Karzinoms (n=116).....	63
Abbildung 56: Immunhistochemisches Markerprofil des papillären Karzinoms (n=100) .....	63
Abbildung 57: Immunhistochemisches Markerprofil des chromophoben Karzinoms (n=39) ..	64
Abbildung 58: Immunhistochemisches Markerprofil des sarkomatoiden Karzinoms (n=35) ..	64
Abbildung 59: Immunhistochemisches Markerprofil des Onkozytoms (n=39) .....	65



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE1/AE3	anti-Pan-Cytokeratin 1/3
AMACR	$\alpha$ -Methyl-Acyl-CoA-Racemase
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAM 5.2	Anti-Cytokeratin Mouse Monoclonal Primary Antibody
CD	cluster of differentiation
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CK	Cytokeratin
c-Kit	Stammzellfaktor-Rezeptor der Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen (CD117)
CT	Computertomografie
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	epithelial membrane antigen
F	Fuhrmangrad
FÄ	Fachärztin
G	histopathologisches Grading
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIF- $\alpha$	Hypoxie induzierter Faktor $\alpha$
HMB-45	Human Melanoma Black 45
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IHC	Immunhistochemie
IRS	Immunreaktiver Score
Ki67	Proliferationsmarker Antigen 67
M	Fernmetastasierung
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomografie
mTor	Mammalian target of Rapamycin
MUC	Mucin
N	Lymphknotenmetastasen
OP	Operation
p53	Tumorsuppressor-Antigen p53
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
pH	potentia Hydrogenii

R	Residualtumorstatus
RCC	renal cell carcinoma
RCC Ma	Nierenzellkarzinom Marker
N	Anzahl
SPSS	Superior Performing Software System
T	Primärtumorausdehnung
Tab.	Tabelle
TMA	Tissue Microarray
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
$\chi^2$ -Test	Chi-Quadrat-Test
$\mu\text{m}$	Mikrometer
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
%	Prozent

# 1 Einleitung

Nierentumoren gehören zu den 10 häufigsten malignen Erkrankungen der westlichen Welt. Jährlich werden weltweit ca. 270 000 Fälle neu diagnostiziert und 116 000 Menschen sterben an der Erkrankung (Ljungberg et al. 2011).

Die grundsätzliche Einteilung von Nierentumoren erfolgt in gutartige und bösartige Tumoren, wobei letztere weitaus häufiger sind. Zur Gruppe der selteneren gutartigen Tumoren zählen einerseits epitheliale Tumoren wie das Nierenadenom und das Onkozytom (5 % aller Nierentumoren), andererseits mesenchymale Tumoren wie Fibrome, Lipome und Myome. Zusätzlich existieren Mischtumoren wie z. B. Angiomyolipome (Bühling et al. 2008).

In der Gruppe der bösartigen Nierentumoren differenziert man zwischen dem epithelialen Nierenzellkarzinom, das mit seinen verschiedenen Subtypen den häufigsten bösartigen Nierentumor darstellt (85 % aller renalen Malignome), dem vom Übergangsepithel abstammenden Urothelkarzinom, sowie den selteneren mesenchymalen Tumoren zu denen unter anderem Liposarkome, Leiomyosarkome und Hämangioperizytome zählen (Bostwick und Cheng 2008; Petersen et al. 2009).

Vor allem das Nierenzellkarzinom stellt eine sowohl histopathologisch als auch klinisch heterogene Tumorentität dar, weshalb die Differenzierung zwischen den verschiedenen Subtypen von besonderer Bedeutung ist (Murphy et al. 2004; Algaba et al. 2011; Stewart et al. 2011).

## 1.1 Epidemiologie & Risikofaktoren

Das Nierenzellkarzinom macht 3 % aller malignen Tumorerkrankungen aus und stellt nach dem Prostata- und Harnblasenkarzinom den 3. häufigsten urologischen Tumor dar (Ansgar 2008). Unabhängig vom Geschlecht ist es mit über 90 % aller Malignome der häufigste bösartige Tumor der Niere und überwiegt somit auch die urothelialen Nierenbeckenkarzinome (Treiber 2008).

Nierenzellkarzinome kommen weltweit vor und betreffen alle ethnischen Gruppen und geografischen Regionen. Jedoch lassen sich unterschiedliche regionale Häufigkeiten nachweisen. Die höchste Inzidenz findet man in Europa und in Nordamerika, die niedrigste in asiatischen Ländern und in Gebieten Zentral- und Südamerikas (Moyad 2001; Miller et al. 2010). Mit zunehmender Industrialisierung einer Region steigt auch das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken (Ackermann und Rübgen 2001; Hautmann 2010).

In Deutschland beträgt die Inzidenz bei Männern derzeit 22, bei Frauen 10 pro 100 000 Einwohner jährlich, was die außerordentliche Geschlechterabhängigkeit des Tumors verdeutlicht. Demnach erkranken Männer ungefähr zweimal häufiger als Frauen.

Obwohl weltweit in den letzten Jahrzehnten ein stetiger Anstieg der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms zu verzeichnen war, sinkt die Zahl der Neuerkrankungen gegenwärtig in einigen europäischen Ländern wie z. B. Schweden, Finnland, Polen und den Niederlanden. Ebenso zeigte sich in den letzten Jahren ein Abfall der Mortalität, die derzeit bei 8 pro 100 000 Männer und 3 pro 100 000 Frauen liegt (Ljungberg et al. 2011; Chow et al. 2010; Levi et al. 2008).

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms steigt mit zunehmendem Lebensalter, wobei der Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt liegt (Bostwick und Cheng 2008; Bühling et al. 2008). Zu den wesentlichen Risikofaktoren zählt neben dem männlichen Geschlecht an erster Stelle vor allem der Nikotinkonsum. Beide Faktoren verdoppeln das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken (Hunt et al. 2005; Petersen et al. 2009).

Verschiedene Chemikalien wie Arsen, Petroleum, Kadmium, Asbest, Pestizide und Fungizide sollen ebenfalls das Risiko für die Tumorneogenese erhöhen (Bühling et al. 2008). Auch Östrogene gelten als begünstigende Faktoren. Sie könnten im gleichen Mechanismus involviert sein, der dazu führt, dass auch Menschen die unter Adipositas leiden, häufiger ein Nierenzellkarzinom entwickeln. Nachweislich erhöht sich das Erkrankungsrisiko mit steigenden Body-Mass-Index. Dieser Kausalzusammenhang ist beim weiblichen Geschlecht stärker ausgeprägt als beim männlichen Geschlecht (Moch 2010; Pischon et al. 2006).

Eine signifikante Steigerung der Inzidenz lässt sich, unabhängig von gleichzeitig bestehendem Übergewicht oder Zigarettenkonsum, auch beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie nachweisen (Eble 2004; Weikert et al. 2008).

Neuere vermutete Risikofaktoren wie geringe körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Anzahl der Geburten bei Frauen und geringer Konsum von Obst und Gemüse rücken zwar immer mehr in den Mittelpunkt der Betrachtungen, dennoch ist die Bedeutung dieser Faktoren zur Zeit noch unklar (Chow et al. 2010).

Obwohl die Mehrzahl der Nierenzellkarzinome sporadisch auftritt, lässt sich in manchen Fällen eine genetische Komponente nachweisen. Die bekannteste Assoziation besteht mit dem autosomal vererbten Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Patienten mit dieser Erkrankung, die auf eine Mutation in einem Tumorsuppressorgen auf Chromosom 3 zurückzuführen ist, entwickeln in 40 % der Fälle ein klarzelliges Nierenzellkarzinom, welches gleichzeitig die häufigste Todesursache dieser Patienten darstellt. Aber auch andere genetische Erkrankungen wie die polyzystische Nierendegeneration, die tuberöse Sklerose, das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom oder eine positive Familienanamnese prädestinieren dazu, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken (Hartmann et al. 2010; Staehler 1997).

Letztlich zählen auch die terminale Niereninsuffizienz und Zystennieren zu den Risikofaktoren, die das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms begünstigen (Ackermann und Rübben 2001).

## **1.2 Klinik**

### **1.2.1 Symptome und Befunde**

Nierenzellkarzinome bieten ein breites Spektrum verschiedenster Symptome, die in unterschiedlich starker Ausprägung und Kombination vorkommen können (Bostwick und Cheng 2008).

Zur klassischen Symptom-Triade des Nierenzellkarzinoms gehören Hämaturie, Flankenschmerz und ein tastbarer Nierentumor. Diese Symptomkombination findet man heute jedoch nur noch sehr selten (ca. 10 % der Fälle), da die Frühdiagnose des Nierenzellkarzinoms durch Zufallsbefunde (ca. 30 % der Fälle), wie z. B. im Rahmen der Sonografie, dominieren (Treiber 2008; Hautmann 2010). Hinzu kommt, dass Nierenzellkarzinome erst in einem relativ späten und somit fortgeschrittenen Tumorstadium symptomatisch werden. Durch moderne bildgebende Verfahren, zu denen neben der Sonografie auch die Computer- und Magnetresonanztomografie (CT/MRT) gehören, werden immer mehr Patienten bereits in einem asymptomatischen Stadium diagnostiziert. Manchmal kommen die genannten Symptome jedoch isoliert vor, wobei die Hämaturie mit 50 bis 60 % das häufigste ist, gefolgt von Flankenschmerz mit 40 % und tastbarem Tumor in 30 % der Fälle (Petersen et al. 2009; Staehler 1997).

Wesentlich häufiger beobachtet man unspezifische systemische Symptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Nachtschweiß, Fieber und eine normozytäre Anämie. Auch beim Auftreten einer einseitigen Varikozele (insbesondere links) sollte an einen Nierentumor gedacht werden, da dies nicht selten bei Nierenzellkarzinomen auftreten kann. Ursächlich dafür ist eine venöse Abflussbehinderung durch einen Tumorthrombus in der Vena renalis (Murphy et al. 2004; Hautmann 2010).

Das Auftreten paraneoplastischer endokriner Syndrome kann auf ein meist fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom zurückzuführen sein. Folge dessen sind Symptome wie Hypercalcämie durch einen Pseudohyperparathyreoidismus, Erythrozytose durch eine erhöhte Erythropoetinproduktion, arterielle Hypertonie verbunden mit einem erhöhten Reninspiegel oder Gynäkomastie durch Veränderungen in der Gonadotropin- oder Prolaktinproduktion (Eble 2004; Hautmann 2010).

### **1.2.2 Diagnostik**

Konventionelle Methoden wie Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind zwar unerlässlich, jedoch spielen gegenwärtig die modernen bildgebenden Verfahren die wichtigste Rolle bei der Diagnostik von Nierentumoren. Dies gilt für die Frühdiagnose der Erkrankung, ihrer präoperativen Beurteilung im Rahmen des Tumorstagings sowie der Metastasensuche, was in Anbetracht dessen, dass sich bereits 30 % der Patienten bei

Erstdiagnose in einem metastasierten Stadium befinden, von besonderer Bedeutung ist (Hautmann 2010; Ljungberg et al. 2010; Zielinski und Jakesz 2001).

Pathologische Befunde des Urinsediments finden sich in Form einer Makro- oder Mikrohämaturie bei ca. 50 % der Patienten. Ein unauffälliges Urinsediment ist jedoch kein Ausschlusskriterium (Ackermann und Rübber 2001). Häufig ist die glomeruläre Filtrationsleistung als Ausdruck der tumorbedingten Nierenschädigung vermindert (Hautmann 2010).

Im Blutbild findet sich bei ca. 30 % der Patienten eine normozytäre Anämie und in 50 % der Fälle lässt sich eine Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit feststellen. Seltener hingegen beobachtet man eine Polyglobulie (4 %). Bei den klinisch-chemischen Laborparametern können vor allem die folgenden Werte pathologisch erhöht ausfallen: Serumcalcium, alkalische Phosphatase, Transaminasen, C-reaktives Protein sowie Erythropoetin und andere Hormone der Niere wie beispielsweise Renin. Insgesamt betrachtet sind diese Laborbefunde jedoch relativ unspezifisch. Ein Tumormarker für das Nierenzellkarzinom existiert derzeit nicht (Hautmann 2010; Eble 2004; Tunuguntla und Jorda 2008).

Die führende Screeningmethode ist die Sonografie, mit deren Hilfe die meisten Nierentumoren primär auffällig werden. Typische sonografische Auffälligkeiten sind eine erhöhte-, und im Vergleich zum normalen Nierenparenchym ungleichmäßige Echogenität (Nekrosen, Einblutungen), der Verlust einer ansonsten glatten Begrenzung, gelegentliche Verkalkungen sowie ein Überschreiten der Nierenaußenkontur. Die Sonografie ist vor allem zur Abgrenzung des malignen soliden Nierentumors gegenüber der benignen Nierenzyste geeignet, welche echofrei und glatt begrenzt ist und sich durch eine dorsale Schallverstärkung auszeichnet (Wetzke et al. 2009). Der sonografische Nachweis einer soliden renalen Raumforderung zieht stets die Durchführung einer nativen CT-Untersuchung mit anschließender Kontrastverstärkung oder ein MRT zur weiteren Abklärung nach sich (Israel und Bosniak 2008).

Methode der Wahl zur Einschätzung der Erkrankungsausdehnung im Rahmen des präoperativen Stagings ist das CT. Das kontrastverstärkte CT eines Nierentumors kennzeichnet sich dadurch aus, dass durchblutete Tumoreale weniger Kontrastmittel anreichern als benachbarte Areale des normalen Nierenparenchyms. Hypodense Tumoranteile sind ein Hinweis auf Nekrosen (Wetzke et al. 2009). Darüber hinaus liefert es wichtige Informationen über die Tumorausdehnung, mögliche Einbrüche in Gefäße (Vena renalis/Vena cava), eine Beteiligung der Nebenniere oder einen Einbruch in das perirenale Fettgewebe sowie einen möglichen Lymphknotenbefall (Zielinski und Jakesz 2001).

Das MRT besitzt gegenüber dem CT zwar keine Vorteile in Bezug auf Sensitivität und Spezifität der differentialdiagnostischen Abklärung renaler Raumforderungen, dennoch liefert

es den Vorteil einer frontalen Abbildungsebene, die bei eventuell vorhandenem Tumorthrombus in der Vena cava von Bedeutung sein kann. Primär wird das MRT beim Vorliegen einer Unverträglichkeit gegenüber jodhaltigen Kontrastmitteln, bei Schwangerschaft oder Niereninsuffizienz eingesetzt (Putra et al. 2009; Wetzke et al. 2009).

Zur Metastasensuche kommt, wie bereits erwähnt, vor allem dem CT und MRT besondere Bedeutung zu. Zur weiteren Abklärung gehört routinemäßig stets ein Röntgen- oder CT-Bild des Thorax. Zum Ausschluss von Skelettmastasen kommt die Skelettszintigraphie zum Einsatz. Intrazerebrale und interspinale Metastasensuche erfolgt am besten mit dem MRT. Jedoch sollte die Anwendung dieser zusätzlichen bildgebenden Verfahren nur symptom- und stadienadaptiert erfolgen (Hautmann 2010; Ansgar 2008).

Der Stellenwert der neuesten radiologischen Errungenschaft, die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), ist gegenwärtig noch nicht endgültig geklärt, sodass es noch nicht zu den Standarduntersuchungsmethoden gehört (Park et al. 2009).

Durch die zunehmende Detektion insbesondere sehr kleiner Nierentumoren ist der Stellenwert der Nierenbiopsie in der Diagnostik in den letzten Jahren stetig gestiegen. Vor allem vor einer ablativen oder systemischen Therapie ohne histopathologische Diagnosesicherung oder aber auch zur Verlaufsbeobachtung ist sie unabdingbar. Ziel ist es, mit ihrer Hilfe einerseits zwischen benignen und malignen Tumoren zu unterscheiden, andererseits sollte möglichst der histologische Tumortyp und seine Graduierung bestimmt werden (Ljungberg et al. 2010; Remzi und Marberger 2009).

Die Methode zur Nierenbiopsiegewinnung ist gegenwärtig umstritten. Der offenen Nierenbiopsie mit anschließender Schnellschnittuntersuchung steht die perkutane Feinnadelbiopsie gegenüber. Letztere ist zwar die weniger invasive Methode, birgt jedoch die Gefahr einer möglichen Tumorzellverschleppung (Ansgar 2008; Shannon et al. 2008; Volpe et al. 2012).

Bei ausgedehnten Nierentumoren, bei denen ohnehin eine Nephrektomie vorgesehen ist, ist eine Nierenbiopsie hingegen kontraindiziert (Ljungberg et al. 2010).

### **1.3 Die histopathologische Diagnose**

Die besondere Bedeutung der histopathologischen Differenzierung des Nierenzellkarzinoms beruht auf der Einschätzung der je nach Tumorsubtyp unterschiedlichen Prognose.

Entsprechend der WHO-Klassifikation unterscheidet man beim Nierenzellkarzinom 3 histologische Haupttypen: klarzellige (75 – 85 %), papilläre (10 – 15 %) und chromophobe Karzinome (4 – 5 %). Diese machen insgesamt 85 bis 90 % aller malignen Nierentumoren aus. Darüber hinaus existieren weitere Tumorentitäten wie das gutartige Onkozytom (5 %), das seltene und aggressive Ductus-Bellini-Karzinom (< 1 %) und nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinome (Bühling et al. 2008; Hautmann 2010).

Die Bezeichnung „sarkomatoides Nierenzellkarzinom“ steht stellvertretend für eine Gruppe hoch maligner high-grade Tumoren, welche durch eine entdifferenzierte Tumortransformation gekennzeichnet sind. Es kommt bei den verschiedenen Tumorsubtypen des Nierenzellkarzinoms vor, ohne dabei eine eigenständige Entität zu sein. Gemeinsam ist den sarkomatoiden Veränderungen die schlechte Prognose (Eble 2004; Bannowsky et al. 2007).

### **1.3.1 Das klarzellige Nierenzellkarzinom**

Dieser solide kortikale Tumor ist das häufigste Nierenzellkarzinom und geht von den Zellen des proximalen Tubulus aus (Bühling et al. 2008). Multizentrisches (4 %) und/oder bilaterales (0,5 – 3 %) Auftreten ist möglich. Es ist typisch für familiäre Tumorsyndrome wie z. B. das Von-Hippel-Lindau-Syndrom und weist häufig eine Assoziation mit Verlusten am kurzen Arm des Chromosoms 3 auf. Besonders bei hereditären Formen lässt sich eine Multifokalität finden. Die primäre Metastasierung erfolgt häufiger über den hämatogenen Weg via Vena cava, als lymphogen. Die meisten Metastasen befinden sich demnach in der Lunge (75 %), im Knochen (40 %) und in der Leber (40 %), sowie in Nebenniere, Pleura und Gehirn. Charakteristisch ist seine Tendenz zur späten Metastasierung und das Auftreten ungewöhnlicher Metastasenlokalisationen (Eble 2004; Murphy et al. 2004).

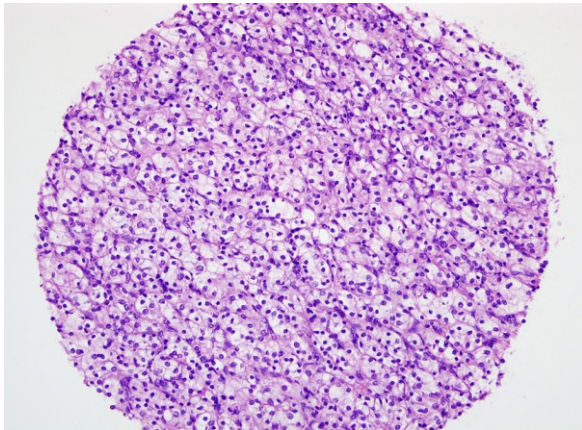
Der vom Nierencortex ausgehende globuläre Tumor ist oft rundlich und von einer Pseudokapsel umgeben, welche ihn vom angrenzenden gesunden Nierenparenchym abgrenzt. Er wächst eher expansiv als infiltrativ. Seine vorwiegend gelbe Schnittfläche ist auf den hohen Glykogen- und zum Teil auch Lipidgehalt seiner Zellen zurückzuführen. Dazwischen finden sich vereinzelt graue und weiße Areale. Der Tumor zeigt ein solides Wachstumsmuster und häufig regressive Veränderungen wie Hämorrhagien, Nekrosen und Kalzifikationen. Aus diesen morphologischen Besonderheiten resultiert die für ihn typische „bunte Schnittfläche“ (Zielinski und Jakesz 2001; Fogo und Kashgarian 2005).

Zytologisch charakteristisch sind die im Durchmesser 10 – 40 µm großen, transparenten Zellen mit lichtmikroskopisch abgrenzbaren Zellmembranen und wasserklarem Zytoplasma, welches ihnen den typischen pflanzenzellartigen Aspekt verleiht (Fogo und Kashgarian 2005; Bostwick und Cheng 2008). Die Zytoarchitektur kann solide, alveolär oder auch azinär imponieren, wobei ein Netzwerk aus kleinen dünnwandigen Blutgefäßen für diesen Tumortyp charakteristisch ist. Zum Teil treten auch papilläre oder pseudopapilläre Formationen auf. Einige Tumoren, vor allem high-grade Tumoren im Bereich von Nekrosen und Einblutungen, weisen ein eosinophiles Zytoplasma auf (Eble 2004; Petersen et al. 2009). Die polygonalen Zellen besitzen einen zentral oder exzentrisch gelegenen rundlichen Zellkern, wobei Nukleoli je nach Differenzierung des Tumors fehlen oder prominent sein können (siehe Tab. 3 und 4). In manchen klarzelligen Nierenzellkarzinomen dominieren eosinophile granuläre Zellen, was auf ihren hohen Mitochondriengehalt zurückzuführen ist. Außerdem finden sich Regionen mit

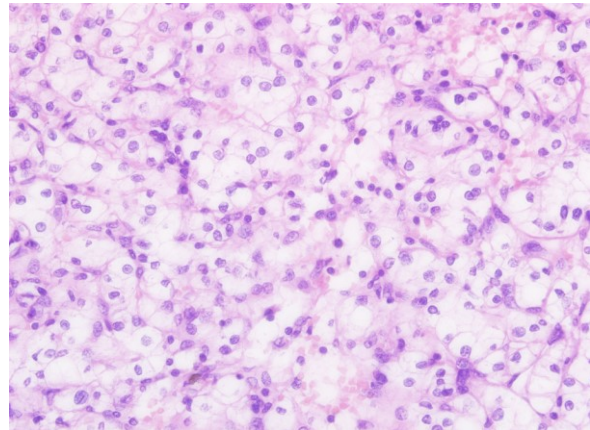


Kalzifikationen und Ossifikationen, die von Entzündungsreaktionen begleitet sein können (Atzpodien 2003). Das Vorhandensein von spindelförmigen Zellen weist auf eine sarkomatoide Entdifferenzierung hin, die man bei ca. 5 % der klarzelliger Karzinome findet (Petersen et al. 2009).

Die genannten zytologischen Charakteristika des klarzelliger Nierenzellkarzinoms werden in den Abbildungen 1 und 2 verdeutlicht.



**Abbildung 1: Klarzelliges Karzinom (HE, 20x)**



**Abbildung 2: Klarzelliges Karzinom (HE, 40x)**

Klarzellige Karzinome zeigen immunohistochemisch eine positive Reaktion für Vimentin, epitheliales Membran-Antigen (EMA), den Nierenzellkarzinom Marker (RCC Ma), CD10, Mucin1 und 3 (MUC1/MUC3). Darüber hinaus zeigen sie, wenn auch in unterschiedlichem Maße und Frequenz, eine Positivität für niedermolekulare Zytokeratine wie CK8, 18 und 9 sowie Keratine AE1/AE3 und Cam 5.2. Für hochmolekulare Zytokeratine wie CK19 und 34 $\beta$ E12, carcinoembryonales Antigen (CEA) und HMB-45 sowie für CK7 und CK20 zeigen sich negative Reaktionen. Auch eine Expression von Parvalbumin, Alpha-Methylacyl-Co-A-Racemase (AMACR), E-Cadherin und c-Kit (CD117) ist nicht nachzuweisen (Bostwick und Cheng 2008; Dabbs 2010; Petersen et al. 2009; Störkel 2010).

### **1.3.2 Das papilläre Nierenzellkarzinom**

Das ebenfalls vom proximalen Tubulus abstammende papilläre Nierenzellkarzinom geht häufig mit einer Chromosomenvermehrung (Trisomie) der Chromosomen 7 und 17 oder einem Verlust des Y-Chromosoms einher. Die papillären Nierenzellkarzinome werden nach ihrer Differenzierung in 2 Gruppen eingeteilt: Typ 1 und Typ 2 nach WHO. Die gut differenzierten papillären Karzinome des Typ 1 treten häufig im Rahmen des hereditären papillären Nierenzellkarzinom auf, wohingegen das weniger gut differenzierte papilläre Karzinom vom Typ 2 häufiger bei der hereditären Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinomen nachweisbar ist (Hartmann et al. 2010).

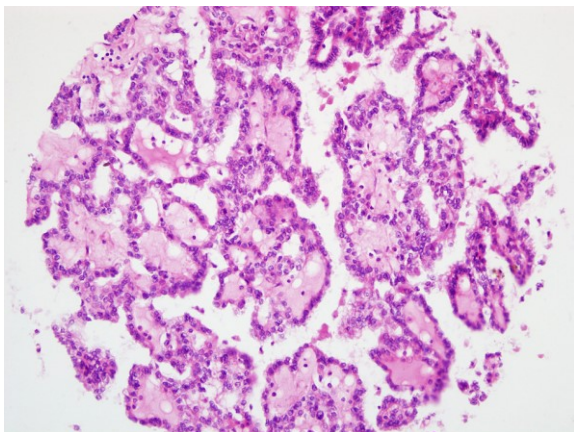
Papilläre Karzinome kommen als solitäre-, gelegentlich auch als multiple Tumoren vor, wobei Bilateralität und Multifokalität bei dieser Tumorentität häufiger anzutreffen sind als bei den anderen Subtypen (Bostwick und Cheng 2008).

Eine sarkomatoide Entdifferenzierung findet sich in 5 % der Fälle (Eble 2004).

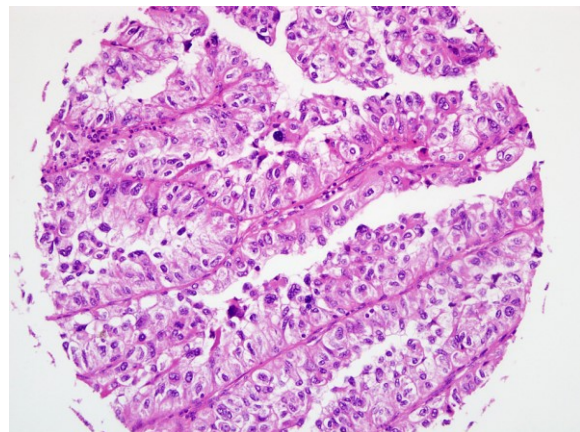
Papilläre Nierenzellkarzinome sind maligne Tumoren des Nierenparenchyms, deren Größe von wenigen Millimetern bis zu über 20 cm variiert. Meist sind sie rundlich konfiguriert und von einer fibrösen Pseudokapsel umgeben. Oft sind die Tumoren peripher an einem Nierenpol gelegen und auf die Nierenrinde begrenzt. Ihre Schnittfläche variiert in Abhängigkeit von Makrophagengehalt, Hämorrhagien und Hämosiderinablagerungen, von leicht grau über gold-gelb bis rot-braun. Häufig finden sich Nekrosen und intratumorale Einblutungen (Treiber 2008; Fogo und Kashgarian 2005).

Die Architektur dieser Tumoren wird durch papilläre oder tubulo-papilläre Strukturen geprägt. In Typ 1-Tumoren sind die Zellen klein mit wenig blassem Zytoplasma, kleinen einheitlichen Zellkernen und ohne auffällige Nukleolen (siehe hierzu Abb. 3). Beim Typ 2 fallen hingegen die größeren Zellen mit großen pleomorphen Zellkernen und dominanten Nukleolen auf. Sie imponieren eosinophil und pseudogeschichtet (siehe hierzu Abb. 4). Entscheidend ist die Differenzierung zwischen diesen beiden Subtypen des papillären Karzinoms für die Abschätzung der klinischen Prognose, die für den Typ 1 wesentlich günstiger ausfällt als für den Typ 2 (Petersen et al. 2009).

Beide Typen weisen Tumor-assoziierte akute oder chronische Entzündungen, ausgedehnte Nekrosen, Einblutungen, Psammom-Körperchen, Cholesterinablagerungen und Regionen mit Kalzifikationen auf (Bostwick und Cheng 2008).



**Abbildung 3: Papilläres Karzinom Typ 1**  
(HE, 20x)



**Abbildung 4: Papilläres Karzinom Typ 2**  
(HE, 20x)

Das immunhistochemische Markerprofil der papillären Karzinome zeigt eine Positivität für AE1/AE3, EMA, Vimentin, CD10, CK7, CD15, RCC Ma, Panzytokeratin und AMACR. Der Typ 1 zeigt häufiger eine Expression von CK7 und MUC1, wohingegen der Typ 2 eine

häufigere Positivität für CK20 und E-Cadherin aufweist (Bostwick und Cheng 2008; Dabbs 2010; Petersen et al. 2009; Störkel 2010).

### **1.3.3 Das chromophobe Nierenzellkarzinom**

Das chromophobe Nierenzellkarzinom stammt von Zellen des distalen Tubulussystems ab. In den meisten Fällen tritt es sporadisch auf, wobei auch hereditäre Fälle im Rahmen des Birt-Hogg-Dubé-Syndroms vorkommen. Charakteristisch für diese Tumorentität sind Chromosomenverluste an den kurzen Armen der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 sowie dem Y-Chromosom (Petersen et al. 2009).

Das chromophobe Karzinom zeigt im Gegensatz zu allen anderen Subtypen eine äquivalente Geschlechterverteilung. Demnach sind Männer und Frauen in gleicher Weise betroffen (Bostwick und Cheng 2008).

Nur selten zeigen die Tumoren eine Überschreitung der Nierenkapsel (10 %), eine Nierenveneninvasion (4 %) oder eine Metastasierung (Eble 2004).

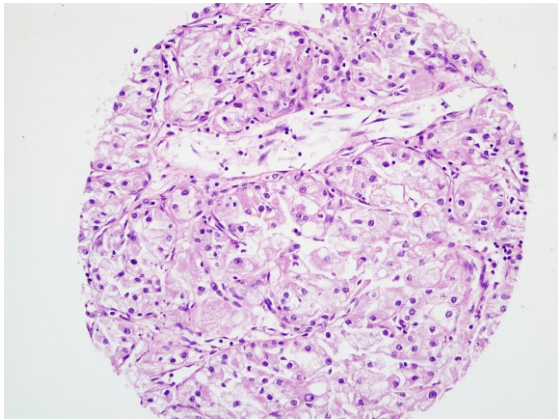
Bei den chromophoben Nierenzellkarzinomen handelt es sich um meist gut umschriebene, solide Tumoren, welche eine lobulierte Oberfläche aufweisen. Ihre Größe variiert von 1,5 bis 25 cm (durchschnittlich 8 cm) und ihre Schnittfläche erscheint homogen beige bis hellbraun und manchmal auch grau oder gelb. Nekrosen und Einblutungen sind in der Regel nicht anzutreffen (Murphy et al. 2004; Dabbs 2010).

Die Zellen des chromophoben Karzinoms zeigen ein solides-, seltener auch ein glanduläres oder tubulozystisches Wachstum. Typisch ist das Vorkommen von hyalinen Blutgefäßen mittleren bis größeren Kalibers (Eble 2004; Fogo und Kashgarian 2005).

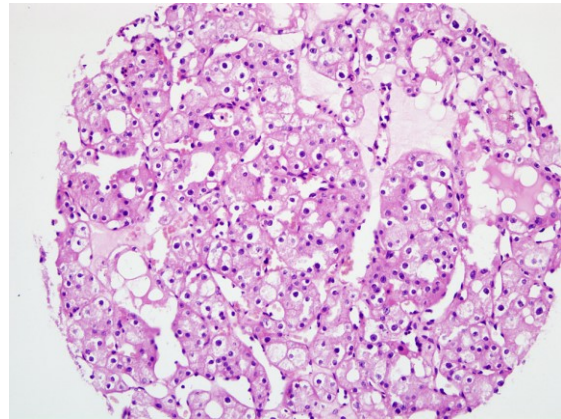
Kennzeichnend für das chromophobe Karzinom sind seine zwei vorherrschenden Zelltypen. Zum einen finden sich große, chromophobe, polygonale Zellen mit retikulärem, hellem Zytoplasma und auffälligen Zellmembranen, welche ihnen einen pflanzenzellartigen Aspekt verleihen. Zum anderen finden sich kleinere Zellen mit weniger Zytoplasma, das eosinophil und granulär imponiert. Die Zellkerne beider Typen sind typischerweise hyperchromatisch mit unregelmäßig gefalteter Kontur. Häufig lassen sich binukleäre Zellen finden. Für das klassische chromophobe Karzinom ist eine Kombination dieser beider Zelltypen charakteristisch (Petersen et al. 2009; Helpap 1993). Abbildung 5 verdeutlicht die zytologischen Merkmale.

Des Weiteren gibt es eine eosinophile Variante dieses Karzinoms, bei der die eosinophilen kleinen Tumorzellen dominieren (siehe hierzu Abb. 6). Histologisch auffällig ist der ultrastrukturelle Nachweis von zahlreichen Mikrovesikeln, welche sich in der „Hale-colloidal-iron-Färbung“ blau färben (Murphy et al. 2004; Dabbs 2010).





**Abbildung 5: Chromophobes Karzinom (HE, 20x)**



**Abbildung 6: Chromophobes Karzinom, eosinophile Variante (HE, 20x)**

Das immunhistochemische Profil der chromophoben Karzinome zeigt eine positive Reaktion für AE1/AE3, EMA, Panzytokeratin, CK7, E-Cadherin, Parvalbumin und c-Kit (CD117). Negativität besteht hingegen für CD10, CD15, CK20, AMACR, RCC Ma und Vimentin (Eble 2004; Walter et al. 2012).

### 1.3.4 Das Onkozytom

Onkozytome sind benigne epitheliale Neoplasien der Niere, die 5 % aller Nierentumoren ausmachen. Ihr Ursprungsort ist das Sammelrohrsystem der Niere (Hautmann 2010).

Die Mehrzahl dieser Tumoren ist sporadischer Natur, zusätzlich findet sich jedoch eine Assoziation mit dem Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (Petersen et al. 2009).

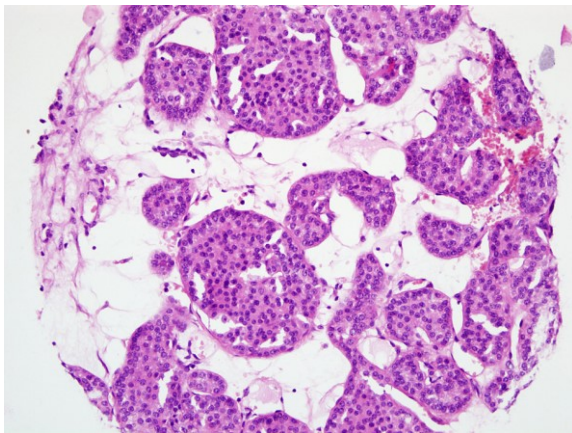
Onkozytome metastasieren zwar nicht, können aber in einzelnen Fällen die Nierenkapsel durchbrechen und in das perirenale Fettgewebe und in Venen infiltrieren. Sie wachsen nur sehr langsam und werden aufgrund ihres biologischen Verhaltens als benigne Tumoren eingestuft (Ackermann und Rübben 2001).

In ca. 13 % der Fälle kommen Onkozytome multifokal und in weiteren etwa 13 % bilateral vor. Häufig sind sie mit anderen benignen Veränderungen der Niere vergesellschaftet wie z. B. mit papillären Adenomen, Angiomyolipomen oder mit zystischen und polyzystischen Nierenerkrankungen. Aber auch maligne Erkrankungen, wie das Nierenzell- oder Nierenbeckenkarzinom, können in Verbindung mit Onkozytomen auftreten (Bostwick und Cheng 2008; Petersen et al. 2009).

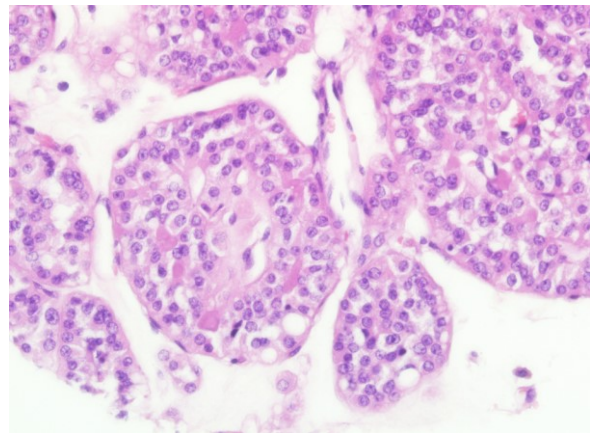
Onkozytome sind solide, gut umschriebene Tumoren, die oft durch eine Pseudokapsel von ihrer Umgebung abgegrenzt sind. Die Schnittfläche erscheint homogen von rot-braun über mahagonifarben bis hellgelb. Zentral findet sich oft eine Narbe, welche aber nicht zwingend vorhanden sein muss. Gerade bei kleineren Tumoren (< 3 cm) kann diese fehlen. Auch bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen kann eine Narbe sichtbar sein, sodass dieses Merkmal nicht allein für Onkozytome spezifisch ist (Ackermann und Rübben 2001).

Die Zytoarchitektur der Onkozytome imponiert solide. Teilweise finden sich kompakte Nester, Azini, Tubuli oder auch mikrozystische Strukturen. Der Tumor weist ein hypozelluläres, hyalines Stroma auf. Der vorherrschende Zelltyp ist der runde bis polygonale Onkozyt, der durch sein dichtes, granuläres und diffus eosinophiles Zytoplasma sowie seine runden einheitlichen Zellkerne gekennzeichnet ist. Die Zellkerne sind zentral gelegen und besitzen meist kleine Nukleoli. Die eosinophile Erscheinung resultiert aus dem hohen Gehalt an Mitochondrien. Auch binukleäre Zellen sind typisch. Es finden sich weder atypische Mitosen, noch auffällige Nukleoli. Auch Nekrosen sind nicht anzutreffen (Eble 2004; Fogo und Kashgarian 2005).

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die zytologischen Charakteristika des Onkozytoms.



**Abbildung 7: Onkozytom (HE, 20x)**



**Abbildung 8: Onkozytom (HE, 40x)**

Immunhistochemische Untersuchungen zeigen eine Positivität der Onkozytome für EMA, Panzytokeratin, AE1/AE3, CAM 5.2, E-Cadherin (schwach, zytoplasmatisch) und für c-Kit (CD117). Der Tumor ist hingegen negativ für CK7, CD10, Vimentin und RCC Ma (Petersen et al. 2009).

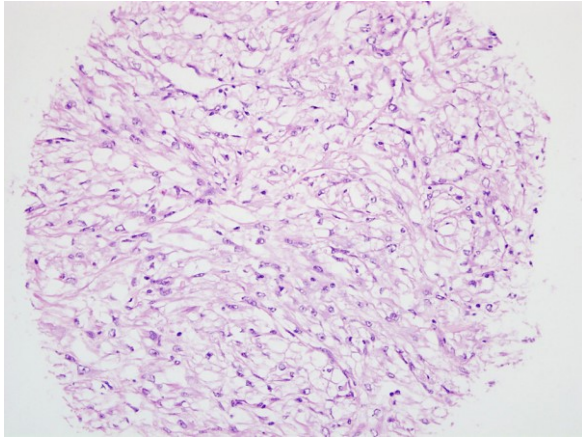
### **1.3.5 Weitere Entitäten**

Weitere Tumoren, die im Laufe dieser Arbeit eine Rolle spielen werden, sind die Gruppe der Nierenzellkarzinome, die eine sarkomatoide Entartung aufweisen, sowie unklassifizierbare Nierenzelltumoren und Urothelkarzinome des Nierenbeckens.

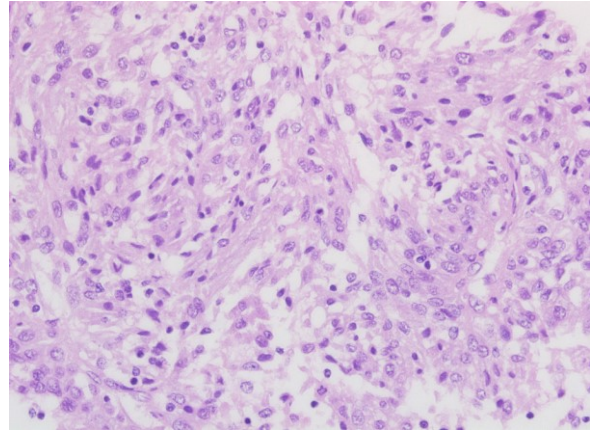
Die Gruppe der Nierenzellkarzinome mit sarkomatoider Entartung stellt an sich keine eigene Tumorentität dar, da sie sich prinzipiell aus jedem Subtyp entwickeln kann. Dies ist bei den klarzelligen und chromophoben Karzinomen häufiger zu beobachten als bei den papillären (Cheville et al. 2004; Peralta-Venturina et al. 2001; Bannowsky et al. 2007). Kennzeichnend sind seine atypischen, spindelförmigen Zellen, sein sarkomatös erscheinendes Zytoplasma

und sein hoher Kerngrad. Sarkomatoide Karzinome zeigen ein sehr aggressives Verhalten. Sie neigen zu einem invasiven Wachstum und einer frühen Metastasierung, was dazu führt, dass sie mit einer sehr schlechten Prognose verbunden sind. Das mittlere Überleben beträgt weniger als ein Jahr (Bannowsky et al. 2007; Treiber 2008).

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen Nierenzellkarzinome mit sarkomatoider Entdifferenzierung.



**Abbildung 9: Sarkomatoides Karzinom  
(HE, 20x)**



**Abbildung 10: Sarkomatoides Karzinom  
(HE, 40x)**

In 4 bis 5 % der Fälle ist eine Zuordnung eines Nierentumors zu den oben genannten Subtypen anhand makroskopischer, mikroskopischer und immunhistochemischer Kriterien nicht möglich. Solche Tumoren bilden die Gruppe der unklassifizierbaren Nierenzellkarzinome (Bostwick und Cheng 2008).

### **1.4 TNM-Klassifikation und Differenzierungsgrade**

Grundlage der Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms ist das TNM-System, welches den Regeln der UICC (Union internationale contre le cancer) folgt. Die Zuordnung zu den Stadien I bis IV (siehe Tab. 2) erfolgt anhand der Faktoren Tumorausdehnung (**T0** - 4), Lymphknotenbefall (**N0** - 2) und Vorhandensein von Fernmetastasen (**M0** - 1) (Wittekind 2010). Tabelle 1 zeigt die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC aus dem Jahr 2010.

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC, gültig seit 2010**

<u>T: Primärtumor</u>	
<i>TX</i>	Beurteilung des Primärtumors nicht möglich
<i>T0</i>	Kein Anhalt für Primärtumor
<i>T1</i>	Tumor bis 7 cm in größter Ausdehnung, Begrenzung auf die Niere
<i>T1a</i>	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<i>T1b</i>	Tumor größer als 4 cm, aber nicht größer als 7 cm in größter Ausdehnung
<i>T2</i>	Tumor größer als 7 cm in größter Ausdehnung, Begrenzung auf die Niere
<i>T2a</i>	Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in größter Ausdehnung
<i>T2b</i>	Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung
<i>T3</i>	Tumorausbreitung in größere Venen oder Infiltration des perirenal Gewebes, keine Infiltration der ipsilateralen Nebenniere, kein Überschreiten der Gerota-Faszie
<i>T3a</i>	Makroskopische Tumorausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste oder Infiltration des perirenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, nicht aber der Gerota-Faszie
<i>T3b</i>	Makroskopische Tumorausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
<i>T3c</i>	Makroskopische Tumorausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder Infiltration der Wand der Vena cava
<i>T4</i>	Tumorinfiltration über Gerota-Faszie hinaus oder in ipsilaterale Nebenniere

<u>N: Regionäre Lymphknoten</u>	
<i>NX</i>	Beurteilung regionärer Lymphknoten nicht möglich
<i>N0</i>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
<i>N1</i>	Metastase in einem regionären Lymphknoten
<i>N2</i>	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten

<u>M: Fernmetastasen</u>	
<i>MX</i>	Beurteilung von Fernmetastasen nicht möglich
<i>M0</i>	Keine Fernmetastasen
<i>M1</i>	Fernmetastasen

Aus Erhebung dieser Befunde ergibt sich folgende Stadieneinteilung (Wittekind 2010):

**Tabelle 2: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC-TNM-Klassifikation**

<i>Stadium I</i>	T1	N0	M0
<i>Stadium II</i>	T2	N0	M0
<i>Stadium III</i>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<i>Stadium IV</i>	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Neben der klinischen und pathologischen Klassifikation nach TNM erfolgt eine Beurteilung des Differenzierungsgrades der Tumorzellen mittels des in Tabelle 3 gezeigten histopathologischen Gratings. Dieses ist zur Einschätzung der Malignität des Tumors essentiell (Wittekind 2010). Beim Grading wird die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit gesunden Zellen des Organs verglichen (Bühling et al. 2008).

**Tabelle 3: Histopathologisches Grading nach WHO**

GX	Bestimmung des Differenzierungsgrades nicht möglich
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3-4	Schlecht differenziert/undifferenziert

Zur Einschätzung der Malignität eines Nierenzellkarzinoms hat sich zunehmend auch der Fuhrmangrad durchgesetzt, welcher eine Beurteilung der Zellkernmorphologie anhand eines 4-gradigen Systems vornimmt (Petersen et al. 2009). Tabelle 4 zeigt das Zellkern-Grading System nach Fuhrman.

**Tabelle 4: Fuhrmangrad: Graduierung der Tumoren nach Kernkriterien**

<i>Grad</i>	<i>Morphologie</i>
1	Kleine (10 µm), runde, einheitliche Kerne mit unauffälligen oder fehlenden Nukleoli
2	Größere Zellkerne (15 µm) mit leicht irregulärer Begrenzung und kleinen Nukleoli
3	Größere Zellkerne (20 µm) mit stark irregulärer Begrenzung und prominenten Nukleoli
4	Grad 3 mit zusätzlich pleomorphen, bizarren Kernen, multinukleären Zellen



### 1.5 Therapie

Die Operation ist der einzig kurative Therapieansatz in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Hierbei stehen zwei verschiedene Optionen zur Auswahl: die konventionelle radikale Nephrektomie nach Robson (1969) und die partielle Nephrektomie, welche darauf abzielt, funktionsfähiges Nierengewebe zu erhalten (Ljungberg et al. 2010; Tsaur und Haferkamp 2011). Beide Methoden zeigen für lokal begrenzte Tumoren im Hinblick auf das onkologische Outcome vergleichbare Ergebnisse (Peycelon et al. 2009; Antonelli et al. 2012; MacLennan et al. 2012). Aus diesem Grund ist die partielle Nephrektomie derzeit bei generell allen T1- Tumoren, bei anatomischer oder funktioneller Einzelniere, bei hereditären Nierenzellkarzinom-Syndromen oder bei kontralateralen Nierenerkrankungen mit erhöhtem Risiko für eine Niereninsuffizienz (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) indiziert. Bei T2- Tumoren stellt sie eine Option dar, die nur nach sorgfältiger Patientenselektion erfolgen sollte. Hingegen ist das nierensparende Verfahren nicht bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder bei ungünstiger Tumorlokalisation anzuwenden. Für diese Fälle und generell bei allen T3- und T4- Tumoren stellt die radikale Nephrektomie die Methode der Wahl dar (Ljungberg et al. 2010; Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) — DGHO Onkopedia). Diese kann sowohl offen als auch laparoskopisch erfolgen, wobei letzteres vor allem für T2- Tumoren und kleinere Tumoren, die nicht nierenerhaltend operiert werden können, empfohlen wird (Luo et al. 2010; Lane und Gill 2010). Mittlerweile ist die laparoskopische Nephrektomie ein etabliertes Verfahren, dass auch zur partiellen Nephrektomie von kleinen, peripher gelegenen Tumoren Anwendung findet (Ljungberg et al. 2010; Hautmann 2010; Nabi et al. 2010).

Die früher mit jeder radikalen Nephrektomie verbundene ipsilaterale Adrenalektomie ist heute nicht mehr indiziert, sofern kein Hinweis auf eine Nebennierenmetastase vorliegt (Lane et al. 2009; Yap et al. 2012). Solange klinische Untersuchung und CT unauffällige Lymphknoten zeigen, wird derzeit keine routinemäßige Ausräumung der regionären Lymphknoten durchgeführt, da dies nicht mit einer verbesserten Langzeitüberlebensrate einhergeht (Capitano et al. 2011).

Auch lokale Therapieoptionen spielen in der Behandlung von Nierentumoren eine Rolle. Eine lokale Therapiemaßnahme ist die Tumorembolisation, die dann zum Einsatz kommt, wenn Kontraindikationen für eine Operation oder andere systemische Therapien bestehen oder der Tumor nicht resektabel ist (Koike et al. 2011; Forauer et al. 2007). Selten wird die Tumorembolisation präoperativ angewandt, um bei hypervaskularisierten Tumoren den intraoperativen Blutverlust zu verringern (May et al. 2009).

Darüber hinaus existieren minimal invasive Verfahren in der Therapie des Nierenzellkarzinoms. Dazu zählen die perkutane Radiofrequenzablation, Kryoablation, Lasertherapie und hochfokussierter Ultraschall, wobei die beiden letzteren Verfahren

weniger effektiv sind. (Chiu und Chiu 2012; Hautmann 2010; Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) — DGHO Onkopedia).

Das metastasierte Nierenzellkarzinom stellt fast immer eine palliative Situation dar. Trotzdem ist insbesondere bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine palliative Tumornephrektomie in Verbindung mit einer Immuntherapie indiziert, da sie im Gegensatz zur alleinigen Immuntherapie die Prognose verbessert. Eben diese Patienten profitieren, Zugänglichkeit vorausgesetzt, auch von einer Metastasektomie (Ljungberg et al. 2010). Andernfalls kann eine Radiotherapie irresektabler Metastasen zur Symptomreduktion eingesetzt werden (Ranck et al. 2012). Eine wesentliche Veränderung der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist in Bezug auf die systemische Therapie zu verzeichnen (Ljungberg et al. 2010). Bis vor ein paar Jahren dominierte die Immuntherapie mit Interferon-Alpha und Interleukin 2, die jedoch eine relativ geringe Wirksamkeit aufwies. Gegenwärtig eingesetzte Multikinase-Inhibitoren wie Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib; m-TOR-Hemmstoffe wie Everolimus und Temsirolimus; sowie anti-VEGF-Antikörper wie Bevacizumab, führten zur einem Paradigmenwechsel in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms, verbunden mit einem signifikant verlängertem progressionsfreien und Gesamtüberleben (Escudier 2012; Hutson 2011; Tsaur und Haferkamp 2011).

### **1.6 Prognose**

Bei der Beurteilung der Prognose von Nierentumorerkrankungen werden anatomische, histologische, klinische und molekulare Faktoren berücksichtigt (Ljungberg et al. 2010).

Vor allem die Differenzierung zwischen den einzelnen histologischen Subtypen der Nierentumoren ist zur Prognoseabschätzung von herausragender Bedeutung. Die Abgrenzung benigner Tumoren (z. B. Onkozytom) von malignen Neoplasien einerseits, sowie die Unterscheidung zwischen den einzelnen Entitäten des Nierenzellkarzinoms andererseits, haben zentrale Bedeutung für prognostische Vorhersagen bezüglich des Überlebens der Patienten. So haben chromophobe Karzinome eine bessere Prognose als klarzellige und papilläre (Cheville et al. 2003; Leibovich et al. 2010). In der Gruppe der papillären Karzinome wiederum muss zwischen dem Typ 1 und 2 nach WHO unterschieden werden, wobei letztere mit einem signifikant schlechterem Überleben einhergehen (Herrmann et al. 2007; Hautmann 2010). Die schlechteste Prognose haben sarkomatoide Nierenzellkarzinome, welche ein medianes Überleben von unter einem Jahr aufweisen (Bannowsky et al. 2007; Cheville et al. 2004). Das Überleben von Patienten die an einem Onkozytom erkranken ist hingegen nicht eingeschränkt.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist die Einteilung nach dem TNM-System, das neben der Tumorgröße eine Infiltration in das perirenale Fettgewebe, Veneninvasionen

sowie den Lymphknotenstatus und Fernmetastasen berücksichtigt, welche allesamt mit einer schlechteren Prognose verbunden sind (Hautmann 2010; Corti et al. 2006).

Auch das WHO-Grading sowie das Kerngrading nach Fuhrman erlauben Rückschlüsse auf die Prognose, die umso schlechter ist, je entdifferenzierter der Tumor eingestuft wird (Treiber 2008; Bostwick und Cheng 2008). Sarkomatoide Tumoranteile sowie Nekrosen und mikrovaskuläre Invasionen sprechen ebenfalls für ein aggressives Tumorverhalten und eine ungünstige Prognose (Ljungberg et al. 2010; Cheville et al. 2004).

Darüber hinaus ist die Prognose vom Tumorstadium bei Diagnosestellung abhängig, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90 – 100 % im Stadium I, über 75 – 95 % und 60 – 70 % im Stadium II und III, auf nur ungefähr 15 – 30 % im Stadium IV sinkt (Treiber 2008; Lam et al. 2005; Zielinski und Jakesz 2001).

Zu den klinischen Prognosefaktoren gehören vor allem der ECOG-Allgemeinzustand des Patienten und die klinische Symptomatik, sowie tumorbedingte Anämie, Thrombopenie und Kachexie (Treiber 2008; Motzer et al. 2004).

Die Erforschung molekularer Faktoren als mögliche prognostische Marker steht derzeit im Mittelpunkt des Interesses. Zu ihnen zählen beispielsweise Carboanhydrase IX, VEGF, HIF $\alpha$ , Ki67, p53, E-Cadherin, CD44 und zahlreiche andere. Keiner dieser findet jedoch gegenwärtig Anwendung in der klinischen Routine (Treiber 2008; Ljungberg et al. 2010).

## 2 Aufgaben und Zielstellungen der Arbeit

Nierentumoren stellen eine sehr heterogene Tumorentität dar, was sich einerseits anhand ihrer histopathologischen Eigenschaften und andererseits bei Betrachtung des klinischen Verlaufs der Erkrankung erkennen lässt.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, mittels immunhistochemischer Untersuchungen einen Beitrag zur verbesserten Diagnostik und Differenzierung des Nierenzellkarzinoms und seiner histologischen Subtypen zu leisten, sowie mögliche prognostische Einflussfaktoren zu evaluieren.

Zwei Schwerpunkte sollen in dieser Arbeit betrachtet werden:

1. Es sollte eine repräsentative Datenbank von Patienten mit Nierentumorerkrankungen im Zeitraum von 1998 bis 2011 des Universitätsklinikums Rostock erstellt werden. Dazu wurden Befundberichte von Nierentumoren, die im Institut für Pathologie untersucht wurden, sowie Daten aus dem Klinischen Krebsregister Rostock genutzt. Die Datenbank sollte neben histopathologischen Tumorcharakteristika (Tumorsubtyp, TNM-Klassifikation, Tumorstadium, WHO-Grading), klinische Angaben der Patienten sowie deren Verlaufsbeobachtungen vereinigen. Dies diene als Grundlage für die statistischen Analysen.  
Rekurrenz der Erkrankung, rezidivfreies-, und Gesamtüberleben sollten erfasst, und zu histopathologischen Eigenschaften in Beziehung gesetzt werden. Zum einen war es das Ziel, signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen aufzudecken, zum anderen sollten prognostische Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten untersucht werden.
2. Immunhistochemische Untersuchungen von 329 Nierentumoren mittels Tissue Mikroarrays bildeten den zweiten Schwerpunkt der Arbeit. Zu den untersuchten immunhistochemischen Markern zählen: Hale, EMA, Vimentin, CK7, CK19, CD10, CD117,  $\alpha$ -Methyl-Acyl-CoA-Racemase (AMACR/Racemase), Protein S100 und Beta-Catenin. Es galt herauszufinden, ob das unterschiedliche Antigen-Expressionsmuster der Tumoren eine bessere Differenzierung der histologischen Subtypen erlaubt, da diese von herausragender Bedeutung für prognostische Vorhersagen einer Nierentumorerkrankung ist.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Erstellung der Nierentumordatenbank

Grundlage dieser Arbeit sollte eine umfassende Datenbank sämtlicher Nierentumoren werden, die im Zeitraum von Januar 1998 bis März 2011 am Universitätsklinikum Rostock operiert-, und im Institut für Pathologie der Universität Rostock untersucht wurden. Um diese herauszufiltern wurde mit Hilfe des internen Datenverwaltungsprogrammes des Instituts, dp-Pathix Rev.4.3.5, ein Suchschlüssel erstellt, der alle untersuchten Nierenpräparate in diesem Zeitraum auflistete. Primär handelte es sich hierbei um 1084 Nierentumoren.

Es folgte eine Analyse aller Befunde dieser 1084 untersuchten Tumoren, welche ebenfalls im Pathix abgespeichert waren, wobei Nephroblastome von den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen wurden. Zunächst wurde eine Excel-Tabelle erstellt, in der alle für diese Arbeit von Bedeutung erscheinenden Informationen zusammengefasst wurden. Dazu zählten:

- klinische Angaben des Patienten: Alter, Geschlecht
- OP-Art: Nephrektomie oder Tumorexzision
- OP-Seite: links oder rechts
- Diagnosedatum
- histopathologische Diagnose: klarzelliges, chromophobes, papilläres, sarkomatoides Karzinom, Onkozytom, Urothelkarzinom, nicht klassifizierbare Karzinome
- Tumorgröße (in cm)
- Tumorgrading (nach WHO)
- Zellkerngrading (nach Fuhrman)
- TNM-Staging
- Lymphbahninvasion
- Veneninvasion
- Resektionsstatus: R0, R1, R2
- Tumorstadium

Hierbei ist zu erwähnen, dass die TNM-Klassifikation entsprechend der neuen UICC Einteilung von 2010 angepasst wurde, um eine vergleichbare Ausgangslage zu schaffen.

Um die klinischen Daten der Patienten um Verlaufsdaten zu erweitern, wurde das Klinische Krebsregister Rostock kontaktiert. Das Krebsregister erstellte einen SPSS-Datensatz, welcher alle Patienten mit registrierten Nierentumoren (ICD-Nummer C64) beinhaltete, die im gleichen Zeitraum gelistet wurden. Es handelte sich um 1045 Patienten einschließlich deren klinischen Follow-up.

Es folgte ein Abgleich der Patienten, die im Institut für Pathologie der Universität Rostock untersucht wurden, mit den durch das Tumorregister erfassten Nierentumorerkrankungen. Mit Hilfe der verbindenden Funktion von SPSS und der Geburtsdaten der Patienten als Schlüsselvariable, wurden die in Excel erhobenen Daten mit denen in SPSS verbunden. Solche Patienten, die zwar im Tumorregister registriert, jedoch nicht im Institut für Pathologie gelistet waren, wurden nachträglich von den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen, da von diesen Nierentumoren keine Gewebeproben für die folgenden Untersuchungen zur Verfügung standen. Nach der Vervollständigung der Datenbank mit den Informationen des Klinischen Krebsregisters wurde die Datenbank anonymisiert.

Die auf diesem Wege entstandene SPSS-Datenbank beinhaltete zusätzlich zu den oben genannten Daten noch folgende:

- Rezidivdatum
- Rezidivart: Lokalrezidiv, regionäre Lymphknotenmetastase oder Fernmetastase
- Metastasenort
- adjuvante Therapien: Strahlen-, Hormon-, Chemo-, Targeted-Therapie
- Datum der letzten Information
- Art der letzten Information: Verlaufsbeobachtung oder Tod

Anzumerken sei an dieser Stelle, dass bei der Bezeichnung "Tod" nicht zwischen dem tumorbedingten Tod und dem Tod durch andere Ursachen unterschieden werden konnte, da das Tumorregister seine Daten in Bezug auf dieses Ereignis zumeist aus Todesanzeigen der Zeitungen erhebt.

Nach Ausschluss der Nephroblastome und der Tumoren, von denen keine Gewebeproben zur Verfügung standen, umfasste die endgültige Datenbank schließlich 1025 Patienten.

### **3.2 Erstellung der Tissue Mikroarrays (TMAs)**

Zielstellung war es, pro Tumorentität mindestens einen repräsentativen Tissue Mikroarray zu erstellen. Dieser umfasste jeweils zwischen 34 und 41 verschiedene Tumoren und stellte die Basis für die nachfolgenden immunhistochemischen Untersuchungen dar.

Dazu wurden in der Nierentumordatenbank zunächst solche Patienten herausgefiltert, von denen ein möglichst langer Beobachtungszeitraum vorlag, um später nicht nur histopathologische, sondern auch prognostische Aussagen treffen zu können. Nachdem die in Frage kommenden Patienten feststanden, wurden die zugehörigen Gewebeproben aus dem Archiv herausgesucht und in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. A. Zimpfer (FÄ für Pathologie) an Hand der HE-gefärbten Schnitte in Bezug auf die histopathologische

Diagnose und den WHO-Grad, sowie den Fuhrmangrad reevaluiert und das zu stanzende Areal markiert. Erst dann wurden sie als geeignet für die Gewebearrays befunden.

Aus den Paraffinblöcken wurden mit einer Hohnadel, entsprechend der vorher markierten Areale, repräsentative Gewebezyylinder mit einem Durchmesser von 0,6 mm ausgestanzt und in einen Empfängerblock an vorher festgelegten Positionen eingebracht. Dazu wurde ein Präzisionsgerät zur Herstellung von Gewebe-Mikroarrays (Beecher Instruments, Silver Springs, MD, USA) eingesetzt. Um die Zahl der auswertbaren Tumorstanzen zu erhöhen, wurden pro Fall, neben einer Stanze des Normalgewebes, jeweils 4 Tumorstanzen in einem Abstand von 0,2 mm auf den Empfängerblock übertragen und nachfolgend unter Erwärmen fixiert. Danach wurden mittels Mikrotom 5 µm dicke Schnitte angefertigt, die direkt während des Schneidens auf eine spezielle Haftfolie aufgebracht wurden. Diese wurde schließlich auf einen Objektträger aufgezogen und konnte nach Exposition mit Ultraviolettstrahlung und TPC-Lösung (organisches Lösungsmittel) wieder vom Objektträger entfernt werden.

Die so entstandenen Gewebe-Mikroarrays standen nun für die morphologische Auswertung und weitere immunhistochemische Untersuchungen bereit.

#### 3.2.1 Verwendetes Material zur Herstellung der Tissue Mikroarrays

Zur Herstellung der TMAs wurden verschiedene Materialien verwendet, die in Tabelle 5 aufgelistet sind.

**Tabelle 5: Verwendete Materialien zur Herstellung der TMAs und der TMA-Schnitte**

<b>Material</b>	<b>Hersteller</b>
<i>Paraffin sectioning aid system:</i> Haftfolien Objektträger: adhesive coated slides TPC-Lösung	Instrumedics Inc., Hackensack, New Jersey, USA
Präzisions-Stanzgerät	Beecher Instruments, Silver Springs, MD, USA

Abbildung 11 zeigt das Präzisions-Stanzgerät zur Erstellung der Tissue Mikroarrays.

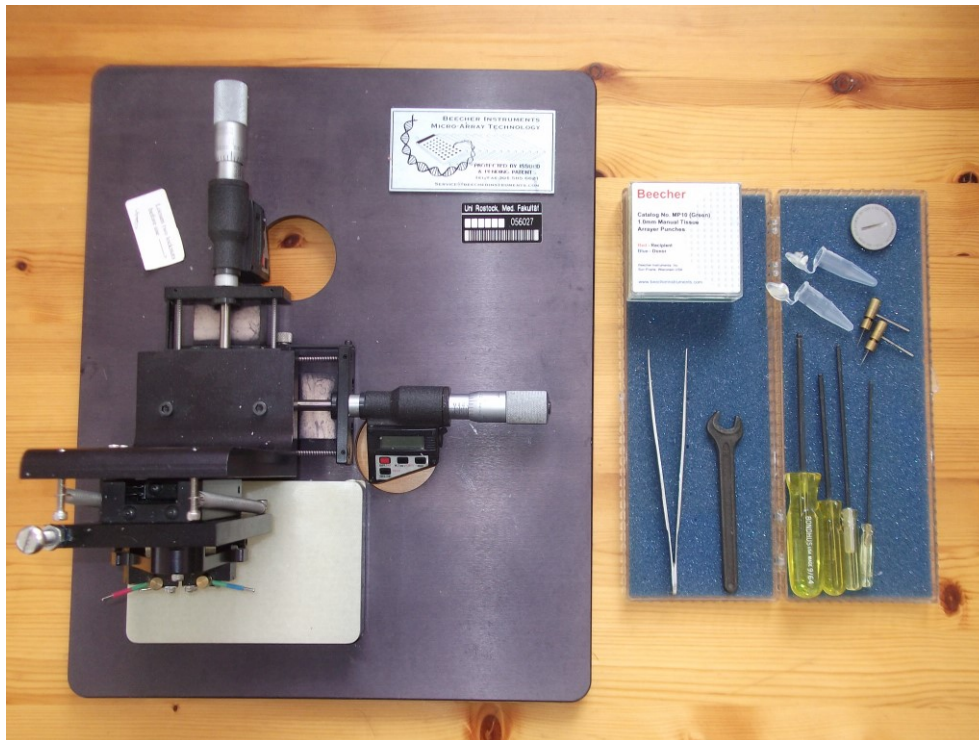


Abbildung 11: Präzisions-Stanzgerät: Beecher Instruments, Silver Springs, MD, USA

### 3.2.2 Übersicht der Tissue Mikroarrays

Auf diese Art entstanden 10 Gewebe-Mikroarrays, die Vertreter jeder Tumorentität erfassten. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Gewebearrays, die Grundlage der weiteren morphologischen und immunhistochemischen Untersuchungen waren.

Tabelle 6: Übersicht der Tissue Mikroarrays

<b>Array-Nummer</b>	<b>Tumortyp</b>	<b>Anzahl Fälle n</b>
1	Onkozytome	39
2	chromophobe Karzinome	39
3	sarkomatoide Karzinome	35
4 - 7	klarzellige Karzinome	116
8 - 10	papilläre Karzinome	100
<b>Gesamtanzahl</b>		<b>329</b>

### 3.2.3 Morphologische Auswertung

Die morphologische Analyse der TMAs erfolgte an Hand der 5 µm dicken, HE- und Hale- (kolloidales Eisen) gefärbten Schnitte. Als auswertbar galten solche Stanzen, die mehr als 10 % Tumor- bzw. Normalgewebe aufwiesen.



### **3.3 Immunhistochemische Verfahren**

#### **3.3.1 Immunhistochemie am Gewebearray**

Mittels immunhistochemischer Färbungen sollte die Expression von 10 unterschiedlichen Antigenen durch die verschiedenen Tumorentitäten untersucht werden. Dazu zählten: EMA, Vimentin,  $\alpha$ -Methyl-Acyl-CoA-Racemase (AMACR), CD10, CK7, CK19, CD117, S100 und Beta-Catenin.

Vorraussetzung für die immunhistochemischen Untersuchungen war die Annahme, dass die histopathologischen Diagnosen der Befundberichte als gültig anzusehen sind. Die abhängige Variable ist somit die Expression der verschiedenen Antigene durch die Subtypen.

Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die verwendeten Antikörper, deren Vorbehandlung sowie die verwendeten Färbereagenzien.

Tabelle 7: Verwendete Antikörper und ihre Vorbehandlung, Färbereagenzien zur Substratfärbung

<b>Antikörper</b>	<b>Antikörpertyp</b>	<b>Klon/ Firma</b>	<b>Verdün- nung</b>	<b>Antigen retrieval</b>	<b>Entwicklung/Gegen- färbung</b>
<b>AMACR/ p504s</b>	Polyklonaler Hasenantikörper	Diagnostic BioSystems	1:50	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>Beta- Catenin</b>	Monoklonaler Mausantikörper	β-Catenin- 1/DAKO Germany GmbH	1:100	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>CD10</b>	Monoklonaler Mausantikörper	56C6/DAKO Germany GmbH	1:5	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>CD117</b>	Polyklonaler Hasenantikörper	DAKO Germany GmbH	1:500	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>CK7</b>	Monoklonaler Mausantikörper	Ks7.18/Progen Biotechnik GmbH	1:100	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>CK19</b>	Monoklonaler Mausantikörper	RCK108/DAKO Germany GmbH	1:50	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>EMA</b>	Monoklonaler Mausantikörper	GP1.4/Thermo Fisher Scientific Inc.	1:100	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>S100</b>	Polyklonaler Hasenantikörper	DAKO Germany GmbH	1:2000	pH9/20min/97°C	DAB/HE
<b>Vimentin</b>	Monoklonaler Mausantikörper	V9/DAKO Germany GmbH	1:500	pH9/20min/97°C	DAB/HE

Legende: AMACR: α-Methyl-Acyl-CoA-Racemase  
CD: Cluster of differentiation  
DAB: 3, 3'- Diaminobenzidin  
EMA: Epitheliales Membranantigen  
HE: Hämatoxylin-Eosin

### 3.3.2 Auswertemodus der Immunhistochemie am TMA

Die Auswertung der Proteinexpression für EMA, Vimentin, AMACR, CK7, CK19, CD10, S100 und Beta-Catenin erfolgte qualitativ (positiv/negativ), wobei alle die Fälle als positiv gewertet wurden, bei denen mehr als 10 % des gestanzten Tumorgewebes eine positive Farbreaktion aufzeigte.

Neben der qualitativen Auswertung von CD117 erfolgte in Anlehnung an Remmele und Stegner die Erhebung des Immunreaktiven Scores (IRS). Für diese semiquantitative Bewertung des Untersuchungsbefundes werden je ein Punktwert für die Färbintensität und den Prozentsatz positiver Zellen vergeben. Das Produkt aus beiden ergibt den Immunreaktiven Score, der einen Wert von 0 bis 12 annehmen kann. Tabelle 8 veranschaulicht dieses Bewertungssystem.

**Tabelle 8: Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner**

<i>Färbintensität</i>	<i>Prozentsatz positiver Zellen</i>
0 = keine Färbereaktion	0 = negativ
1 = schwache Färbereaktion	1 = < 10 % positive Zellen
2 = mäßige Färbereaktion	2 = 10 – 50 % positive Zellen
3 = starke Färbereaktion	3 = 51 – 80 % positive Zellen
	4 = > 80 % positive Zellen

Bei dem sich daraus ergebenden Score-Wert sind 0 – 2 Punkte gleichbedeutend mit einer negativen Reaktion, 3 - 4 Punkte entsprechen einer schwachen, 6 – 8 Punkte einer mäßigen und 9 - 12 Punkte einer starken Färbereaktion (Remmele und Stegner 1987).

### 3.4 Statistische Auswertung

Die Resultate der immunhistochemischen Untersuchungen wurden ebenfalls in die SPSS-Datenbank eingegeben. Sowohl die statistische Auswertung der Nierentumordatenbank, als auch die der Gewebearrays erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics 20.0.

Zusammenhänge der qualitativen Merkmale (z. B. Diagnosegruppen, Geschlecht, Tumorstadium) wurden mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt. Zur Überprüfung der Hypothesen über Häufigkeiten und deren Verteilung wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede dann gewertet, wenn ein Wert  $p < 0,05$  erreicht wurde (Kundt et al. 2010; Krentz 2008).

Zur statistischen Auswertung der quantitativen Merkmale (z. B. Patientenalter, Tumorgröße, Überlebenszeit) wurde neben der Berechnung statistischer Kennwerte (z. B. Mittelwert, Median, Standardabweichung), der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung

durchgeführt. Anschließend erfolgte der Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Tumorsubtypen nach Kruskal-Wallis. Bei eingetretener Signifikanz ( $p < 0,05$ ) wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt, um zu ermitteln welche Gruppen sich im Einzelnen signifikant voneinander unterschieden. Korrelationsanalysen zum Aufdecken von Zusammenhängen zwischen den Merkmalen erfolgten durch Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.

Zur Durchführung der Überlebensanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten angewendet. Der Log-Rang-Test diente anschließend zur Überprüfung, ob die festgestellten Unterschiede zwischen den Gruppen statistische Signifikanz aufwiesen ( $p < 0,05$ ) (Krentz 2008). Da eine Berechnung des krankheitsspezifischen Überlebens (Endpunkt der Betrachtung = tumorbedingter Tod) mittels der vorliegenden Datenbank aus oben genannten Gründen nicht möglich war, beziehen sich sämtliche Berechnungen auf das rezidivfreie Überleben (Endpunkt der Betrachtung = Rezidiv) bzw. das Gesamtüberleben (Endpunkt der Betrachtung = Tod jeglicher Ursache).

Außerdem wurden zur Auswertung der immunhistochemischen Marker die Sensitivität und die Spezifität für die jeweils am häufigsten exprimierenden Subtypen berechnet. Die Sensitivität eines Testes gibt an, welcher Anteil der erkrankten Personen richtig erfasst wird; die Spezifität hingegen, wie viele der Gesunden ein negatives Testergebnis aufweisen (Kundt et al. 2010).

## 4 Resultate

### 4.1 Statistische Auswertung der Nierentumordatenbank

Die SPSS-Datenbank mit sämtlichen im Institut für Pathologie der Universität Rostock im Zeitraum von Januar 1998 bis März 2011 untersuchten Tumoren umfasste insgesamt 1025 Nierentumoren.

#### 4.1.1 Häufigkeiten der histologischen Subtypen

Bei den insgesamt 1025 Nierentumoren handelte es sich in 90,0 % der Fälle um Nierenzellkarzinome (922 Tumoren) und in 10,0 % der Fälle um Urothelkarzinome des Nierenbeckens (103 Tumoren). Wie aus Abbildung 12 ersichtlich, stellten in der Gruppe der Nierenzellkarzinome die klarzelligen Karzinome mit 707 Tumoren (76,7 %) die häufigste Tumorentität dar. Danach folgten in absteigender Häufigkeit die papillären Karzinome mit 118 Tumoren (12,8 %), chromophobe Karzinome mit 45 Tumoren (4,9 %) und sarkomatoide Karzinome mit 38 Tumoren (4,1 %). 10 Nierentumoren (1,1 %) konnten nicht weiter klassifiziert werden. Mit Abstand am seltensten vertreten war das Ductus-Bellini-Karzinom mit nur 4 Fällen (0,4 %).

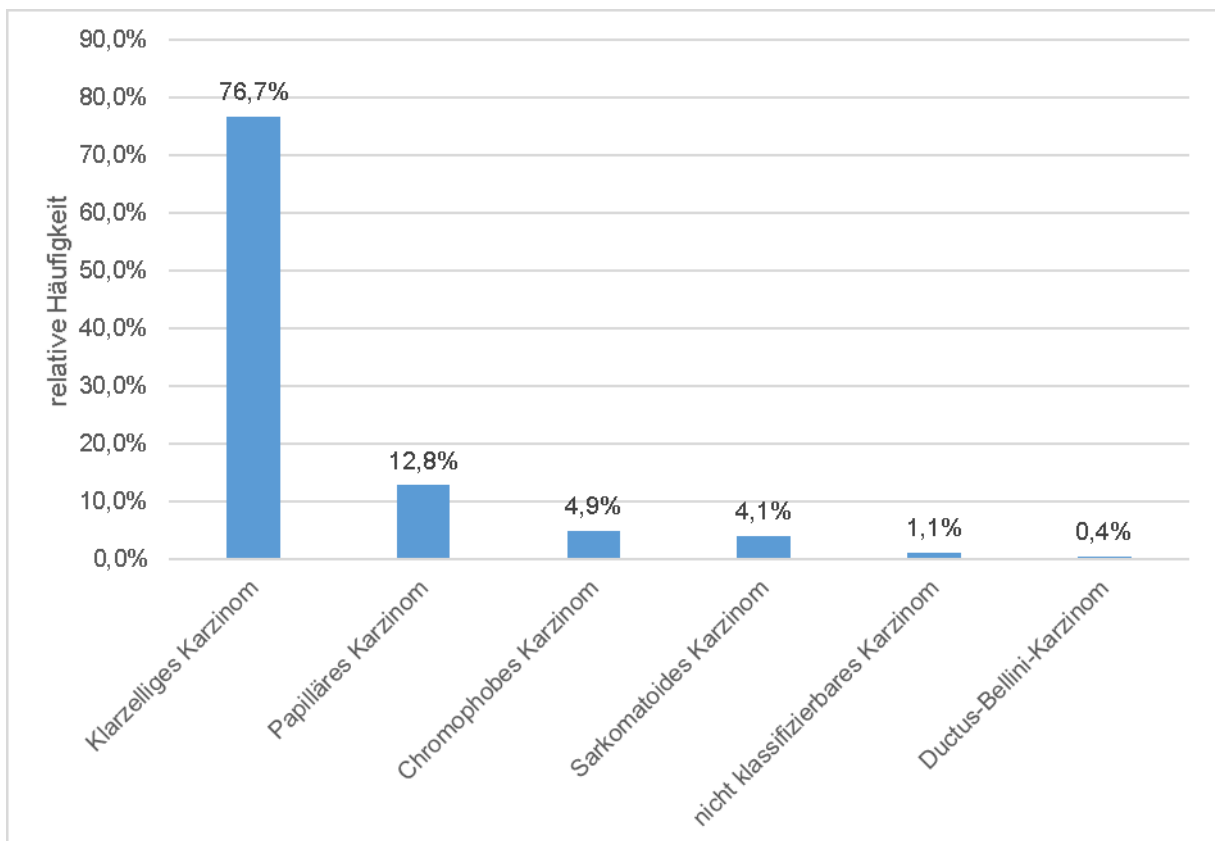


Abbildung 12: Häufigkeiten der histologischen Subtypen im Patientenkollektiv

Von den 118 papillären Karzinomen war in 98 Fällen der Subtyp bekannt. Typ 1 des papillären Karzinoms war mit 56,1 % und der Typ 2 mit 43,9 % vertreten.

### 4.1.2 Geschlechterverteilung

Bei 654 der Patienten (63,8 %) handelte es sich um Männer. 371 Fälle (36,2 %) waren weiblichen Geschlechts, was einem Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern von ca. 1 : 1,8 entspricht. Abbildung 13 zeigt die prozentuale Geschlechterverteilung.

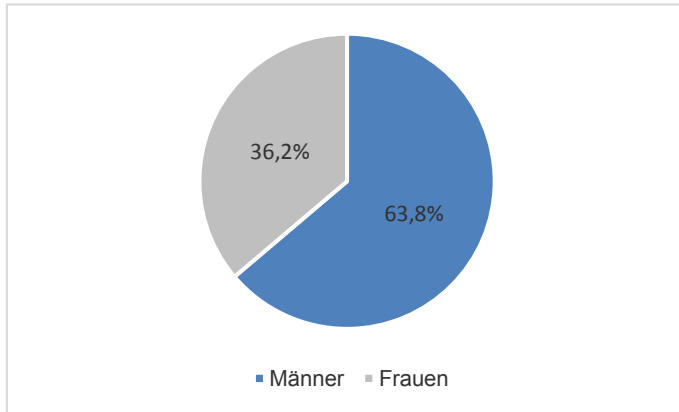


Abbildung 13: Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs

### 4.1.3 Altersverteilung

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 16 Jahre alt, der älteste Patient 94 Jahre. Die Spannweite des Tumorkollektivs betrug 78 Jahre bei einem Mittelwert von 64,1 Jahren und einem Median von 65,0 Jahren. Das mittlere Alter der Frauen bei Diagnosestellung war 65,7 Jahre, das der Männer betrug 63,2 Jahre. Zur Veranschaulichung der Altersstruktur der Patienten wurden die Erkrankten in 6 Altersgruppen eingeteilt (siehe Abb. 14)

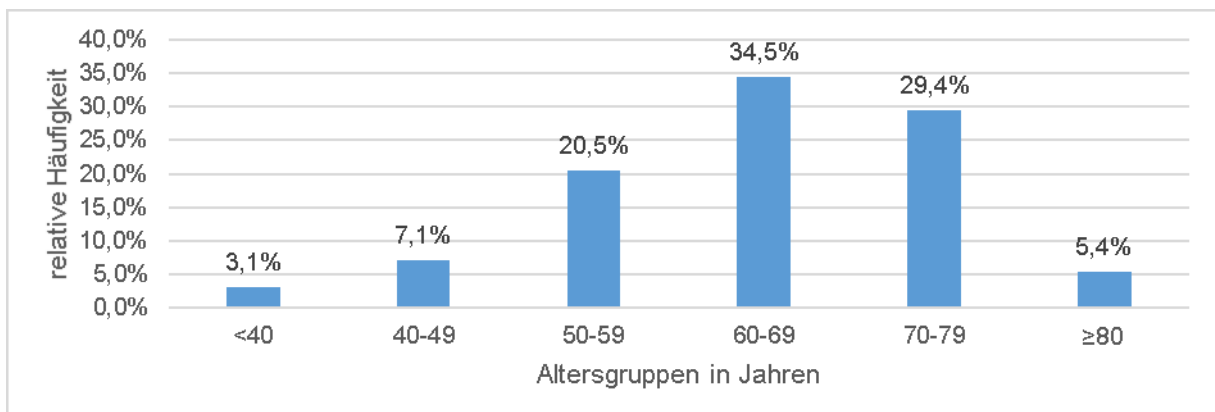


Abbildung 14: Altersverteilung in Gruppen

#### 4.1.4 Art der Operation

Bei 1024 Patienten konnte die durchgeführte Operation ermittelt werden. Mit 77,8 % der Fälle erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten eine radikale Nephrektomie. Bei 22,2 % der durchgeführten Operationen handelte es sich um eine partielle Nephrektomie im Sinne einer Tumorexzision. Abbildung 15 veranschaulicht diesen Sachverhalt und zeigt die Art der durchgeführten Operationen im zeitlichen Verlauf.

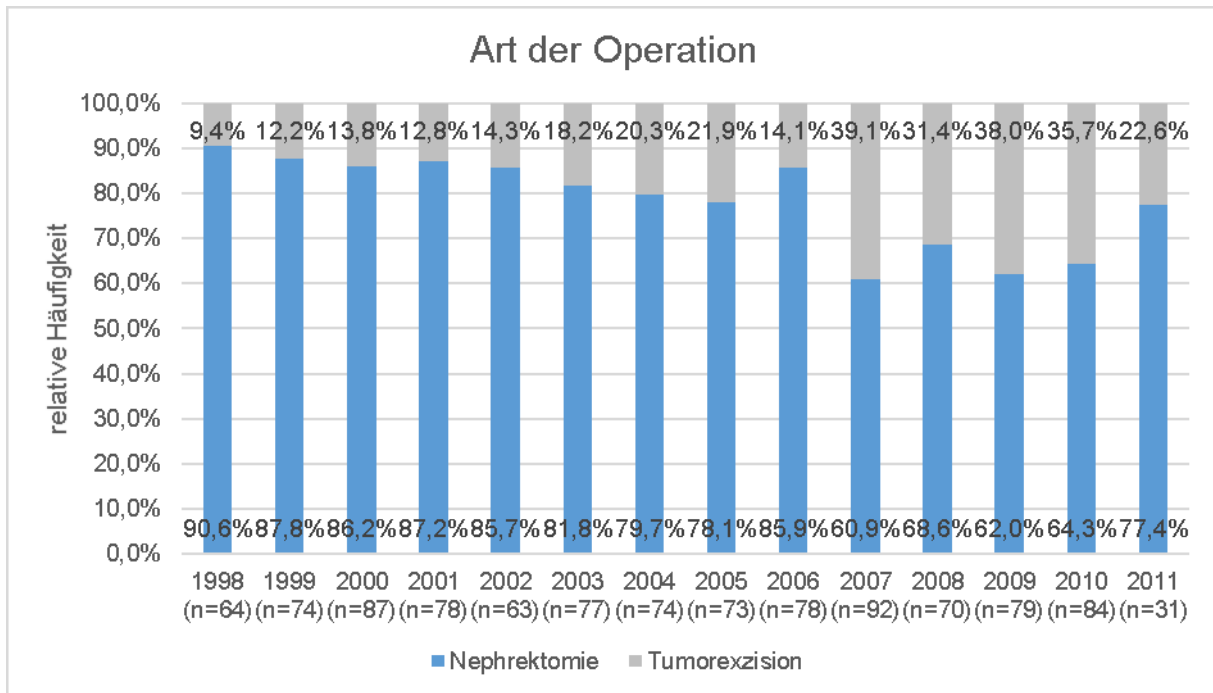
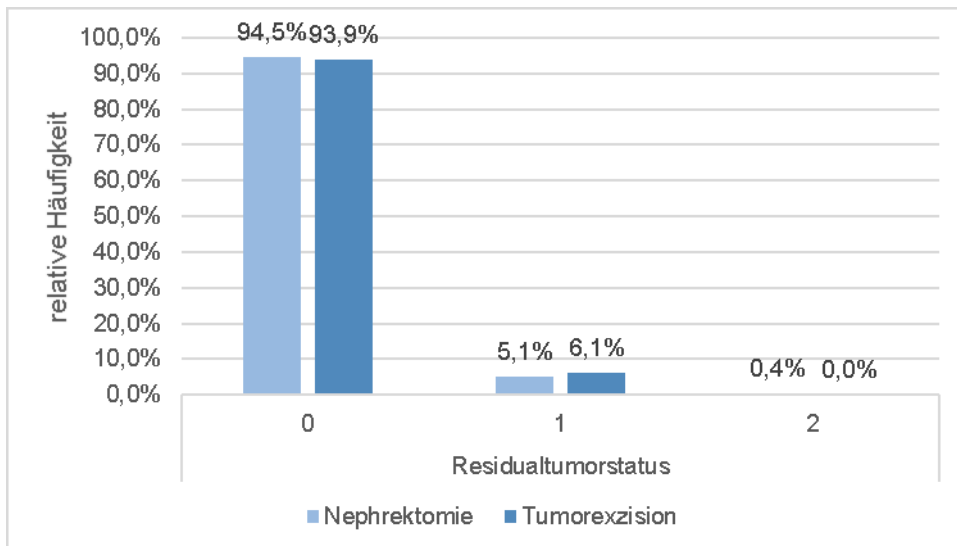


Abbildung 15: Art der durchgeführten Operation

#### 4.1.5 Residualtumorstatus nach Operation

In 95,7 % der Fälle (981 Präparate) war eine Aussage über den Residualtumorstatus nach Operation möglich.

Abbildung 16 zeigt die prozentuale Verteilung des Residualtumorstatus in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation.



**Abbildung 16: Residualtumorstatus nach Operation**

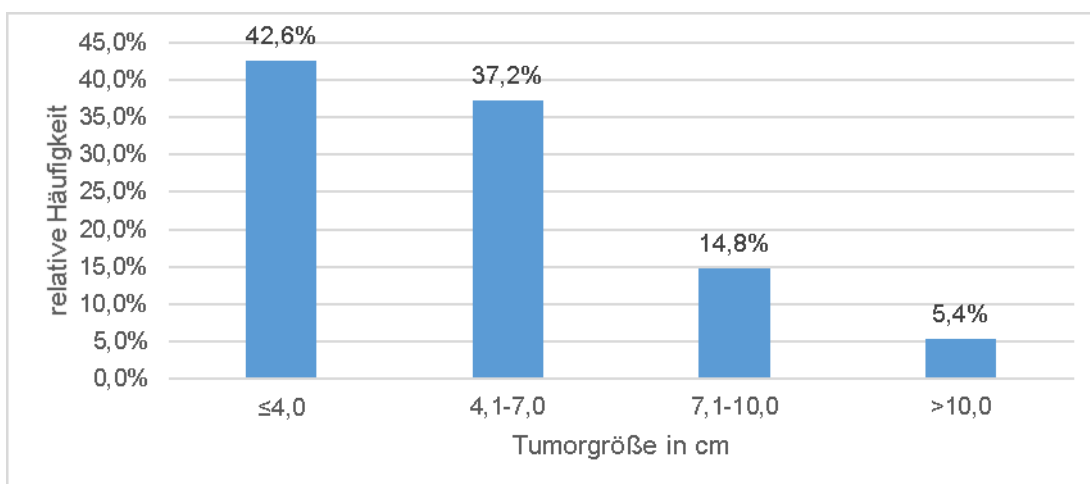
Bei einem p-Wert > 0,05 im  $\chi^2$ -Test ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Residualtumorstatus zwischen radikaler oder partieller Nephrektomie nachweisen.

## 4.1.6 Tumorpathologie

### 4.1.6.1 Tumorgroße

Die Größe der Tumoren reichte von 0,8 bis 22,0 cm, bei einem Mittelwert von 5,2 cm, einer Standardabweichung von 2,82 cm und einem Median von 4,5 cm. Die Spannweite betrug 21,2 cm.

Zur besseren Darstellung der Größenverteilung wurden die Tumorgößen in Anlehnung an die TNM-Klassifizierung nach UICC in 4 Gruppen eingeteilt (siehe Abb. 17).



**Abbildung 17: Tumorgroße in Gruppen in Anlehnung an die UICC-Klassifikation der Tumorausdehnung**



Sarkomatoide Karzinome stellten die Tumorgruppe mit dem größten Anteil von Tumoren dar, die größer als 10,0 cm waren. Die Urothelkarzinome des Nierenbeckens hingegen wiesen den größten Anteil von Tumoren mit einem Durchmesser  $\leq 4,0$  cm auf. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Tumorgöße in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp.

**Tabelle 9: Tumorgöße der verschiedenen histologischen Subtypen**

			<b>Diagnose</b>					<b>Gesamt</b>
			<i>klarzelliges Karzinom</i>	<i>papilläres Karzinom</i>	<i>chromophobes Karzinom</i>	<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<i>Urothelkarzinom</i>	
<b>Tumorgöße in cm</b>	$\leq 4,0$	Anzahl	289	55	14	2	58	423
		Prozent	41,5 %	48,2 %	31,1 %	5,4 %	65,2 %	42,6 %
	4,1-7,0	Anzahl	275	38	13	12	26	370
		Prozent	39,5 %	33,3 %	28,9 %	32,4 %	29,2 %	37,2 %
	7,1-10,0	Anzahl	101	14	16	12	3	147
		Prozent	14,5 %	12,3 %	35,6 %	32,4 %	3,4 %	14,8 %
	$>10,0$	Anzahl	32	7	2	11	2	54
		Prozent	4,6 %	6,1 %	4,4 %	29,7 %	2,2 %	5,4 %
	<b>Gesamt</b>	Anzahl	697	114	45	37	89	994
		Prozent	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Da sich im Kruskal-Wallis-Test ein Wert  $p = 0,001$  ergab, ließen sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Tumorgöße zwischen den histologischen Subtypen feststellen. Im U-Test nach Mann und Whitney ergaben sich die in Tabelle 10 dargestellten p-Werte, die im Einzelnen zeigen, welche Subtypen sich bzgl. der Tumorgöße signifikant voneinander unterscheiden.

**Tabelle 10: p-Werte der histologischen Subtypen in Bezug auf Tumorgöße im U-Test nach Mann und Whitney**

<b>Diagnose</b>	<i>klarzelliges Karzinom</i>	<i>papilläres Karzinom</i>	<i>chromophobes Karzinom</i>	<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<i>Urothelkarzinom</i>
<i>klarzelliges Karzinom</i>		0,144	<b>0,045</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
<i>papilläres Karzinom</i>	0,144		<b>0,015</b>	<b>0,001</b>	0,068
<i>chromophobes Karzinom</i>	<b>0,045</b>	<b>0,015</b>		<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>		<b>0,001</b>
<i>Urothelkarzinom</i>	<b>0,001</b>	0,068	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	

#### 4.1.6.2 Lymphbahninvasion

Von den 1025 erfassten Tumoren waren für 505 Angaben über das Lymphgefäßinvasionsverhalten bekannt. 89,2 % der Tumoren wiesen keine Lymphbahninvasion auf (L0), 10,8 % hingegen waren in Lymphgefäße eingebrochen (L1).

Urothelkarzinome und sarkomatoide Tumoren wiesen mit einem Anteil von 53,6 % und 25,3 % innerhalb ihrer Diagnosegruppe am häufigsten, papilläre und klarzellige Karzinome mit 7,5 % und 3,2 % ihrer Fälle am seltensten eine Lymphbahninvasion auf. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten hinsichtlich des Invasionsverhaltens waren bei  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test signifikant.

#### 4.1.6.3 Lymphknotenstatus

Bei 429 Patienten (41,8 %) des Tumorkollektivs konnte zum Diagnosezeitpunkt eine Aussage über den Lymphknotenstatus gemacht werden. 12,6 % wiesen bereits Lymphknotenmetastasen auf, 87,4 % der untersuchten Lymphknoten waren tumorfrei. Hierbei zeigten sich im  $\chi^2$ -Test erneut signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen den Tumorentitäten. Abbildung 18 zeigt den Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp.

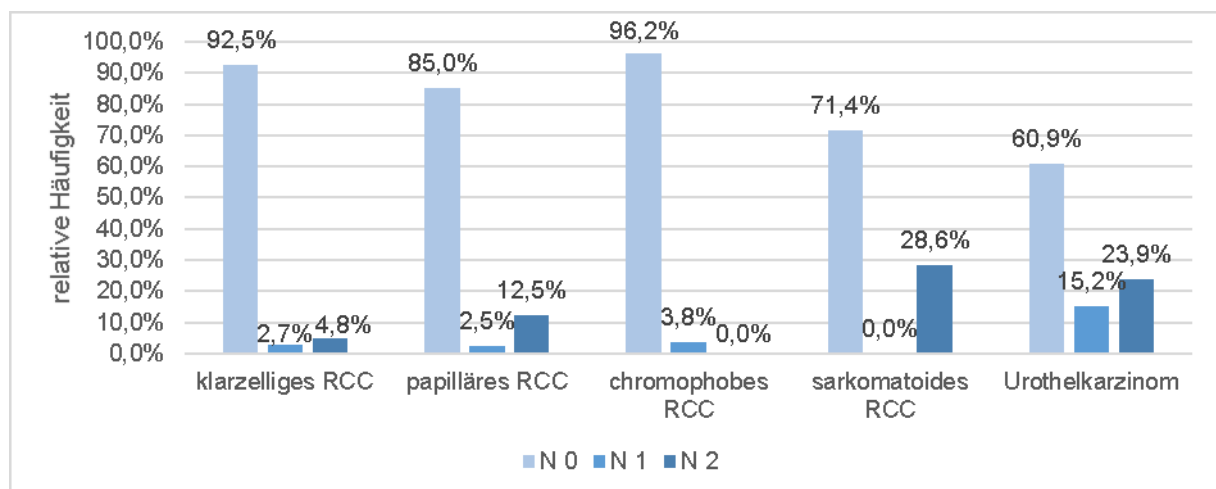
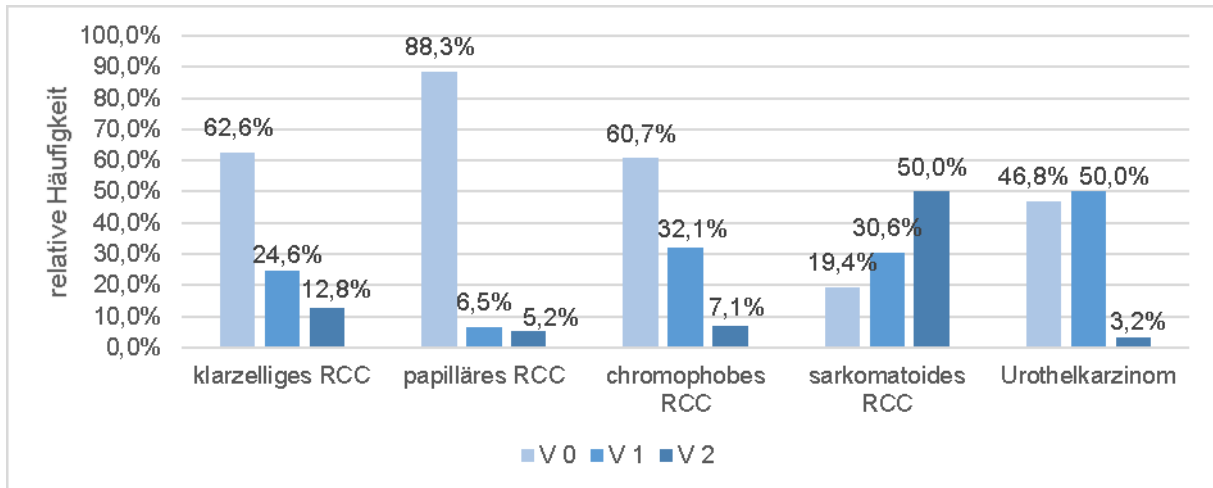


Abbildung 18: Lymphknotenstatus der histologischen Subtypen

#### 4.1.6.4 Veneninvasion

Bei 70,3 % der Patienten (721 Fälle) lagen Informationen zum Veneninvasionsverhalten vor. Ein Befall des Venensystems konnte bei 38,6 % der Patienten festgestellt werden, wobei dieser bei 25,8 % mikroskopisch (V1) und bei 12,8 % sogar makroskopisch (V2) erkennbar war. 61,4 % der Tumoren waren nicht in das venöse Gefäßsystem eingebrochen (V0). Abbildung 19 veranschaulicht das Veneninvasionsverhalten der einzelnen Tumorentitäten.



**Abbildung 19: Veneninvasionsverhalten der histologischen Subtypen**

Sarkomatoide Karzinome wiesen mit 80,6 % am häufigsten einen Einbruch in das Venensystem auf. An zweiter Stelle standen die Urothelkarzinome des Nierenbeckens mit 53,3 % positiver Fälle. Danach folgten die chromophoben Karzinome mit 39,2 % und die klarzelligen Nierentumoren mit 37,4 %. Papilläre Nierenzellkarzinome bildeten die Tumorgruppe, die am seltensten einen Befall des Venensystems zeigte. Im  $\chi^2$ -Test war  $p < 0,001$  und die Unterschiede hinsichtlich des Veneninvasionsverhaltens der histologischen Subtypen statistisch signifikant.

#### 4.1.6.5 Metastasenstatus

Angaben über Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt lagen nur bei 99 Patienten vor (9,7 % der Fälle). 64 Patienten (64,6 %) wiesen dort bereits Fernmetastasen auf, 35 Patienten (35,4 %) waren metastasenfrei.

10 von 11 sarkomatoiden Karzinomen (90,9 %) und 8 von 9 Urothelkarzinomen (88,9 %) wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen auf. Bei den klarzelligen Nierenzellkarzinomen zeigten 41 von 67 (61,2 %) und bei den papillären 3 von 8 Tumoren (37,5 %) eine Fernmetastasierung. Nur bei einem chromophoben Karzinom lagen Angaben zum Metastasenstatus vor (M0). Bei einem Wert  $p > 0,05$  im  $\chi^2$ -Test ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subtypen feststellen.

#### Ort der Metastasen

Abbildung 20 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Metastasen auf die verschiedenen Organe.

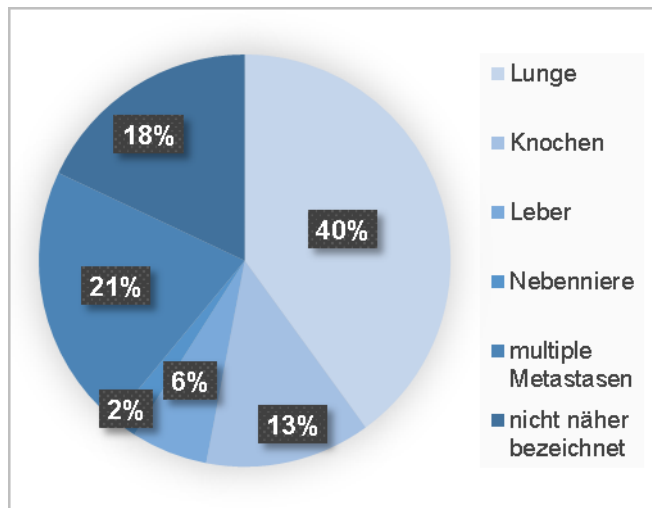


Abbildung 20: Lokalisation der Metastasen

#### 4.1.6.6 Tumorstadium

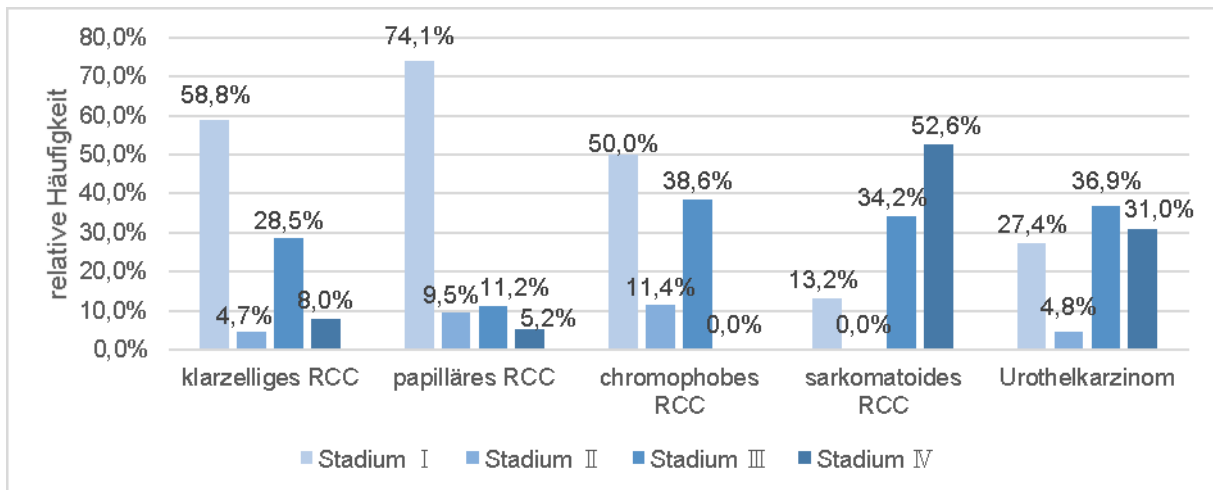
991 der 1025 Tumoren ließen sich anhand des histopathologischen Befundberichtes in das jeweilige Tumorstadium entsprechend der UICC Klassifikation von 2010 einordnen. Stadium I war mit 55,3 % der Tumoren am häufigsten vertreten, danach folgten Stadium III mit 28,0 % und Stadium IV mit 11,3 %. Das Stadium II war mit 5,4 % am seltensten vertreten. Tabelle 11 zeigt die Häufigkeiten der verschiedenen Tumorstadien und deren Verteilung in Abhängigkeit von der vorliegenden Tumorentität.

Tabelle 11: Tumorstadium der histologischen Subtypen

			Diagnose					Gesamt
			klarzelliges Karzinom	papilläres Karzinom	chromophobes Karzinom	sarkomatoides Karzinom	Urothelkarzinom	
Stadium	I	Anzahl	411	86	22	5	23	548
		Prozent	58,8 %	74,1 %	50,0 %	13,2 %	27,4 %	55,3 %
	II	Anzahl	33	11	5	0	4	54
		Prozent	4,7 %	9,5 %	11,4 %	0,0 %	4,8 %	5,4 %
	III	Anzahl	199	13	17	13	31	277
		Prozent	28,5 %	11,2 %	38,6 %	34,2 %	36,9 %	28,0 %
	IV	Anzahl	56	6	0	20	26	112
		Prozent	8,0 %	5,2 %	0,0 %	52,6 %	31,0 %	11,3 %
Gesamt	Anzahl	699	116	44	38	84	991	
	Prozent	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Zwischen den histologischen Subtypen zeigten sich im  $\chi^2$ -Test signifikante Unterschiede bezüglich des Tumorstadiums ( $p < 0,001$ ).

Abbildung 21 zeigt die grafische Verteilung der Tumorstadien der verschiedenen Subtypen.



**Abbildung 21: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n = 991)**

#### 4.1.6.7 WHO-Grading der histologischen Subtypen

Klarzellige Karzinome wiesen im histopathologischen Grading am häufigsten den mäßig differenzierten Differenzierungsgrad G2 auf.

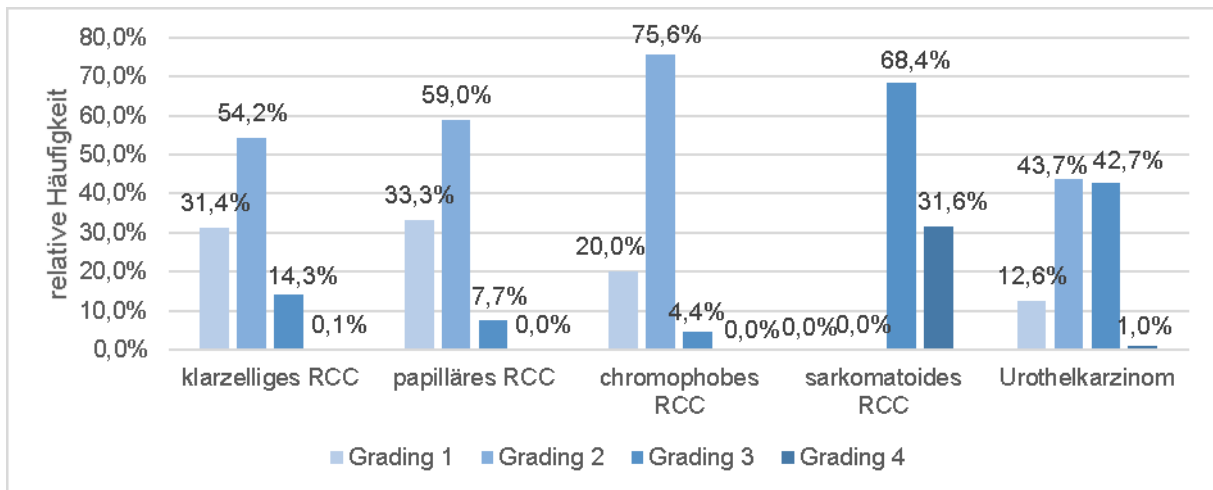
Papilläre und chromophobe Karzinome zeigten ein ähnliches Differenzierungsmuster.

Bei den sarkomatoiden Karzinomen fanden sich definitionsgemäß ausschließlich schlecht bzw. undifferenzierte Tumoren (G3 – 4).

Die erhaltenen Unterschiede bezüglich des histopathologischen Gradings der verschiedenen Subtypen sind bei einem p-Wert < 0,001 im  $\chi^2$ -Test als signifikant anzusehen. Tabelle 12 und Abbildung 22 veranschaulichen die unterschiedliche Verteilung der Gradinggruppen.

**Tabelle 12: WHO-Grading in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n = 1015)**

		<b>Diagnose</b>					<b>Gesamt</b>	
		<i>klarzelliges Karzinom</i>	<i>papilläres Karzinom</i>	<i>chromophobes Karzinom</i>	<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<i>Urothelkarzinom</i>		
<b>WHO-Grading</b>	1	Anzahl	220	39	9	0	13	281
		Prozent	31,4 %	33,3 %	20,0 %	0,0 %	12,6 %	27,7 %
	2	Anzahl	380	69	34	0	45	531
		Prozent	54,2 %	59,0 %	75,6 %	0,0 %	43,7 %	52,3 %
	3	Anzahl	100	9	2	26	44	187
		Prozent	14,3 %	7,7 %	4,4 %	68,4 %	42,7 %	18,4 %
	4	Anzahl	1	0	0	12	1	16
		Prozent	0,1 %	0,0 %	0,0 %	31,6 %	1,0 %	1,6 %
<b>Gesamt</b>		Anzahl	701	117	45	38	103	1015
		Prozent	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

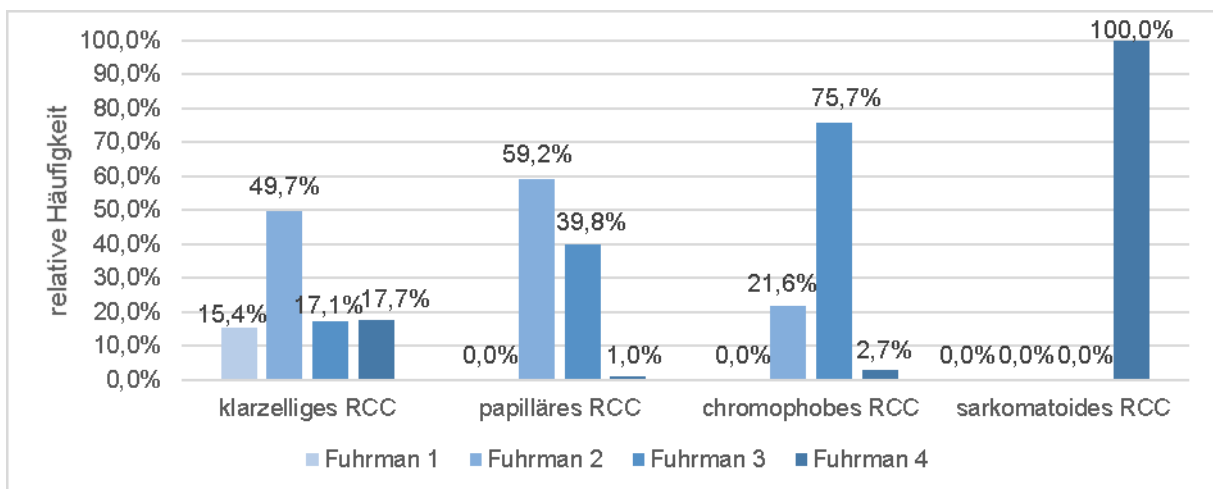


**Abbildung 22: Prozentualer Anteil der WHO-Gradinggruppen in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n = 1015)**

#### 4.1.6.8 Fuhrmangrad der histologischen Subtypen

Bei 344 Tumoren lagen Angaben über die Kerngraduierung nach Fuhrman vor, die in der Abbildung 23 zusammenfassend dargestellt sind.

Die festgestellten Unterschiede zwischen den Tumorsubtypen hinsichtlich des Fuhrmangrades sind bei einem Wert  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test statistisch signifikant.



**Abbildung 23: Fuhrmangrad der histologischen Subtypen**

### 4.1.7 Klinisches Follow-up

Von 655 der 1025 Patienten, die im Institut für Pathologie der Universität Rostock histopathologisch untersucht wurden, konnten mit Hilfe des Klinischen Krebsregisters Rostock Daten zum klinischen Verlauf erhoben werden. Das Follow-up umfasste einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 51 Monaten (Median 46 Monate). Das Minimum des beobachteten Zeitraumes betrug einen Monat, das Maximum 156 Monate und die Spannweite somit 155 Monate.

#### 4.1.7.1 Rekurrenz der Erkrankung

Von den 655 Patienten, die im klinischen Follow-up erfasst wurden, zeigte sich bei 137 (20,9 %) eine Rekurrenz der Erkrankung. Der Median für das Auftreten einer Rekurrenz lag bei 20 Monaten, bei einer Spannweite von 153 Monaten. Das früheste Krankheitsrezidiv trat nach einem Monat auf, das späteste nach 154 Monaten.

Am häufigsten handelte es sich hierbei um das Auftreten von Fernmetastasen (87 Fälle). An zweiter Stelle standen Lokalrezidive des Tumors, die bei 31 Patienten des Tumorkollektivs nachweisbar waren. Danach folgten in gleicher Häufigkeit regionäre Lymphknotenmetastasen, Lokalrezidiv plus Fernmetastase sowie regionäre Lymphknotenmetastase plus Fernmetastase mit jeweils 6 Fällen. Bei einem Patient zeigte sich ein gleichzeitiges Vorliegen von Lokalrezidiv und regionärer Lymphknotenmetastase. Abbildung 24 illustriert die prozentuale Häufigkeitsverteilung der Art der Tumorrekurrenz.

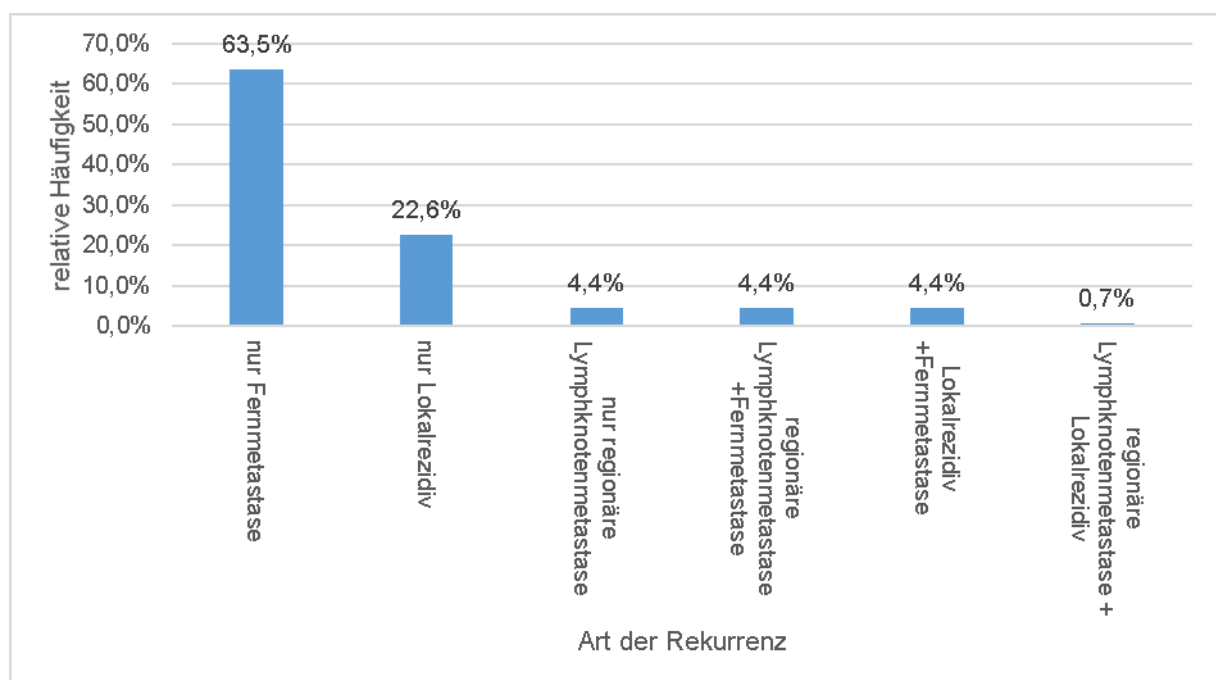


Abbildung 24: Art der Rekurrenz der Erkrankung (n = 137)

#### 4.1.7.2 Überlebensanalyse des Patientenkollektivs

Die Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode beziehen sich auf das rezidivfreie bzw. Gesamtüberleben der Patienten des Tumorkollektivs.

##### 4.1.7.2.1 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Von den 655 im klinischen Follow-up erfassten Patienten verstarben 267 (40,8 %). Die mediane Gesamtüberlebenszeit des Tumorkollektivs betrug 97,7 Monate.

Von 444 Patienten mit klarzelligem Karzinomen starben 172 Personen (38,7 %). Sie wiesen eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 106,9 Monaten auf.

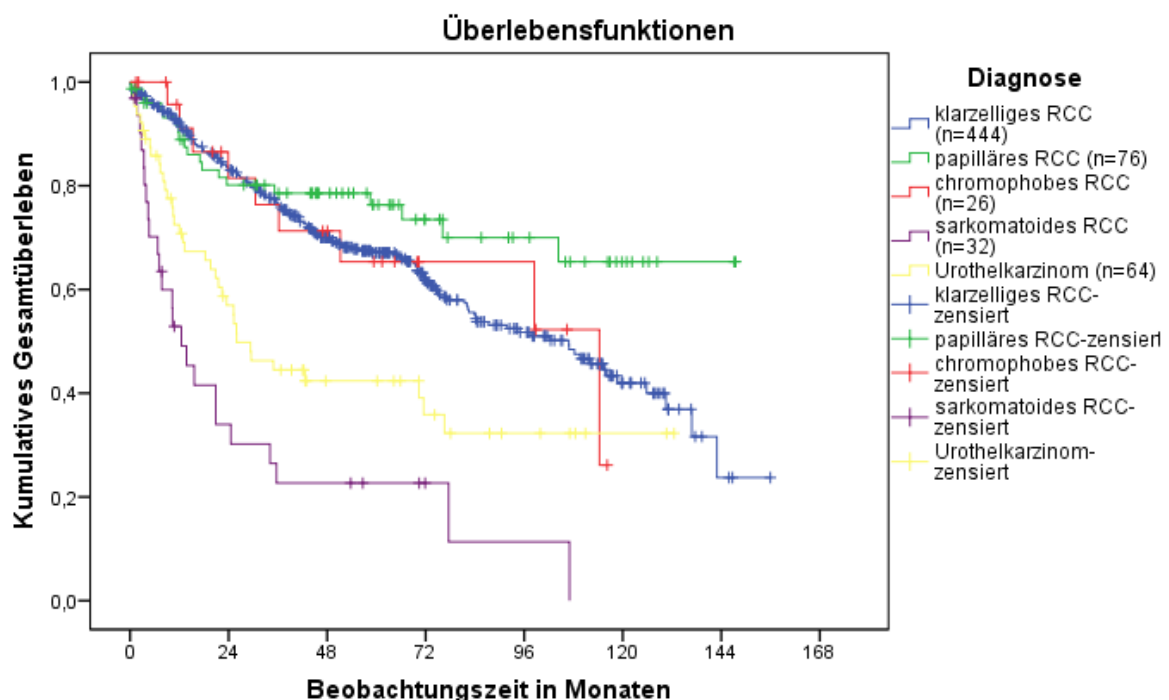
Neun (34,6 %) der insgesamt 26 Patienten mit chromophoben Nierenzellkarzinomen verstarben im Beobachtungszeitraum. Ihre mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 114,3 Monate.

Bei den 76 Patienten mit papillären Tumoren starben 19 Personen (25,0 %).

24 (66,7 %) der 36 Patienten mit sarkomatoiden Tumoren starben im Beobachtungszeitraum. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,5 Monate.

Für die Urothelkarzinome des Nierenbeckens ergab sich eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 26 Monaten, wobei von den 64 erfassten Patienten 37 (57,8 %) verstarben.

Abbildung 25 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen Tumorentitäten und veranschaulicht die Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp.



**Abbildung 25: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n = 646)**



Wie Tabelle 13 demonstriert, ließen sich bei einem p-Wert von  $< 0,05$  im Log-Rang-Test statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten der histologischen Subtypen feststellen. Ausgenommen davon waren die chromophoben Karzinome im Vergleich zu den klarzelligen und papillären Karzinomen, bei denen sich bei  $p > 0,05$  jeweils keine signifikanten Unterschiede ergaben. Tabelle 13 zeigt die p-Werte des Log-Rang-Tests für die verschiedenen Subtypen.

**Tabelle 13: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (paarweise Vergleiche)**

	<b>Diagnose</b>	<i>klarzelliges Karzinom</i>	<i>papilläres Karzinom</i>	<i>chromophobes Karzinom</i>	<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<i>Urothelkarzinom</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<b>Log-Rang (Mantel-Cox)</b>	<i>klarzelliges Karzinom</i>		<b>0,044</b>	0,930	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
	<i>papilläres Karzinom</i>	<b>0,044</b>		0,294	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
	<i>chromophobes Karzinom</i>	0,930	0,294		<b>0,001</b>	<b>0,042</b>
	<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>		<b>0,013</b>
	<i>Urothelkarzinom</i>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,042</b>	<b>0,013</b>	

Tabelle 14 fasst die medianen Gesamtüberlebenszeiten und die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten der unterschiedlichen Tumorentitäten zusammen.

**Tabelle 14: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten und mediane Gesamtüberlebenszeit der histologischen Subtypen (n = 646)**

<b>histologischer Subtyp</b>	<b>5-Jahres-Gesamtüberlebensrate in %</b>	<b>mediane Gesamtüberlebenszeit in Monaten</b>
<i>papilläres Karzinom</i>	76,3	-
<i>klarzelliges Karzinom</i>	67,1	106,9
<i>chromophobes Karzinom</i>	65,3	114,3
<i>Urothelkarzinom</i>	42,4	26,0
<i>sarkomatoides Karzinom</i>	22,7	12,5

#### 4.1.7.2.2 Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Die insgesamt 137 Rezidivereignisse die im gesamten Tumorkollektiv beobachtet wurden, verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen histologischen Subtypen:

- klarzelliges Karzinom: 94 (68,6 %)
- Urothelkarzinom: 13 (9,5 %)
- sarkomatoides Karzinom: 11 (8,0 %)
- chromophobes Karzinom: 8 (5,8 %)
- papilläres Karzinom: 7 (5,1 %)
- nicht weiter klassifizierbares Karzinom: 3 (2,2 %)
- Ductus-Bellini-Karzinom: 1 (0,7 %)

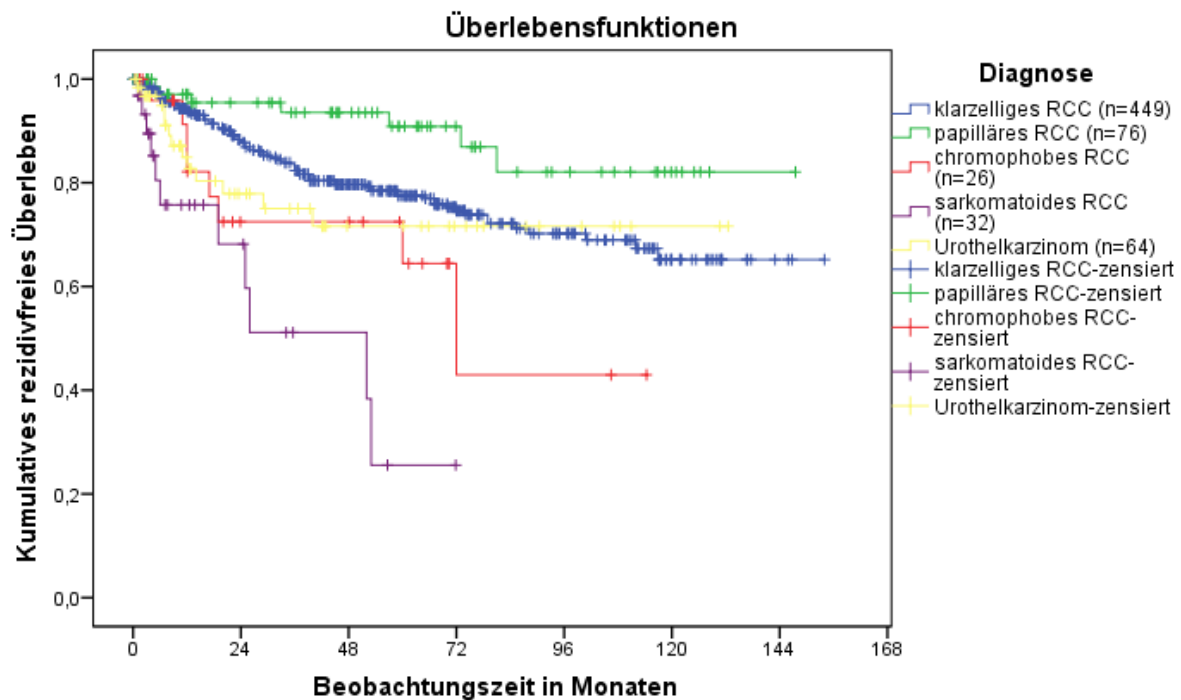
Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Tumorkollektivs betrug 76,0 %. Nach 10 Jahren waren noch 65,3 % der Patienten ohne eine Rezidiv der Erkrankung.

Tabelle 15 fasst die rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der histologischen Subtypen zusammen.

**Tabelle 15: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n = 655)**

<i>histologischer Subtyp</i>	<i>rezidivfreie Überlebensrate</i>	
	<i>in %</i>	
	<i>nach 5 Jahren</i>	<i>nach 10 Jahren</i>
<i>papilläres Karzinom</i>	90,9	82,1
<i>klarzelliges Karzinom</i>	77,5	65,2
<i>Urothelkarzinom</i>	71,6	nicht bekannt
<i>chromophobes Karzinom</i>	64,4	nicht bekannt
<i>sarkomatoides Karzinom</i>	25,6	nicht bekannt

Abbildung 26 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen histologischen Subtypen und veranschaulicht die Überlebenswahrscheinlichkeiten für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp.



**Abbildung 26: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (n = 647)**

Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  im Log-Rang-Test ließen sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens zwischen den histologischen Entitäten zeigen. Ausgenommen davon waren die klarzelligen Karzinome im Vergleich zu den chromophoben und Urothelkarzinomen, sowie die chromophoben Karzinome gegenüber den sarkomatoiden und Urothelkarzinomen, bei denen bei  $p > 0,05$  jeweils keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren. Tabelle 16 zeigt die p-Werte des Log-Rang-Tests für die verschiedenen Subtypen.

**Tabelle 16: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (paarweise Vergleiche)**

	<b>Diagnose</b>	<i>klarzelliges Karzinom</i>	<i>papilläres Karzinom</i>	<i>chromophobes Karzinom</i>	<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<i>Urothelkarzinom</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<b>Log-Rang (Mantel-Cox)</b>	<i>klarzelliges Karzinom</i>		<b>0,024</b>	0,085	<b>0,001</b>	0,281
	<i>papilläres Karzinom</i>	<b>0,024</b>		<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,015</b>
	<i>chromophobes Karzinom</i>	0,085	<b>0,002</b>		0,051	0,563
	<i>sarkomatoides Karzinom</i>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,051		<b>0,014</b>
	<i>Urothelkarzinom</i>	0,281	<b>0,015</b>	0,563	<b>0,014</b>	

#### 4.1.7.2.3 Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

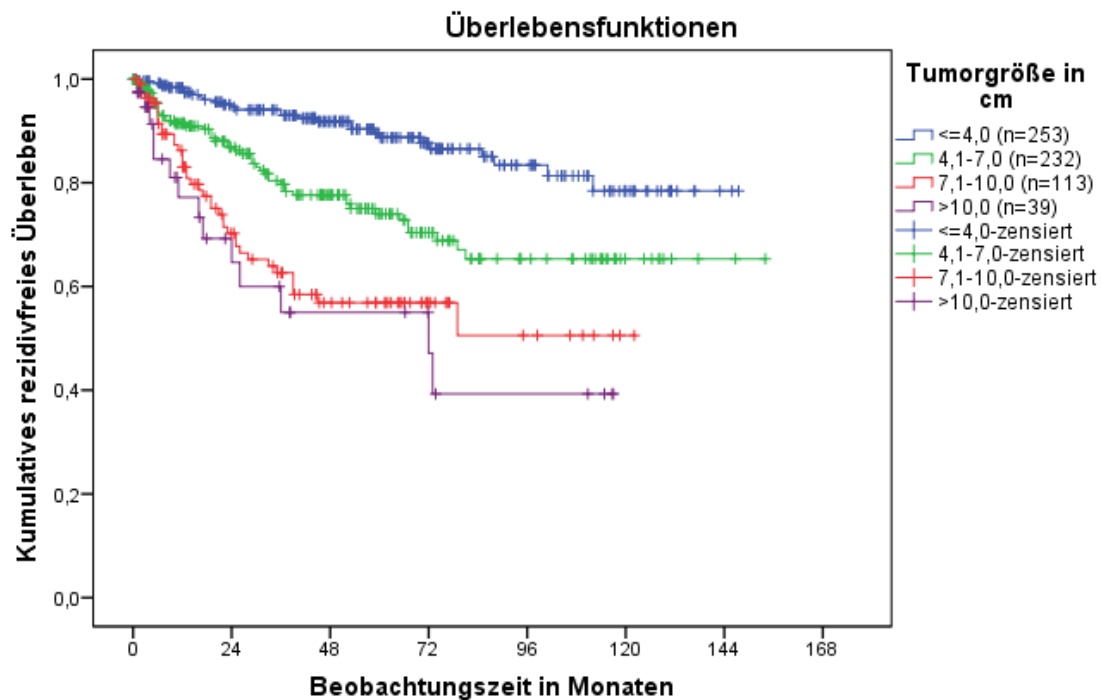
Die Größe der untersuchten Tumoren war in 637 Fällen der im Langzeitverlauf beobachteten Patienten angegeben. 253 Tumoren (39,7 %) waren kleiner gleich 4,0 cm, 232 (36,4 %) zwischen 4,1 cm und 7,0 cm, 113 (17,7 %) zwischen 7,1 cm und 10,0 cm und in 39 Fällen (6,1 %) war der Tumor größer als 10,0 cm zum Zeitpunkt der Diagnose.

Tabelle 17 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße.

**Tabelle 17: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße (n = 637)**

<i>Tumorgröße in cm</i>	<i>rezidivfreie Überlebensrate in %</i>	
	<i>nach 5 Jahren</i>	<i>nach 10 Jahren</i>
$\leq 4,0$	88,7	78,4
4,1-7,0	74,0	65,3
7,1-10,0	56,9	50,6
$> 10,0$	55,0	39,3

Der Unterschied der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird durch die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 27 dargestellt.



**Abbildung 27: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (n = 637)**

Im Log-Rang-Test zeigten sich bei Werten von  $p < 0,05$  statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens zwischen den Gruppen. Ausgenommen davon sind Tumoren mit einer GröÙe zwischen 7,1 cm und 10,0 cm gegenüber den Tumoren, die größer als 10,0 cm waren. Hier ergab sich ein  $p$ -Wert von 0,395 und somit keine statistische Signifikanz (siehe Tab. 18).

**Tabelle 18: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (paarweise Vergleiche)**

	<b>TumorgroÙe in cm</b>	≤ 4,0	4,1-7,0	7,1-10,0	>10,0
		$p$	$p$	$p$	$p$
<b>Log-Rang (Mantel-Cox)</b>	≤ 4,0		<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
	4,1-7,0	<b>0,001</b>		<b>0,003</b>	<b>0,003</b>
	7,1-10,0	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>		0,395
	>10,0	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	0,395	

#### 4.1.7.2.4 Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom WHO-Grading

Bei 653 der insgesamt 655 im klinischen Follow-up erfassten Patienten lagen Angaben zum Tumorgrading vor. G1-Tumoren waren bei 166 (25,4 %), G2- bei 333 (51,0 %), G3- bei 141 (21,6 %) und G4-Tumoren bei 13 (2,0 %) Patienten vertreten.

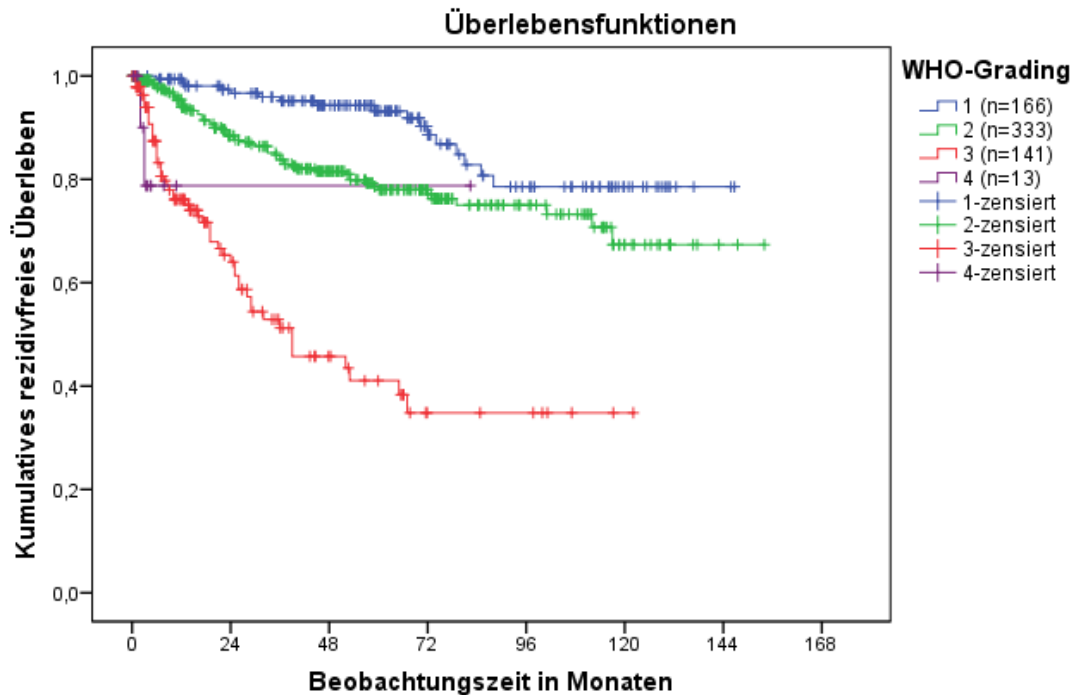
Rekurrenzereignisse zeigten sich in der Gruppe der G1-Tumoren in 17 Fällen (10,2 %). 61 Patienten (18,3 %) mit G2- und 55 Patienten (39,0 %) mit G3-Tumoren erlitten während des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv der Erkrankung. Von den 13 im klinischen Follow-up erfassten Patienten mit G4- Tumoren trat in 2 Fällen (15,4 %) ein Rezidiv auf.

Die rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom histopathologischen Differenzierungsgrad werden in Tabelle 19 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 19: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom WHO-Grading (n = 653)**

<b>WHO-Grading</b>	<b>rezidivfreie Überlebensrate in %</b>	
	<b>nach 5 Jahren</b>	<b>nach 10 Jahren</b>
1	93,2	78,5
2	78,0	67,3
3	38,3	34,8
4	78,8	nicht bekannt

Eine grafische Darstellung des Unterschiedes zwischen den Gradinggruppen bezüglich der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigen die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 28.



**Abbildung 28: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom WHO-Grading (n = 653)**

Bei einem Wert von  $p < 0,05$  im Log-Rang-Test zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gradinggruppen in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (siehe Tab. 20). Ausgenommen davon waren die G3- gegenüber den G4-Tumoren, bei denen sich ein Wert  $p$  von 0,972 ergab und somit keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar waren.

**Tabelle 20: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom WHO-Grading (paarweise Vergleiche)**

	<b>WHO-Grading</b>	1	2	3	4
		$p$	$p$	$p$	$p$
<b>Log-Rang (Mantel- Cox)</b>	1		<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
	2	<b>0,003</b>		<b>0,001</b>	<b>0,026</b>
	3	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>		0,972
	4	<b>0,002</b>	<b>0,026</b>	0,972	

#### 4.1.7.2.5 Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Fuhrmangrad

Bei 248 der 655 im klinischen Verlauf verfolgten Patienten ließ sich der Kerngrad nach Fuhrman bestimmen. Dabei wiesen 22 Tumoren (8,9 %) Fuhrmangrad 1, 107 (43,1 %) Grad 2, 58 (23,4 %) Grad 3 und 61 Tumoren (24,6 %) den Fuhrmangrad 4 auf.

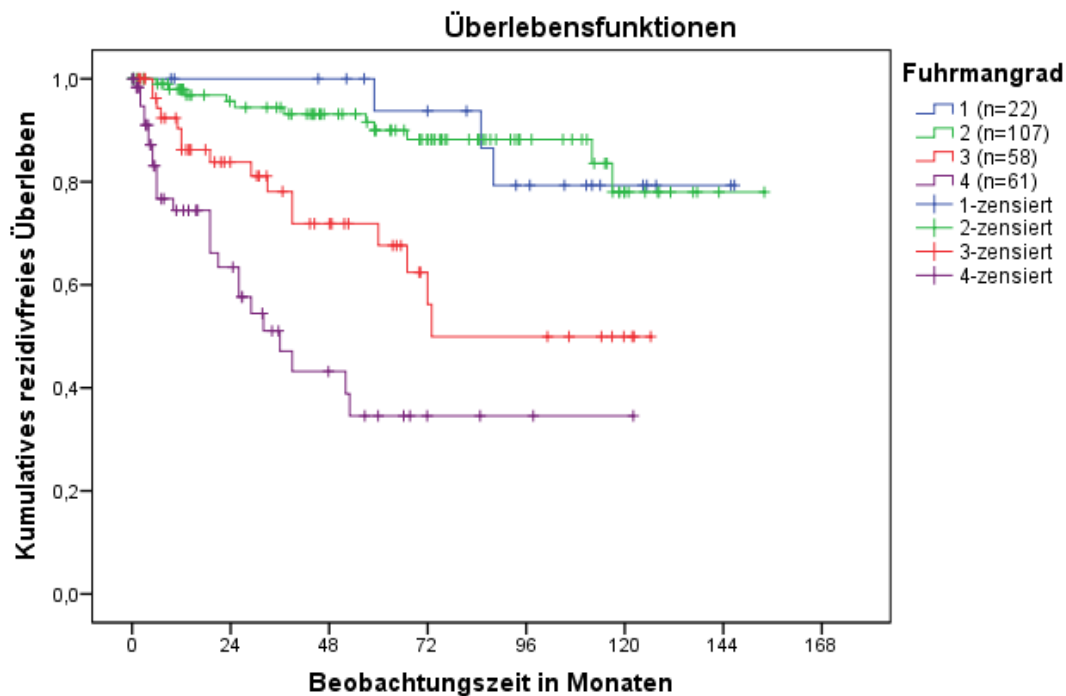
Tabelle 21 zeigt eine Zusammenfassung der rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der unterschiedlichen Kerngradgruppen.

**Tabelle 21: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Fuhrmangrad (n = 248)**

<b>Fuhrmangrad</b>	<b>rezidivfreie Überlebensrate in %</b>	
	<b>nach 5 Jahren</b>	<b>nach 10 Jahren</b>
<b>1</b>	93,8	79,3
<b>2</b>	90,0	78,0
<b>3</b>	67,6	49,9
<b>4</b>	34,6	34,6

Die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom vorliegenden Kerngrad nach Fuhrman werden durch die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 29 grafisch dargestellt.





**Abbildung 29: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Fuhrmangrad (n = 248)**

Beim Vergleich aller Kerngradgruppen nach Fuhrman waren bei  $p < 0,05$  im Log-Rang-Test statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens feststellbar. Nur zwischen den Kerngradgruppen 1 und 2 ergab sich ein Wert  $p$  von 0,956 und somit keine statistische Signifikanz (siehe Tab. 22).

**Tabelle 22: Log-Rang-Test der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Fuhrmangrad (paarweise Vergleiche)**

	<b>Fuhrmangrad</b>	1	2	3	4
		$p$	$p$	$p$	$p$
<b>Log-Rang (Mantel- Cox)</b>	1		0,956	<b>0,017</b>	<b>0,001</b>
	2	0,956		<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
	3	<b>0,017</b>	<b>0,001</b>		<b>0,006</b>
	4	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>	

#### 4.1.7.2.6 Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Bei 649 der 655 im klinischen Verlauf beobachteten Patienten ließ sich die Erkrankung dem jeweiligen Tumorstadium zuordnen. 327 Patienten (50,4 %) befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im Stadium I, 41 Patienten (6,3 %) im Stadium II. Stadium III war in 181 Fällen (27,9 %) und Stadium IV in 100 Fällen (15,4 %) zu beobachten.

Eine Rekurrenz der Erkrankung trat bei 37 Patienten (11,3 %) des Tumorstadiums I und in 13 Fällen (31,7 %) bei Patienten des Stadiums II auf. Im Tumorstadium III und IV kam es in 65 (35,9 %) bzw. 19 Fällen (19,0 %) zu einem Krankheitsrezidiv.

Tabelle 23 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

**Tabelle 23: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (n = 649)**

<i>Tumorstadium</i>	<i>rezidivfreie Überlebensrate in %</i>	
	<i>nach 5 Jahren</i>	<i>nach 10 Jahren</i>
<i>I</i>	88,9	78,5
<i>II</i>	70,7	nicht bekannt
<i>III</i>	56,4	48,2
<i>IV</i>	63,4	63,4

Im Log-Rang-Test ließen sich bei  $p < 0,05$  statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Tumorstadien nur beim Stadium I gegenüber den anderen Stadien feststellen. Alle anderen Gruppen zeigten im paarweisen Vergleich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeit.

#### 4.1.7.2.7 Gesamt- und rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation

Von 655 im klinischen Follow-up erfassten Personen erhielten 519 (79,2 %) eine radikale und 136 (20,8 %) eine partielle Nephrektomie im Sinne einer Tumorexzision.

In der Gruppe der kompletten Nephrektomie zeigten 117 Patienten (22,5 %) eine Rekurrenz der Erkrankung. Bei Patienten, die eine Tumorexzision erhielten, trat in 17 Fällen (12,5 %) ein Krankheitsrezidiv auf.

Von den insgesamt 38 Lokalrezidiven, die im postoperativen Verlauf zu beobachten waren, entfielen 27 Fälle (71,1 %) auf die Patienten, die eine radikale Nephrektomie erhalten haben

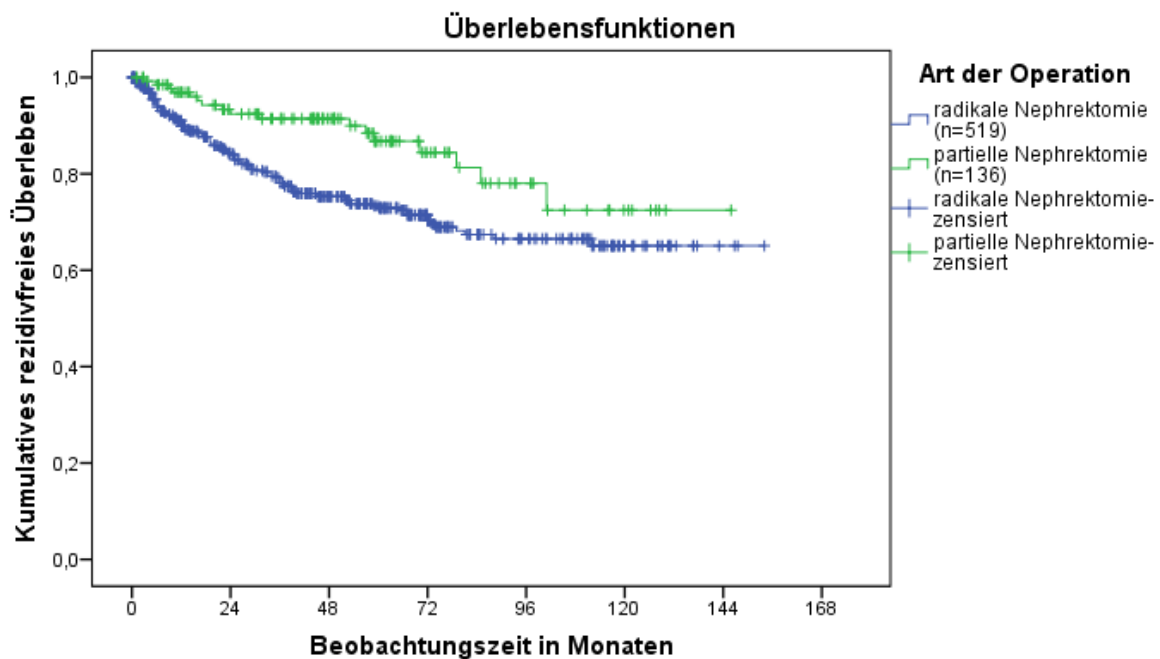
und 11 Fälle (28,9 %) auf die Patientengruppe, bei denen eine Tumorexzision durchgeführt wurde. Daraus ergibt sich eine Lokalrezidivrate von 5,2 % bei kompletter und 8,1 % bei partieller Nephrektomie.

Das mediane Gesamtüberleben für die Patienten, bei denen eine radikale Nephrektomie durchgeführt wurde, betrug 82,2 Monate. Tabelle 24 zeigt die rezidivfreien sowie Gesamt- 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation.

**Tabelle 24: Rezidivfreie und Gesamt- 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation (n = 655)**

<b>Überlebensraten</b>		<b>radikale Nephrektomie</b>	<b>partielle Nephrektomie</b>
<i>rezidivfreie Überlebensrate in %</i>	nach 5 Jahren	72,9	86,8
	nach 10 Jahren	65,1	72,5
<i>Gesamtüberlebensrate in %</i>	nach 5 Jahren	59,2	77,5
	nach 10 Jahren	38,2	51,3

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 30 veranschaulichen die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation.



**Abbildung 30: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation (n = 655)**

Im Log-Rang-Test zeigten sich bei einem p-Wert von  $< 0,001$  bzgl. der Gesamt- und einem p-Wert von  $0,004$  bzgl. der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Operationsstrategien.

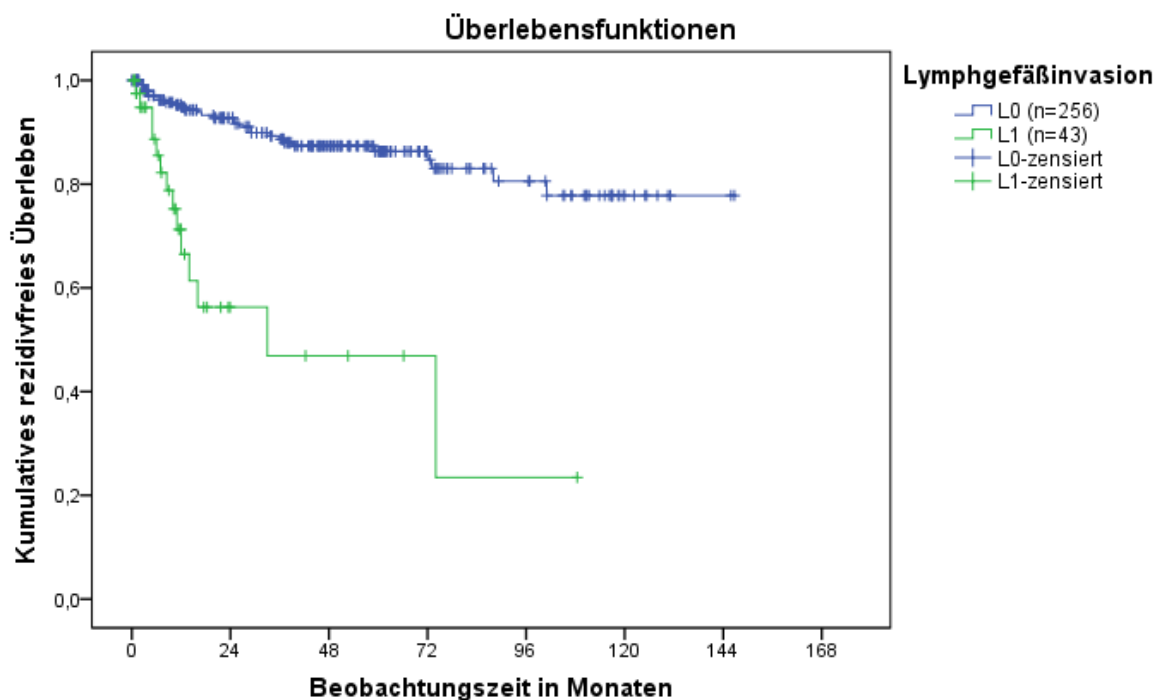
#### 4.1.7.2.8 Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von Lymphgefäß- und Veneninvasionsverhalten

Von den insgesamt 655 im klinischen Follow-up verfolgten Patienten ließen sich in 299 (45,6 %) Fällen Angaben über den Lymphgefäßstatus der Patienten erheben. Hierbei zeigten 43 Tumoren (14,4 %) einen Einbruch ins Lymphgefäßsystem (L1), 256 Patienten (85,6 %) wiesen einen Lymphgefäßstatus L0 bei Diagnosestellung auf.

Eine Rekurrenz der Erkrankung zeigte sich im Beobachtungszeitraum bei 30 Patienten (11,7 %) der Gruppe ohne und bei 14 Patienten (32,6 %) der Gruppe mit Lymphgefäßbefall.

Lag ein Lymphgefäßbefall vor, ergab sich ein medianes rezidivfreies Überleben von 33 Monaten. Die rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphgefäßstatus werden in Tabelle 25 zusammenfassend dargestellt.

Im Log-Rang-Test ergab sich ein p-Wert von  $< 0,001$  und somit waren die festgestellten Unterschiede bzgl. des rezidivfreien Überlebens statistisch signifikant. Die nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Befall des Lymphgefäßsystems (siehe Abb. 31).



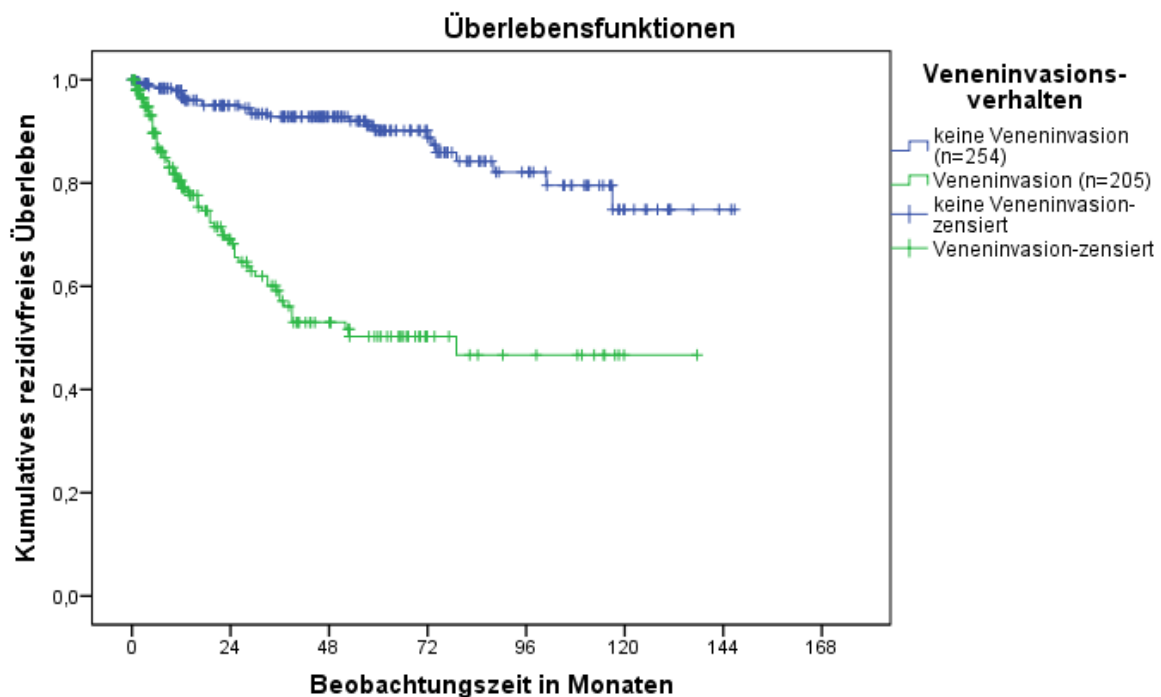
**Abbildung 31: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Lymphgefäßinvasionsverhalten (n = 299)**

Bei 459 (70,1 %) der 655 Patienten des Tumorkollektivs lagen Angaben zum Veneninvasionsverhalten der Tumoren vor. In 254 Fällen (55,3 %) zeigte sich kein Einbruch (V0) ins venöse Gefäßsystem. Bei insgesamt 205 Patienten (44,7 %) war ein Tumoreinbruch ins Venensystem nachweisbar. Dabei handelte es sich in 133 Fällen (29,9 %) um eine mikroskopisch (V1) und in 72 Fällen (15,7 %) um eine makroskopisch (V2) sichtbare Veneninvasion.

In der Gruppe der Tumoren, die keinen venösen Gefäßeinbruch aufwiesen, trat in 25 Fällen (9,8 %) ein Krankheitsrezidiv auf. Bei Tumoren mit venösem Gefäßeinbruch zeigten insgesamt 69 Patienten (33,7 %) eine Rekurrenz der Erkrankung.

Der Median des rezidivfreien Überlebens lag beim Vorliegen eines Veneneinbruchs bei 79 Monaten. Tabelle 25 zeigt die rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Venenstatus.

Die festgestellten Unterschiede zwischen beiden Gruppen stellten sich bei einem p-Wert < 0,001 im Log-Rang-Test als statistisch signifikant heraus. Die Abbildung 32 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Veneninvasionsverhalten.



**Abbildung 32: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Veneninvasionsverhalten (n = 459)**

**Tabelle 25: Rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von Lymphgefäß- (n = 299) und Veneninvasionsverhalten (n = 459)**

<b>Gefäßstatus</b>	<b>rezidivfreie Überlebensrate</b>	
	<b>in %</b>	
	<b>nach 5 Jahren</b>	<b>nach 10 Jahren</b>
<i>L0</i>	86,3	77,8
<i>L1</i>	46,9	nicht bekannt
<i>V0</i>	90,2	74,9
<i>V1/V2</i>	50,3	46,7

## 4.2 Auswertung der Tissue Mikroarrays

### 4.2.1 Morphologische Auswertung/HE-Färbung

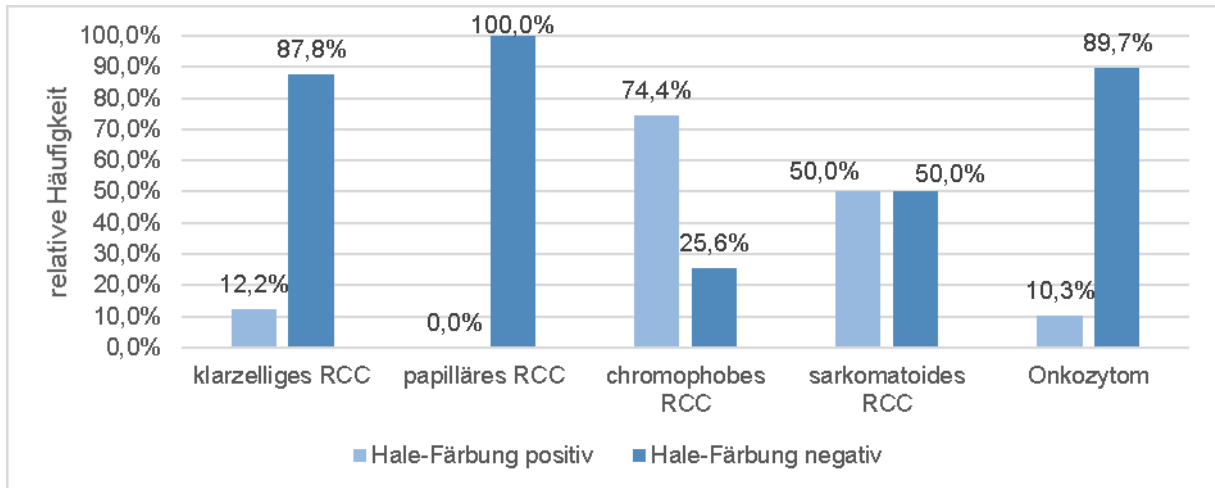
Die morphologische Auswertung der insgesamt 329 Nierentumoren erfolgte an den HE-gefärbten Gewebe-Mikroarrayschnitten. Da pro Patient 4 Stanzen des Tumor- und eine Stanze des Normalgewebes erfolgten, ergab sich zur Auswertung eine Anzahl von insgesamt 1645 Stanzen. Ein Fall bzw. Patient galt dann als auswertbar, wenn mindestens eine Tumorstanze mehr als 10 % des zu untersuchenden Gewebes erfasste.

Von den insgesamt 329 Tumoren ließen sich 323 (98,2 %) morphologisch auswerten. In 6 Fällen (1,8 %) konnte keine Auswertung des Tumors erfolgen, da zu wenig (< 10 %) des Tumorgewebes durch das Stanzen erfasst wurde. Davon betroffen waren ein klarzelliges und 5 papilläre Karzinome.

Die Mehrzahl der immunhistochemischen Reaktionen wiesen eine sowohl membranöse als auch zytoplasmatische Färbung des Gewebes auf. Eine primär membranöse Expression zeigte sich bei CD117 und Beta-Catenin, eine primär zytoplasmatische bei AMACR. Protein S100 wies neben der membranösen Reaktion auch eine nukleäre Färbung auf.

### 4.2.2 Hale-Färbung

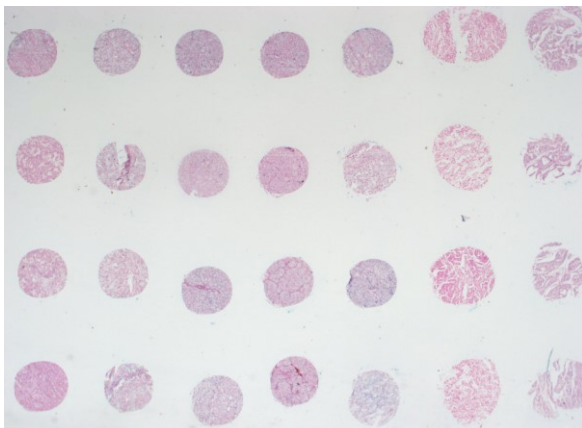
Abbildung 33 zeigt die prozentuale Verteilung des Hale-Expressionsverhaltens der verschiedenen histologischen Subtypen.



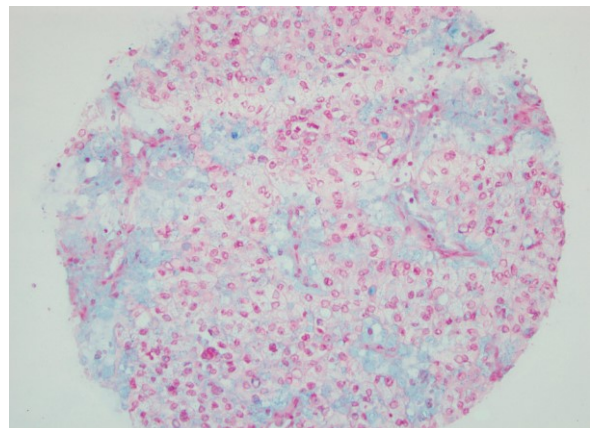
**Abbildung 33: Hale-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen**

Im  $\chi^2$ -Test ergab sich ein Wert von  $p < 0,001$ , womit die Unterschiede zwischen den Subtypen als statistisch signifikant anzusehen sind.

Davon ausgehend, dass eine positive Hale-Färbung charakteristisch für chromophobe Karzinome ist (siehe Abb. 34 und 35), ergibt sich für diese eine Sensitivität von 74,4 %, bei einer Spezifität von 87,8 % gegenüber den klarzelligen Karzinomen, 89,7 % gegenüber den Onkozytomen und 100,0 % gegenüber den papillären Karzinomen.



**Abbildung 34: Chromophobe Karzinome Array 2 (Hale, Übersicht)**



**Abbildung 35: Chromophobes Karzinom (Hale, 20x)**

### 4.2.3 Epitheliales Membran-Antigen (EMA)-Expression

In Abbildung 36 wird das prozentuale EMA-Expressionsmuster der verschiedenen Tumorentitäten zusammengefasst.

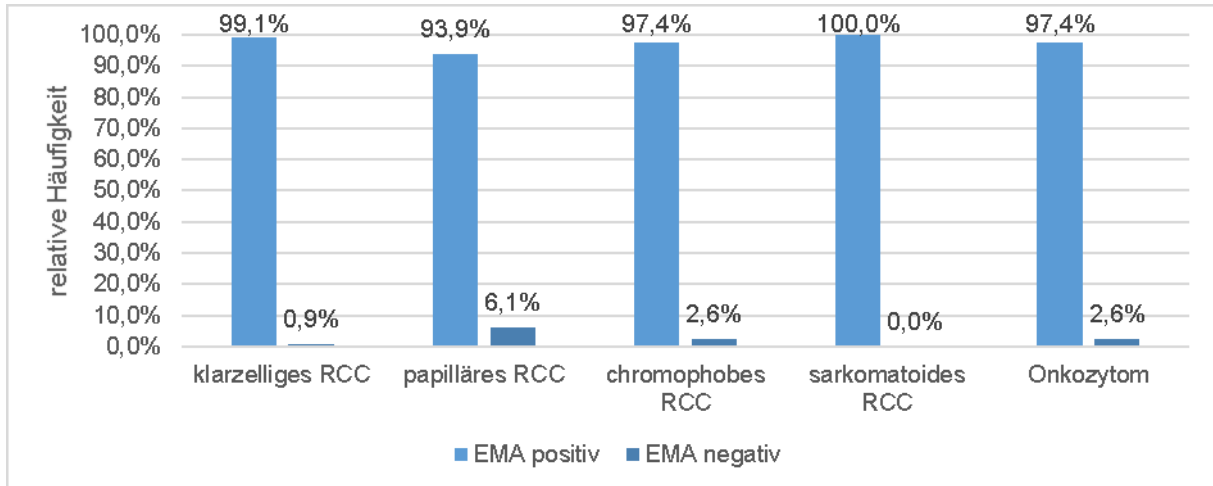


Abbildung 36: EMA-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen

Im  $\chi^2$ -Test ergab sich ein p-Wert von  $> 0,05$ . Somit ließen sich zwischen den histologischen Subtypen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die EMA-Expression nachweisen.

### 4.2.4 Vimentin-Expression

Die prozentuale Verteilung des Vimentin-Expressionsverhaltens der Tumorsubtypen ist in Abbildung 37 zusammenfassend dargestellt.

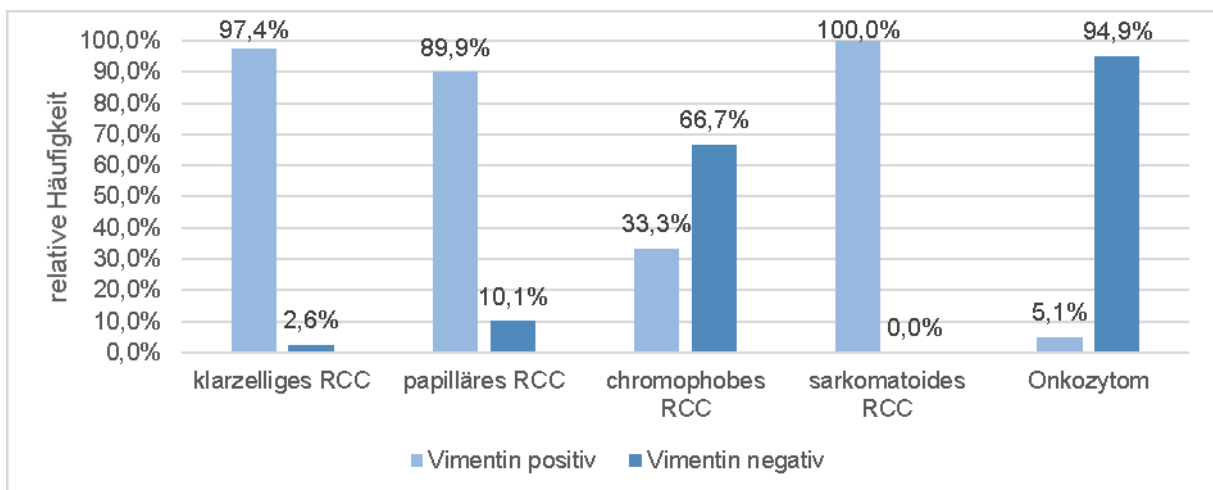


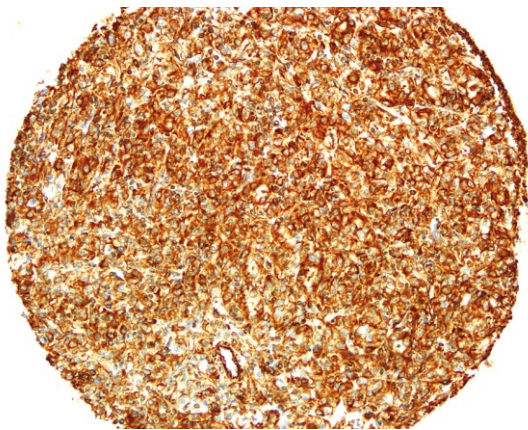
Abbildung 37: Vimentin-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen



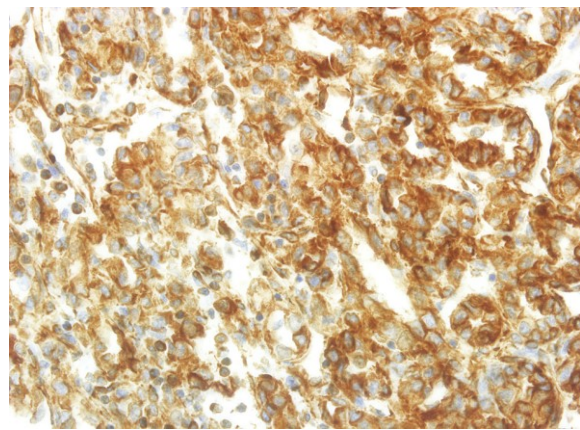
Die herausgestellten Unterschiede in der Vimentin-Expression zwischen den einzelnen Tumorsubtypen sind bei  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test als signifikant anzusehen.

Von der Hypothese ausgehend, dass eine Vimentin-Expression charakteristisch ist für ein Nicht-chromophobes Karzinom und Nicht-Onkozytom, liegt die Sensitivität dieses Markers bei 95,8 %, bei einer Spezifität von 66,7 % gegenüber den chromophoben Karzinomen und 94,9 % gegenüber den Onkozytomen.

Die Abbildungen 38 und 39 zeigen das Vimentin-Expressionsverhalten eines klarzelligen und eines sarkomatoiden Karzinoms.



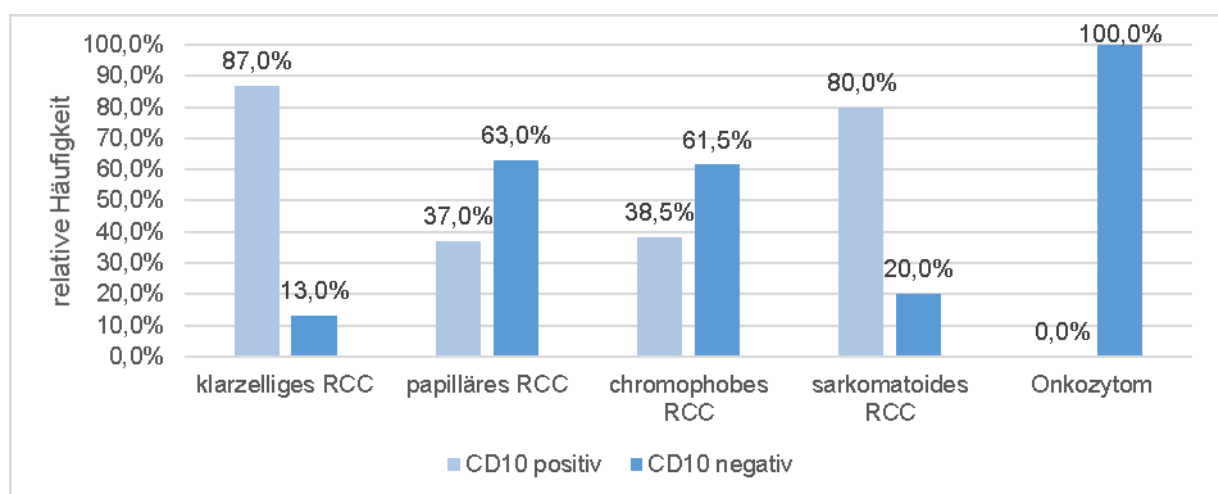
**Abbildung 38: Klarzelliges Karzinom (Vimentin, 20x)**



**Abbildung 39: Sarkomatoides Karzinom (Vimentin, 40x)**

### 4.2.5 CD10-Expression

Die Abbildung 40 illustriert die prozentuale CD10-Expression der Tumorsubtypen grafisch.



**Abbildung 40: CD10-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen**

Der im  $\chi^2$ -Test ermittelte Wert  $p < 0,001$  zeigt die statistische Signifikanz der Unterschiede im Hinblick auf die CD10-Expression der verschiedenen Entitäten.

Die Sensitivität des CD10 im Hinblick auf die Differenzierung der klarzelligen Karzinome betrug 87,0 %, bei einer Spezifität von 63,0 % gegenüber dem papillären Subtyp, 61,5 % gegenüber chromophoben Karzinomen und 100,0 % gegenüber Onkozytomen.

Die Abbildungen 41 und 42 zeigen das CD10-Färbeverhalten von normalem und Tumorgewebe.

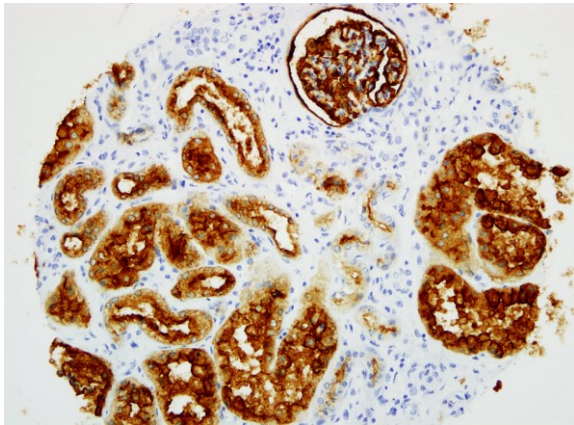


Abbildung 41: Normalgewebe der Niere (CD10, 20x)

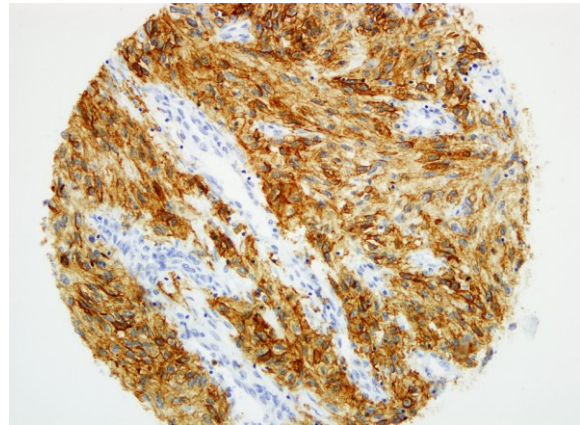


Abbildung 42: Klarzelliges Karzinom (CD10, 20x)

### 4.2.6 CK7-Expression

Abbildung 43 zeigt das prozentuale Färbeverhalten der histologischen Subtypen in Bezug auf CK7.

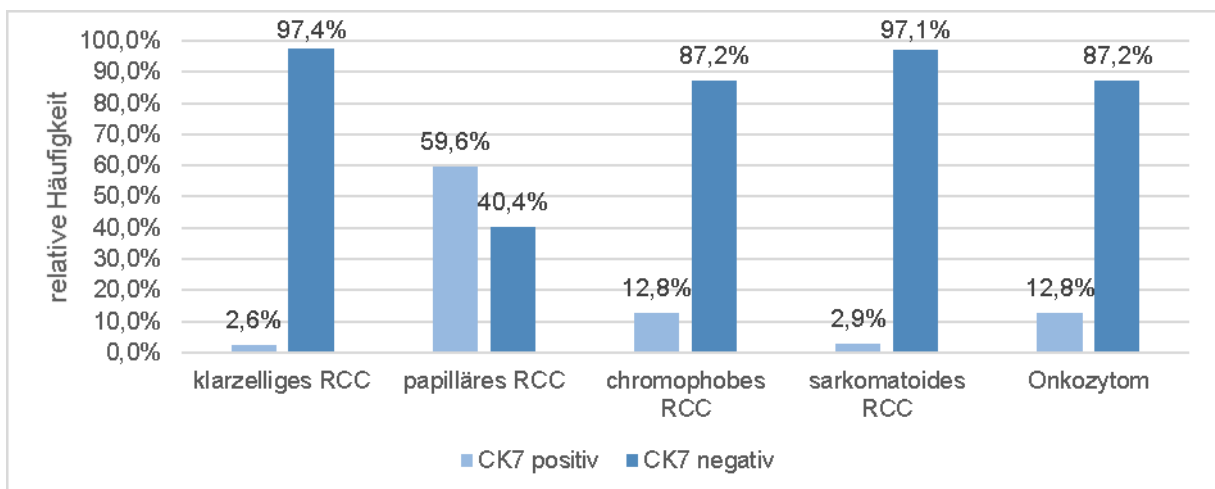


Abbildung 43: CK7-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen

Die erhaltenen Unterschiede der CK7-Expression zwischen den histologischen Subtypen sind bei  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test statistisch signifikant.

Die Sensitivität der CK7-Expression für die papillären Karzinome betrug 59,6 %, bei einer Spezifität von 97,4 % gegenüber klarzelligem Karzinomen, 97,1 % gegenüber sarkomatoiden Karzinomen, 89,7 % gegenüber chromophoben Karzinomen und 87,2 % gegenüber Onkozytomen. Die Abbildungen 44 und 45 veranschaulichen das CK7-Expressionsverhalten der papillären Karzinome und Onkozytome.

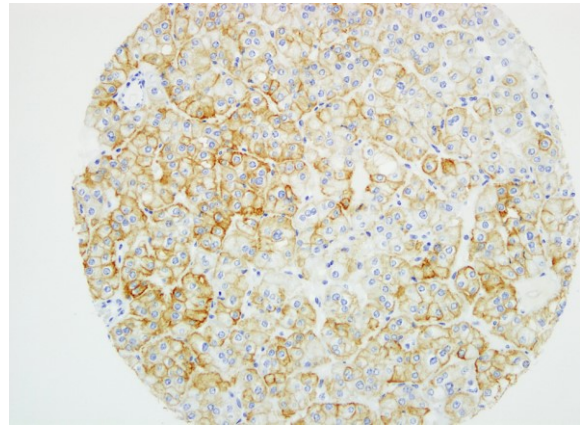
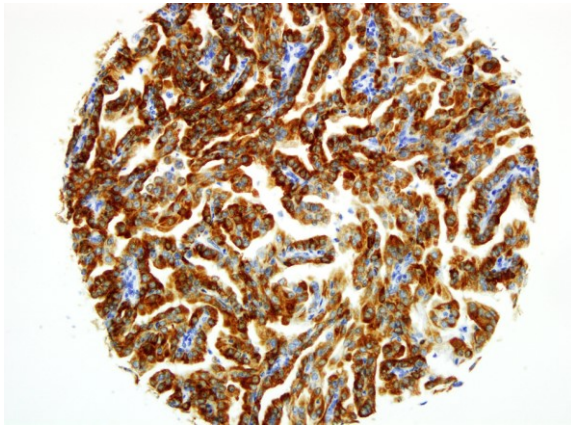


Abbildung 44: Papilläres Karzinom (CK7, 20x)    Abbildung 45: Onkozytom (CK7, 20x)

### 4.2.7 CK19-Expression

Abbildung 46 zeigt die unterschiedliche prozentuale CK19-Expression der Tumorsubtypen.

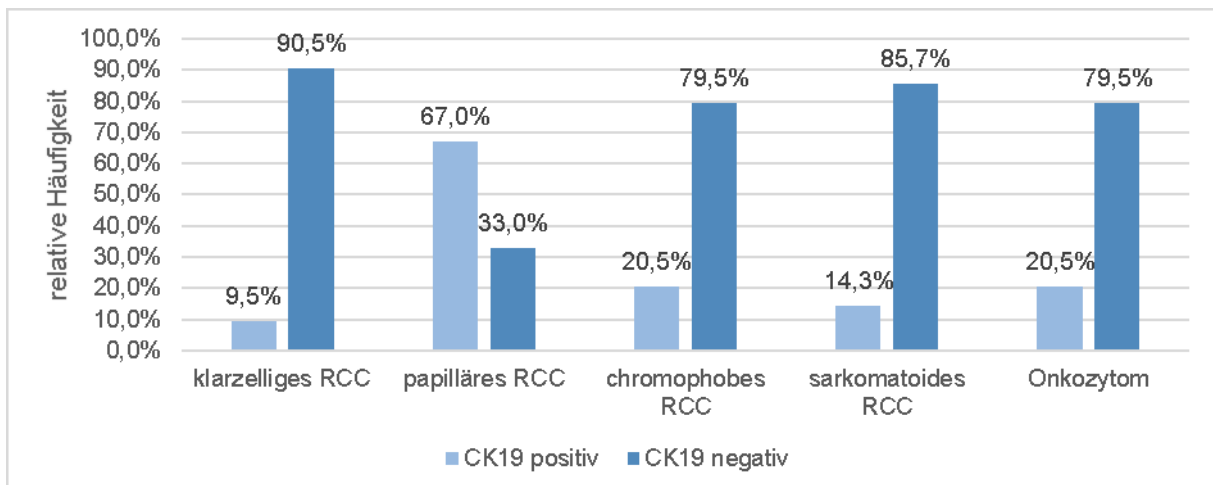


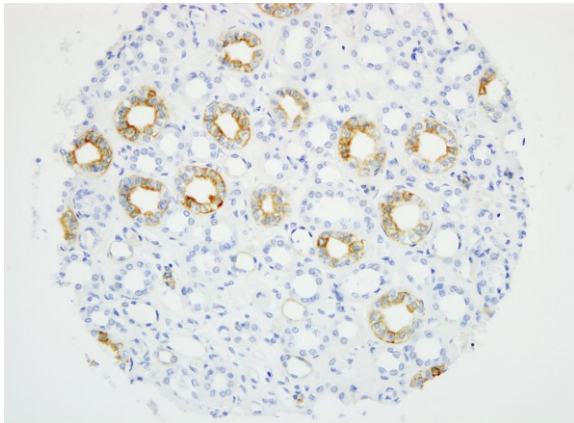
Abbildung 46: CK19-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen

Im  $\chi^2$ -Test ergab sich ein p-Wert von  $< 0,001$ , womit die Unterschiede zwischen den Tumorsubtypen als statistisch signifikant anzusehen sind.

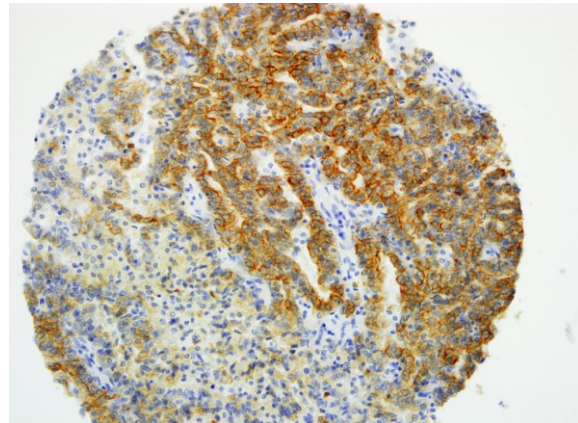


Für die Gruppe der papillären Karzinome lag die Sensitivität der CK19-Färbung bei 67,0 %, bei einer gleichzeitigen Spezifität von 90,5 % gegenüber klarzelligen, 79,5 % gegenüber chromophoben, 85,7 % gegenüber sarkomatoiden Karzinomen und 79,5 % gegenüber den Onkozytomen.

Die Abbildungen 47 und 48 demonstrieren das CK19-Färbeverhalten von normalem Nierengewebe und einem papillären Karzinom.



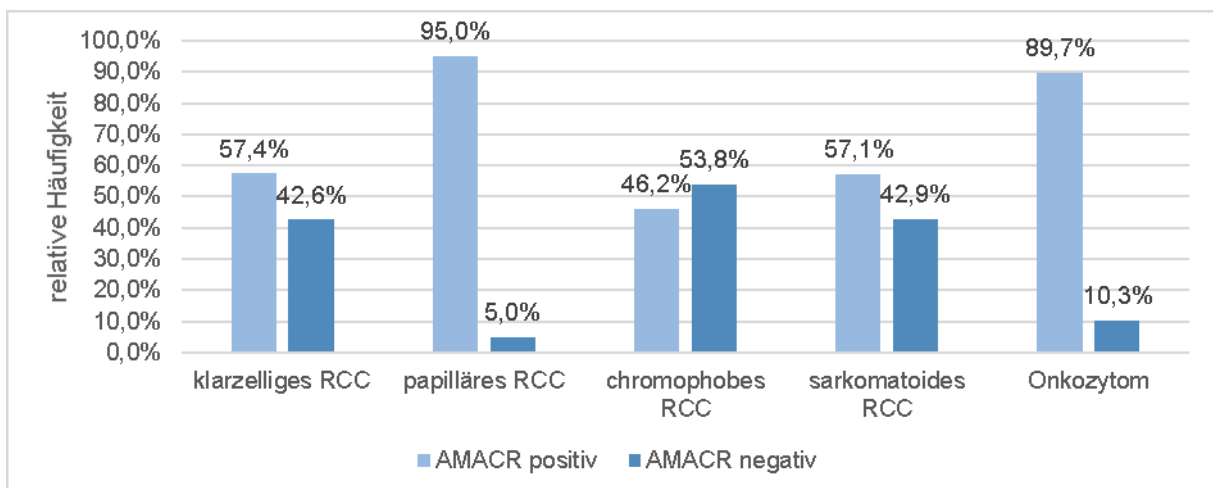
**Abbildung 47: Normalgewebe der Niere (CK19, 20x)**



**Abbildung 48: Papilläres Karzinom (CK19, 20x)**

### 4.2.8 $\alpha$ -Methyl-Acyl-CoA-Racemase (AMACR)-Expression

Abbildung 49 zeigt die grafische Darstellung des AMACR-Expressionsverhaltens.



**Abbildung 49: AMACR-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen**

Im  $\chi^2$ -Test ergab sich ein Wert von  $p < 0,001$ . Somit sind die festgestellten Unterschiede im Hinblick auf die AMACR-Expression der unterschiedlichen Tumorentitäten als statistisch signifikant zu bezeichnen.

Davon ausgehend, dass eine AMACR-Expression charakteristisch für die Gruppe der papillären Nierenzellkarzinome ist, ergibt sich für diese eine Sensitivität von 95,0 %. Die Spezifität hingegen beträgt 42,6 % gegenüber den klarzelligen, 53,8 % gegenüber den chromophoben Karzinomen und 10,3 % gegenüber den Onkozytomen.

#### 4.2.9 CD117-Expression

Abbildung 50 und Tabelle 26 zeigen die Unterschiede der CD117-Expression der Tumorentitäten sowie die semiquantitative Auswertung nach Immunreaktivem Score.

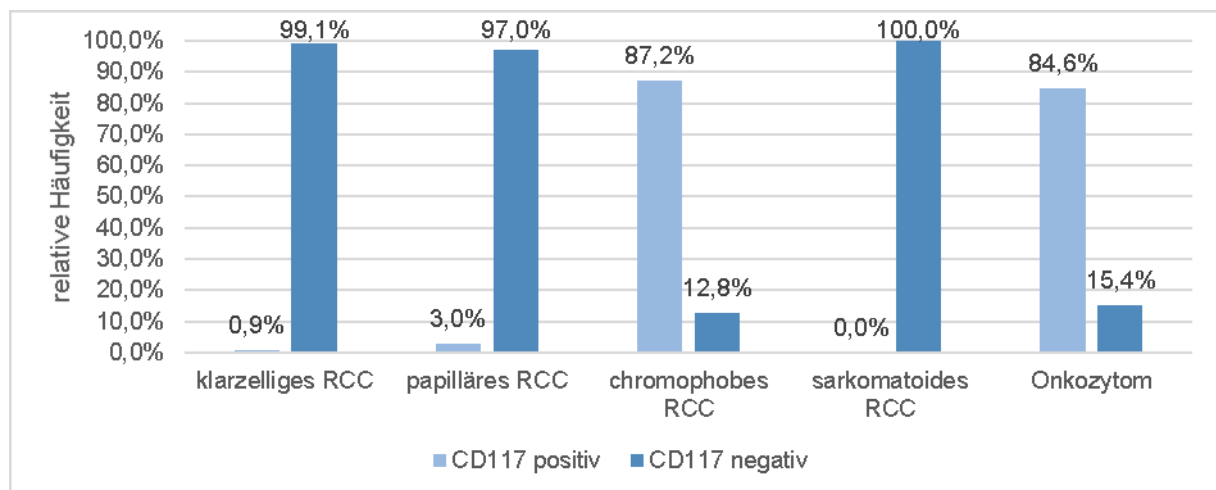


Abbildung 50: CD117-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen

Tabelle 26: CD117-Expressionsverhalten nach Immunreaktivem Score

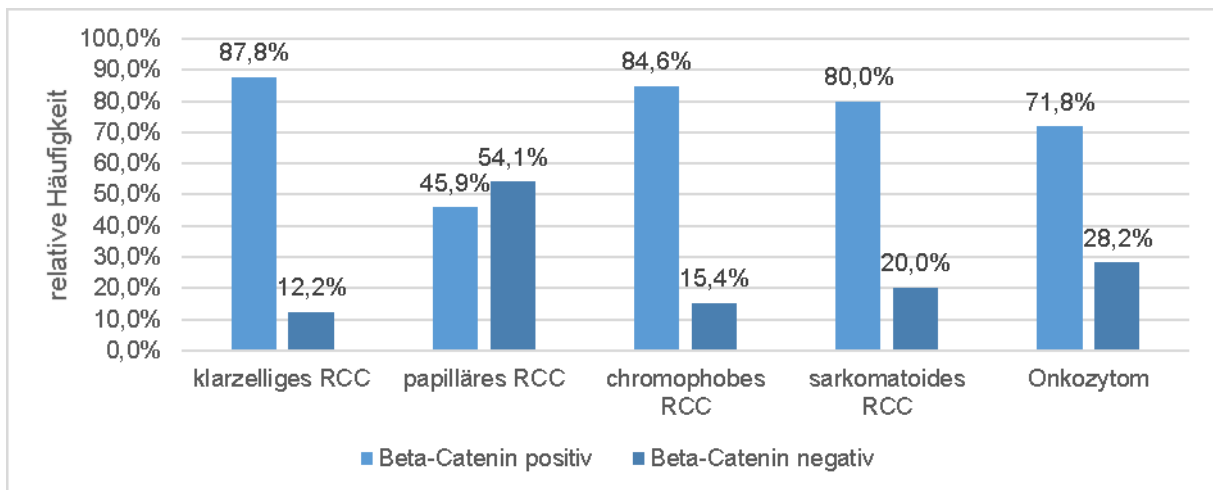
			IRS					Gesamt	
			0	3	4	6	8		12
Diagnose	klarzelliges Karzinom	Anzahl	115	0	0	0	1	0	116
		Prozent	99,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	0,0%	100,0%
	papilläres Karzinom	Anzahl	96	1	0	0	2	0	99
		Prozent	97,0%	1,0%	0,0%	0,0%	2,0%	0,0%	100,0%
	chromophobes Karzinom	Anzahl	5	0	11	1	15	7	39
		Prozent	12,8%	0,0%	28,2%	2,6%	38,5%	17,9%	100,0%
	sarkomatoides Karzinom	Anzahl	35	0	0	0	0	0	35
		Prozent	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Onkozytom	Anzahl	6	1	20	0	10	2	39
		Prozent	15,4%	2,6%	51,3%	0,0%	25,6%	5,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	257	2	31	1	28	9	328	
	Prozent	78,4%	0,6%	9,5%	0,3%	8,5%	2,7%	100,0%	

Im  $\chi^2$ -Test ergab sich mit  $p < 0,001$  ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die CD117-Expression der verschiedenen histologischen Subtypen.

Ausgehend von einer charakteristischen CD117-Positivität der chromophoben Karzinome einerseits und der Onkozytome andererseits, ergibt sich für diese Tumorentitäten eine Sensitivität von 87,2 % und 84,6 %. Die Spezifität gegenüber klarzelligem Karzinomen betrug dabei 99,1 %, gegenüber dem papillären Subtyp 97,0 % und gegenüber sarkomatoiden Karzinomen 100,0 %.

#### 4.2.10 Beta-Catenin-Expression

Abbildung 51 zeigt das prozentuale Beta-Catenin-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen.

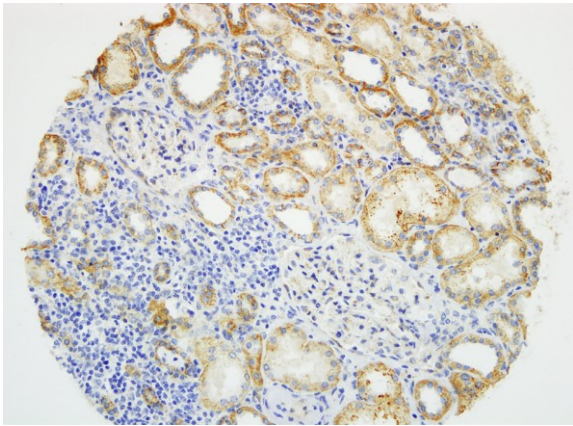


**Abbildung 51: Beta-Catenin-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen**

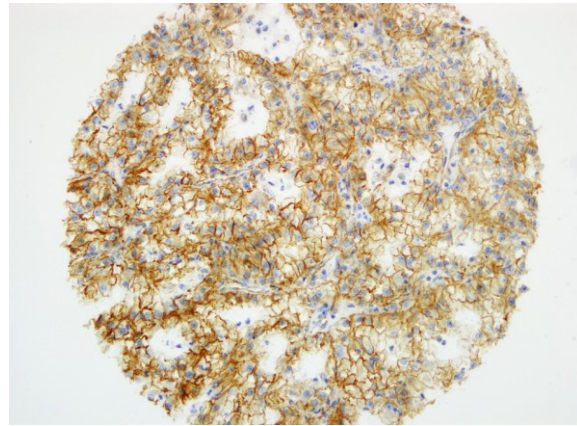
Bei  $p < 0,001$  ließen sich im  $\chi^2$ -Test signifikante Unterschiede zwischen den Subtypen feststellen.

In der Annahme, dass Beta-Catenin typischerweise von Nicht-papillären Karzinomen exprimiert wird, ergibt sich eine Sensitivität von 81,1 %, bei einer Spezifität von 54,1 % gegenüber dem papillären Subtyp.

Das Beta-Catenin-Färbeverhalten von normalem und Tumorgewebe wird in den Abbildungen 52 und 53 veranschaulicht.



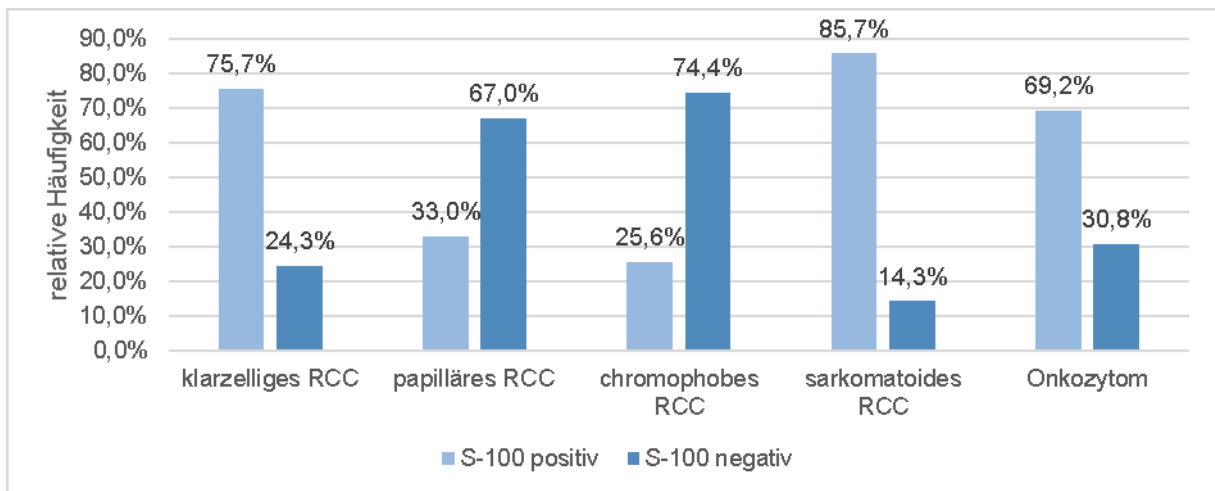
**Abbildung 52: Normalgewebe der Niere (Beta-Catenin, 20x)**



**Abbildung 53: Klarzelliges Karzinom (Beta-Catenin, 20x)**

### 4.2.11 S100-Expression

In Abbildung 54 wird das prozentuale S100-Expressionsverhalten der Tumorentitäten zusammengefasst.



**Abbildung 54: S100-Expressionsverhalten der histologischen Subtypen**

Mit einem Wert von  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test ließen sich statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die S100-Expression der histologischen Subtypen feststellen.

Ausgehend von einer typischen S100-Positivität der Onkozytome, beträgt die Sensitivität für diesen Marker 69,2 %, bei einer gleichzeitigen Spezifität von 74,4 % gegenüber chromophoben Karzinomen.

### 4.3 Zusammenfassung des Expressionsverhaltens der histologischen Subtypen

Die nachfolgende Tabelle gibt einen zusammenfassenden Überblick über das unterschiedliche Expressionsmuster der verschiedenen Tumorentitäten für die unterschiedlichen immunhistochemischen Marker.

**Tabelle 27: Zusammenfassung des Expressionsverhaltens der histologischen Subtypen**

		<u>Diagnose</u>				
<u>immunhistochemischer</u>		<i>klarzelliges</i>	<i>papilläres</i>	<i>chromophobes</i>	<i>sarkomatoides</i>	
<u>Marker</u>		<i>Karzinom</i>	<i>Karzinom</i>	<i>Karzinom</i>	<i>Karzinom</i>	<i>Onkozytom</i>
<i>Hale</i>	positiv	12,2 %	0,0 %	74,4 %	50,0 %	10,3 %
	negativ	87,8 %	100,0 %	25,6 %	50,0 %	89,7 %
<i>EMA</i>	positiv	99,1 %	93,9 %	97,4 %	100,0 %	97,4 %
	negativ	0,9 %	6,1 %	2,6 %	0,0 %	2,6 %
<i>Vimentin</i>	positiv	97,4 %	89,9 %	33,3 %	100,0 %	5,1 %
	negativ	2,6 %	10,1 %	66,7 %	0,0 %	94,9 %
<i>CD10</i>	positiv	87,0 %	37,0 %	38,5 %	80,0 %	0,0 %
	negativ	13,0 %	63,0 %	61,5 %	20,0 %	100,0 %
<i>CK7</i>	positiv	2,6 %	59,6 %	12,8 %	2,9 %	12,8 %
	negativ	97,4 %	40,4 %	87,2 %	97,1 %	87,2 %
<i>CK19</i>	positiv	9,5 %	67,0 %	20,5 %	14,3 %	20,5 %
	negativ	90,5 %	33,0 %	79,5 %	85,7 %	79,5 %
<i>AMACR</i>	positiv	57,4 %	95,0 %	46,2 %	57,1 %	89,7 %
	negativ	42,6 %	5,0 %	53,8 %	42,9 %	10,3 %
<i>CD117</i>	positiv	0,9 %	3,0 %	87,2 %	0,0 %	84,6 %
	negativ	99,1 %	97,0 %	12,8 %	100,0 %	15,4 %
<i>Beta-Catenin</i>	positiv	87,8 %	45,9 %	84,6 %	80,0 %	71,8 %
	negativ	12,2 %	54,1 %	15,4 %	20,0 %	28,2 %
<i>S100</i>	positiv	75,7 %	33,0 %	25,6 %	85,7 %	69,2 %
	negativ	24,3 %	67,0 %	74,4 %	14,3 %	30,8 %
<b>Anzahl n</b>		116	100	39	35	39

Die nachfolgenden Abbildungen (siehe Abb. 55 - 59) zeigen das beobachtete immunhistochemische Markerprofil für jeden einzelnen histologischen Subtyp.



Klarzelliges Karzinom

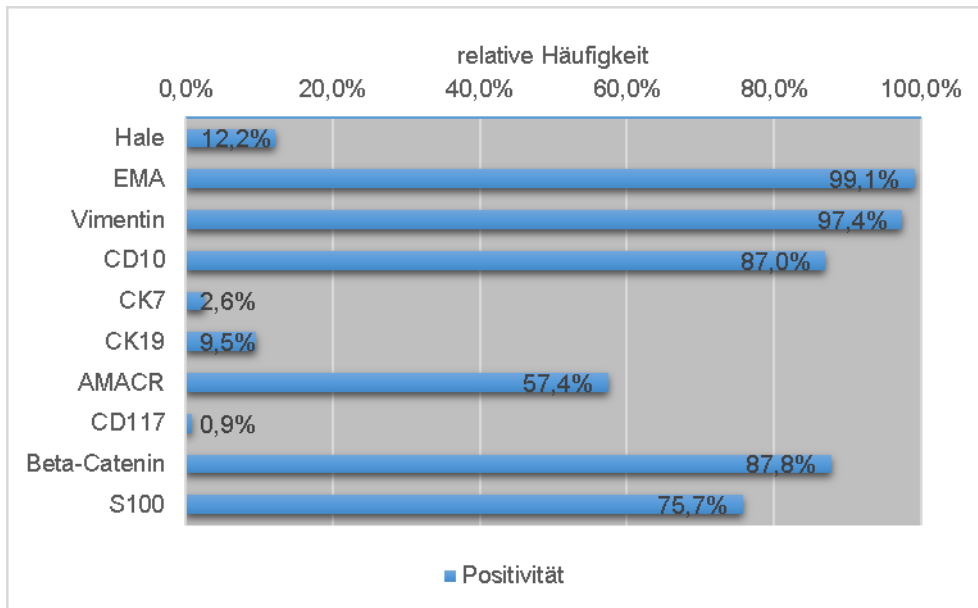


Abbildung 55: Immunhistochemisches Markerprofil des klarzelligen Karzinoms (n = 116)

Papilläres Karzinom

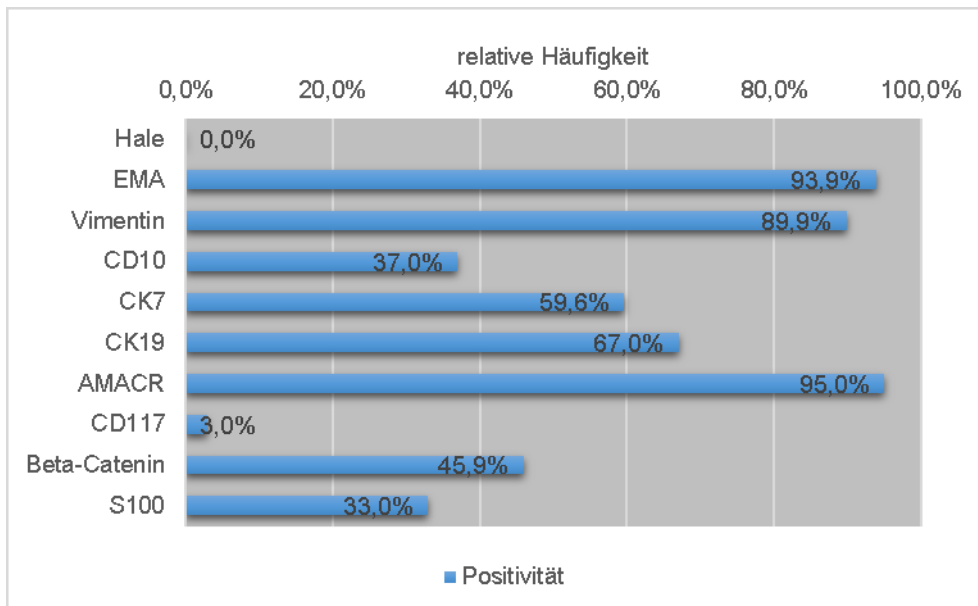
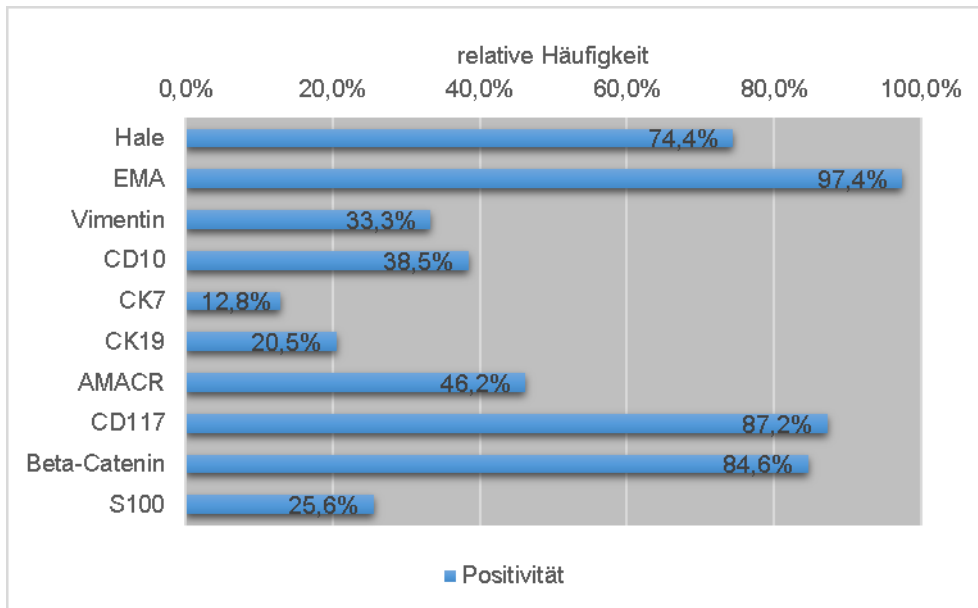


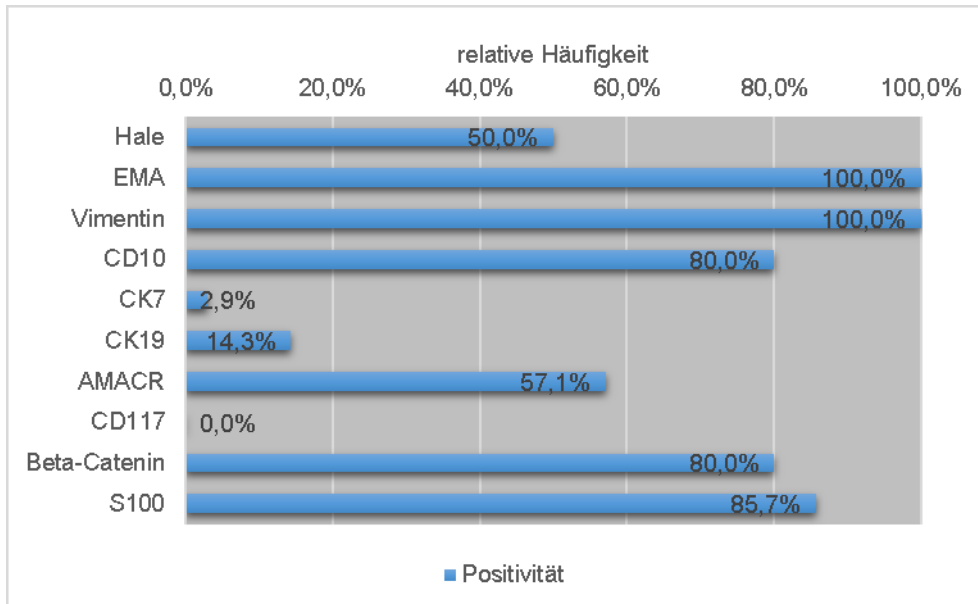
Abbildung 56: Immunhistochemisches Markerprofil des papillären Karzinoms (n = 100)

Chromophobes Karzinom



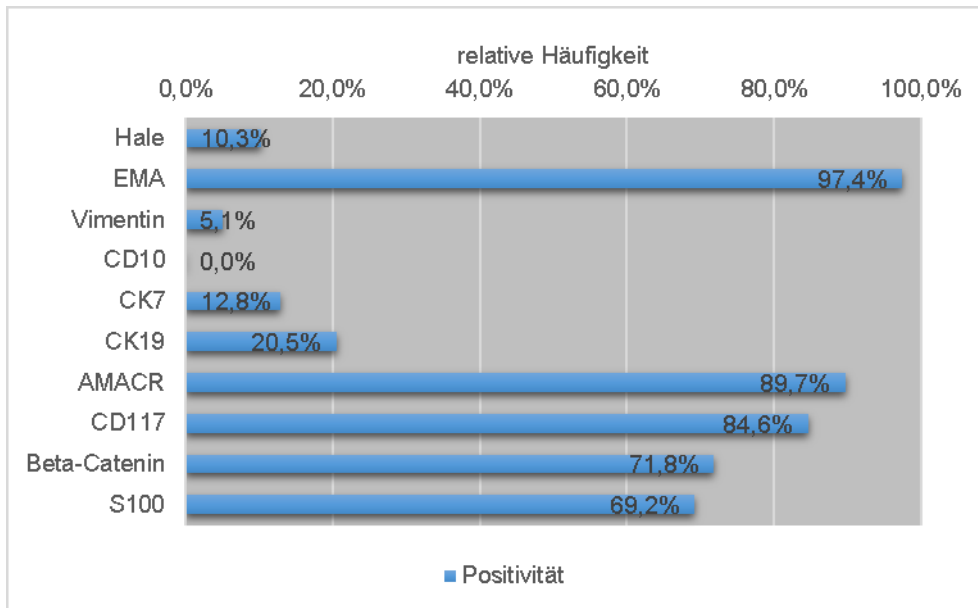
**Abbildung 57: Immunhistochemisches Markerprofil des chromophoben Karzinoms (n = 39)**

Sarkomatoides Karzinom



**Abbildung 58: Immunhistochemisches Markerprofil des sarkomatoiden Karzinoms (n = 35)**

Onkozytom



**Abbildung 59: Immunhistochemisches Markerprofil des Onkozytoms (n = 39)**

## 5 Diskussion

### 5.1 Prognose der Nierentumorsubtypen

Nierentumoren gehören zu den 10 am häufigsten auftretenden malignen Erkrankungen der westlichen Welt. Jährlich erkranken in Europa ca. 88 500 Menschen neu an diesem Tumor, rund 39 500 Patienten sterben aufgrund ihrer Erkrankung (Ljungberg et al. 2010).

In 90 % der Fälle handelt es sich hierbei um das bösartige Nierenzellkarzinom mit seinen verschiedenen histologischen Subtypen, in 10 % der Fälle um seltenere Tumorentitäten wie das benigne Onkozytom, Angiomyolipome, Ductus-Bellini-Karzinome oder nicht weiter klassifizierbare Nierentumoren (Hautmann 2010).

Die Mortalität der Erkrankung beträgt derzeit ca. 8 pro 100 000 Männer und 3 pro 100 000 Frauen (Ljungberg et al. 2011; Chow et al. 2010). Obwohl gegenwärtig eine sinkende Mortalität des Nierenzellkarzinoms insbesondere in den europäischen Ländern zu verzeichnen ist, steht die Frage nach prognostischen Vorhersagen bezüglich dieser Tumorerkrankung weiterhin im Mittelpunkt des Interesses.

Die Klassifikation der einzelnen histologischen Subtypen spielt hierbei eine zentrale Rolle, da es sich beim Nierenzellkarzinom um eine Tumorentität mit nicht nur histopathologisch-, sondern auch klinisch heterogenen Eigenschaften handelt (Fisher et al. 2012; Zhou et al. 2005; Stewart et al. 2011).

Insgesamt betrachtet beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Nierentumoren im Jahre 2008 in Deutschland dem Robert-Koch-Institut zufolge 75 % (Krebs in Deutschland 2007/2008 2012). Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem metastasierten Tumorstadium befinden, zeigen hingegen ein mittleres Überleben von nur 12 bis 24 Monaten (Motzer et al. 2004).

Die Prognose von Nierentumorerkrankungen wird von anatomischen, klinischen und histopathologischen Faktoren beeinflusst (Ljungberg et al. 2010).

Anatomische Faktoren werden im Wesentlichen durch das TNM-System berücksichtigt. Eine zunehmende Tumorgroße, eine Infiltration in das perirenale Fettgewebe, Veneninvasionen sowie Lymphknotenbefall und Fernmetastasen sind hierbei mit einer schlechten Prognose verbunden (Hautmann 2010; Corti et al. 2006; Scoll et al. 2009).

Klinische Faktoren sind neben dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten, manifeste Symptome, tumorbedingte Kachexie, Anämie sowie Thrombopenie und haben insbesondere für metastasierte Patienten eine prognostische Bedeutung (Ljungberg et al. 2010).

Zu den histopathologischen Prognosefaktoren gehören sowohl das WHO-Grading und der Kerngrad nach Fuhrman als auch das Auftreten von Nekrosen, Gefäßinvasionen und sarkomatoiden Tumoranteilen, welche hinweisend auf ein aggressives Tumorverhalten sind (Gudbjartsson et al. 2005).

Von herausragender Bedeutung ist jedoch vor allem die Zuordnung einer Nierentumorerkrankung zu ihrer histopathologischen Diagnose, da die verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Prognosen assoziiert sind (Leibovich et al. 2010; Chevillet et al. 2003; Corti et al. 2006; Amin et al. 2008; Ficarra et al. 2006). Ziel dieser Arbeit war es, diesen Sachverhalt anhand unseres 1025 Patienten umfassenden Tumorkollektivs zu belegen.

Die retrospektive Analyse des Patientenkollektivs, das im Zeitraum von 1998 bis 2011 am Universitätsklinikum Rostock operiert und im Institut für Pathologie untersucht wurde, ergab eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 97,7 Monaten.

Die 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen 63,0 % und 40,7 %. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das mittlere Alter bei Erstdiagnose bereits 64,1 Jahre betrug. Laut dem Statistischen Bundesamt lag die mittlere Lebenserwartung für 65-jährige Männer im Zeitraum 2004/2006 bei noch 16,77 Jahren und für gleichaltrige Frauen bei 20,18 Jahren (Gesundheit, Statistik, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013).

Aufgrund dessen, dass das Klinische Krebsregister seine Sterbedaten aus Todesanzeigen erhebt, war es nur möglich, das Gesamt-, nicht aber das krankheitsspezifische Überleben zu berechnen, welches in Bezug auf unsere Fragestellung der beste Parameter für prognostische Vorhersagen von Nierentumorerkrankungen gewesen wäre. Ob der Tod des Patienten auf das Tumorleiden oder aber auf eine andere Grund- oder Begleiterkrankung, einen natürlichen Tod oder auch einen Unfall zurückzuführen ist, wird durch die Berechnung des Gesamtüberlebens nicht differenziert. Um trotzdem den Anforderungen an die prognostischen Fragestellungen dieser Arbeit gerecht zu werden, berechneten wir das rezidivfreie Überleben. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Tumorkollektivs betrug 76,0 %. Nach 10 Jahren waren noch 65,3 % der Patienten ohne ein Rezidiv der Erkrankung.

Von den 655 im klinischen Follow-up erfassten Patienten erlitten 20,9 % postoperativ ein Rezidiv der Erkrankung, wobei es sich beim größten Anteil um das Auftreten von Fernmetastasen handelte (63,5 %). Dies sind weniger Fälle als die in der Literatur für Rezidiven angegebenen Werte von ca. 30 % (Herrmann et al. 2013). Das späteste Rezidiv trat nach 12,8 Jahren auf und belegt das für das Nierenzellkarzinom nicht untypische, späte Auftreten von Metastasen (Petersen et al. 2009).

Bei der Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der histologischen Subtypen ließen sich sowohl bezüglich des rezidivfreien Überlebens als auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorentitäten feststellen.

### Papilläres Karzinom

Tumoren des papillären Subtyps wiesen in unseren Untersuchungen den mit Abstand günstigsten Krankheitsverlauf auf. Bei einem rezidivfreien 5- und 10-Jahresüberleben von 90,9 % und 82,1 % und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 76,3 %, zeigte diese Tumorentität allen anderen Typen gegenüber einen statistisch signifikant besseren klinischen Verlauf.

Hervorzuheben ist hierbei, dass diese Entität einen großen Anteil von Tumoren zeigte, der bei Diagnosestellung eine nur geringe Größe aufwies (48,2 %  $\leq$  4 cm) und somit in einem sehr frühen Krankheitsstadium diagnostiziert wurde. 74,1 % der Erkrankten befanden sich im Stadium I, nur 5,2 % im Tumorstadium IV nach UICC.

Eine Lymphbahninvasion war bei nur 7,5 % und ein Lymphknotenbefall bei 15,0 % der Patienten anzutreffen. Darüber hinaus bildeten papilläre Nierenzellkarzinome die Tumorgruppe, die am seltensten einen Befall des Venensystems zeigte (88,3 % V0). Nach den chromophoben Karzinomen entfielen auf den papillären Subtyp die wenigsten Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose.

Letztlich ließ sich bei diesem Tumortyp mit 33,3 % G1- und 59,9 % G2-Tumoren, der größte Anteil gut und mäßig differenzierter Tumoren finden.

Frühere Studien, die den Einfluss des histologischen Subtyps auf das Überleben von Nierenzellkarzinompatienten untersuchten, zeigten ebenfalls, dass das papilläre Karzinom am prognostisch günstigsten einzuschätzen ist. Hier wurden krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensraten von 87,4 % (Cheville et al. 2003) und 91,0 % (Leibovich et al. 2010) für das papilläre Karzinom angegeben. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Überlebensanalysen von Amin et al., Ficarra et al. und Gudbjartsson et al. Sie postulierten, dass das chromophobe Nierenzellkarzinom mit krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten von 78 bis 100 % der Tumortyp mit der besten Prognose sei (Amin et al. 2008; Amin et al. 2002; Ficarra et al. 2006; Gudbjartsson et al. 2005).

Jedoch räumten sowohl Cheville et al. als auch Ficarra et al. ein, dass der von ihnen beobachtete Unterschied bezüglich der Überlebensraten zwischen papillären und chromophoben Karzinomen statistisch nicht signifikant sei (Cheville et al. 2003; Ficarra et al. 2006). Bezüglich des Gesamtüberlebens lässt sich dies bei einem p-Wert von 0,294 im Log-Rang-Test auch durch unsere Untersuchungen bestätigen.

### Klarzelliges Karzinom

In unserem Tumorkollektiv war das klarzellige Karzinom mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 67,1 %, einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 106,9 Monaten und einem rezidivfreien 5- und 10-Jahres-Überleben von 77,5 % und 65,2 %, der Subtyp mit der zweitgünstigsten Prognose.

Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Untersuchungen von Amin et al. mit einem krankheitsspezifischen und progressionsfreien 5-Jahres-Überleben von 76,0 % und 70,0 %. Auch Leibovich et al. zeigte in seiner Studie von 2010 eine krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 71,0 % (Amin et al. 2002; Leibovich et al. 2010). Dem gegenüber stehen die Überlebensanalysen von Gudbjartsson et al., der in seinem Tumorkollektiv eine krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 54,9 % und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von nur 45,8 % beobachtete (Gudbjartsson et al. 2005).

Zur Objektivierung unserer Ergebnisse bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeiten des klarzelligen Karzinoms sollten die histopathologischen Eigenschaften unseres Tumorkollektivs berücksichtigt werden.

Hierbei zeigte sich, dass auch beim klarzelligen Subtyp die Mehrzahl der Tumoren bei Diagnosestellung noch relativ klein war (41,5 %  $\leq$  4 cm). 58,8 % der Patienten befanden sich bei Erstdiagnose im Tumorstadium I nach UICC und somit in einem frühen Krankheitsstadium, was für einen prognostisch günstigen Krankheitsverlauf spricht.

Weiterhin zeigten die wenigsten klarzelligen Karzinome eine Lymphbahninvasion (3,2 %) oder einen Lymphknotenbefall (7,5 %). Dies und die Tatsache, dass die Mehrzahl der klarzelligen Karzinome einen guten und mäßigen Differenzierungsgrad aufwies (85,6 % G1- und G2-Tumoren), liefern eine Erklärung für die relativ günstige Prognose.

### Chromophobes Karzinom

Chromophobe Karzinome zeigten mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 65,3 % und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 114,3 Monaten eine ähnliche Prognose wie die klarzelligen Karzinome. Bei einem p-Wert von 0,93 im paarweisen Vergleich mit klarzelligen Karzinomen ließen sich im Log-Rang-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit feststellen. Gleiches gilt für den Vergleich mit papillären Karzinomen ( $p = 0,294$ ). Jedoch wies der chromophobe Subtyp in unserem Patientenkollektiv mit 64,4 % eine wesentlich schlechtere rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate auf als papilläre und klarzellige Karzinome. Im Vergleich zu sarkomatoiden Karzinomen und Urothelkarzinomen hingegen ließen sich bei  $p > 0,05$  keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit feststellen.

Diese Ergebnisse stehen in Diskrepanz zu den Angaben der Literatur. In einer Vielzahl von Studien erwies sich das chromophobe Karzinom als der Subtyp mit der besten Prognose. So berichten Leibovich et al. von einer krankheitsspezifischen 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 88,0 % und 86,0 % (Leibovich et al. 2010). Ficarra et al. und Amin et al. gaben in ihren Untersuchungen sogar ein krankheitsspezifisches 5-Jahresüberleben von 100 % an (Ficarra et al. 2006; Amin et al. 2008). Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass in unseren Untersuchungen der klinische Verlauf von nur 26 chromophoben Karzinomen erfasst wurde. Im Vergleich zu den 444 klarzelligen und 76 papillären Karzinomen die in unserer Verlaufsbeobachtung berücksichtigt wurden, stellt diese Tumorentität eine relativ kleine Gruppe dar.

Die Betrachtung der histopathologischen Eigenschaften der chromophoben Karzinome liefert weitere mögliche Erklärungen für die im Vergleich zur Literatur schlechtere Prognose. So war die Gruppe der Tumoren mit einer Größe von 7,1 – 10,0 cm mit 35,6 % am stärksten vertreten. Die chromophoben Karzinome waren demnach zum Diagnosezeitpunkt schon relativ groß. 38,6 % der Patienten befanden sich bereits im fortgeschrittenen Stadium III nach UICC.

Darüber hinaus wiesen die chromophoben Karzinome nach den sarkomatoiden Karzinomen und Urothelkarzinomen am dritthäufigsten eine Lymphbahn- und Veneninvasion auf (12,5 % L1, 39,3 % V1/V2).

Zudem trat bei 8 der 26 Patienten mit chromophoben Karzinomen (30,8 %) ein Rezidiv der Erkrankung auf. Dennoch wies der chromophobe Subtyp mit 114,3 Monaten die zweitbeste mediane Gesamtüberlebenszeit auf.

### Urothelkarzinome

Urothelkarzinome des Nierenbeckens zeigten bei einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 42,4 % und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 26 Monaten nach den sarkomatoiden Karzinomen die zweitschlechteste Prognose.

Von den 64 unter Beobachtung stehenden Patienten erlitten 13 (20,3 %) ein Rezidiv. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 71,6 %. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Shimamoto et al., der in seinen Untersuchungen ein Krankheitsrezidiv bei 23 % der Patienten seines Tumorkollektivs nachwies und eine krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 62,0 % angab (Shimamoto et al. 2013).

Bei Betrachtung der histopathologischen Eigenschaften fiel auf, dass Urothelkarzinome den größten Anteil kleiner Tumoren bei Erstdiagnose zeigten (65,2 %  $\leq$  4 cm). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Urothelkarzinome des Nierenbeckens durch Obstruktion und Hämaturie relativ früh eine klinische Symptomatik bieten und somit früh diagnostiziert werden können (Rouprêt et al. 2013). Trotz der bei Diagnosestellung nur geringen Tumorgroße



befanden sich bereits 36,9 % der Patienten im Stadium III und 31,0 % im Stadium IV nach UICC, was die Aggressivität dieser Tumorentität verdeutlicht.

Hinweisend darauf ist auch die Tatsache, dass das Urothelkarzinom von allen histologischen Subtypen am häufigsten eine Lymphbahninvasion (53,6 %) und einen Lymphknotenbefall (39,1 %) aufwies. Nach den sarkomatoiden Karzinomen präsentierten sie am zweithäufigsten eine venöse Infiltration (53,2 %). Acht von 9 Urothelkarzinomen (88,9 %) wiesen bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen auf.

Auch der Differenzierungsgrad dieser Entität spricht für einen ungünstigen prognostischen Verlauf, denn 43,7 % der Urothelkarzinome waren mäßig (G2) und fast ebenso ein großer Anteil (42,7 %) schlecht differenziert (G3).

Im Vergleich zur Literatur, in welcher Rezidivhäufigkeiten von ca. 30,0 % angegeben werden, zeigte sich in unserem Patientenkollektiv seltener eine Krankheitsrekurrenz. In Abhängigkeit vom histopathologischen Grading werden 5-Jahres-Überlebensraten von 100 % für G1-, 60 % für G2- und 5 % für G3-Tumoren beschrieben, was die prognostische Bedeutung des Differenzierungsgrades verdeutlicht (Lughezzani et al. 2012; Gerok et al. 2007).

Die krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium werden von Verhoest et al. wie folgt angegeben: Stadium I > 90 %, Stadium III bis IV nur 19 – 39 %. In Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus betragen sie bei N0 69 % und bei N1 35 % (Verhoest et al. 2011).

### Sarkomatoides Karzinom

Sarkomatoide Karzinome bildeten mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 22,7 % und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 12,5 Monaten die Tumorgruppe mit der mit Abstand schlechtesten Prognose. 24 (66,7 %) der 36 Patienten mit sarkomatoiden Karzinomen starben im Beobachtungszeitraum, 34,4 % erlitten eine Rekurrenz der Erkrankung. Der Log-Rang-Test zeigte eine signifikant schlechtere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu allen anderen Subtypen. Auch die Betrachtung des rezidivfreien Überlebens untermauert die These, dass eine sarkomatoide Entdifferenzierung bei allen Subtypen einen klinisch ungünstigen Verlauf bedeutet.

Die histopathologischen Eigenschaften verdeutlichen das aggressive Verhalten dieser Tumorentität und liefern die Erklärung für die schlechte Prognose dieses Tumors. Sarkomatoide Karzinome wiesen bereits zum Diagnosezeitpunkt eine enorme Größe auf. 32,4 % waren zwischen 7,1 - 10,0 cm groß, 29,7 % sogar größer als 10,0 cm. Dementsprechend befanden sich Patienten mit sarkomatoid entarteten Karzinomen bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. 34,2 % ließen sich dem Tumorstadium III und 52,6 % sogar dem Stadium IV nach UICC zuordnen.

Die Aggressivität dieser Tumorentität wird auch bei Betrachtung des Lymph- und Veneninvasionverhaltens deutlich. 25,3 % der Tumoren wiesen eine Lymphbahninvasion und 39,1 % einen Lymphknotenbefall auf. Mit 80,6 % positiver Fälle waren sarkomatoide Karzinome die am häufigsten venös infiltrierende Tumorgruppe.

Bei den sarkomatoiden Karzinomen fanden sich definitionsgemäß ausschließlich schlecht bzw. undifferenzierte Tumoren, wobei sich 68,4 % der Tumoren der Gradinggruppe G3 und 31,6 % der Gruppe G4 zuordnen ließen. Diese Entdifferenzierung spricht erneut für die hohe Malignität dieser Tumorentität und erklärt die ungünstige Prognose.

Unsere Ergebnisse der Überlebensanalysen der sarkomatoiden Karzinome decken sich mit den Angaben der Literatur, denn auch hier wird das sarkomatoide Karzinom als der Tumor mit der schlechtesten Prognose angegeben. So zeigten Untersuchungen von Amin et al. ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 27 % und eine krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 35 % (Amin et al. 2002). Auch Bannowsky et al. und Cheville et al. geben für Karzinome mit sarkomatoider Entdifferenzierung ein mittleres Überleben von unter einem Jahr an (Bannowsky et al. 2007; Cheville et al. 2004).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse unserer Überlebensanalysen den klinisch heterogenen Verlauf der verschiedenen Nierentumorsubtypen verdeutlichen. Zwar liegt der kurative Ansatz bei jeder Tumorentität grundsätzlich in der vollständigen Tumorresektion, dennoch ist die genaue histopathologische Zuordnung zu einem der Subtypen von enormer Bedeutung für den Patienten. Anhand der korrekten histopathologischen Diagnose kann eine prognostische Vorhersage bezüglich der Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen werden, welche sich zwischen den verschiedenen Entitäten signifikant voneinander unterscheiden.

Dennoch stellt sich die Festlegung der korrekten histopathologischen Diagnose oft als problematisch dar.

Zum Ersten zeigen die verschiedenen Subtypen zum Teil überlappende histomorphologische Eigenschaften, die es erschweren zwischen ihnen zu differenzieren (Walter et al. 2012). Beispielsweise kommen sowohl beim klarzelligen als auch beim chromophoben Karzinom Zellen mit hellem Zytoplasma vor. Bei Tumoren mit granulierten Zytoplasma der Tumorzellen muss differentialdiagnostisch an das Onkozytom, aber auch an klarzellige und chromophobe Karzinome gedacht werden. Bei Malignomen mit papillären und tubulopapillären Wachstumsmuster kann es sich erwartungsgemäß um das papilläre Karzinom handeln, nicht immer kann aber eine sichere Abgrenzung zu klarzelligen und chromophoben Karzinomen erfolgen. Letztlich stellen auch Tumoren mit eosinophilen Komponenten eine differentialdiagnostische Schwierigkeit dar, da sowohl von Onkozytomen als auch von

klarzelligen und chromophoben Karzinomen eosinophile Varianten existieren (Truong und Shen 2011; Shen et al. 2012).

Zum Zweiten bringt die sich immer mehr durchsetzende Diagnostik mittels Feinnadelbiopsie das Erfordernis mit sich, dass auch anhand nur geringer Mengen verfügbaren Gewebes eine exakte Diagnose gestellt werden muss. Sie soll Aufschluss über die Dignität eines Tumors geben und therapeutische Entscheidungen bringen (active surveillance, partielle versus totale Nephrektomie, Radiofrequenztherapie oder Kryotherapie, Targeted-Therapieoptionen). Durch die Zuordnung zu einem der histologischen Subtypen sollen prognostische Vorhersagen abgeleitet werden. Bei Vorliegen von Nierenmetastasen muss die Lokalisation des Primärtumors geklärt und bei Metastasen anderer Lokalisationen überprüft werden, ob es sich beim Primärtumor um ein Malignom der Niere handelt (Terada 2012; Volpe et al. 2012; Remzi und Marberger 2009; Shannon et al. 2008).

Da die oben genannten Probleme nicht immer sicher mittels konventioneller HE-Färbung zu lösen sind kommt den immunhistochemischen Untersuchungen immer mehr Bedeutung zu. Durch die Detektion von spezifisch exprimierten Antigenen des Untersuchungsgewebes soll die Zuordnung eines Nierentumors zu seinem histologischen Subtyp erleichtert werden (Al-Ahmadie et al. 2011; Kummerlin et al. 2009).

Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit war es daher, mittels immunhistochemischer Untersuchungen einen Beitrag zur verbesserten Diagnostik und erleichterten Differenzierung des Nierenzellkarzinoms und seiner histologischen Subtypen zu leisten.

## **5.2 Wertigkeit der immunhistochemischen Untersuchungen in der Differentialdiagnostik der histologischen Subtypen**

### Hale-Färbung

In unseren Untersuchungen zeigten chromophobe Karzinome im Gegensatz zu allen anderen Subtypen eine statistisch signifikant häufigere Positivität (74,4 %) in der Hale-Färbung. Davon ausgehend, dass eine positive Hale-Färbung charakteristisch für chromophobe Karzinome ist, ergab sich für diese eine Sensitivität von 74,4 %, bei einer Spezifität von 87,8 % gegenüber den klarzelligigen Karzinomen, 89,7 % gegenüber den Onkozytomen und 100,0 % gegenüber den papillären Karzinomen. Somit kann diese Färbung bei der differentialdiagnostischen Frage nach chromophoben Karzinomen zu Hilfe gezogen werden. Hale-Positivität spricht demnach für das Vorliegen eines chromophoben Karzinoms. Aufgrund der hohen Spezifität von 87,8 % bis 100,0 % ist es unwahrscheinlich, dass es sich bei einer positiven Hale-Färbung um einen der anderen Subtypen handelt.

Auch Zhang et al., Liu et al. und Skinnider et al. zeigten in ihren Untersuchungen, dass mit einer Positivität von bis zu 100 %, die Hale-Färbung ein geeigneter immunhistochemischer Marker für den chromophoben Subtyp ist (Zhang et al. 2012; Liu und Fanning 2001; Skinnider und Jones 1999).

Kritisch zu hinterfragen ist unser Ergebnis bezüglich der Hale-Positivität der sarkomatoiden Karzinome (50,0 %). Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil Hale-positiver Fälle ist, dass es sich bei einigen der entdifferenzierten Tumoren primär um chromophobe Karzinome handelte. Andererseits zeichnen sich sarkomatoide Karzinome durch Gefäßinvasionen und Einblutungen aus, welche zu einer unspezifischen Positivität in dieser Eisenfärbung geführt haben könnten.

### EMA

Unsere immunhistochemischen Ergebnisse zeigten eine durchgängig hohe Expression von EMA bei sämtlichen histologischen Subtypen (92,0 - 100,0 %), welche sich mit Angaben der Literatur decken. So berichten auch Bazille et al. und Geramizadeh et al. von einer EMA-Positivität der verschiedenen Subtypen von 85 bis 100 % (Bazille et al. 2004; Geramizadeh et al. 2008). Zwischen den einzelnen Entitäten ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen ( $p > 0,05$ ). Folglich ist EMA kein Marker zur Differenzierung zwischen den einzelnen Subtypen. Seine Bedeutung besteht vielmehr darin den epithelialen Ursprung der Tumoren zu beweisen. Dies ist beispielsweise bei der Abklärung unklarer Raumforderungen bedeutungsvoll, da mit Hilfe des epithelialen Membran-Antigens Rückschlüsse auf den Ort des Primärtumors gezogen werden können (Mai et al. 2003; Enriquez et al. 2012).

### Vimentin

In unserem Tumorkollektiv zeigten 97,4 % der klarzelligen, 89,9 % der papillären und 100,0 % der sarkomatoiden Karzinome eine Positivität für Vimentin. Onkozytome und chromophobe Karzinome waren hingegen überwiegend Vimentin-negativ. Von der Hypothese ausgehend, dass eine Vimentin-Expression charakteristisch für ein Nicht-chromophobes Karzinom und Nicht-Onkozytom ist, liegt die Sensitivität bei 95,8 %, bei einer Spezifität von 66,7 % gegenüber chromophoben Karzinomen und 94,9 % gegenüber den Onkozytomen. Die festgestellten Unterschiede in der Vimentin-Expression sind bei  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test als signifikant anzusehen. Somit scheint Vimentin ein geeigneter immunhistochemischer Marker zur Abgrenzung von chromophoben Karzinomen und Onkozytomen gegenüber den anderen histologischen Subtypen zu sein. Auch Troung et al. und Shen et al. berichten von einer Vimentin-Expression von 87 bis 100 % bei klarzelligen und papillären Karzinomen und einer weitestgehend negativen Reaktion bei chromophoben Karzinomen und Onkozytomen (Truong und Shen 2011; Shen et al. 2012). Allory et al., Eichelberg et al. und Liu et al. zeigten in ihren Untersuchungen ebenfalls den differentialdiagnostischen Wert des Vimentins bei der Zuordnung von Nierentumoren zum richtigen histologischen Subtyp, was die Ergebnisse unserer Untersuchung untermauert (Allory et al. 2008; Eichelberg et al. 2009; Liu et al. 2007).

### CD10

Die häufigste Expression von CD10 war in unserem Patientenkollektiv bei den klarzelligen Karzinomen zu verzeichnen (87,0 %). Der im  $\chi^2$ -Test ermittelte Wert  $p < 0,001$  zeigt die statistische Signifikanz der Unterschiede im Hinblick auf die CD10-Expression der verschiedenen Entitäten. Die Sensitivität des CD10 im Hinblick auf die Differenzierung der klarzelligen Karzinome betrug 87,0 %, bei einer Spezifität von 63,0 % gegenüber dem papillären Subtyp, 61,5 % gegenüber chromophoben Karzinomen und 100,0 % gegenüber Onkozytomen.

Vergleichbare Ergebnisse lieferten die Untersuchungen von Allory et al., Liu et al. und Avery et al., bei Angabe einer CD10-Positivität der klarzelligen Karzinome von 89,6 %, 91,0 % und 85,0 % (Allory et al. 2008; Liu et al. 2007; Avery et al. 2000). Die CD10-Positivität eines Tumors ist folglich ein starker Hinweis auf das Vorliegen eines klarzelligen Karzinoms. Trotzdem muss man sich darüber bewusst sein, dass insbesondere papilläre und chromophobe Karzinome nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden können, da auch diese eine CD10-Expression aufweisen können.

Auffällig in unseren Ergebnissen war jedoch der hohe Anteil an CD10-positiven sarkomatoiden Karzinomen (80,0 %). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein großer Anteil der entdifferenzierten Tumoren aus primär klarzelligen Karzinomen entstanden ist.

### CK7

Papilläre Karzinome zeigten am häufigsten eine positive CK7-Färbung. Zwar waren die erhaltenen Unterschiede der CK7-Expression zwischen den histologischen Entitäten bei  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test statistisch signifikant, dennoch betrug die Sensitivität für den papillären Subtyp nur 59,6 %, bei einer Spezifität von 97,4 % gegenüber klarzelligen, 97,1 % gegenüber sarkomatoiden, 89,7 % gegenüber chromophoben Karzinomen und 87,2 % gegenüber Onkozytomen. Diese relativ geringe Sensitivität des CK7 sollte bei differentialdiagnostischen Fragestellungen bzgl. des papillären Karzinoms berücksichtigt werden, denn eine CK7-Negativität schließt ein papilläres Nierenzellkarzinom nicht mit Sicherheit aus. Andererseits ist aufgrund der relativ hohen Spezifität dieses Markers, dass Vorliegen eines klarzelligen, sarkomatoiden oder chromophoben Karzinoms sowie Onkozytoms bei positiver CK7-Färbung relativ unwahrscheinlich.

Unsere Ergebnisse stehen in Diskrepanz zu den Untersuchungen von Huang et al., Truong et al. und Shen et al., die von einer CK7-Positivität von 80 - 87 % für den papillären Subtyp berichten (Huang et al. 2009; Truong und Shen 2011; Shen et al. 2012).

Des Weiteren sei eine positive CK7-Färbung laut Skinnider et al. und Bazille et al. typisch für den chromophoben Subtyp und deshalb geeignet zur Differenzierung zwischen chromophoben Karzinomen und Onkozytomen, welche überwiegend CK7-negativ seien (Skinnider et al. 2005; Bazille et al. 2004). Unsere Ergebnisse konnten dies nicht belegen, da mit jeweils 12,8 % positiven Fällen für beide Entitäten eine nur geringe CK7-Expression feststellbar war. Demnach ist CK7 unseren Untersuchungen zufolge nicht zur Differenzierung zwischen chromophoben Karzinomen und Onkozytomen geeignet.

### CK19

CK19 wurde in unserem Tumorkollektiv mit 67,0 % am häufigsten von papillären Karzinomen exprimiert. Die festgestellten Unterschiede bezüglich der CK19-Expression der einzelnen Subtypen waren bei  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test statistisch signifikant. Für die Gruppe der papillären Karzinome lag die Sensitivität der CK19-Färbung bei 67,0 %, bei einer gleichzeitigen Spezifität von 90,5 % gegenüber klarzelligen, 79,5 % gegenüber chromophoben, 85,7 % gegenüber sarkomatoiden Karzinomen und 79,5 % gegenüber den Onkozytomen.

Verglichen mit der Literatur waren in unserem Tumorkollektiv weniger papilläre Karzinome CK19-positiv. In den Untersuchungen von Walter et al. und Geramizadeh et al. zeigten 74,6 % und 75,0 % der papillären Karzinome eine positive CK19-Färbung (Walter et al. 2012; Geramizadeh et al. 2008).

In Anbetracht unserer Ergebnisse kann CK19 bei der Frage nach dem Vorliegen eines papillären Karzinoms differentialdiagnostisch zu Rate gezogen werden. Dabei darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass eine CK19-Negativität ein papilläres Karzinom nicht

sicher ausschließt. Andererseits können auch die anderen Tumorsubtypen CK19 exprimieren, was bei differentialdiagnostischen Fragestellungen berücksichtigt werden muss.

### AMACR

Die häufigste AMACR-Expression ließ sich mit 95,0 % bei den papillären Karzinomen feststellen, gefolgt von Onkozytomen mit 89,7 %. Auch die klarzelligen, sarkomatoiden und chromophoben Karzinome zeigten in unseren Untersuchungen mit 57,4 %, 57,1 % und 46,2 % relativ häufig eine AMACR-Positivität. Bei Betrachtung der Studienlage bezüglich dieses immunhistochemischen Markers fällt eine große Spannbreite der Angaben zur AMACR-Expression der verschiedenen Subtypen auf. Dies wird durch die Metaanalyse von Troung et al. verdeutlicht, in welcher eine AMACR-Positivität von 4 – 68 % für klarzellige, 80 – 100 % für papilläre, 0 – 29 % für chromophobe Karzinome und 2 – 25 % für Onkozytome angegeben wird (Truong und Shen 2011). Einigkeit besteht unter den Autoren jedoch über die charakteristische AMACR-Positivität des papillären Karzinoms, welche auch durch unsere Ergebnisse bestätigt wird (Molinié et al. 2006; Shen et al. 2012).

Auffällig bei der Betrachtung unserer Ergebnisse ist die hohe AMACR-Expression der Onkozytome (89,7 %). Auch Fernández-Aceñero et al. zeigten in ihrer Studie von 2011 eine AMACR-Positivität bei 100 % ihrer Onkozytome (Fernández-Aceñero et al. 2011). Dies steht in Diskrepanz zu den Ergebnissen von Takahashi et al. und Tretiakova et al., die von einer AMACR-Positivität von 0 % und 15 % der Onkozytome ihrer Tumorkollektive berichten (Takahashi et al. 2003; Tretiakova et al. 2004). Eine mögliche Erklärung könnte die Tatsache liefern, dass die Fallzahlen in diesen Untersuchungen mit 5 und 9 Onkozytomen sehr niedrig waren. Darüber hinaus könnten auch Unterschiede in der Durchführung und Auswertung der Färbung ursächlich zu diesen abweichenden Ergebnissen beigetragen haben, sodass weitere Studien bezüglich des AMACR-Färbeverhaltens der Onkozytome wünschenswert wären.

Im  $\chi^2$ -Test ergab sich ein p-Wert von  $< 0,001$ . Somit sind die festgestellten Unterschiede im Hinblick auf die AMACR-Expression zwischen den Tumorentitäten als statistisch signifikant zu bezeichnen. Davon ausgehend, dass eine AMACR-Expression charakteristisch für die Gruppe der papillären Nierenzellkarzinome ist, ergibt sich für diese eine Sensitivität von 95,0 %. Die Spezifität hingegen beträgt nur 42,6 % gegenüber den klarzelligen, 53,8 % gegenüber den chromophoben Karzinomen und 10,3 % gegenüber den Onkozytomen.

Zusammenfassend gilt festzustellen, dass AMACR ein immunhistochemischer Marker mit hoher Sensitivität für das papilläre Karzinom ist. Gleichzeitig ist aufgrund seiner jedoch nur geringen Spezifität eine Abgrenzung gegenüber den anderen histologischen Subtypen schwierig. Eine positive AMACR-Färbung spricht demnach zwar für das Vorliegen eines papillären Karzinoms, jedoch sind auch die anderen Tumorentitäten nicht mit Sicherheit

auszuschließen. AMACR-Negativität ist hingegen ein starker Hinweis darauf, dass es sich nicht um das papilläre Nierenzellkarzinom handelt.

### CD117

Chromophobe Karzinome und Onkozytome zeigten in unseren immunhistochemischen Färbungen mit 87,2 % und 84,6 % eine charakteristische Positivität für CD117. Alle anderen Subtypen waren hingegen überwiegend CD117-negativ. Im  $\chi^2$ -Test ergab sich mit einem Wert  $p < 0,001$  ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die CD117-Expression der verschiedenen histologischen Subtypen.

Ausgehend von einer charakteristischen CD117-Positivität der chromophoben Karzinome und Onkozytome, ergibt sich für diese Tumorentitäten eine Sensitivität von 87,2 % und 84,6 %. Die Spezifität gegenüber klarzelligen Karzinomen betrug dabei 99,1 %, gegenüber dem papillären Karzinom 97,0 % und gegenüber sarkomatoiden Karzinomen 100,0 %.

Unsere Ergebnisse bezüglich der CD117-Expression stimmen mit den Literaturangaben überein. So zeigten Liu et al. in ihren Untersuchungsergebnissen die typische CD117-Positivität der Onkozytome und chromophoben Karzinome mit 100,0 % und 82,0 % positiver Färbungen (Liu et al. 2007). Auch Huo et al. wiesen die hohe CD117-Expression des chromophoben Karzinoms und des Onkozytoms nach. In ihrem Tumorkollektiv waren 95,0 % der chromophoben Karzinome und 88,0 % der Onkozytome CD117-positiv (Huo et al. 2005). Somit ist festzustellen, dass CD117 ein immunhistochemischer Marker mit hohem differentialdiagnostischen Wert ist. Aufgrund seiner guten Sensitivität für chromophobe Karzinome und Onkozytome, bei gleichzeitig hoher Spezifität gegenüber den anderen histologischen Entitäten, ist er ein geeigneter Marker zur Differenzierung zwischen den einzelnen Nierentumorsubtypen. Bei einem CD117-exprimierenden Tumor handelt es sich unseren Ergebnissen zufolge mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein chromophobes Karzinom oder Onkozytom, was auch durch Studien von Carvalho et al., Störkel et al. und Pan et al. unterstrichen wird (Carvalho et al. 2011; Störkel 2010; Pan et al. 2004). Nichtsdestotrotz muss berücksichtigt werden, dass die CD117-Negativität eines Tumors das Vorliegen eines der beiden Subtypen nicht ausschließt.

### Beta-Catenin

Die Expression von Beta-Catenin variierte in unserem Tumorkollektiv von 45,9 % bei papillären bis 87,8 % bei klarzelligen Karzinomen. Zwar zeigten sich bei einem Wert  $p < 0,001$  im  $\chi^2$ -Test signifikante Unterschiede zwischen den Subtypen, dennoch erscheint aufgrund der ähnlich hohen Beta-Catenin-Expression von klarzelligen (87,8 %), chromophoben (84,6 %), sarkomatoiden Karzinomen (80,0 %) und Onkozytomen (71,8 %), dieser Marker als ungünstig bei differentialdiagnostischen Fragestellungen. Eine Ausnahme



bildeten die papillären Karzinome, die nur in 45,9 % Beta-Catenin-positiv waren. In der Annahme, dass Beta-Catenin typischerweise von Nicht-papillären Karzinomen exprimiert wird, ergibt sich hier eine Sensitivität von 81,1 %, bei einer Spezifität von 54,1 % gegenüber dem papillären Karzinom.

Schlussfolgernd ist Beta-Catenin somit kein immunhistochemischer Marker der zur erleichterten Differenzierung zwischen den einzelnen Subtypen beitragen kann.

Betrachtet man die Literaturangaben so wird Beta-Catenin vielmehr als immunhistochemischer Marker mit prognostischer Bedeutung bezeichnet. Kruck et al., Banumathy et al. und Bruder et al. stellten in ihren Untersuchungen fest, dass eine hohe Expression von Beta-Catenin, vermittelt durch eine Interaktion im Wnt-Signalweg, mit einem signifikant schlechteren klinischen Verlauf einhergingen und für das Überleben der Patienten prognostisch ungünstig waren. Beta-Catenin-positive Tumoren wiesen einen signifikant größeren Durchmesser, ein höheres Tumorstadium, vermehrt Lymphknotenbefall, Nekrosen und sarkomatoide Entdifferenzierung auf, als solche Tumoren, die kein Beta-Catenin exprimierten (Kruck et al. 2013; Banumathy und Cairns 2010; Bruder et al. 2007). Zukünftig ist die Wnt-Beta-Catenin-Interaktion im Rahmen der Targeted-Therapie vor allem von therapeutischem Interesse.

### S100

Die S100-Färbung zeigte bei 85,7 % der sarkomatoiden, 75,7 % der klarzelligigen Karzinome und 69,2 % der Onkozytome eine positive Reaktion. Die Mehrzahl der chromophoben und papillären Karzinome war hingegen S100-negativ (74,4 % und 67,0 %).

Unsere Ergebnisse stimmen teilweise mit den Angaben der Literatur überein. So ergaben die Metaanalysen von Troung et al. und Shen et al. eine S100-Positivität von 57 – 73 % für klarzellige und 0 – 26 % für chromophobe Karzinome (Shen et al. 2012; Truong und Shen 2011). Diskrepanzen zu den Literaturangaben bestehen jedoch in Bezug auf die S100-Positivität der Onkozytome, die in unserem Tumorkollektiv geringer war als in anderen Studien. Rocca et al. und Li et al. beobachteten in ihren Untersuchungen bei jeweils 93,0 % der Onkozytome eine S100-Positivität (Rocca et al. 2007; Li et al. 2007).

Nichtsdestotrotz ließen sich im  $\chi^2$ -Test bei einem Wert von  $p < 0,001$  statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die S100-Expression der histologischen Subtypen feststellen.

Ausgehend von einer typischen S100-Positivität der Onkozytome beträgt die Sensitivität für diesen Marker 69,2 %, bei einer gleichzeitigen Spezifität von 74,4 % gegenüber chromophoben Karzinomen.

Diese Ergebnisse zeigen den differentialdiagnostischen Wert der S100-Färbung. S100 ist ein immunhistochemischer Marker, der zur Differenzierung zwischen den typischerweise S100-positiven Onkozytomen und mehrheitlich S100-negativen chromophoben Karzinomen

geeignet ist, was auch durch die Arbeiten von Kuroda et al. und Wang et al. herausgestellt wurde (Kuroda et al. 2011; Wang et al. 2012). Wegen der vergleichsweise geringen Sensitivität des S100 für Onkozytome von 69,2 % und dem damit verbundenen hohen Anteil falsch-negativer Tumoren, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die S100-Negativität eines Tumors ein Onkozytom nicht immer sicher ausschließt. Gleichzeitig beweist eine negative Reaktion in der S100-Färbung nicht zwangsläufig das Vorliegen eines chromophoben Karzinoms, da auch dieser Subtyp S100-positiv sein kann.

Zusammenfassend gilt festzustellen, dass immunhistochemische Untersuchungen an Nierentumorgewebe bei spezifischen Fragestellungen zur Differenzierung zwischen den einzelnen Subtypen eine wichtige Hilfestellung geben können. Gleichwohl gibt es aufgrund von Überlappungen in der Expression auch gegenwärtig keinen einzelnen immunhistochemischen Marker, der mit absoluter Sicherheit auf einen der verschiedenen Subtypen schließen lässt. Der ideale Marker müsste möglichst eine gleichzeitig hohe Sensitivität und Spezifität bieten, um die Zahl falsch-positiver und falsch-negativer Fälle bei differentialdiagnostischen Fragestellungen so gering wie möglich zu halten. Auch in unseren Untersuchungen wurde keiner der untersuchten Marker diesen Anforderungen vollständig gerecht. Trotz alledem konnten wir den differentialdiagnostischen Wert immunhistochemischer Untersuchungen bei der Unterscheidung der einzelnen Subtypen herausstellen, da sich bei der Expression der spezifischen Antigene durch die verschiedenen histologischen Subtypen signifikante Unterschiede feststellen ließen.

Alles in allem stellt die Immunhistochemie eine wichtige, zur konventionellen mikroskopischen Untersuchung anhand von HE-gefärbten Schnitten ergänzende, diagnostische Methode dar. In Einzelfällen kann sie bei der Differenzierung der unterschiedlichen Entitäten richtungsweisende Hinweise auf die korrekte histopathologische Diagnose liefern, die so wichtig ist um prognostische Vorhersagen für den Patienten in Abhängigkeit vom vorliegenden histologischen Subtyp treffen zu können.

## 6 Zusammenfassung

Nierentumoren stellen eine sowohl histopathologisch als auch klinisch heterogene Tumorentität dar. Daher ist die genaue Zuordnung eines Tumors zu seiner korrekten histologischen Diagnose, welche sich durch überlappende Charakteristika anhand der HE-gefärbten Schnitte häufig schwierig gestaltet, nicht nur aus didaktischen Gründen, sondern vor allem zur Abschätzung der Prognose von immenser Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels immunhistochemischer Untersuchungen einen Beitrag zur verbesserten Diagnostik und Differenzierung des Nierenzellkarzinoms und seiner histologischen Subtypen zu leisten, sowie mögliche prognostische Einflussfaktoren zu evaluieren.

Dazu wurde im ersten Teil der Arbeit eine umfassende Datenbank mit sämtlichen Nierentumorerkrankungen des Universitätsklinikums Rostock von 1998 bis 2011 angefertigt und nach histopathologischen Tumorcharakteristika sowie klinischen Verlaufsaspekten statistisch ausgewertet. Auf diesem Wege sollten die prognostischen Unterschiede der verschiedenen histologischen Subtypen herausgestellt werden.

Der zweite Teil der Arbeit umfasste die immunhistochemische Untersuchung von 329 Nierentumoren mittels Tissue Mikroarrays. Zu den untersuchten immunhistochemischen Markern zählten: Hale, EMA, Vimentin, CK7, CK19, CD10, CD117,  $\alpha$ -Methyl-Acyl-CoA-Racemase (AMACR/Racemase), Protein S100 und Beta-Catenin. Es galt herauszufinden, ob das unterschiedliche Antigen-Expressionsmuster der Tumoren eine bessere Differenzierung der histologischen Subtypen erlaubt.

Die statistische Analyse des 1025 Tumoren umfassenden Patientenkollektivs zeigte die signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom vorliegenden histologischen Subtyp. Papilläre Karzinome bildeten sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben als auch auf das rezidivfreie Überleben die Tumorgruppe mit der mit Abstand besten Prognose. Bei einem rezidivfreien 5- und 10-Jahresüberleben von 90,9 % und 82,1 % und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 76,3 %, bewies diese Tumorentität allen anderen Typen gegenüber einen statistisch signifikant besseren klinischen Verlauf. Sarkomatoide Karzinome zeigten hingegen ihren aggressiven Tumorcharakter. Mit einem Gesamt- und einem rezidivfreien 5-Jahresüberleben von 22,7 % und 25,6 %, sowie einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 12,5 Monaten, waren sarkomatoide Karzinome der histologische Subtyp mit der ungünstigsten Prognose.

Klarzellige, chromophobe und Urothelkarzinome des Nierenbeckens lagen mit ihren Gesamt- und rezidivfreien Überlebensraten zwischen diesen beiden Entitäten.

Die immunhistochemischen Untersuchungen des zweiten Teils der Arbeit ergaben signifikante Unterschiede in der Expression der verschiedenen Antigene durch die unterschiedlichen Subtypen und bewiesen somit ihren differentialdiagnostischen Wert bei der Differenzierung zwischen den einzelnen Tumorentitäten.

Karzinome des klarzelligen Subtyps zeigten in den immunhistochemischen Untersuchungen eine charakteristische Positivität in der Vimentin- sowie in der CD10- und S100-Färbung.

Papilläre Karzinome waren durch eine positive Färbung bezüglich Vimentin, AMACR, CK7 und CK19 gekennzeichnet.

Chromophobe Karzinome zeichneten sich durch eine typische positive Hale-Färbung sowie Positivität bezüglich CD117 aus, bei gleichzeitiger Negativität für Vimentin.

Onkozytome, als benigne Tumorentität, wiesen genau wie chromophobe Karzinome eine charakteristische Negativität für Vimentin und Positivität für CD117 auf. Positive Färbereaktionen ließen sich außerdem bezüglich AMACR und S100 feststellen. Dies, sowie die typische negative Hale-Färbung, erlaubten eine Abgrenzung gegenüber dem chromophoben Karzinom.

Bei den sarkomatoiden Karzinomen zeigte sich eine Positivität in der Vimentin-, CD10- sowie S100-Färbung, welche ein möglicher Hinweis auf den klarzelligen Ursprung der Mehrzahl dieser Tumoren sein könnte.

Unsere Ergebnisse zeigen zwar den differentialdiagnostischen Wert immunhistochemischer Verfahren bei der Unterscheidung der histologischen Subtypen von Nierenzellkarzinomen, dennoch existiert derzeit kein einzelner immunhistochemischer Marker, der für einen der Subtypen absolut spezifisch ist. Die überlappende Expression von Antigenen durch die verschiedenen Subtypen verdeutlicht die Heterogenität dieses Tumors und zeigt, dass die eindeutige Zuordnung zu einer histopathologischen Diagnose nicht mit nur einem einzelnen Marker erfolgen kann. Vielmehr kann durch den kombinierten Einsatz dieser, die richtige histopathologische Diagnosestellung erleichtert werden. Eben diese ist von entscheidender Bedeutung für den Patienten, da die verschiedenen histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms, wie unsere Untersuchungen beweisen, mit unterschiedlichen Prognosen assoziiert sind.

## 7 Thesen zur Dissertation

1. Nierentumoren sind sehr häufige Neoplasien, wobei es sich in 90 % der Fälle um das bösartige Nierenzellkarzinom und seine histologischen Subtypen und in 10 % der Fälle um seltenere Entitäten handelt.
2. Nierentumoren stellen eine sowohl histopathologisch als auch klinisch heterogene Tumorentität dar.
3. Die Zuordnung eines Tumors zu seiner richtigen histopathologischen Diagnose gestaltet sich aufgrund von überlappenden histomorphologischen Eigenschaften häufig schwierig. Eben diese ist jedoch von immenser Bedeutung für den Patienten, da anhand der korrekten histopathologischen Diagnose eine prognostische Vorhersage bezüglich Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen werden kann, die sich zwischen den verschiedenen Entitäten signifikant unterscheiden.
4. Papilläre Karzinome bilden in der vorliegenden Arbeit die Tumorgruppe mit der mit Abstand besten Prognose. Bei einem rezidivfreien 5- und 10-Jahresüberleben von 90,9 % und 82,1 % und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 76,3 %, zeigt diese Tumorentität allen anderen Typen gegenüber einen statistisch signifikant besseren klinischen Verlauf.
5. Karzinome mit sarkomatoider Entdifferenzierung zeichnen sich durch ein aggressives Tumorverhalten aus und gehen mit einem ungünstigen klinischen Verlauf einher. In der vorliegenden Arbeit ließen sich ein Gesamt- und ein rezidivfreies 5-Jahresüberleben von 22,7 % und 25,6 %, sowie eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 12,5 Monaten berechnen.
6. Klarzellige, chromophobe sowie Urothelkarzinome des Nierenbeckens liegen mit ihren rezidivfreien und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den prognostisch günstigen papillären Nierenzellkarzinomen einerseits und den aggressiven sarkomatoiden Karzinomen andererseits.
7. Immunhistochemische Verfahren stellen eine zur konventionellen mikroskopischen Untersuchung anhand HE-gefärbter Schnitte ergänzende diagnostische Methode dar. Sie können bei differentialdiagnostischen Fragestellungen eine Differenzierung zwischen den einzelnen histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms erleichtern.
8. Das klarzellige Karzinom als häufigster histologischer Subtyp zeichnet sich in unseren Untersuchungen durch eine Positivität in der Vimentin-, CD10- und S100-Färbung aus.

- 
9. Papilläre Karzinome lassen sich durch eine Positivität für Vimentin, AMACR, CK19 und CK7 immunhistochemisch charakterisieren.
  10. Karzinome des chromophoben Subtyps zeigen eine typische Negativität für Vimentin, bei einer gleichzeitig charakteristischen positiven Hale-Färbung, sowie Positivität bezüglich CD117.
  11. Onkozytome zeigen genau wie chromophobe Karzinome eine negative Reaktion in der Vimentin- und eine positive Reaktion in der CD117-Färbung. Darüber hinaus kennzeichnen sich Onkozytome jedoch durch eine Positivität bezüglich AMACR und S100 und eine Negativität in der Hale-Färbung aus, welche eine Differenzierung zwischen diesen beiden Subtypen ermöglicht.
  12. Bei Karzinomen mit sarkomatoider Entdifferenzierung lässt sich in der Mehrzahl der Fälle eine positive Reaktion für Vimentin, CD10 und S100 feststellen. Das immunhistochemische Expressionsverhalten ähnelt somit dem der klarzelligen Karzinome, was ein Hinweis auf den klarzelligen Ursprung der sarkomatoiden Karzinome sein kann.
  13. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zeigen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Antigen-Expression der verschiedenen histologischen Subtypen. Ein zur Differenzierung zwischen den einzelnen Subtypen idealer immunhistochemischer Marker müsste eine sowohl hohe Sensitivität als auch Spezifität aufweisen, um die Anzahl der falsch-positiven und falsch-negativen Fälle so gering wie möglich zu halten und eine exakte Zuordnung eines Tumors zu seiner histopathologischen Diagnose zu ermöglichen. Dies wird auch durch keinen der von uns untersuchten Marker realisiert.
  14. Immunhistochemische Untersuchungen an Nierentumorgewebe stellen demnach zwar eine differentialdiagnostisch wertvolle zusätzliche diagnostische Methode dar, liefern jedoch weder mit absoluter Sicherheit die korrekte histopathologische Diagnose, noch stellen sie einen Ersatz der konventionellen histomorphologischen Untersuchungen dar.

## 8 Literaturverzeichnis

- Ackermann R, Rübben H (2001): Uroonkologie. Mit 362 Tabellen. 3. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer. S. 23-77.
- Al-Ahmadie HA, Alden D, Fine SW et al. (2011): Role of Immunohistochemistry in the Evaluation of Needle Core Biopsies in Adult Renal Cortical Tumors. In: *The American Journal of Surgical Pathology* 35 (7), S. 949–961.
- Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A et al. (2011): Current pathology keys of renal cell carcinoma. In: *Eur Urol* 60 (4), S. 634–643.
- Allory Y, Bazille C, Vieillefond A et al. (2008): Profiling and classification tree applied to renal epithelial tumours. In: *Histopathology* 52 (2), S. 158–166.
- Amin MB, Amin MB, Tamboli P et al. (2002): Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. In: *The American Journal of Surgical Pathology* 26 (3), S. 281–291.
- Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I et al. (2008): Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Histomorphologic Characteristics and Evaluation of Conventional Pathologic Prognostic Parameters in 145 Cases. In: *The American Journal of Surgical Pathology* 32 (12), S. 1822–1834.
- Antonelli A, Ficarra V, Bertini R et al. (2012): Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. In: *BJU International* 109 (7), S. 1013–1018.
- Atzpodien J (2003): Aktuelle Therapiestrategien beim Nierenzellkarzinom. 1. Aufl. Bremen: Uni-Med. S. 14-45.
- Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA et al. (2000): Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. In: *The American Journal of Surgical Pathology* 24 (2), S. 203–210.
- Bannowsky A, Leuschner I, Schiller H et al. (2007): Das sarkomatoide Nierenzellkarzinom. In: *Urologe* 46 (4), S. 406–411.
- Banumathy G, Cairns P (2010): Signaling pathways in renal cell carcinoma. In: *Cancer Biol Ther* 10 (7), S. 658–664.
- Bazille C, Allory Y, Molinié V et al. (2004): Caractérisation immunohistochimique des principaux types histologiques de tumeurs rénales épithéliales étudiées par tissue-arrays sur une série de 310 cas. In: *Ann Pathol* 24 (5), S. 395–406.
- Bostwick DG, Cheng L (2008): Urologic surgical pathology. 2. Aufl. St. Louis: Mosby/Elsevier. S. 77-112.
- Bruder E, Moch H, Ehrlich D et al. (2007): Wnt signaling pathway analysis in renal cell carcinoma in young patients. In: *Mod Pathol* 20 (12), S. 1217–1229.
- Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (2008): Intensivkurs: Allgemeine und Spezielle Pathologie. 4. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier. S. 336-338.

- Capitanio U, Becker F, Blute ML et al. (2011): Lymph node dissection in renal cell carcinoma. In: *Eur Urol* 60 (6), S. 1212–1220.
- Carvalho JC, Wasco MJ, Kunju LP et al. (2011): Cluster analysis of immunohistochemical profiles delineates CK7, vimentin, S100A1 and C-kit (CD117) as an optimal panel in the differential diagnosis of renal oncocytoma from its mimics. In: *Histopathology* 58 (2), S. 169–179.
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al. (2003): Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. In: *Am J Surg Pathol* 27 (5), S. 612–624.
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al. (2004): Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. In: *Am J Surg Pathol* 28 (4), S. 435–441.
- Chiu Y, Chiu AW (2012): Renal preservation therapy for renal cell carcinoma. In: *Int J Surg Oncol* 2012, S. 1–4.
- Chow W, Dong LM, Devesa SS (2010): Epidemiology and risk factors for kidney cancer. In: *Nat Rev Urol* 7 (5), S. 245–257.
- Corti B, Zucchini N, Fabrizio B et al. (2006): Pathology and Molecular Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. In: *European Urology Supplements* 5 (8), S. 573–579.
- Dabbs DJ (2010): Diagnostic immunohistochemistry. Theranostic and genomic applications. 3. Aufl. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. S. 631-639.
- Eble JN (2004): Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, Oxford: IARC Press; Oxford University Press. S. 9-43.
- Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B et al. (2009): Diagnostic and Prognostic Molecular Markers for Renal Cell Carcinoma: A Critical Appraisal of the Current State of Research and Clinical Applicability. In: *European Urology* 55 (4), S. 851–863.
- Enriquez ML, Lal P, Ziober A et al. (2012): The use of immunohistochemical expression of SF-1 and EMA in distinguishing adrenocortical tumors from renal neoplasms. In: *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 20 (2), S. 141–145.
- Escudier B (2012): Emerging immunotherapies for renal cell carcinoma. In: *Ann Oncol* 23 Suppl 8, S. 35–40.
- Fernández-Aceñero MJ, Cazorla A, Manzarbeitia F (2011): Immunohistochemistry for the differential diagnosis of renal tumors with oncocytic features. In: *Urol. Oncol.* 29 (5), S. 545–549.
- Ficarra V, Martignoni G, Galfano A et al. (2006): Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. In: *Eur. Urol.* 50 (4), S. 786-794.
- Fisher R, Larkin J, Swanton C (2012): Inter and intratumour heterogeneity: a barrier to individualized medical therapy in renal cell carcinoma? In: *Front Oncol* 2, S. 49.
- Fogo AB, Kashgarian M (2005): Diagnostic atlas of renal pathology. A companion to Brenner & Rector's the Kidney, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. S. 443-459.



- Forauer AR, Kent E, Cwikiel W et al. (2007): Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. In: *Acta Oncol* 46 (7), S. 1012–1018.
- Geramizadeh B, Ravanshad M, Rahsaz M (2008): Useful markers for differential diagnosis of oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma and conventional renal cell carcinoma. In: *Indian J Pathol Microbiol* 51 (2), S. 167–171.
- Gerok W, Allolio B, Huber C et al. (2007): *Die innere Medizin. Referenzwerk für den Facharzt ; mit 712 Tabellen.* 11. Aufl. Stuttgart: Schattauer. S. 793-797.
- Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V et al. (2005): Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nationwide study of 629 patients. In: *Eur. Urol.* 48 (4), S. 593–600.
- Hartmann A, Stöhr C, Junker K (2010): Hereditäre Nierenzellkarzinome. In: *Pathologe* 31 (6), S. 455–463.
- Hautmann R (2010): *Urologie.* 4. Aufl. Heidelberg: Springer. S. 194-212.
- Helpap B (1993): *Atlas der Pathologie urologischer Tumoren.* Berlin: Springer. S. 5-17.
- Herrmann E, Weishaupt C, Poppelmann B et al. (2013): New tools for assessing the individual risk of metastasis in renal cell carcinoma. In: *Clin Exp Metastasis* 30 (2), S. 215–224.
- Herrmann E, Wülfing C, Hartmann A (2007): Das papilläre Nierenzellkarzinom und seine Tumorbologie. In: *Urologe* 46 (9), S. 1175–1176.
- Huang W, Kanehira K, Drew S et al. (2009): Oncocytoma Can be Differentiated From its Renal Cell Carcinoma Mimics by a Panel of Markers. In: *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 17 (1), S. 12–17.
- Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP et al. (2005): Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. In: *Int J Cancer* 114 (1), S. 101–108.
- Huo L, Sugimura J, Tretiakova MS et al. (2005): C-kit expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. In: *Human Pathology* 36 (3), S. 262–268.
- Hutson TE (2011): Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. In: *Oncologist* 16 Suppl 2, S. 14–22.
- Israel GM, Bosniak MA (2008): Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. In: *Radiographics* 28 (5), S. 1325–1338.
- Koike Y, Takizawa K, Ogawa Y et al. (2011): Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) or embolization (TAE) for symptomatic bone metastases as a palliative treatment. In: *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (4), S. 793–801.
- Krentz H (2008): *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Band 2: Schließende Statistische Analysen.* 2. Aufl. Aachen: Shaker. S. 168-196.
- Krentz H (2008): *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Band 1: Beschreibende Statistische Analysen.* 2. Aufl. Aachen: Shaker. S. 181-208.

- Kruck S, Eyrich C, Scharpf M et al. (2013): Impact of an Altered Wnt1/beta-Catenin Expression on Clinicopathology and Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. In: *Int J Mol Sci* 14 (6), S. 10944–10957.
- Kummerlin I, Kate F, Smedts F et al. (2009): Diagnostic problems in the subtyping of renal tumors encountered by five pathologists. In: *Pathol Res Pract* 205 (1), S. 27–34.
- Kundt G, Krentz H, Glass Ä (2010): *Epidemiologie und medizinische Biometrie. Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung ; mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben.* 5. Aufl. Aachen: Shaker. S. 161-194.
- Kuroda N, Kanomata N, Yamaguchi T et al. (2011): Immunohistochemical application of S100A1 in renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma. In: *Med Mol Morphol* 44 (2), S. 111–115.
- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al. (2005): Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. In: *J Urol* 173 (6), S. 1853–1862.
- Lane BR, Gill IS (2010): 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. In: *J Urol* 183 (2), S. 473–479.
- Lane BR, Tiong H, Campbell SC et al. (2009): Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. In: *J Urol* 181 (6), S. 2430-2437.
- Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL et al. (2010): Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. In: *J Urol* 183 (4), S. 1309–1315.
- Levi F, Ferlay J, Galeone C et al. (2008): The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. In: *BJU Int* 101 (8), S. 949–958.
- Li G, Barthelemy A, Feng G et al. (2007): S100A1: a powerful marker to differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. In: *Histopathology* 50 (5), S. 642–647.
- Liu J, Fanning CV (2001): Can renal oncocytomas be distinguished from renal cell carcinoma on fine-needle aspiration specimens? A study of conventional smears in conjunction with ancillary studies. In: *Cancer* 93 (6), S. 390–397.
- Liu L, Qian J, Singh H et al. (2007): Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. In: *Arch Pathol Lab Med* 131 (8), S. 1290–1297.
- Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY et al. (2011): The epidemiology of renal cell carcinoma. In: *Eur Urol* 60 (4), S. 615–621.
- Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et al. (2010): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. In: *European Urology* 58 (3), S. 398–406.
- Lughezzani G, Burger M, Margulis V et al. (2012): Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. In: *Eur. Urol.* 62 (1), S. 100–114.

- Luo J, Zhou F, Xie D et al. (2010): Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. In: *World J Urol* 28 (3), S. 289–293.
- MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. (2012): Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. In: *European Urology* 61 (5), S. 972–993.
- Mai KT, Alhalouly T, Lamba M et al. (2003): Distribution of subtypes of metastatic renal-cell carcinoma: correlating findings of fine-needle aspiration biopsy and surgical pathology. In: *Diagn. Cytopathol.* 28 (2), S. 66–70.
- May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S et al. (2009): Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. In: *Br J Radiol* 82 (981), S. 724–731.
- Miller DC, Ruterbusch J, Colt JS et al. (2010): Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study. In: *J Urol* 184 (6), S. 2254–2258.
- Moch H (2010): Neue Aspekte der Pathologie des Nierenzellkarzinoms. In: *Onkologe* 16 (2), S. 131–139.
- Molinié V, Balaton A, Rotman S et al. (2006): Alpha-methyl CoA racemase expression in renal cell carcinomas. In: *Hum. Pathol.* 37 (6), S. 698–703.
- Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. (2004): Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. In: *J Clin Oncol* 22 (3), S. 454–463.
- Moyad MA (2001): Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. In: *Semin Urol Oncol* 19 (4), S. 280–293.
- Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ (2004): Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Washington, DC: Armed Forces Inst. of Pathology. S. 101-175.
- Nabi G, Cleves A, Shelley M (2010): Surgical management of localised renal cell carcinoma. In: *Cochrane Database Syst Rev* (3), S. 65-79.
- Pan C, Chen PC, Chiang H (2004): Overexpression of KIT (CD117) in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. In: *Am. J. Clin. Pathol.* 121 (6), S. 878–883.
- Park JW, Jo MK, Lee HM (2009): Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. In: *BJU Int* 103 (5), S. 615–619.
- Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M et al. (2001): Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. In: *Am J Surg Pathol* 25 (3), S. 275–284.
- Petersen RO, Sesterhenn I, Davis CJ (2009): *Urologic pathology*. 3. Aufl. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. S. 42-62.
- Peycelon M, Vaessen C, Misrai V et al. (2009): Results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma of more than 4 cm in diameter. In: *Prog Urol* 19 (2), S. 69–74.

- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. (2006): Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). In: *Int J Cancer* 118 (3), S. 728–738.
- Putra LG, Minor TX, Bolton DM et al. (2009): Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. In: *Urology* 74 (3), S. 535–539.
- Ranck MC, Golden DW, Corbin KS et al. (2012): Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma. In: *Am J Clin Oncol*, S. 589–595.
- Remmele W, Stegner HE (1987): Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. In: *Pathologe* 8 (3), S. 138–140.
- Remzi M, Marberger M (2009): Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? In: *Eur Urol* 55 (2), S. 359–367.
- Rocca PC, Brunelli M, Gobbo S et al. (2007): Diagnostic utility of S100A1 expression in renal cell neoplasms: an immunohistochemical and quantitative RT-PCR study. In: *Mod. Pathol.* 20 (7), S. 722–728.
- Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E et al. (2013): European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. In: *Eur. Urol.* 63 (6), S. 1059–1071.
- Scoll BJ, Wong Y, Egleston BL et al. (2009): Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. In: *J Urol* 181 (2), S. 506–511.
- Shannon BA, Cohen RJ, Bruto H de et al. (2008): The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. In: *J Urol* 180 (4), S. 1257–1261.
- Shen SS, Truong LD, Scarpelli M et al. (2012): Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms: when is it really useful? In: *Arch. Pathol. Lab. Med.* 136 (4), S. 410–417.
- Shimamoto T, Inoue K, Kamata M et al. (2013): Pathological risk factors in upper urinary tract cancer. In: *Asia Pac J Clin Oncol.* S. 179–197.
- Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA et al. (2005): Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. In: *Am. J. Surg. Pathol.* 29 (6), S. 747–754.
- Skinnider BF, Jones EC (1999): Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. A comparison of colloidal iron staining and electron microscopy. In: *Am. J. Clin. Pathol.* 111 (6), S. 796–803.
- Stahler G (1997): *Nierentumoren. Grundlagen, Diagnostik, Therapie.* Berlin, New York: Springer. S. 21–66.
- Stewart GD, O'Mahony FC, Powles T et al. (2011): What can molecular pathology contribute to the management of renal cell carcinoma? In: *Nat Rev Urol* 8 (5), S. 255–265.
- Störkel S (2010): Nierenzelltumoren. In: *Pathologe* 31 (1), S. 50–53.

- Takahashi M, Yang XJ, Sugimura J et al. (2003): Molecular subclassification of kidney tumors and the discovery of new diagnostic markers. In: *Oncogene* 22 (43), S. 6810–6818.
- Terada T (2012): Renal cell carcinoma metastatic to the nasal cavity. In: *Int J Clin Exp Pathol* 5 (6), S. 588–591.
- Treiber U (Hg.) (2008): Urogenitale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Aufl. München, Wien, New York: Zuckschwerdt. S. 154-181.
- Tretiakova MS, Sahoo S, Takahashi M et al. (2004): Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. In: *Am J Surg Pathol* 28 (1), S. 69–76.
- Truong LD, Shen SS (2011): Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. In: *Arch Pathol Lab Med* 135 (1), S. 92–109.
- Tsaur I, Haferkamp A (2011): Nierenzellkarzinom: Was gibt es Neues im Jahr 2010? In: *Urologe* 50 (S1), S. 216–218.
- Tunuguntla HS, Jorda M (2008): Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. In: *J Urol* 179 (6), S. 2096–2102.
- Verhoest G, Shariat SF, Chromecki TF et al. (2011): Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. In: *World J Urol* 29 (4), S. 495–501.
- Volpe A, Finelli A, Gill IS et al. (2012): Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. In: *Eur Urol* 62 (3), S. 491–504.
- Walter B, Hartmann A, Hofstädter F et al. (2012): Immunohistochemical marker panel differentiates between the three most common subtypes of renal cell carcinoma independent from histomorphologic criteria. In: *Virchows Arch* 460 (3), S. 343–352.
- Wang LJ, Matoso A, Sciandra KT et al. (2012): Expression of S100A4 in renal epithelial neoplasms. In: *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 20 (1), S. 71–76.
- Weikert S, Boeing H, Pischon T et al. (2008): Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. In: *Am J Epidemiol* 167 (4), S. 438–446.
- Wetzke M, Behrens L, Happle CK (2009): Basics bildgebende Verfahren. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer. S. 70-79.
- Wittekind C (Hg.) (2010): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell; Wiley-VCH-Verl. S. 239-242.
- Yap SA, Alibhai SM H, Abouassaly R et al. (2012): Ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy impacts overall survival. In: *BJU Int*. S. 54-58.
- Zhang W, Yu W, Jiang Y et al. (2012): Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study and immunophenotypes of 42 cases. In: *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 41 (2), S. 76–80.
- Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C (2005): The Usefulness of Immunohistochemical Markers in the Differential Diagnosis of Renal Neoplasms. In: *Clinics in Laboratory Medicine* 25 (2), S. 247–257.

Zielinski C, Jakesz R (2001): Urogenitale Carcinome. Wien: Springer. S. 179-220.

Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) — DGHO Onkopedia.

Online verfügbar unter: [http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20\(hyper nephrom\)](http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20(hyper%20nephrom)), zuletzt geprüft am 23.11.2012.

Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012 (2012).

Online verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/kid\\_2012\\_c64.pdf;jsessionid=7073D06908C30A3028D005F87C96BF78.2\\_cid292?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c64.pdf;jsessionid=7073D06908C30A3028D005F87C96BF78.2_cid292?__blob=publicationFile), zuletzt aktualisiert am 08.02.2012, zuletzt geprüft am 21.08.2012.

Gesundheit, Statistik, Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2013).

Online verfügbar unter [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_2&OPINDEX=1&HANDLER=\\_XWD\\_CUBE.SETPGS&DATACUBE=\\_XWD\\_30&D.001=1000001&D.003=43](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=1&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.001=1000001&D.003=43), zuletzt aktualisiert am 27.11.2013, zuletzt geprüft am 27.11.2013.

Ansgar (2008). Online verfügbar unter [http://www.krebsgesellschaft.de/download/II\\_f\\_03.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/II_f_03.pdf), zuletzt aktualisiert am 01.02.2008, zuletzt geprüft am 23.08.2012.

## **Eidesstattliche Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Universität vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass keine Aberkennung eines bereits vorhandenen Dokuments vorliegt.

Rostock, 14.04.2014

Anke Litzenberger

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Erbersdobler, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität Rostock, danke ich für die Bereitstellung des Themas sowie der tatkräftigen Unterstützung beim Verfassen der Dissertation.

Frau Dr. med. Annette Zimpfer, Fachärztin am Institut für Pathologie der Universität Rostock, danke ich für die Betreuung während der Datenerhebung und der Auswertung der Tissue Mikroarrays.

Ich danke allen Mitarbeitern des Instituts für Pathologie für die ständige Hilfe beim Anfertigen der Gewebearrays, hier vor allem Herrn Stefan Rehn für das Stanzen der Gewebeproben.

Bei dem Klinischen Krebsregister der Versorgungsregion Rostock, insbesondere bei Frau Dr. med. Heike Zettl, bedanke ich mich herzlich für die gute Zusammenarbeit bei Erhebung der Daten der klinischen Verlaufsbeobachtungen.

Für die Beratung hinsichtlich der statistischen Analysen möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt sowie den Mitarbeitern des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock bedanken.

Ganz herzlichen Dank gilt den fleißigen Korrekturlesern meiner Dissertation Anna und Daniel Stockheim.

Bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern Dieter und Dr. med. Marita Litzenberger, möchte ich mich für ihre stetige Unterstützung während der Studienzeit sowie in allen Lebenslagen ganz besonders bedanken.