

### 3.4 Karzinome der Niere, des Nierenbeckens und des Ureters

#### Epidemiologische Kenngrößen

Die Angaben zu den epidemiologischen Kenngrößen (s. auch Tab. 24) beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, gemäß ICD10 auf das Nierenkarzinom inklusive Nephroblastom (Wilms-Tumor C64). Bei den darauf folgenden Auswertungen wurde nur das Nierenkarzinom ohne Wilmstumoren analysiert.

Die Inzidenz des Nierenkarzinoms liegt in München für 1998 bis 2000 bei 19,8/100.000 (12,8 WS) für Männer und bei 10,8/100.000 (5,3 WS) für Frauen (Inzidenz für Karzinome der Niere, des Nierenbeckens, des Harnleiters und n.n.bez. Harnorgane: Männer: 22,9/100.000, 14,7 WS; Frauen: 12,7/100.000, 6,2 WS, Tab. 4a und 4b). Dies ist vergleichbar zur Schätzung des Robert-Koch-Instituts bzw. zum Saarländischen Krebsregister. Bei Männern sind etwa 4,9% aller Krebsneuerkrankungen Nierenkarzinome, bei Frauen 3,2% (Schätzung des Robert-Koch-Instituts zu Inzidenzen für 1998 in Deutschland). Ungefähr 60% aller Erkrankten sind nach den Daten des TRM Männer. Weitere epidemiologische Kenngrößen zum Nierenkarzinom sind der Tab. 24 zu entnehmen.

Nach den Daten des Saarländischen Krebsregisters ist die Inzidenz in Deutschland vom Anfang der 70er bis zum Ende der 80er Jahre deutlich angestiegen. Seitdem stagniert die Neuerkrankungsrate weitgehend. Die Mortalität der BRD (Abb. 23) blieb in den letzten 20 Jahren nahezu konstant. Anhand der Todesbescheinigungen der Region München wurde bei Männern in den Jahren 1998 bis 2000 eine Mortalität von 8,7/100.000 (5,0 WS) und bei Frauen von 4,5/100.000 (1,5 WS) registriert. Für den Quotienten aus Mortalität und Inzidenz ergibt sich bei den Frauen eine Schätzung für die Letalität von 38%, bei den Männern von 45%. Dies entspricht bei den Männern in etwa den relativen Survivalraten nach 17 Jahren (Abb. 91). In Europa variieren die altersstandardisierten Inzidenzraten (Weltstandard) für Karzinome der Niere bei Frauen zwischen 2,7 für Portugal und 6,4 für Dänemark, bei Männern zwischen 6,4 für Portugal und 12,3 für Deutschland (Schätzungen für 1998 von EUCAN). Die Mortalitätsraten variieren ebenfalls standardisiert nach dem Weltstandard zwischen 1,0 (Portugal) und 3,0 (Schweden) bei Frauen und zwischen 2,3 (Portugal) und 5,6 (Deutschland) bei Männern. Weltweit sind vergleichbare Raten von den USA (SEER Inzidenz 1996-2000 (WS) für Karzinome der Niere und des Nierenbeckens: Männer 11,1, Frauen 5,7; Mortalität 1996-2000 (WS): 3,9 bei Männern und 1,7 bei Frauen), von Kanada und Australien bekannt. Niedrigere Raten wurden von Japan und deutlich niedrigere aus Indien und China bekannt (GLOBOCAN 2000).

Überzeugend nachgewiesene Risikofaktoren für das Nierenkarzinom gibt es nicht, die solche Variationen erklären könnten. Genetische Einflüsse konnten durch Zwillingsstudien nicht belegt werden. Berufliche Exposition, Kaffee, Alkohol, Bestrahlung, Arzneimittel wurden nicht konsistent, also nur in einigen Fall-Kontroll-Studien nachgewiesen. Rauchen dürfte der einzig zuverlässig belegte Risikofaktor sein. Allerdings ist die Inzidenz des Nierenkarzinoms in den USA in den letzten Jahren stabil geblieben, obwohl der Lungenkrebs seit 1988 um ca. 18% bei Männern zurückgegangen ist. Im Unterschied dazu gelten beim Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom Rauchen und phenazetinhaltiger Schmerzmittelabusus als gesicherte Risikofaktoren.

Die altersspezifischen Inzidenz- und Mortalitätsraten beschreiben das Risiko, am Nierenkarzinom zu erkranken bzw. zu versterben (Abb. 76 und 77). Die Tab. 4a-b/5a-b sowie Abb. 77 lassen ungefähr ab dem 45. Lebensjahr ein mit dem Alter zunehmendes Risiko erkennen. Die klinische Sicht wird dagegen durch die Altersverteilung widergespiegelt (Abb. 77). Sie ist abhängig vom Altersaufbau der Bevölkerung. Bei den Frauen liegt das

mittlere Erkrankungsalter bei 63,6 Jahren (Median 65 Jahre). 10% der Erkrankten sind jünger als 48 und 10% älter als 79 Jahre. Für Männer ergeben sich folgende Werte: 60,8 Jahre (61 Jahre) 10%: 47 Jahre, 90%: 77 Jahre.

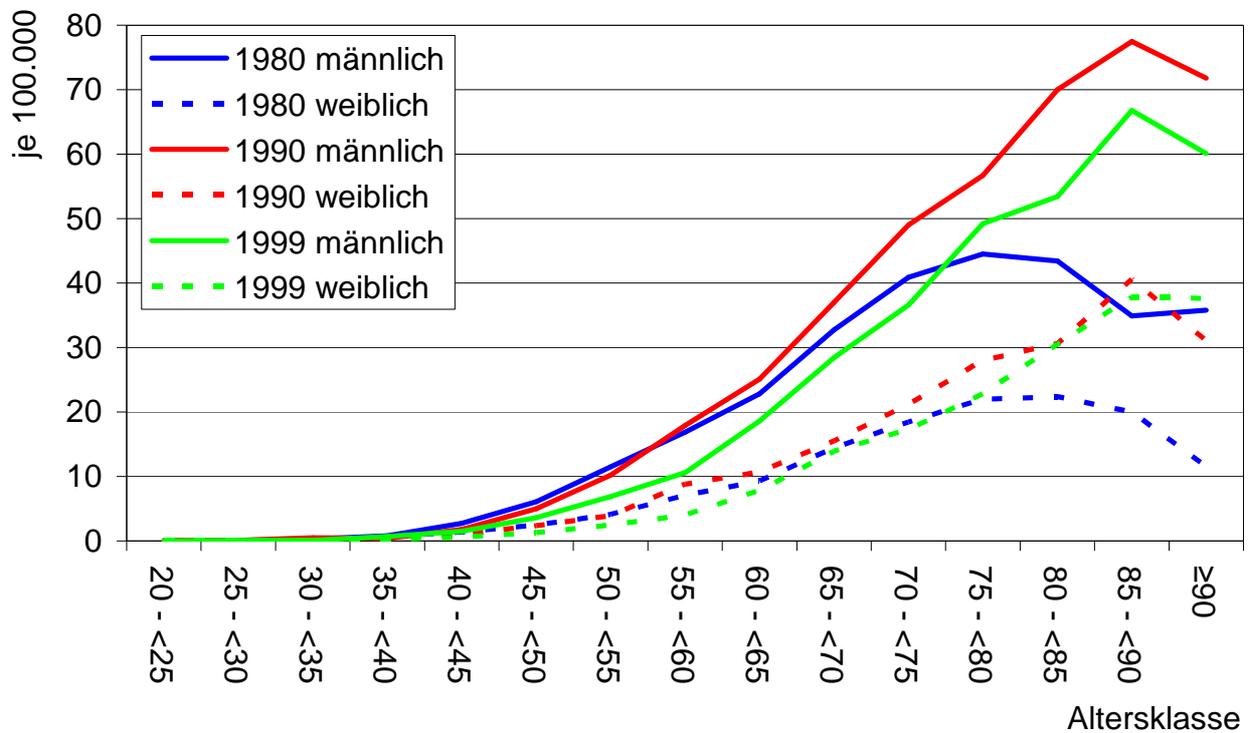


Abb. 76: Altersspezifische Mortalität zum Nierenkarzinom bei Männern und Frauen in Deutschland 1980, 1990 und 1999

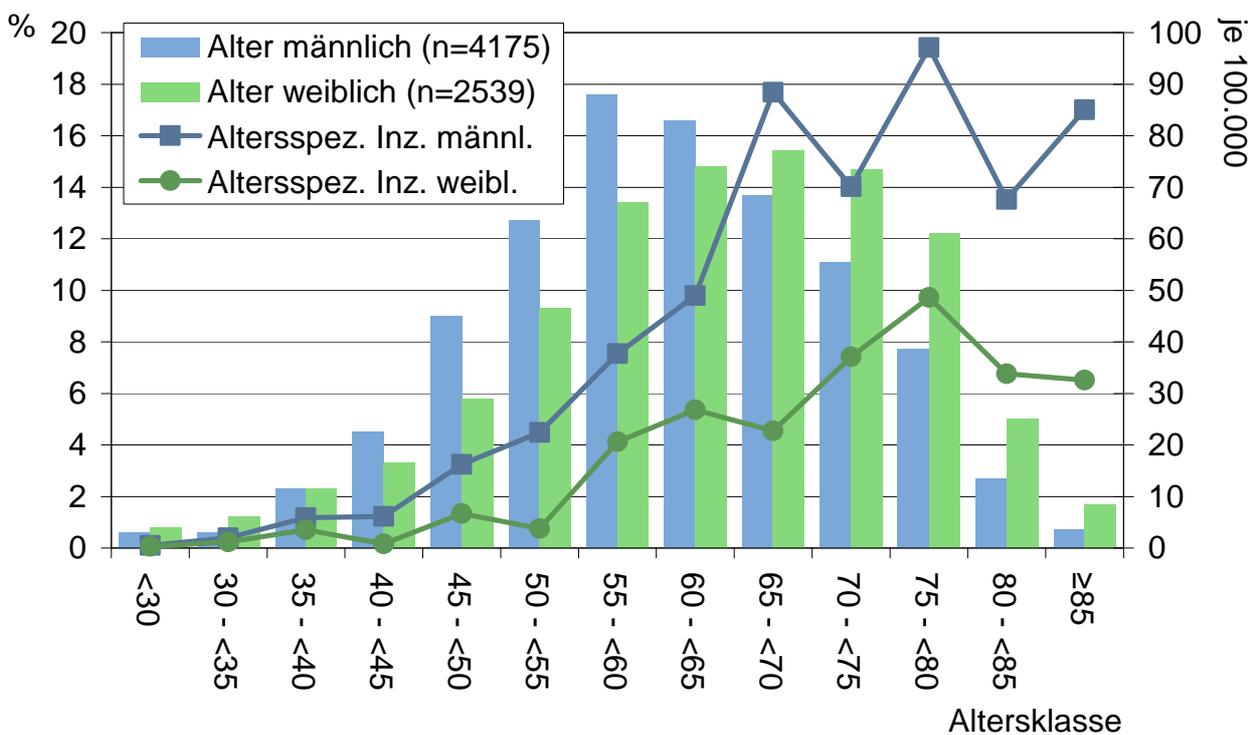


Abb. 77: Altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung bei Diagnosestellung zum Nierenkarzinom aus dem TRM

## Primärbefunde und Primärtherapie

Zur Epidemiologie eines Krankheitsbildes gehören auch die heute beobachteten Verteilungen der Befunde und der angewandten Therapiemaßnahmen. Die Befundverteilung ist mit TNM-Kategorien zu beschreiben. Ungefähr 30 Jahre – bis 1997 (5. TNM-Auflage) – war die Tumorgröße bis 2,5 cm bei Begrenzung auf die Niere als T1- und ab 2,5 cm als T2-Befund zu klassifizieren. Offensichtlich waren so lange keine ausreichenden Daten verfügbar, die die unzureichende prognostische Trennung zwischen den beiden T-Kategorien aufzeigen konnten. 1997 wurde die Grenze zwischen T1 und T2 ohne evidenzbasierte Begründung auf 7 cm festgelegt, was zu sehr unterschiedlicher Besetzung der prognostischen Schichten führte (Tab. 78). Da die Umsetzung der 5. Auflage der TNM-Klassifikation auf Oktober 1997 datiert werden konnte, wurden Auswertungen im Zusammenhang mit der T-Kategorie (pT, pTNM, UICC, etc.) für die Zeiträume "bis Sept.1997" bzw. "ab Okt.1997" ausgeführt.

Tab. 78 zeigt die Verteilung prognostischer Faktoren über die letzten 25 Jahre. Die älteste Kohorte beschreibt im Wesentlichen die Patienten einer Universitätsklinik, die bekanntlich in der Regel in Bezug auf Alter oder Prognosefaktoren selektiert sind. Erst 1988 konnten alle urologischen Kliniken aus München und sukzessive von außerhalb (Kreiskrankenhäuser sowie die Kliniken Landshut und Deggendorf bis 2001) zur Mitwirkung gewonnen werden.

Erstaunlich konstant ist die Geschlechtsverteilung über die Zeit, was zusammen mit der geschlechtsspezifischen Veränderung des Risikofaktors Rauchen zu diskutieren ist. Ab 1988 kann aus der pT-Verteilung ein leichter Trend in der Zunahme von pT1-2-Befunden und ein entsprechender Rückgang von pT3-4 Befunden beobachtet werden. Da in Deutschland Ultraschalluntersuchungen sehr weit verbreitet sind, könnte diese häufig eingesetzte (Früh-)Erkennungsmaßnahme eine Erklärung für diese Verschiebung sein. Allerdings bewirkt eine Verbesserung des Überlebens für 10% der früher diagnostizierten Patienten von 50% auf 80% (Abb. 95) nur eine Zunahme des Gesamtüberlebens von ca. 0,3%. Die jüngste Kohorte beschreibt das heutige epidemiologische Krankheitsbild nach den TNM-Kategorien der 5. Auflage. Einen beachtenswerten Trend zeigen die in Tab. 78 aufgeführten pNX-Befunde, die einen Rückgang der Lymphonodektomien vermuten lassen. Die Angaben zur Lymphknotendissektion können diese Vermutung bestätigen.

Seit 1994 wird auch der Tumordurchmesser erhoben. Tab. 79 liefert mit 1,6% pN+-Befunden bei Tumoren  $\leq 35$  mm zum einen die Begründung für eine Zurückhaltung bei der Lymphknotendissektion, für deren quoad vitam-Relevanz es zudem keine Studien gibt. Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen Tumorgröße, Metastasierung und Grading sehr deutlich. Tab. 80 zeigt zum einen die bereits erwähnten Auswirkungen der Klassifikationsänderungen in der 5. Auflage TNM, zum anderen verschwinden die geringfügigen Verteilungsunterschiede zwischen Männern und Frauen ab Okt. 1997 nahezu vollständig. Für Literaturvergleiche sind in Tab. 81 die UICC-Stadien aufbereitet mit 7,5% Stadium I nach der älteren TNM-Definition und 53,5% Stadium I nach der Definition in der 5. Auflage. In Tab. 82 und 83 sind für einzelne TNM-Kategorien bzw. für Kombinationen von Tumordurchmesser und pN- und M-Befunden verschiedene Häufigkeitsverteilungen aufbereitet. Der Anteil von G3-4 ist in Tab. 83 bei allen 4 Untergruppen mit pN0-Befunden am niedrigsten. Bemerkenswert ist, daß bei M1-Befunden nur in ca. 1/5 der Fälle ein pN+-Befund angegeben wurde. Tab. 84 zeigt den Zusammenhang zwischen Grading und pN-Befund im Detail. Weder bei der Verteilung der Lokalisation (Tab. 85) noch bei der Histologie (Tab. 86) konnten geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden. Das Seitenverhältnis ist ausgewogen (rechts: 49,6% und links: 47,9%). 1,5% der Patienten

weisen bei Diagnose synchrone Nierentumoren auf. Bei 1,1% der Patienten erkrankt im Krankheitsverlauf auch die zweite Niere an einem malignen Tumor.

Bezüglich der Therapie des Nierenkarzinoms wurde bereits auf den Rückgang der Lymphknotendissektion hingewiesen. Die Teilresektion bei kleineren Tumoren nimmt zu. Sie ist auf den Ersterhebungsbögen des TRM zwar vorgegeben, wird aber noch nicht systematisch ausgefüllt. Adjuvante Therapien spielen beim Nierenkarzinom bisher bekanntlich keine Rolle.

Zeitraum	n=6714 % ↓	Altersmedian		Geschlecht männlich %	pT			
		Männer Jahre	Frauen Jahre		pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %
Jan.1978-Dez.1987	18.2	57.0	60.4	62.4	11.7	48.6	34.4	5.3
Jan.1988-Dez.1992	25.5	60.5	64.2	61.0	6.0	55.3	36.8	2.0
Jan.1993-Sept.1997	27.9	61.4	66.7	61.9	9.6	58.4	30.8	1.3
ab Okt.1997	28.3	62.2	66.8	63.3	58.6	13.2	26.8	1.3

Zeitraum	pN			Lymphonod- ektomie %	M1 %	Grading		
	pN0 %	pN+ %	pNX %			G1 %	G2 %	G3-4 %
Jan.1978-Dez.1987	81.8	12.3	6.0	58.0	17.8	25.3	54.3	20.5
Jan.1988-Dez.1992	81.5	8.8	9.7	72.4	13.1	22.8	61.6	15.6
Jan.1993-Sept.1997	77.5	6.8	15.7	60.1	10.0	15.9	68.2	16.0
ab Okt.1997	64.5	6.6	28.9	56.0	13.8	17.3	65.8	16.9

Tab. 78: Veränderung klinischer Kenngrößen seit 1978

Es ist zu beachten, daß die Zunahme der T1-Befunde sowie die gleichzeitige Abnahme der T2-Befunde ab Okt. 1997 im Vergleich zum Zeitraum Jan. 1993 bis Sept. 1997 im wesentlichen durch die veränderte T1- und T2-Definition der 5. TNM-Auflage bedingt ist (s. auch Text).

Tumor- durchmesser mm	% ↓	Alter Median Jahre	pN			M1 %	Grading			Geschlecht männlich %
			pN0 %	pN+ %	pNX %		G1 %	G2 %	G3-4 %	
<b>Gesamt n=2110</b>										
≤35	27.9	61.9	57.4	1.6	41.0	2.0	34.2	60.6	5.2	63.9
>35-≤50	25.8	64.9	73.9	1.9	24.2	6.1	20.6	70.2	9.3	63.2
>50-≤70	21.1	63.9	73.8	6.7	19.5	8.3	9.0	70.6	20.5	63.4
>70	25.2	61.1	69.9	14.4	15.8	20.5	4.9	66.1	29.0	63.5
<b>Männer n=1341</b>										
≤35	28.0	61.4	55.8	1.4	42.9	2.7	31.2	64.4	4.4	
>35-≤50	25.7	62.9	75.6	2.1	22.3	6.7	17.8	71.4	10.8	
>50-≤70	21.1	62.5	72.1	8.7	19.2	9.2	6.7	68.7	24.7	
>70	25.2	59.4	69.6	14.3	16.2	23.1	5.9	64.2	29.9	
<b>Frauen n=769</b>										
≤35	27.6	64.2	60.3	1.9	37.8	0.9	39.4	53.9	6.7	
>35-≤50	26.0	69.4	71.1	1.5	27.4	5.0	25.3	68.2	6.6	
>50-≤70	21.2	66.1	76.7	3.1	20.1	6.8	13.1	73.8	13.1	
>70	25.2	65.0	70.4	14.5	15.1	16.0	3.2	69.4	27.4	

Tab. 79: Veränderung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser seit 1994 für alle Patienten und stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	% ↓	pT				pN			M1	Grading		
		pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %	pN0 %	pN+ %	pNX %		G1 %	G2 %	G3-4 %
bis Sept.1997 n=4811												
männlich	61.7	9.5	51.8	36.4	2.4	79.0	9.8	11.2	14.0	18.0	64.2	17.8
weiblich	38.3	7.3	61.0	29.4	2.3	81.2	6.7	12.1	11.6	24.0	61.0	14.9
ab Okt.1997 n=1903												
männlich	63.3	58.3	13.2	27.3	1.2	64.6	6.7	28.7	14.6	16.1	66.2	17.8
weiblich	36.7	59.3	13.3	25.9	1.6	64.5	6.4	29.1	12.3	19.4	65.1	15.5

Tab. 80: Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom Geschlecht für die Zeiträume bis Sept. 1997 und ab Okt. 1997

UICC	Jan.1988 - Sept.1997	Okt.1997 - Dez.2002
	% ↓	% ↓
I	7.5	53.5
II	50.8	11.0
III	25.8	18.3
IV	15.9	17.2

Tab. 81: UICC-Stadienverteilung für den Zeitraum Jan. 1988 bis Sept. 1997 (ältere TNM-Definitionen) und für den Zeitraum ab Okt. 1997 (TNM-Definition der 5. Auflage)

TNM	n=4218 % ↓	Alter Median Jahre	Geschlecht männlich %	Grading		
				G1 %	G2 %	G3-4 %
T1N0M0	7.9	59.4	66.9	51.1	45.2	3.7
T2N0M0	48.1	60.8	57.7	24.0	68.2	7.8
T3N0M0	23.0	63.6	64.8	9.3	65.4	25.3
T4N0M0	0.8	60.2	61.8	16.1	32.3	51.6
T1-2N+M0	1.5	60.2	67.2	14.0	70.2	15.8
T3-4N+M0	3.8	63.5	72.8	6.0	52.3	41.7
T_N0M1	12.4	61.0	65.8	11.4	52.8	35.9
T_N+M1	2.5	59.7	68.2	4.0	42.4	53.5

Tab. 82: Verteilung von Grading, Geschlecht und Alter in Abhängigkeit von TNM-Gruppierungen von 1978 bis Sept. 1997

Tumor- durchmesser mm	pN-/M- Status	n=2326 % ↓	Alter Median Jahre	Geschlecht männlich %	Grading		
					G1 %	G2 %	G3-4 %
≤35	pN0M0	24.6	61.7	63.7	34.8	61.6	3.6
>35-≤50	pN0M0	21.7	65.0	62.9	21.5	70.8	7.7
>50-≤70	pN0M0	16.8	63.8	62.1	10.1	73.8	16.1
>70	pN0M0	16.3	60.9	61.6	6.2	73.8	20.1
≤50	pN+M0	0.5	66.7	50.0	9.1	45.5	45.5
>50	pN+M0	2.6	64.4	65.6	3.3	48.3	48.3
alle	pN0M1	14.1	64.8	65.3	5.1	50.0	44.9
alle	pN+M1	3.4	61.8	70.5	0.0	35.6	64.4

Tab. 83: Verteilung von Grading, Geschlecht und Alter in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser sowie von pN-/M-Befunden seit 1994

Grading	n=5677 % ↓	pN	
		pN0 %	pN+ %
G1	19.4	97.1	2.9
G2	63.8	93.0	7.0
G3-4	16.8	75.2	24.8

Tab. 84: Zusammenhang zwischen Grading und pN-Befund seit 1978

Lokalisation	n=4860 % ↓
Hilus mit Gefäßen	3.6
oberes Drittel	32.4
mittleres Drittel	22.1
unteres Drittel	29.2
multiple Angaben	12.7

Tab. 85: Verteilung der Lokalisation seit 1978

Im Jahr 2002 wurde der Lokalisationsschlüssel für das Nierenkarzinom verändert. Die hier vorliegenden Angaben beziehen sich auf die 3. Auflage des Tumorlokalisierungsschlüssels. Die alte Lokalisation Hilus mit Gefäßen entfällt gemäß dem neuen Schlüssel, wird aber der Vollständigkeit halber weiterhin aufgeführt. Aus oberer Pol wurde oberes Drittel, aus Corpus renis mittleres Drittel und aus unterer Pol unteres Drittel.

Histologie	n=6066 % ↓	pT bis Sept.1997				pT ab Okt.1997				M1 %	Grading		
		pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %	pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %		G1 %	G2 %	G3-4 %
Nierenzell-Ca.o.n.A.	17.8	8.1	54.0	34.0	3.9	56.1	12.5	29.4	2.0	16.9	18.6	59.3	22.1
klarzellig	61.6	10.0	58.0	30.4	1.6	60.2	12.9	26.0	0.9	9.7	22.6	64.8	12.6
granularzellig	4.8	6.2	50.4	39.4	4.0	57.1	21.4	21.4	0.0	8.9	7.6	67.9	24.6
papillär (chromophil)	0.9	17.4	65.2	17.4	0.0	75.0	12.5	12.5	0.0	11.1	39.6	58.3	2.1
multipel	14.9	5.5	49.4	42.8	2.3	52.5	15.2	30.4	1.9	13.2	9.5	65.0	25.5

Tab. 86: Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie seit 1978

4 Ductus-Bellini-Tumoren, 4 spindelzell/pleomorphe Tumoren, 10 chromophobe Tumoren; 56 Sarkome/Lymphome und 7 sonstige Histologien sind nicht angegeben.

## Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf und die prognostische Relevanz von Progressionsereignissen sind anhand der folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

Die Frage, mit welcher Prognose nach dem Auftreten eines Progressionsereignisses wie einem lokoregionären Rezidiv oder einer Metastase zu rechnen ist, beantwortet Abb. 87. In den letzten 10 Jahren hat sich hier keine Verbesserung ergeben (Abb. 89), da keine wirksame Palliativtherapie entwickelt werden konnte. Welche Metastasierungen als erstes Metastasierungsereignis beobachtet wurden, ist in Tab. 88 zusammengestellt. Die Prognose ist abgesehen von Metastasierungen in Nebenniere bzw. Schilddrüse vergleichbar ungünstig (Abb. 90). Anzumerken ist dazu, daß keine Angaben zur Art der Sicherung der Metastasierungen verfügbar sind. Die Survivalkurven werden bei weniger als zehn Patienten unter Risiko abgebrochen, so daß von 156 Patienten mit Lebermetastasen bisher nur zehn Patienten viereinhalb Jahre überlebt haben. Allerdings liegen keine Informationen vor, ob dieses Langzeitüberleben mit oder ohne Metastasen Chirurgie erreicht wurde.

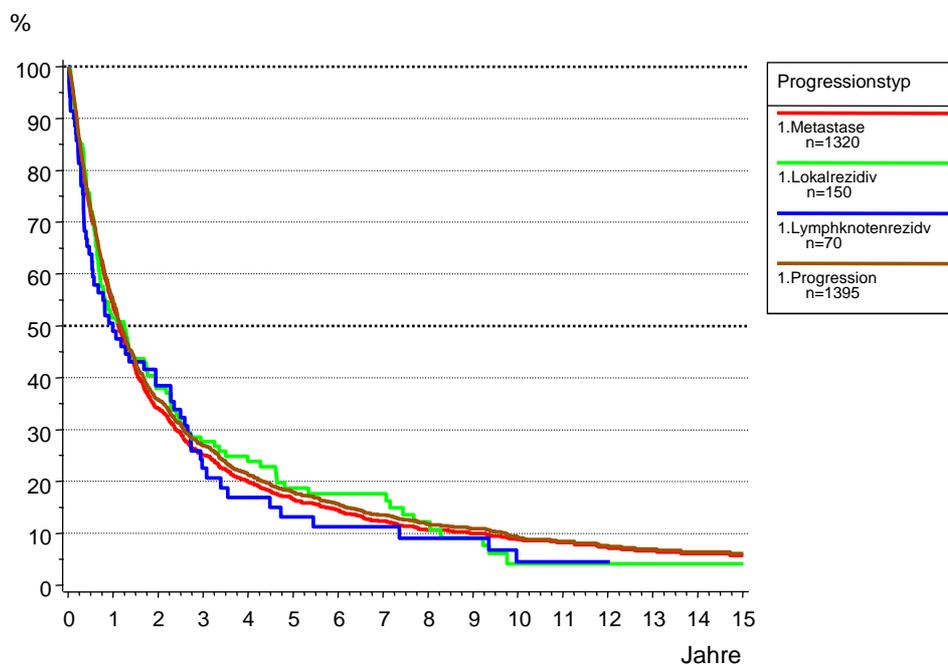


Abb. 87: Gesamtüberleben ab Progression nach Progressionstyp seit 1978

Metastasenlokalisierung	n=1804
	% ↓
Leber	12.6
Lunge/Pleura/Trachea	47.3
Fern-LK	9.7
Skelett/Knochen/Gelenke	31.5
Gehirn/Nervensystem	8.6
Schilddrüse/Nebenniere	7.7
sonst. Angaben	17.1

Tab. 88: Metastasenlokalisierung bei M1-Patienten oder bei erster Metastasierung im Krankheitsverlauf bei M0-Patienten seit 1978

Die Verteilung bezieht sich auf 1.804 Patienten und 2.425 Metastasenlokalisierungen (max. 3 Angaben). Daher ist die Summe der Prozentangaben größer als 100.

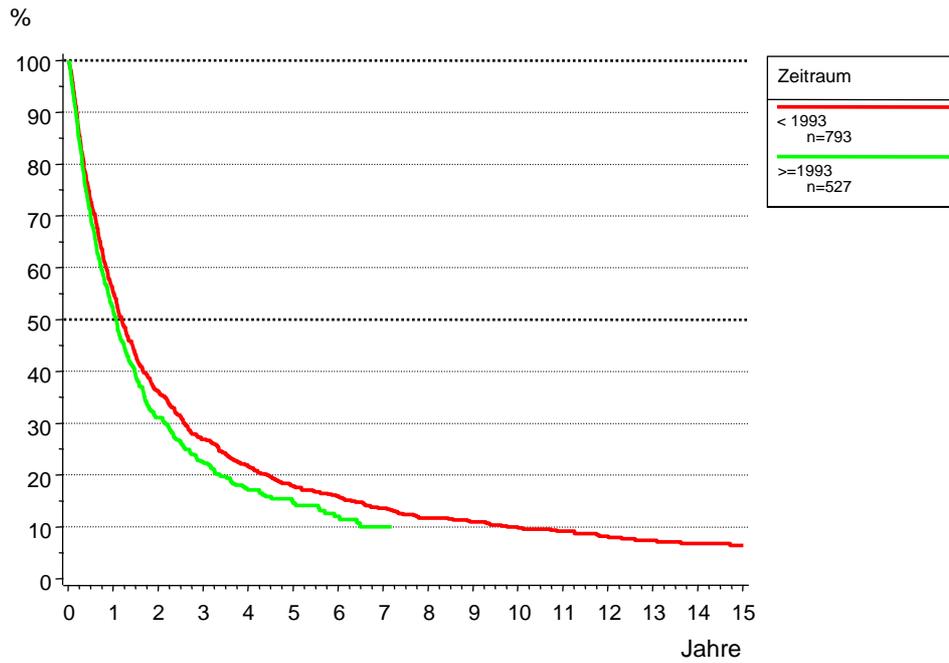


Abb. 89: Gesamtüberleben ab Metastasierung vor und ab 1993

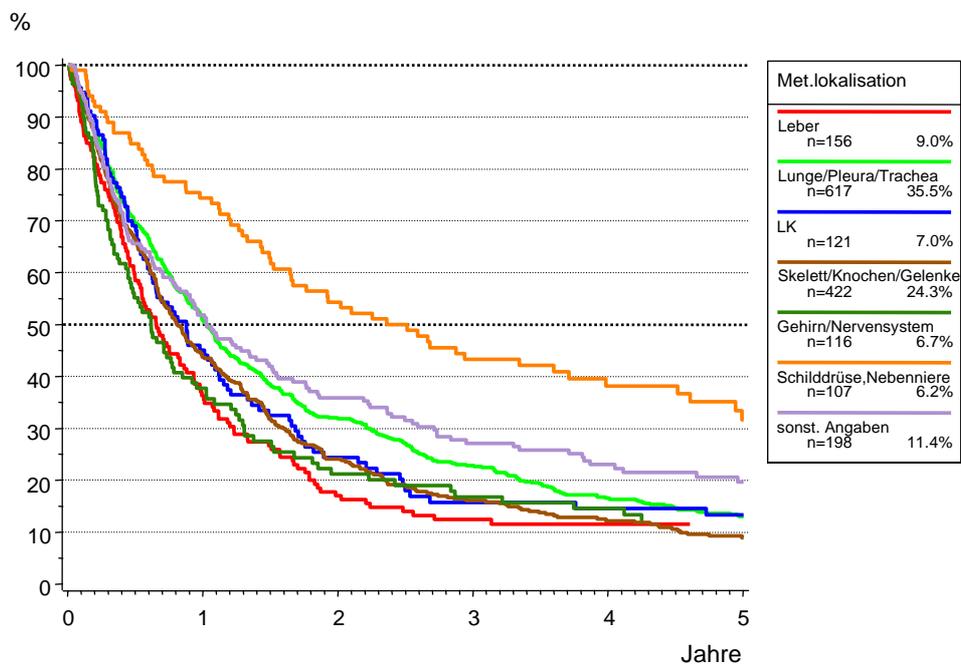


Abb. 90: Gesamtüberleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation seit 1978

Die Verteilung bezieht sich auf 1.303 Patienten mit bis zu drei Metastasenlokalisationen

## Überleben

Welche Langzeitergebnisse sind mit den im letzten Abschnitt aufbereiteten Befunden beobachtet worden? Abb. 91 läßt erkennen, daß in den letzten 10 Jahren keine nennenswerte Verbesserung des Langzeitüberlebens erreicht werden konnte. Bemerkenswert ist der Vergleich zu den USA. Die SEER-Kohorte von 1988 weist eine um ca. 10% ungünstigere 10-Jahres-Überlebensrate aus. Da es keine unterschiedlichen Therapiestrategien gibt, kann dies nur auf eine unterschiedliche Stadienverteilung zurückgeführt werden. Die SEER-Daten belegen eine fast doppelt so hohe Primärmetastasierung im Vergleich zu den Münchner Daten (SEER, Diagnosejahre 1992-1999: 22%; TRM, Diagnosejahre 1978-2002: 13%). Das nach ca. 7 Jahren beginnende Plateau beim relativen Survival in den USA bedeutet, daß ab diesem Zeitpunkt kein nennenswerter Unterschied zur Mortalität in der Normalbevölkerung besteht. Gleiches läßt sich mit den Daten des TRM nicht belegen. Zum einen fällt eine erhöhte Inzidenz von Zweitmalignomen des Urogenitaltraktes insbesondere bei den Männern auf. Zum anderen treten 25% der Metastasen nach M0-Befunden erst nach 8,2 Jahren auf und etwa 1 Jahr später der durch das Nierenkarzinom bedingte Tod. Auf den kleinen Effekt (0,3%), der durch die geringfügige Verbesserung der pT-Befunde zu erwarten ist, wurde bereits hingewiesen. Weil sich die Befunde zwischen Männern und Frauen nur geringfügig unterscheiden, ist auf die absolut ca. 10% bessere Überlebensrate der Frauen hinzuweisen (Abb. 92). Ähnliches ist beim Grading an der mit 64% besetzten Untergruppe G2 sowie bei G3 zu erkennen (Abb. 93). Auch bei den pT-Kategorien sind die Geschlechtsunterschiede zu belegen (Abb. 94). Bemerkenswert ist, daß für die USA kein vergleichbarer Einfluß des Geschlechts nachgewiesen ist (SEER).

Die fehlende prognostische Relevanz der früheren pT1-2-Kategorien und der Subklassifikation T3a-b zeigt Abb. 95. Dies gilt auch für die UICC-Stadien (Abb. 96). Abb. 97 beschreibt die prognostische Bedeutung eines primären M1-Befundes im Vergleich zu pN0M0-, pN+M0- und NXM0-Befunden. Zur fehlenden Verbesserung des Überlebens in den letzten Jahren gehört zudem die Aussage, daß sich auch in den Untergruppen nach pT bzw. UICC keine Verbesserung der Prognose erkennen läßt. Die prognostische Relevanz des Tumordurchmessers zeigt Abb. 98.

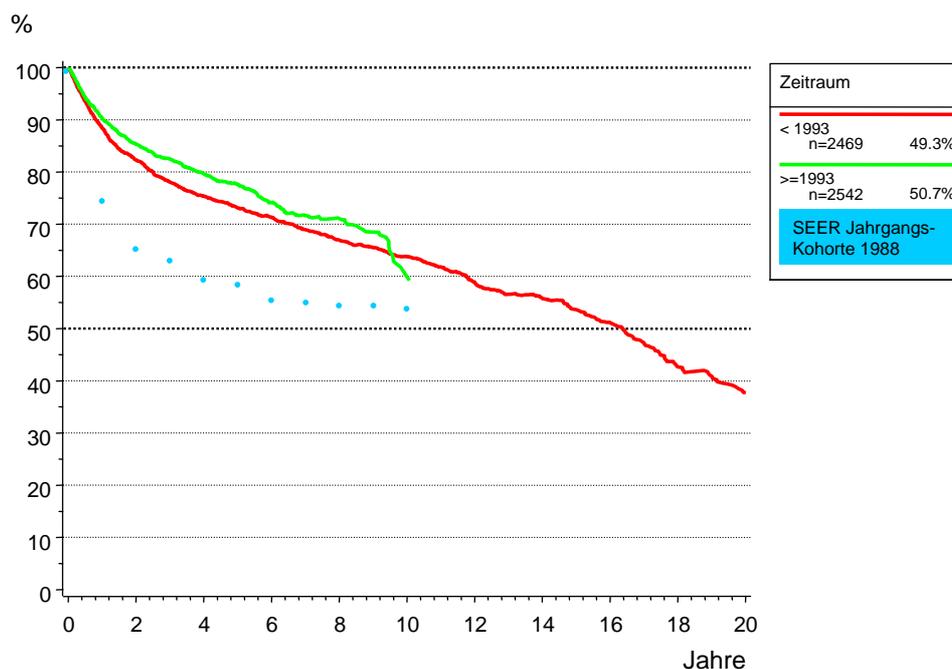


Abb. 91: Relatives Überleben vor und ab 1993 und relatives Überleben der SEER-Kohorte von 1988

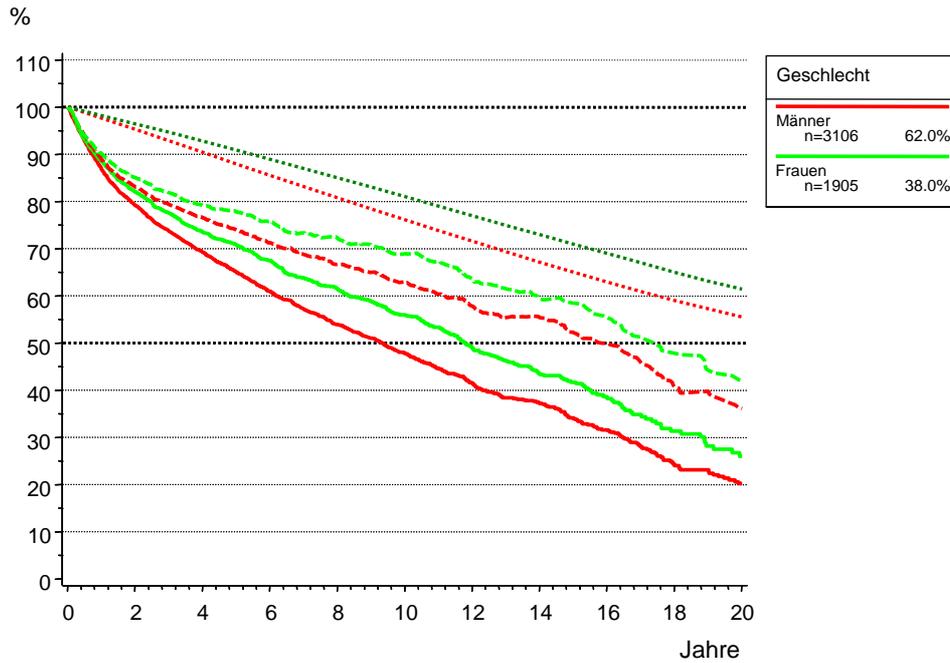


Abb. 92: Beobachtetes (durchgezogen), zu einer vergleichbaren Alterskohorte in der Normalbevölkerung erwartetes (gepunktet) und daraus berechnetes relatives Überleben (gestrichelt) in Abhängigkeit vom Geschlecht für alle Patienten seit 1978

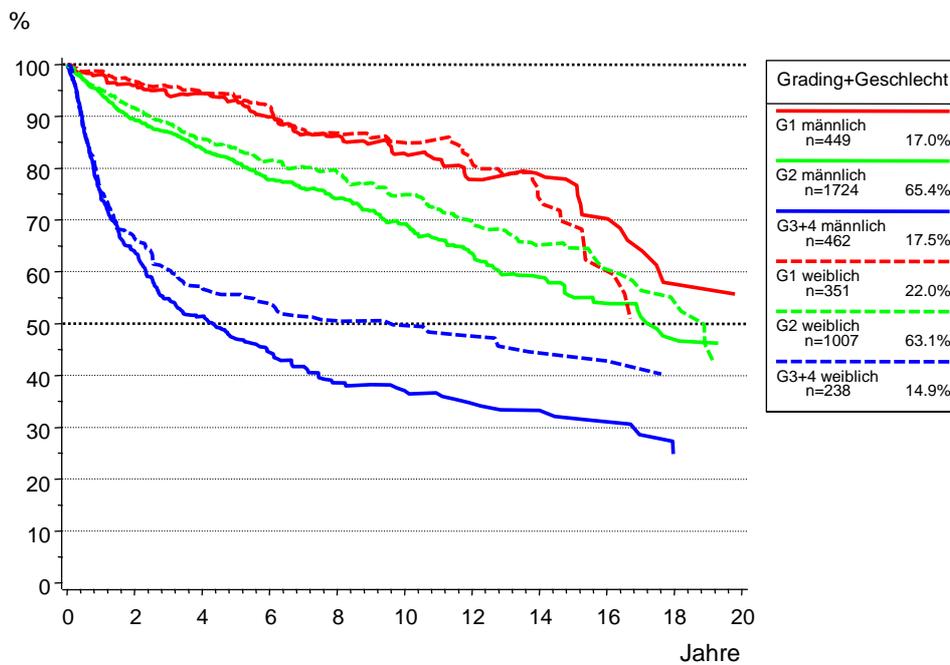


Abb. 93: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading stratifiziert nach Geschlecht seit 1978

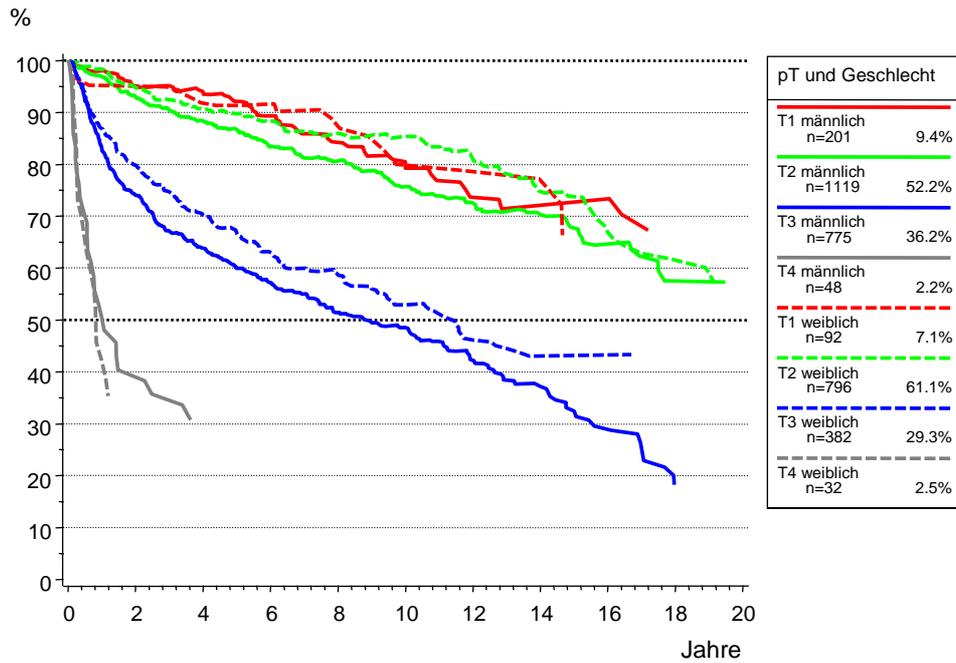


Abb. 94: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie stratifiziert nach Geschlecht von 1978 bis Sept. 1997

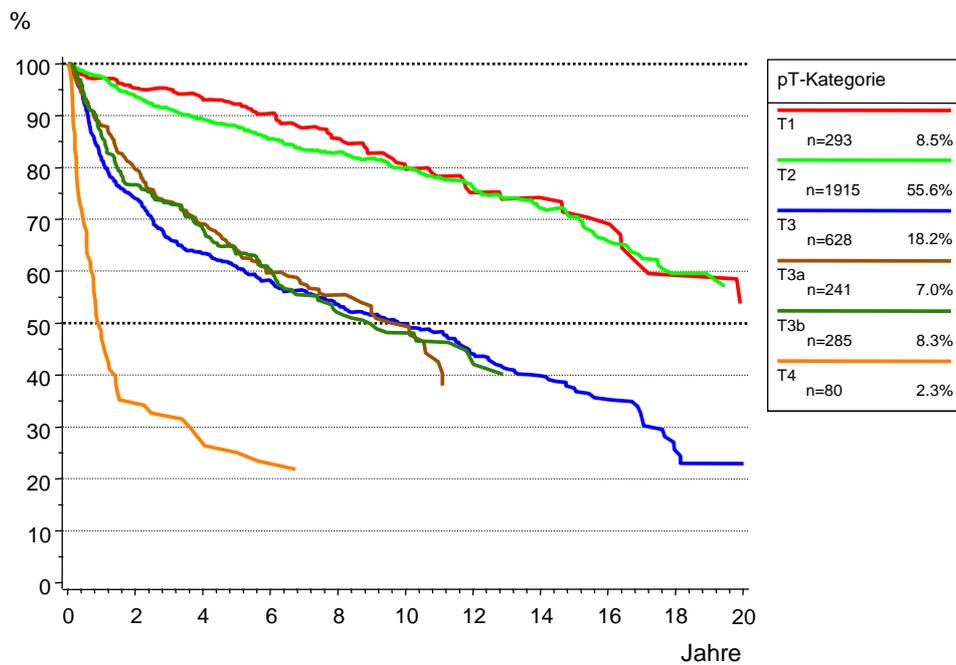


Abb. 95: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie von 1978 bis Sept. 1997  
Wegen zu geringer Patientenzahlen fehlt die Kurve für pT3c.

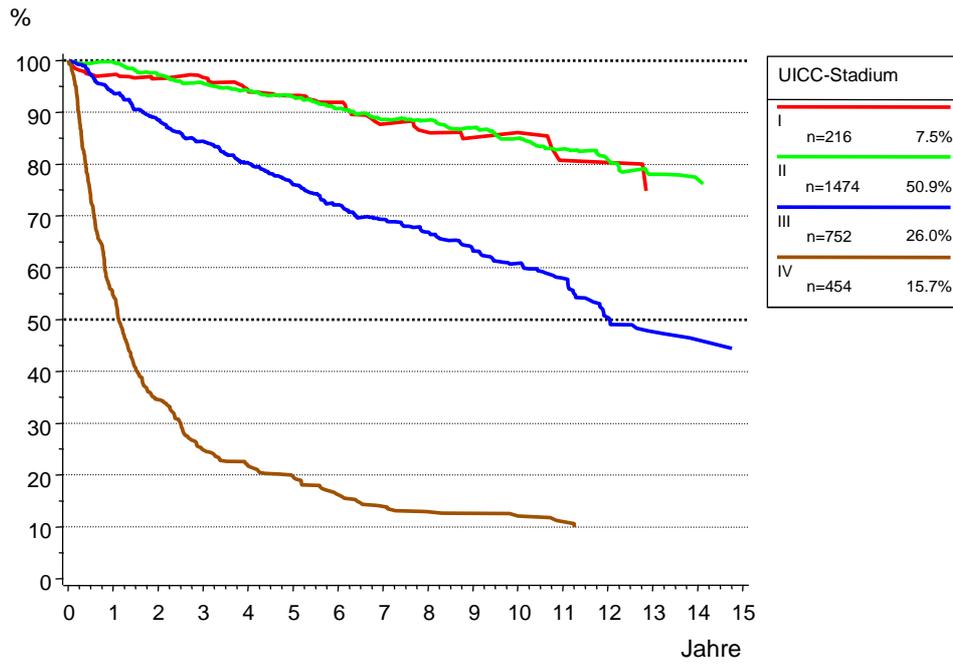


Abb. 96: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium von 1988 bis Sept. 1997

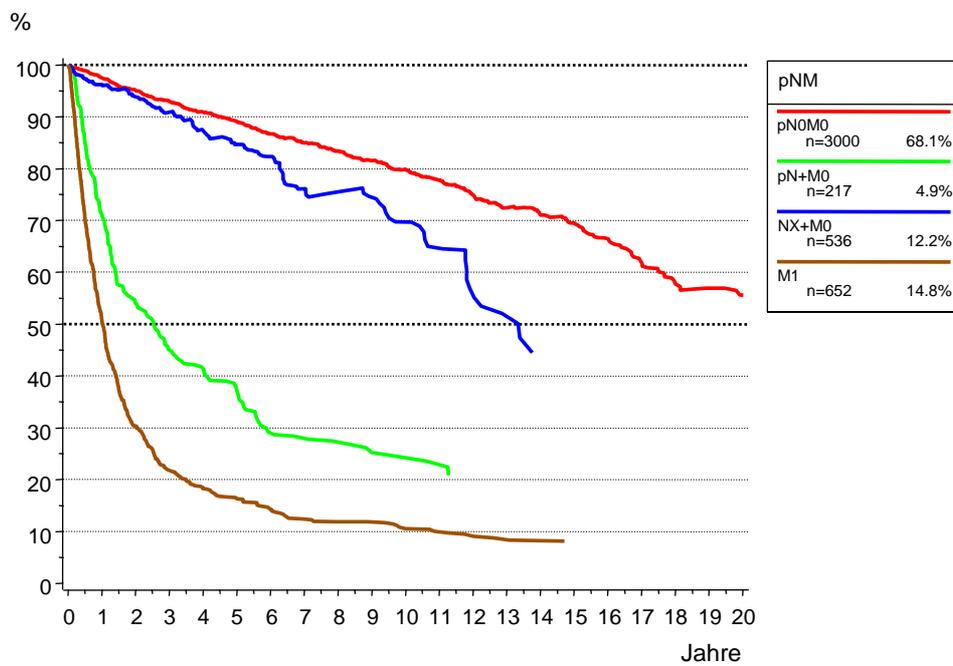


Abb. 97: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der N- und M-Befundung seit 1978

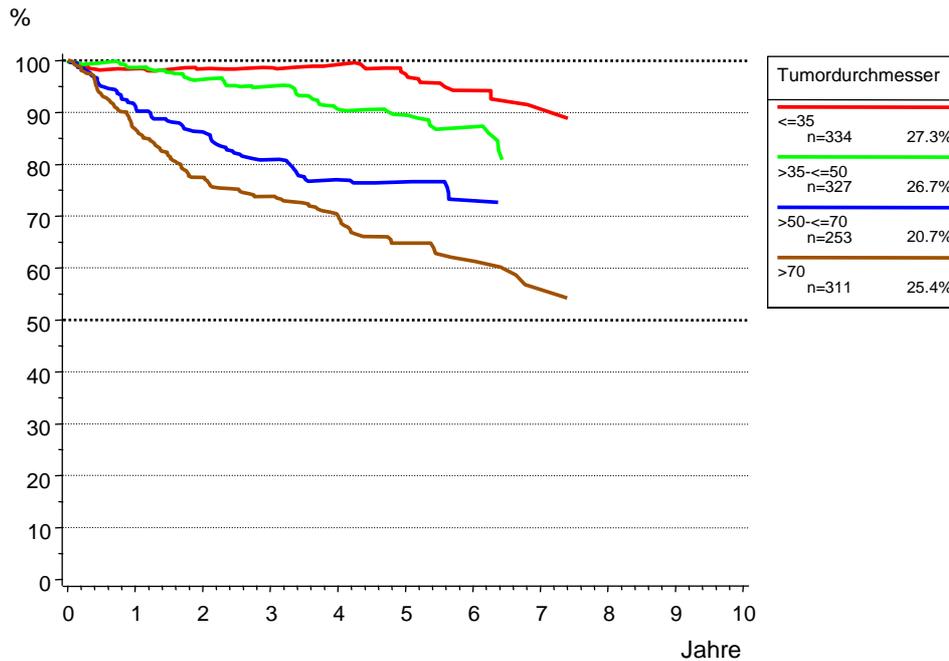


Abb. 98: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser seit 1994

### Institutionsvergleiche

Vom Brustkrebs ist bekannt, daß Gesundheitspolitik, Krankenkassen und Sachverständige dann in den Medien Widerhall finden, wenn sie den Status quo in Bezug auf die Versorgungsqualität auch ohne empirischen Beleg in Frage stellen und Innovationen wie z.B. Brustzentren, Zertifizierungen und bürokratische Maßnahmen ankündigen. Gibt es einen begründeten Handlungsbedarf beim Nierenkarzinom?

Acht urologische Kliniken (mit jeweils mindestens 50 dokumentierten Nierenkarzinom-Patienten) haben bisher mit dem TRM kooperiert. Abb. 99 zeigt deren Langzeitergebnisse für den Diagnosezeitraum 1988-1999. Es treten Überlebensunterschiede von bis zu fast 20% auf. Unter Berücksichtigung der Verteilung der Befunde mittels multivariater Analyse konnte kein statistisch relevanter Unterschied aufgedeckt werden. Wie Tab. 101 zeigt, ist dies plausibel. Die univariat "beste" Klinik hat den geringsten Anteil an M1-Befunden, die univariat "schlechteste" Klinik den höchsten Anteil. In der multivariaten Analyse von Untergruppen (1. Diagnosejahr 1988-92, pT1-2, <70 Jahre, 2. Diagnosejahr 1993-99, pT1-2, <70 Jahre, 3. Diagnosejahr 1988-92, pT3-4, <70 Jahre und 4. Diagnosejahr 1993-99, pT3-4, <70 Jahre) zeigen sich jedoch insbesondere für die Untergruppe 2 mit Diagnosejahr 1993-99, pT1-2, <70 Jahre bemerkenswerte signifikante Klinikunterschiede. Dieser Effekt läßt sich auch in den univariaten relativen Überlebenskurven erkennen (Abb. 100). Da das operative Vorgehen standardisiert ist, die Lymphknotendissektion keinen Einfluß hat und adjuvante Therapiestrategien nicht zur Verfügung stehen, es also kaum "Fehlerquellen" beim Umsetzen von Standards gibt, erscheinen Behandlungsunterschiede, die zu Unterschieden im Überleben führen, beim Nierenkarzinom wenig plausibel. Auch die dokumentierten Daten geben keinen Hinweis auf mögliche Ursachen. Somit besteht hier Erklärungsbedarf. Die Verteilung der wichtigsten Prognosefaktoren von Patientenuntergruppe 2 ist Tab. 102 zu entnehmen. In den Tab. 103 und 104 ist aus der multivariaten Analyse die prognostische Bedeutung der verschiedenen Prognosefaktoren

für das Gesamtüberleben dargestellt. Eine Modellierung des tumorbedingten Überlebens ist nicht möglich, da die Progressionsereignisse bisher noch nicht systematisch zur Verfügung stehen. Die errechneten relativen Risiken (RR) geben Auskunft über das Risikoverhältnis der jeweils modellierten Variablenausprägung gegenüber der Referenzkategorie. So ist das relative Risiko von ca. 0,6 für Geschlecht in der Patientenuntergruppe 2 (Tab. 104) dahingehend zu interpretieren, daß das Sterberisiko der Frauen im Vergleich zu den Männern um 40% ( $1 - 0,6 = 0,4$ ) geringer ist. Die berechneten relativen Risiken für die Kliniken 1, 2, 4, 5, 6, 7 und 8 sind jeweils im Vergleich zur Referenzklinik 3 zu sehen. Das bedeutet, Patienten mit Ersttumor Nierenkarzinom aus Klinik 7 haben im Verhältnis zu Patienten mit Ersttumor Nierenkarzinom aus Klinik 3 ein um 80% ( $1 - 0,2 = 0,8$ ) niedrigeres Sterberisiko. Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt der wahre Wert des relativen Risikos für die Patienten aus Klinik 7 zwischen 0,06 und 0,46. Das relative Risiko für Patienten aus Klinik 5 ist mehr als siebenmal so hoch wie das für Patienten aus Klinik 7. Einschränkend ist anzumerken, daß bei dieser multivariaten Modellierung in max. 13 Jahren Follow-up 167 Sterbefälle bei 1.032 Patienten mit pT1-2 betrachtet werden. Des weiteren variiert der Anteil der Sterbefälle zwischen 3% und 23% ohne Hinweise auf krankheitsbedingte Exzeßmortalität. Und schließlich fehlen im TRM Angaben zum Sozialstatus. Mögliche Ursachen für die aufgezeigten Unterschiede sollten in interdisziplinärer Diskussion der Projektgruppe des TZM gesucht werden. Auf die Frage, wer die Kosten für eine wissenschaftliche Abklärung des Outcome trägt, gibt keine Institution, die Qualitätssicherung propagieren, eine zielführende Antwort.

Aber nicht nur die Kliniken erhalten ihre Ergebnisse im Vergleich aufbereitet, auch die Pathologen können sich untereinander vergleichen. Ihre Ergebnisse zeigen zum Teil bemerkenswerte Unterschiede (Tab. 105). Die wichtigsten Daten und Tabellen sowie weitere multivariate Analysen und Überlebenskurven finden die kooperierenden Kliniken in der Internet-Präsentation des TRM.

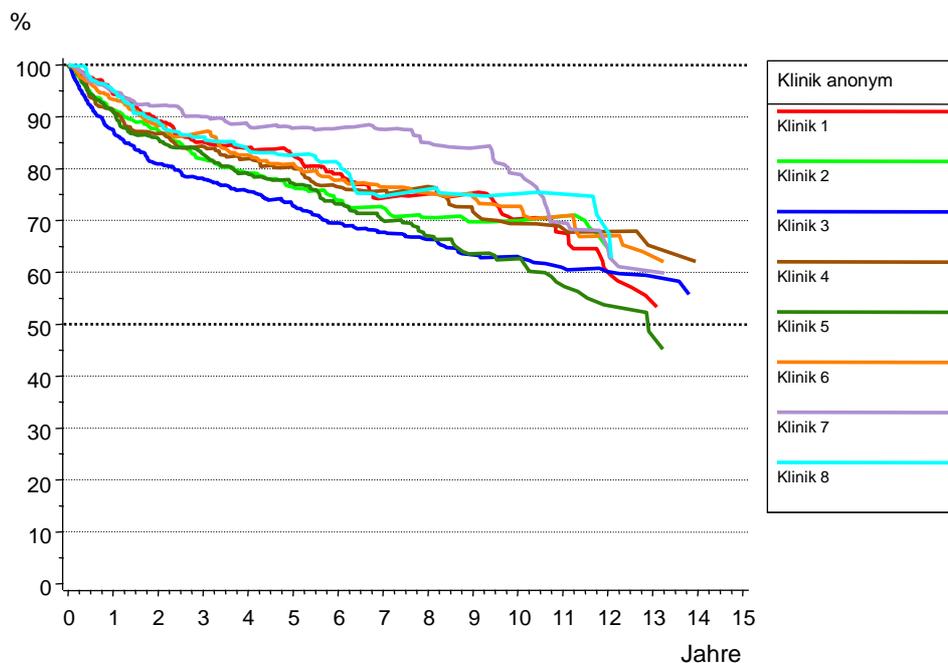


Abb. 99: Relatives Überleben aller Patienten in Abhängigkeit von den mitwirkenden Kliniken seit 1988

Die multivariate Analyse mit gleichzeitiger Berücksichtigung der wichtigsten prognostischen Faktoren ergibt keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kliniken (s. Tab. 103).

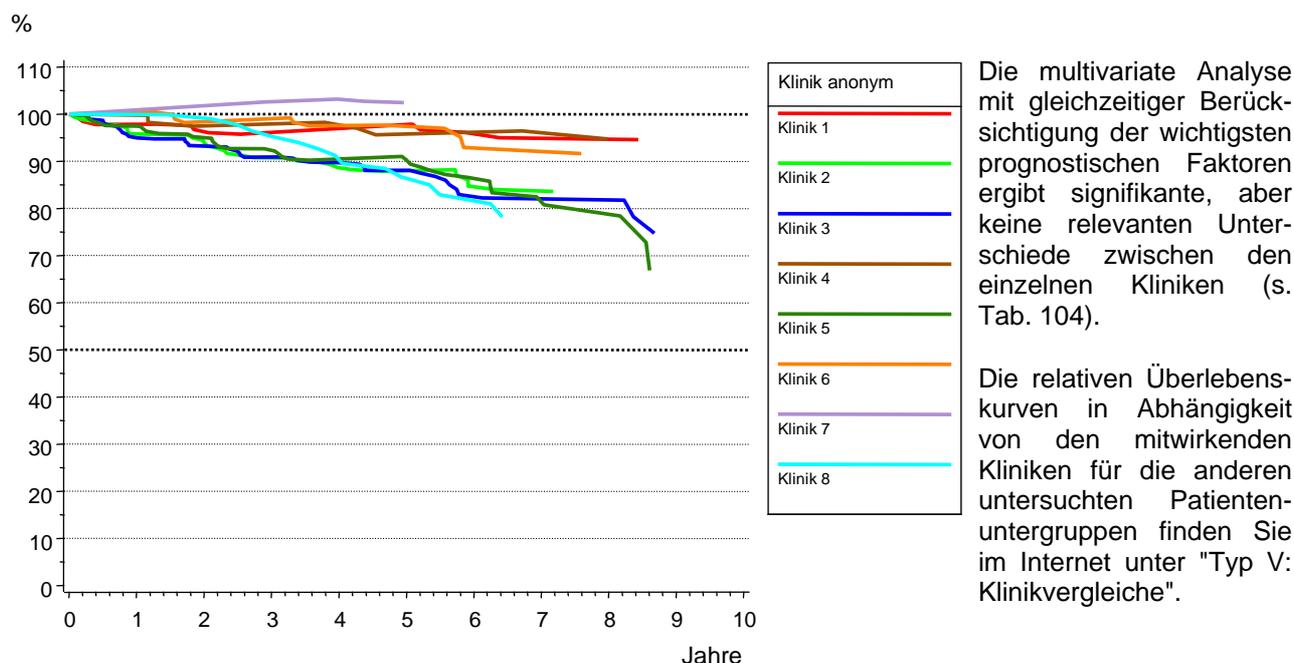


Abb. 100: Relatives Überleben aller Patienten mit Diagnosejahr 1993-99, pT1-2, <70 Jahre in Abhängigkeit von den mitwirkenden Kliniken

Klinik	Alter Median Jahre	Geschl. männl. %	pT bis Sept.1997				pT ab Okt.1997				pN			L.nod- ektomie %	M1 %	Grading		
			pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %	pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %	pN0 %	pN+ %	pNX %			G1 %	G2 %	G3-4 %
K1	63.9	61.2	6.0	59.8	32.3	1.8	62.3	16.7	21.1	0.0	82.6	4.9	12.6	70.9	8.4	17.0	71.2	11.9
K2	61.7	67.2	11.0	50.4	38.1	0.6	55.5	16.4	26.6	1.5	76.7	6.6	16.7	74.1	13.3	11.0	66.9	22.1
K3	61.1	65.0	6.0	53.9	38.4	1.8	58.3	13.7	27.0	1.0	71.0	8.6	20.3	63.1	16.4	8.7	71.2	20.2
K4	65.2	52.8	4.3	59.7	33.1	3.0	53.4	15.8	27.8	3.0	82.6	9.2	8.3	83.7	11.8	28.1	63.3	8.6
K5	61.5	64.6	13.7	62.1	23.2	1.0	69.4	12.9	17.2	0.5	67.7	7.3	25.0	69.6	10.0	36.0	56.0	8.0
K6	63.0	63.7	6.2	59.0	32.7	2.2	63.1	10.1	25.6	1.2	78.4	8.6	13.0	68.0	4.4	19.0	62.6	18.4
K7	62.8	61.7	10.6	58.8	30.3	0.3	67.4	12.5	19.4	0.7	80.2	5.6	13.8	75.5	3.8	21.6	67.4	11.1
K8	62.9	62.3	1.9	55.4	41.8	0.9	51.1	8.7	39.1	1.1	70.5	3.0	26.6	66.8	9.9	15.7	66.3	18.0

Tab. 101: Verteilung von Alter, Geschlecht und Primärbefunden in den kooperierenden urologischen Kliniken seit 1988  
Die Kliniknummern sind identisch zu denen, die in den Survivalkurve verwendet wurden.

Klinik	Alter Median Jahre	Geschlecht männlich %	pN			Lymphonod- ektomie %	M1 %	Grading		
			pN0 %	pN+ %	pNX %			G1 %	G2 %	G3-4 %
K1	58.8	72.9	86.7	1.6	11.7	81.6	3.9	18.8	73.4	7.8
K2	58.0	68.4	81.8	1.1	17.1	74.9	4.5	9.7	78.9	11.4
K3	57.5	67.6	67.8	4.3	27.8	52.6	6.3	6.7	79.6	13.7
K4	59.2	49.4	95.4	2.3	2.3	89.5	1.2	36.1	62.8	1.2
K5	57.4	69.9	70.2	2.2	27.6	67.2	3.3	42.1	53.0	4.9
K6	59.0	66.7	79.7	1.6	18.7	64.3	0.0	17.1	74.0	8.9
K7	57.8	66.9	89.0	0.0	11.0	75.9	0.0	23.6	71.5	4.9
K8	60.0	65.8	70.9	0.0	29.1	65.4	1.3	20.8	76.6	2.6

Tab. 102: Verteilung von Alter, Geschlecht und Primärbefunden in den kooperierenden urologischen Kliniken für eine Patientenkohorte Diagnosezeitraum 1993-99, pT1-2, <70 Jahre  
Die Kliniknummern sind identisch zu denen, die in den Survivalkurven verwendet wurden.

Anzahl der Patienten in der Analyse: n=2439, Patienten, davon verstorben: n=1006							
Signifikante Einflussfaktoren		Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall des RR	Signifikante Einflussfaktoren		Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall des RR
Alter	<53 Jahre	1.000	Referenz	M-Kategorie	M0	1.000	Referenz
	53-60 Jahre	1.347	1.078 - 1.683		M1	3.818	3.141 - 4.642
	61-69 Jahre	1.818	1.475 - 2.242	Grading	G1	1.000	Referenz
	≥70 Jahre	3.416	2.784 - 4.190		G2	1.474	1.215 - 1.789
Geschlecht	männlich	1.000	Referenz	Klinik	G3-4	1.983	1.552 - 2.533
	weiblich	0.735	0.642 - 0.842		K1	1.184	0.951 - 1.474
Diagnosejahr	1988-1992	1.000	Referenz	K2	0.971	0.772 - 1.221	
	1993-Sept.1997	0.934	0.815 - 1.071	K3	1.000	Referenz	
pT-Kategorie	pT1	1.024	0.766 - 1.369	K4	1.099	0.856 - 1.411	
	pT2	1.000	Referenz	K5	1.575	1.260 - 1.969	
	pT3	1.652	1.432 - 1.904	K6	1.152	0.909 - 1.461	
	pT4	4.375	2.838 - 6.744	K7	1.090	0.858 - 1.386	
pN-Kategorie	pN0	1.000	Referenz	K8	0.990	0.741 - 1.324	
	pN+	2.462	2.000 - 3.030				
	NX	1.378	1.140 - 1.667				

Tab. 103: Ergebnisse der multivariaten Analyse für den Diagnosezeitraum 1988 bis Sept. 1997

Anzahl der Patienten in der Analyse: n=1032 Patienten, davon verstorben: n=167 1993-99 für pT1-2 und <70 Jahre							
Signifikante Einflussfaktoren		Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall des RR	Signifikante Einflussfaktoren		95%-Konfidenzintervall des RR	
Geschlecht	männlich	1.000	Referenz	Klinik	K1	0.550	0.299 - 1.013
	weiblich	0.614	0.427 - 0.884		K2	0.862	0.544 - 1.366
pN-Kategorie	pN0	1.000	Referenz		K3	1.000	Referenz
	pN+	3.936	2.123 - 7.300		K4	0.549	0.254 - 1.186
	NX	1.188	0.808 - 1.746		K5	1.230	0.781 - 1.937
M-Kategorie	M0	1.000	Referenz		K6	0.579	0.298 - 1.125
	M1	9.791	6.113 - 15.683		K7	0.166	0.059 - 0.464
Grading	G1	1.000	Referenz		K8	1.191	0.655 - 2.164
	G2	1.178	0.753 - 1.843				
	G3-4	2.610	1.457 - 4.674				

Tab. 104: Ergebnisse der multivariaten Analyse für die Patientenkohorte Diagnosezeitraum 1993-99, pT1-2, <70 Jahre

Die Ergebnisse zu den multivariaten Analysen der anderen untersuchten Patientenkohorten stehen im Internet unter "Typ V: Klinikvergleiche" zur Verfügung.

Patholog. Einrichtung	pT bis Sept.1997				pT ab Okt.1997				Grading			Histologie				
	pT1	pT2	pT3	pT4	pT1	pT2	pT3	pT4	G1	G2	G3-4	Nierenzell-Ca.o.n.A	klarzell.	gran.zell.	papillär (chromophil)	mult.
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
P1	8.1	58.9	30.7	2.4	59.1	10.2	29.0	1.6	14.7	64.8	20.5	18.8	58.9	2.2	1.3	18.8
P2	8.6	60.3	31.0	0.0	55.9	16.1	28.0	0.0	11.0	74.8	14.3	20.1	64.0	3.7	0.9	11.2
P3	6.9	60.6	31.5	1.0	56.4	13.1	29.3	1.1	4.8	72.0	23.3	11.9	75.2	2.7	1.5	8.7
P4	15.7	58.8	24.2	1.3	57.1	16.1	25.3	1.5	12.1	70.1	17.9	13.9	68.7	0.9	1.4	15.1
P5	10.9	65.1	22.9	1.0	67.9	13.0	18.1	1.0	27.9	62.0	10.1	20.4	60.6	2.0	1.5	15.6
P6	15.3	56.7	27.3	0.7	68.4	13.2	18.4	0.0	22.4	63.1	14.5	11.6	68.9	4.1	1.0	14.3

Tab. 105: Verteilung von pT-Befund, Grading und Histologie bei den kooperierenden Pathologien seit 1994

## Karzinom des Nierenbeckens und des Ureters

Eine bösartige Neubildung im Bereich des Nierenbeckens oder des Ureters tritt sehr viel seltener auf als ein Karzinom der Niere. In den internationalen Statistiken (SEER, GLOBOCAN) werden das Nierenbeckenkarzinom und der Harnleitertumor daher nicht gesondert aufgeführt. Häufig werden die Zahlen zum Karzinom des Nierenbeckens und des Ureters zusammen mit denen der Niere dargestellt (s. oben).

Die rohe Inzidenz des Nierenbeckenkarzinoms liegt im Jahr 2000 für die Region München für Männer bei 2,1/100.000 und für Frauen bei 1,8/100.000. 51% aller Erkrankten sind Männer. Der Altersmedian bei Diagnosestellung (ohne Einschränkung der Patienten auf den Wohnort in der Region mit einem Diagnosedatum seit 1988) beträgt bei den Männern 66 und bei den Frauen 69 Jahre. 80% der männlichen/weiblichen Erkrankten sind im Alter zwischen 51/51 und 81/83 Jahren diagnostiziert worden.

Die TNM-Kategorien für die Karzinome des Nierenbeckens und des Harnleiters sind erst seit der 4. Auflage der TNM-Klassifikation von 1987 definiert. Auswertungen zu diesen beiden Tumoren werden daher erst ab dem Diagnosejahr 1988 durchgeführt.

Jahrgang	n=420 % ↓	Altersmedian		Geschl. männl. %	pT						pN			M1 %	Grading		
		Männer Jahre	Frauen Jahre		pTa %	pTis %	pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %	pN0 %	pN+ %	pNX %		G1 %	G2 %	G3-4 %
1988-93	34.3	64.3	69.1	54.2	22.1	0.0	19.1	11.0	34.6	13.2	53.9	24.2	21.9	6.9	15.9	60.1	23.9
ab 1994	65.7	67.7	70.2	48.9	19.5	0.4	15.5	11.2	36.7	16.7	47.0	18.8	34.2	14.1	8.2	52.2	39.6

Tab. 106: Nierenbeckenkarzinom: Veränderung klinischer Kenngrößen seit 1988

Jahrgang	n=226 % ↓	Altersmedian		Geschl. männl. %	pT						pN			M1 %	Grading		
		Männer Jahre	Frauen Jahre		pTa %	pTis %	pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %	pN0 %	pN+ %	pNX %		G1 %	G2 %	G3-4 %
1988-93	35.4	67.9	70.7	57.5	26.4	0.0	19.4	15.3	36.1	2.8	63.9	9.8	26.2	2.5	21.1	46.5	32.4
ab 1994	64.6	68.8	77.3	56.2	30.6	2.2	19.4	20.2	26.1	1.5	52.9	9.8	37.4	2.1	19.4	51.1	29.5

Tab. 107: Harnleitertumor: Veränderung klinischer Kenngrößen seit 1988

Mit Einführung der 2. Auflage des Histologieschlüssels von 1997 (Grundmann, E., Hermanek, P., Wagner G. (Hrsg.): Tumor-Histologie-Schlüssel, 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1997) wurde die Kodierung sowohl für das Nierenbeckenkarzinom als auch für den Harnleitertumor verändert. Neu hinzugekommen ist die Unterteilung von Übergangszellkarzinomen in nicht-invasive papilläre/nicht papilläre und invasive papilläre/nicht papilläre Formen. Die bisher auf den Ersterhebungsbögen des TRM verwendete Bezeichnung "Urothel-Ca. o.n.A." entspricht nun dem invasiven nicht papillären Übergangszellkarzinom. "Urothel-Ca. o.n.A." mit einem pT-Befund Ta oder Tis konnten in die neuen Histologieschlüssel Übergangszellkarzinom nicht invasiv papillär bzw. nicht papillär umkodiert werden. Die Histologie "papilläres invasives Übergangszellkarzinom" wird erst seit dem Jahr 2000 systematisch im TRM erfasst. Auswertungen, die die Histologie betreffen, wurden daher für die Zeiträume 1988-1999 und 2000-2002 durchgeführt. 1988-1999 waren beim Nierenbeckenkarzinom von den 19,2% nicht-invasiven Übergangszellkarzinomen 18,9% papillär und 0,3% nicht papillär. Die 74,3% invasiven

Übergangszellkarzinome verteilen sich mit 18,3% auf papilläre und mit 56,0% auf nicht papilläre. Die restlichen 6,8% fallen auf multiple Angaben, Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome sowie undifferenzierte und sonstige Karzinome. Von 2000 bis 2002 waren 18,8% nicht-invasive papilläre Übergangszellkarzinome. Die 72,5% invasiven Übergangszellkarzinome setzen sich zu 43,8% aus papillären und zu 28,8% aus nicht papillären zusammen. Die restlichen 8,7% verteilen sich überwiegend auf multiple Angaben.

Die Verteilung einiger wichtiger klinischer Kenngrößen ist zum säkularen Vergleich für die beiden Diagnosezeiträume 1988 bis 1993 und 1994 bis 2002 in Tab. 106 dargestellt. Wie beim Nierenkarzinom läßt sich eine Abnahme der Lymphknotendisektion vermuten. Versorgt wird das Nierenbeckenkarzinom ebenfalls vorrangig operativ, adjuvante Therapien spielen keine Rolle.

Beim Überleben zeigen sich allerdings deutliche Unterschiede zwischen Nierenbecken- und Nierenkarzinom. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Männern mit Nierenbeckenkarzinom bei 64%, bei Männern mit Nierenkarzinom dagegen bei 76%. Noch deutlicher ist der Unterschied bei den Frauen mit 53% relativer 5-Jahres-Überlebensrate beim Nierenbeckenkarzinom und 78% beim Nierenkarzinom. Zusätzlich ist das Überleben der Patienten mit einem Nierenbeckenkarzinom nicht vom Geschlecht, dafür aber vom Alter abhängig (Abb. 108). Die Verschlechterung des Überlebens um ca. 9% im säkularen Vergleich von Patienten die vor bzw. ab 1994 diagnostiziert wurden (Abb. 109) ist nicht signifikant. Auch stadienspezifisch zeigen sich keine Unterschiede im Überleben dieser beiden Patientenkollektive (Abb. 110).

Die rohe Inzidenz des Harnleitertumors liegt 2000 für die Region München für Männer bei 0,9/100.000 und für Frauen bei 0,5/100.000. 60% aller Erkrankten sind Männer. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei den männlichen Patienten (ohne Einschränkung der Patienten auf den Wohnort in der Region mit einem Diagnosedatum seit 1988) bei 69 Jahren und bei den weiblichen Patienten bei 75 Jahren. 80% der männlichen bzw. weiblichen Erkrankten sind zwischen 55 und 81 bzw. 60 und 85 Jahren.

Die im Zeitraum 1988-1999 beobachteten 26,8% nicht-invasiven Harnleitertumoren setzen sich zusammen aus 26,2% papillären und 0,6% nicht papillären Übergangszellkarzinomen. Es zeigten sich 13,4% papilläre und 53,7% nicht papilläre invasive Übergangszellkarzinome. Die restlichen 6,1% entfallen auf Plattenepithelkarzinome, multiple Angaben sowie Adenokarzinome, undifferenzierte und sonstige Karzinome. Im Zeitraum 2000-2002 verteilen sich die 32,1% nicht-invasiven Übergangszellkarzinome auf 26,4% papilläre und 5,7% nicht papilläre. Die 58,5% invasiven Harnleitertumoren setzen sich zusammen aus 45,3% papillären und 13,2% nicht papillären Übergangszellkarzinomen. Die restlichen 9,4% verteilen sich auf multiple Angaben, undifferenzierte und sonstige Karzinome.

Einige klinische Aspekte sind in Tab. 107 für die Diagnosezeiträume 1988-1993 und 1994-2002 zusammengestellt. Auch beim Karzinom des Ureters ist zu vermuten, daß die Lymphknotendisektion über die Zeit weniger häufig durchgeführt wird. Die Primärtherapie erfolgt ebenso wie beim Nieren- und Nierenbeckenkarzinom meist operativ, adjuvante Therapien werden so gut wie nicht durchgeführt.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Männern mit Harnleitertumor bei 66% und bei Frauen bei 69%. Wie beim Nierenbeckenkarzinom ist auch beim Karzinom des Harnleiters das Überleben nicht vom Geschlecht abhängig. Im Gegensatz zum Nierenbeckenkarzinom zeigt sich jedoch weder eine Abhängigkeit vom Alter noch vom Jahr der Diagnosestellung (Abb. 111).

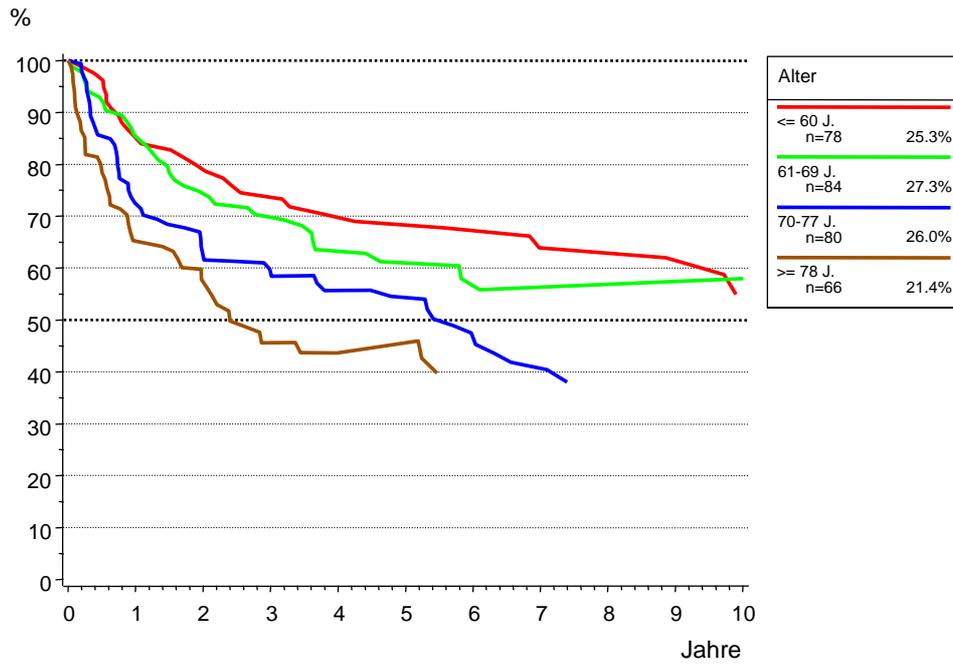


Abb. 108: Nierenbeckenkarzinom: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter seit 1988

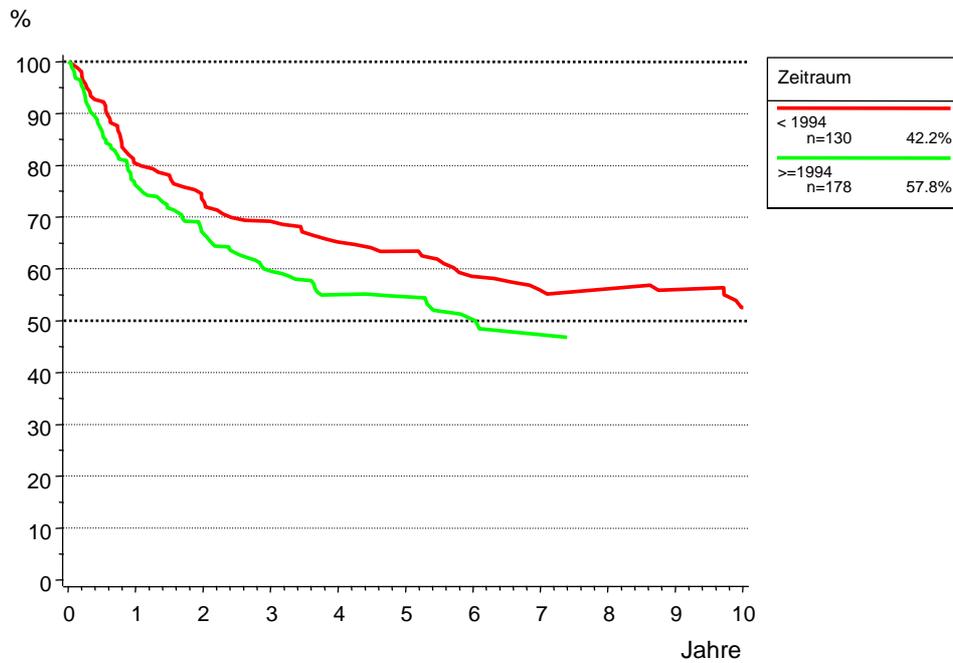


Abb. 109: Nierenbeckenkarzinom: Relatives Überleben vor und ab 1994

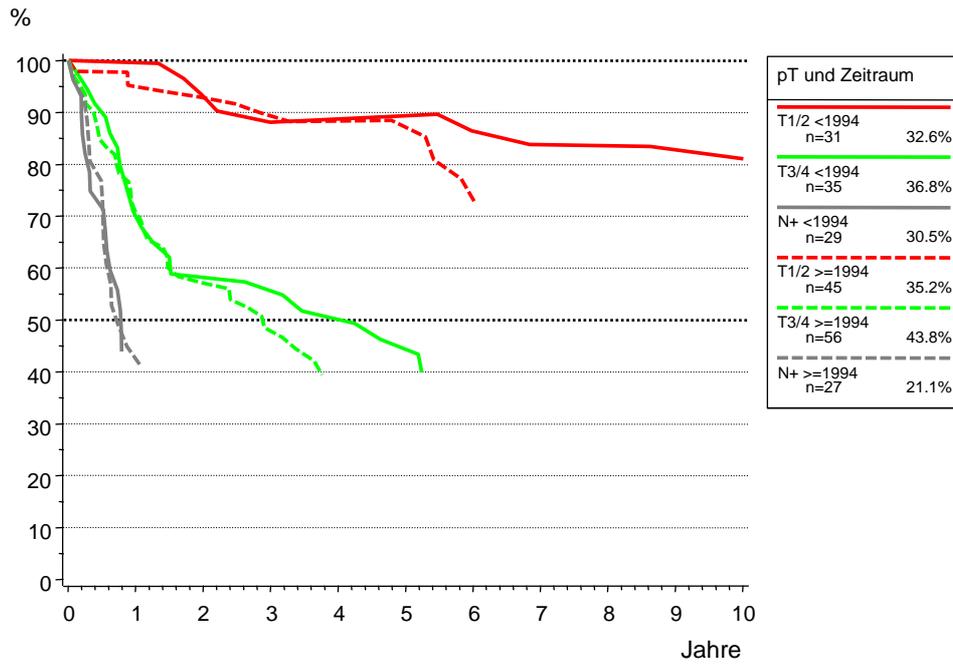


Abb. 110: Nierenbeckenkarzinom: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie vor und ab 1994

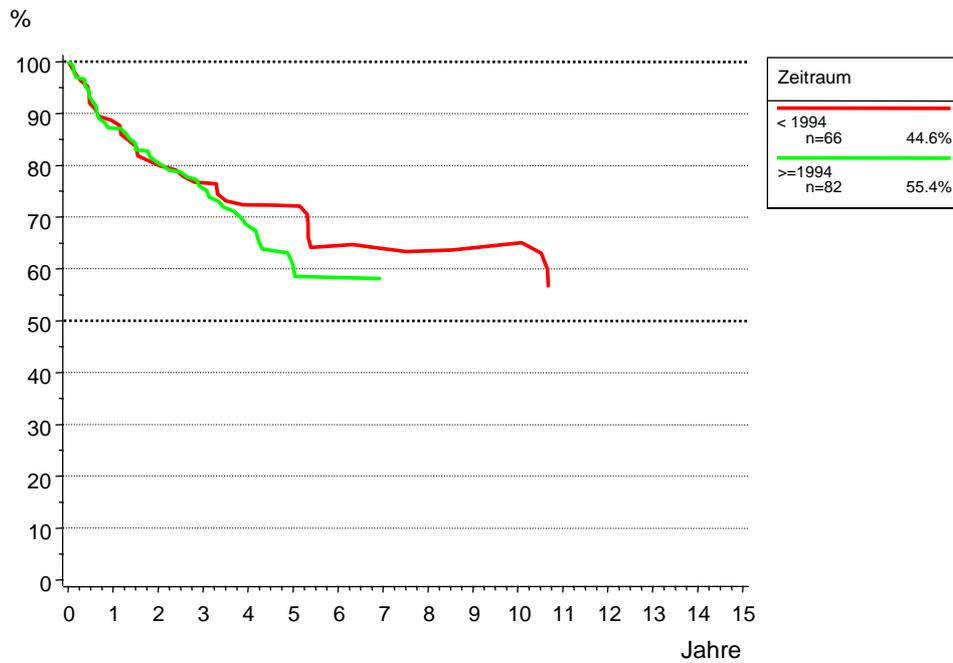


Abb. 111: Harnleitertumor: Relatives Überleben vor und ab 1994