

Statistische Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Morphologie und Prognose bei Nierenparenchymcarcinomen*

Klaus Kofler, Ernst Rudolf Reichl und Wilhelm Zischka-Konorsa

Pathologisch-bakteriologisches Institut (Vorstand: Prof. Dr. W. Zischka-Konorsa)
der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien und
Institut für Statistik und Informatik, Lehrkanzel für Informationssysteme
und betriebliche Datenverarbeitung (Vorstand: Prof. Dr. E. R. Reichl),
der Johannes-Kepler-Universität Linz

Eingegangen am 21. Juli 1975

Morphology versus Prognosis in Renal Cell Carcinoma a Statistical Approach

Summary. In a group of 102 selected cases of renal cell carcinoma which at various periods after nephrectomy terminated fatally, age, sex, and 23 gross and/or histologic tumor characteristics were examined, subclassified, and evaluated. An attempt was made to correlate these parameters statistically to postoperative survival time. A newly developed and programmed statistical method, i.e. “*dichotomic variance analysis*”, proved to be superior to both multiple regression and cluster analysis. Using infiltrative-destructive tumor growth, polymorphy, and chromatin density of tumor cell nuclei, extension of renal vein invasion, age and sex, as the only 6 required out of 25 distinguished tumor parameters, this statistical multivariate method comprised 7 distinctive groups of different mean geometrical postoperative survival time, obviously corresponding to 7 tumor types of increasing degree of malignancy. By step-wise dichotomic splitting of tumor groups it therefore was possible to delineate schematically some of the complex connections between the criteria or variables of prognostic significance. Conceivable sources of errors possibly influencing reproducibility and practical applicability of the presented dichotomic variance analysis in evaluating prognostic criteria in renal cell carcinoma are discussed.

Key words: Renal cell carcinoma — Prognosis — Pathologic parameters — Multivariate statistical analysis — Dichotomic variance analysis.

Zusammenfassung. In einer Stichprobe von 102 Nierencarcinomen, die nach vorangegangener Nephrektomie letztlich zum Tode der Patienten führten und nach bestimmten Kriterien ausgewählt worden waren, wurden 25 Patienten- bzw. makroskopisch und/oder histologisch erfaßbare Tumormerkmale ermittelt und klassifiziert. Beim Versuch, diese Parameter zur postoperativen Überlebenszeit in Beziehung zu setzen, erwies sich die neu entwickelte und programmierte statistische Methode der „*dichotomischen Varianzanalyse*“ der multiplen Regressions- und Clusteranalyse überlegen. Unter Heranziehung von nur 6 der ursprünglich 25 Differenzierungsmerkmale (nämlich infiltrativ-destruktives Tumorstadium, Tumorzellkernpolymorphie und -chromatindichte, Tumoreinbruch in Venen sowie Alter und Geschlecht des Patienten), konnten 7 Gruppen mit unterschiedlichem geometrischem Mittel der postoperativen Überlebenszeit ermittelt, d.h. 7 Tumortypen unterschiedlichen Malignitätsgrades abgegrenzt werden. Mit Hilfe dieser stufenweisen dichotomischen Gruppenaufftrennung war es auch möglich, einige der komplexen Zusammenhänge zwischen prognostisch bedeutsamen Einflußgrößen schematisch darzustellen. Denkbare Fehlerquellen und Probleme der Reproduzierbarkeit bei der praktischen Anwendung der Gruppenaufftrennung mittels der dichotomischen Varianzanalyse werden diskutiert.

* Mit Unterstützung durch die Ludwig-Boltzmann-Gesellschaft zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich.

Bei Aufarbeitung der morphischen Unterlagen für vorausgegangene vorzugsweise klinisch und röntgenologisch orientierte Untersuchungen von Nierenparenchymcarcinomfällen (hypernephroide Nierencarcinome oder Nierenadenocarcinome) (Bolterauer *et al.*, 1971) war aufgefallen, daß kaum Beziehungen zwischen dem allgemein gebräuchlichen histologischen Grading (Tumordignitätsgraduierung) und der postoperativen Überlebenszeit bestanden (siehe dazu auch Bennington, 1973). Dies veranlaßte uns, das uns zur Verfügung stehende Nierentumor-material dahingehend zu überprüfen, welche Aussagekraft den dem Pathologen geläufigen Tumor-Malignitäts- bzw. -Dignitätsmerkmalen zuzuschreiben sei. Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war nicht, auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde die Möglichkeit einer Voraussage der wahrscheinlichen postoperativen Überlebenszeit im *Einzelfall* zu finden, sondern mittels Präzisierung von Risikofaktoren auf Basis statistischer Verfahren wenn möglich prognostisch günstige bzw. ungünstige Tumormerkmale oder -merkmalskombinationen herauszuarbeiten; letztlich also die vorliegenden einzelnen Tumoren unterschiedlicher Dignität in Gruppen annähernd gleicher Dignität zusammenzufassen, die auf Grund bestimmter morphologischer Befunde oder Befundkombinationen trennbar sind.

Untersuchungsmaterial

Aus den beobachteten 251 Nierenparenchymgeschwülsten der Jahre 1945–1970 der Urologischen Abteilung der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien¹ konnten 196 Fälle verwertet werden. Auswahlkriterien waren: Vorliegen einer malignen epithelialen Primärgeschwulst des Nierenparenchyms; radikale einfache oder erweiterte einseitige Nephrektomie (keine Teilresektion); möglichst vollständige Angaben über das Schicksal des Patienten bis zu seinem Tode oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.1970); Eliminierung unmittelbar postoperativ Verstorbener.

Von diesen 196 Patienten starben 96 am Tumor im 1.–13. Jahr und 23 aus anderer Ursache im 1.–21. Jahr postoperativ. 76 Patienten leben 1–24 Jahre nach der Nephrektomie und lediglich 1 Patient mußte nachträglich als verschollen eingestuft werden. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug bei den 103 Männern (54mal links, 49mal rechts) 36–83 Jahre (im Mittel 57,1 Jahre), bei den 93 Frauen (49mal links, 44mal rechts) 19–82 Jahre (im Mittel 59,8 Jahre); insgesamt betrug das Alter zum Zeitpunkt der Nephrektomie im Mittel 58,4 Jahre.

Folgende kumulative postoperative Überlebensraten wurden (nach den Angaben bei Berg, 1964 und Arner *et al.*, 1965) errechnet: 1 Jahr: 79%, 2 Jahren: 68,3%, 3 Jahre: 57,4%, 5 Jahre: 51,9%, 8 Jahre: 44%, 10 Jahre: 32,7%, 13 Jahre: 27%. Diese Werte liegen innerhalb der von anderen Autoren gefundenen (Literaturübersicht bei Holland, 1973). Es sei festgehalten, daß beim Vergleich dieser vorgefundenen Absterbekurve mit den entsprechend Alter und Geschlecht korrigierten Lebenserwartungen (Österreichische Sterbetafel 1967, 1970/72) die relative Überlebensrate (Überlebensrate der Tumorpatienten in Prozent der Überlebensrate der Normalbevölkerung) auch nach 8 Jahren noch nicht konstant bleibt. Es scheint also die von dänischen Autoren (Amtrup *et al.*, 1974, Bech Hansen *et al.*, 1972) vertretene Meinung, daß Nierentumorpatienten, die die Nephrektomie um mehr als 8 Jahre überleben, als vom Tumor geheilt gelten können (d.h. eine der

¹ Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Haschek, Vorstand der Urologischen Abteilung der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien, für die Ermöglichung der Einblicknahme in die Krankheitsgeschichten.

Normalbevölkerung entsprechende Lebenserwartung aufweisen), für unser Material nicht zuzutreffen.

Dazu ist allerdings zu bemerken, daß sich bei graphischer Darstellung der Überlebensrate unserer 196 Patienten eine in etwa bimodale Verteilung (nicht so sehr bei Männern, vor allem aber bei den Frauen; mit zwei Sterblichkeitsgipfeln 0—4 und 7—11 Jahre postoperativ) findet, die auf Heterogenität des Ausgangsmaterials hinweist. Für krankheitsorientierte Untersuchungen wird jedoch u.a. eine möglichst homogene Stichprobe benötigt (Berg, 1964). Dieses Ziel hofften wir bei unserem Material durch Aufstockung der Fallauswahlkriterien und ihre Präzisierung — mit notwendigerweise damit verbundener Einengung des Stichprobenumfanges — zu erreichen. Folgende vorgegebene Forderungen sollten daher jetzt bei der Fallauswahl erfüllt sein:

a) maligner epithelialer Nierenparenchymentumor; b) Primärtumor (kein Rezidivtumor, kein Zweitgeschwulst nach Tumor der kontralateralen Niere); c) keine nachweisbaren Organ- oder Fernmetastasen zum Operationszeitpunkt; d) keine präoperative antitumorale Therapie; e) Nephrektomie (keine Teilresektion); f) Radikaloperation (Fälle der Stadien 1, 2, 3a, b, c nach Robson; Robson, 1963; Holland, 1973); g) postoperativer Verlauf bis zum Tod des Patienten nachzuverfolgen; h) Tod des Patienten am Tumor (Metastasen und/oder Tumorkachexie und/oder Rezidiv mit unmittelbaren Folgen); i) keine Berücksichtigung unmittelbar postoperativ oder an Operationsfolgen Verstorbener; j) Operationsbericht einsehbar; k) makroskopische Tumorbeschreibung vorhanden und vollständig; l) histologisches Material (zumindest von drei verschiedenen Stellen des Tumors stammende Schnitte) vorhanden und auswertbar.

Nur 41 Fälle unseres Ausgangsmaterials entsprachen den geforderten Kriterien, doch konnten noch 61 zusätzliche gleichermaßen geeignete Fälle im Register des Österreichischen Krebsforschungsinstitutes gefunden werden. Diese Patienten waren in vier weiteren Wiener Spitälern nephrektomiert worden²⁾.

Folgende Aufteilung dieser nun insgesamt 102 Fälle auf die Stadien nach Robson war nachzuweisen: Stadium 1: $n=47$, 2: $n=21$, 3: $n=34$; die postoperative Überlebenszeit war 72—4673, im Mittel 804 Tage; die postoperative Überlebensrate betrug nach 1 Jahr 61,7%, nach 2 Jahren 34,3%, nach 3 Jahren 19,6%, nach 4 Jahren 12,7%, nach 5 Jahren 10,7%, nach 8 Jahren 5,8%, nach 10 Jahren 0,9% und nach 12 Jahren 0.

Diese Kurve wird nach semilogarithmischer Umgestaltung und Probittransformation zu einer Geraden. Damit entspricht dieses bereinigte Material den Anforderungen von Berg (1964) für Endresultatauswertung bei krankheitsorientierten Untersuchungen (im Gegensatz zu patientenorientierter Statistik).

2 Wir danken Herrn Prof. Dr. K. Karrer vom Institut für Krebsforschung der Universität Wien (Vorstand Prof. Dr. H. Wrba) für die Ermöglichung der Einsichtnahme in das Tumoregister, sowie folgenden Pathologen für die leihweise Überlassung von Präparatbeschreibungen und histologischen Schnitten: Prof. Dr. J. H. Holzner, Path.-anatom. Institut der Universität Wien, Prof. Dr. J. Zeithofer, Path.-anatom. Institut des Kaiser Franz-Josef-Spitals der Stadt Wien, Prim. Dr. St. Wuketich, Path.-anatom. Institut des Krankenhauses der Stadt Wien Lainz und Prim. Dr. E. Zandanell, Path.-anatom. Institut der Krankenanstalt der Stadt Wien Rudolfstiftung.

Patienten- und Tumormerkmale

Folgende Differenzierungsmerkmale bzw. Einflußgrößen wurden untersucht und registriert (Datenmaterial):

A. *Zielgröße*: postoperative Überlebenszeit. Wegen der Schiefe der numerischen Verteilung wurde eine auch sonst bei Überlebenszeitangaben übliche (Oak, zit. bei Jacobs *et al.*, 1960) logarithmische Transformation vorgenommen. Danach findet sich eine nahezu symmetrische log-Verteilung mit dem Charakteristikum $\log t = 2,709 \pm 0,416$, d.h. das geometrische Mittel beträgt 512 Tage (ca. 17 Monate), die Streuung von $\pm 0,416$ entspricht einem *Faktor* von ca. 2,6.

B. *Merkmale*: Alle Merkmale lagen im Datenmaterial als Klassen-Zahlen vor. Die Klassenzugehörigkeit wurde bei Merkmal 1—3 exakt (Jahre, Geschlecht, Zentimeter), im übrigen durch subjektive graduelle Abschätzung ermittelt (angegeben sind Anzahl der Patienten pro Merkmalsklasse):

1. *Patientenalter zum Zeitpunkt der Nephrektomie*: unter 50 Jahre: 12; 50 bis unter 60 Jahre: 35; 60 bis unter 70 Jahre: 42; 70 bis unter 80 Jahre: 13.

2. *Geschlecht*: 69 Männer, 33 Frauen.

3. *Größter Tumordurchmesser*: unter 5 cm: 14; 5—10 cm: 63; 10—15 cm: 23; über 15 cm: 2.

Die Klassenzugehörigkeit wurde bei Merkmal 3 makroskopisch, bei Merkmal 4—8 makroskopisch und histologisch, bei Merkmal 9—25 histologisch in zahlreichen nicht degenerativ veränderten Tumorarealen ermittelt. Die mikroskopische Beurteilung erfolgte ohne Kenntnis der jeweiligen Überlebenszeit durch zwei Untersucher (K. K., W. Z.-K.) unabhängig voneinander je zweimal, bei diskordantem Ergebnis durch nochmalige gemeinsame Durchsicht der histologischen Präparate.

4. *Veneneinbruch (VE)*: Nachweis von Tumorgewebe in Venenlichtungen, unabhängig davon, an welcher oft peripherer gelegenen Stelle die eigentliche Gefäßwandinfiltration erfolgte): kein VE: 35; VE nur histologisch nachweisbar: 7; VE in kleinen peripheren Ästen: 9; in Hauptästen 17; im Stamm der Vena renalis: 29; in der Vena cava inferior: 5.

5.—8.: Merkmale Nierenhohlraumssystemeinbruch, Kapsleinbruch, infiltratives Wachstum, regressive Veränderungen: Folgende subjektive Klassentrennung wurde durchgeführt (wobei im weiteren nur die Anzahl der insgesamt jeweils positiven Fälle vermerkt ist):

0 negativ bzw. nicht nachweisbar;

+ nur histologisch nachweisbar;

++ in kleinen umschriebenen Arealen;

+++ in mittelgroßen Arealen oder an mehreren Stellen wie unter ++;

++++ ausgebreitet oder an mehreren Stellen entsprechend +++ nachweisbar.

5. *Nierenhohlraumssystemeinbruch*: positiv: 66.

6. *Nierenkapsleinbruch*: positiv: 43.

7. *Infiltrativ-destruktives Tumorstadium an der Grenze zwischen Tumorknoten und Nierenparenchym* (unabhängig von Venen-, Nierenhohlraumssystem- oder Kapsleinbruch): positiv: 87.

8. *Regressive bzw. degenerative Veränderungen im Tumorgewebe*, ohne Berücksichtigung einer eventuell unterschiedlichen prognostischen Wertigkeit der einzelnen Degenerationsformen: positiv: 100.

Merkmal 9—15, 17—23: Quantitative oder qualitative Klassenzugehörigkeitsabschätzung nach folgenden Gesichtspunkten:

0 nicht vorhanden, nicht ausgeprägt, negativ, etc.

+ klein, spärlich, herdförmig oder geringgradig, etc.

++ mäßiggradig, mäßig zahlreich, oder aber auch: wenn Veränderungen wie unter + an mehreren Stellen nachzuweisen; bzw. weder + noch +++.

+++ ausgeprägt, überwiegend, zahlreich, groß, ausgebreitet, oder auch: Veränderungen wie unter ++ an mehreren Stellen nachweisbar.

9. *Vorkommen spindelförmiger pseudosarkomatöser Tumore*: positiv: 10.

10. *Vorkommen papillärer bzw. adenomatös-papillärer oder papillär-cystischer Tumore* (dieses Merkmal wurde herausgegriffen, um die sonst vielfach als getrennte Einheiten beschriebenen Tumoren [Zollinger, 1966] wie malign entartete papilläre Rindenadenome und papilläre Adenocarcinome gemeinsam mit den hypernephroiden Carcinomen mit papillären Strukturen erfassen zu können). Positiv: 30.

11. Gleichzeitiges Vorkommen von Tumorarealen unterschiedlicher Struktur bzw. Mikroarchitektur (adenomatös, alveolär, solide, papillär, skirrös, spindelzellig, etc.). Positiv: 80.

12., 13., 14. Ausdehnung pflanz-, intermediär- bzw. eosinophilzelliger Tumorareale: Positiv: 85, 95 resp. 38.

15. Gleichzeitiges Vorkommen von Tumorarealen unterschiedlichen Zelltyps: Positiv: 94.

17. Vorkommen kleinzelliger Tumorareale (Regionen, in denen auffällig kleinzellige Tumorstrukturen dominieren. Proliferationszentren? Beziehungen zur Prognose?): Positiv: 88.

Merkmal 18—23: Schnitteytologische Tumorzellkerncharakteristika (in Anlehnung an die von Jaffe, 1964, erarbeiteten Kriterien zur Abgrenzung chondrosarkomatöser Geschwülste): Kernverplumpung, zweikernige Tumorzellen, mehrkernige Tumorzellen, Tumorzellkernpolymorphie, Tumorzellkernpolychromasie, Riesentumorzellen: Positiv: 86, 51, 26, 102, 100 resp. 44.

Merkmal 16, 24 und 25: Klassenwerte entsprechen Durchschnittswerten bzw. bezeichnen überwiegende oder dominierende Charakteristika:

23. Tumorzellgröße: groß (29), mittelgroß (63), klein (10).

24. Tumorzellkerngröße: sehr klein (4), klein (18), mittelgroß (50), groß und sehr groß (30).

25. Tumorzellkernchromatindichte: bläschenförmig (5), hell (30), mäßig dicht (63), dicht bzw. sehr dunkel (4).

Wegen der vorgegebenen Merkmals-Höchstanzahl konnten mehrere sicherlich bedeutsame histologische Tumorcharakteristika nicht berücksichtigt werden, wie z.B. Mitosenanzahl, Nukleolencharakteristika, Kern-Plasma-Relation und cellulär-entzündliche Reaktion im Tumor und in der Tumorumgebung. Dagegen erfolgte in Anbetracht der relativ hohen Anzahl von Tumoren ($n = 38$), die eindeutig eosinophile Zellen zeigten, welche wir nur ungern mit den Intermediärzellen zu einer Gruppe von „Granularzellen“ (Bennington, 1973) zusammenfassen wollten, eine Aufschlüsselung nach einzelnen Zelltypen (pflanzenzellartig, eosinophilzellig, intermediärzellig; — basophile Tumorzellen wurden nicht nachgewiesen). Es sei jedoch gleich vorweggenommen, daß keines der herangezogenen statistischen Verfahren eine Beziehung zwischen Überlebenszeit und intermediären oder eosinophilen Tumorzellen aufzeigte.

Statistische Verfahren

Zur Auswahl standen die fünf derzeit gebräuchlichen Methoden der Multivariatenanalyse: Regressionsanalyse, Varianzanalyse, Diskriminanzanalyse, Faktoranalyse, Clusteranalyse. Davon scheidet die Diskriminanzanalyse aus, da eine Klasseneinteilung des Untersuchungsmaterials im Hinblick auf die Zielgröße „Überlebenszeit“ a priori nicht vorliegt.

Die Regressionsanalyse und Faktoranalyse lassen nur *lineare* Verknüpfungen zwischen den Variablen zu und scheinen daher bei so vage quantifizierten Merkmalen, wie sie hier fast durchwegs vorliegen (s. Merkmalsbeschreibung 9—15, 17—23) zumindest bedenklich. Trotzdem wurde eine multiple Regressionsanalyse nach dem abbauenden Verfahren mit allen 25 Einflußgrößen und dem Logarithmus der Überlebenszeit als Zielgröße durchgeführt.

Für die *Clusteranalyse* wurde ein von einem von uns (E.R.R.) programmiertes Verfahren eingesetzt, das nachstehenden Algorithmus verwendet:

a) alle Individuen werden zunächst als zu einer einzigen Gruppe gehörig betrachtet,
b) für jede Gruppe wird ein „Typus“ festgelegt (im verwendeten Verfahren der Vektor der Mittelwerte aller Merkmale innerhalb der Gruppe),

c) jedes Individuum wird jener Gruppe zugeordnet, deren Typus es am nächsten steht (im verwendeten Verfahren wird als Ähnlichkeitsmaß der normierte euklidische Abstand zwischen Individuum und Typus verwendet. Normierungsmaßstab ist die mittlere Standardabweichung des jeweiligen Merkmals *innerhalb* der Gruppe).

d) hat mindestens ein Individuum im Schritt c) seine Gruppenzugehörigkeit geändert, wird mit b) fortgesetzt, sonst mit e).

e) wenn die vorgegebene maximale Anzahl der Gruppen erreicht ist, wird das Verfahren abgebrochen, sonst mit f) fortgesetzt.

f) jenes Individuum, das am stärksten vom Typus seiner Gruppe abweicht, wird aus dieser Gruppe eliminiert und wird zum Typus einer neuen Gruppe. Fortsetzung mit b).

Als spezielle Varianzanalyse für die hier gegebene Problemstellung wurde ein Verfahren entwickelt und programmiert, das man als „*Dichotomische Varianzanalyse*“ bezeichnen könnte. Der Algorithmus ist folgender:

- a) alle Individuen werden zunächst als zu einer einzigen Gruppe gehörig betrachtet.
- b) für die gegebene Zielgröße wird die Varianz „innerhalb der Gruppen“ (Restvarianz) berechnet.
- c) eine der existierenden Gruppen wird auf Grund eines der gegebenen Merkmale nach folgenden Kriterien in zwei neue Gruppen geteilt:
 - c. a) Die Restvarianz der Zielgröße soll durch diesen Teilungsschritt so weit als möglich reduziert werden,
 - c. b) die statistische Signifikanz der Aufteilung darf eine vorgegebene Schranke nicht unterschreiten.

Genügt keine Aufteilung dem Kriterium c. b), wird das Verfahren abgebrochen.

d) Gruppen mit (im Rahmen der Restvarianz) gleichem Mittelwert der Zielgröße werden nach bestimmten Regeln wieder vereinigt (hier: nur dann, wenn die Zusammenfassung logisch einer einfachen UND- bzw. ODER-Verknüpfung entspricht; dieser Schritt wurde bei der vorliegenden Untersuchung allerdings nicht realisiert); Fortsetzung des Verfahrens bei c).

Das Verfahren unterscheidet sich, wenn man von Schritt d) absieht, nur geringfügig von der sog. AID-Methode (Automatic Interaction Detection Method, Sonquist und Morgan, 1970, zit. bei Jereb *et al.*, 1973), die inzwischen von Jereb *et al.* (1973) mit gutem Erfolg auch bei Nephroblastomen eingesetzt wurde.

Die dichotomische Varianzanalyse spaltet somit das Untersuchungsmaterial nicht wie die klassische Clusteranalyse in Gruppen mit allgemeiner „Ähnlichkeit“ der Individuen auf, sondern in Hinblick auf eine Zielgröße (hier die postoperative Überlebenszeit) und führt zu einer hierarchischen Gruppentrennung in der äußeren Form der klassischen botanischen oder zoologischen Bestimmungstabelle.

Ergebnisse

Regressionsanalyse

Die multiple Regressionsanalyse wurde in ähnlicher Absicht auch bei anderen Tumoren (Mammacarcinom: Alderson *et al.*, 1971, Bronchuscarcinom: Jacobs *et al.*, 1960, M. Hodgkin: Axtell *et al.*, 1972, Nicht-Hodgkin-Lymphom: Bloomfield *et al.*, 1974) mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt. Bei unserem Nierentumormaterial wurde die stärkste Reduktion der Restvarianz, mithin der engste Zusammenhang zwischen Einflußgrößen und Zielgröße, nach Elimination von zwölf Variablen erreicht. Die verbliebenen Merkmale und ihr positiver oder negativer Einfluß auf die Überlebenszeit sind folgende:

23: Riesentumorzellen	vorhanden	= negativ
9: spindelzellige pseudosarkomat. Areale	vorhanden	= negativ
3: Tumordurchmesser	groß	= negativ
23: Tumorzellkerngröße	groß	= negativ
12: pflanzenzellige Abschnitte	vorhanden	= negativ
2: Geschlecht	weiblich	= positiv
7: infiltratives Wachstum	vorhanden	= negativ
17: kleinzellige Tumoreale	vorhanden	= negativ
8: regressive Veränderungen	vorhanden	= positiv
10: papilläre Strukturen	vorhanden	= positiv
11: Areale unterschiedl. Mikroarchitekt.	vorhanden	= negativ
15: Areale unterschiedl. Zelltyps	vorhanden	= positiv
4: Veneneinbruch	vorhanden	= positiv

Im üblichen Sinn (auf dem 95 %-Niveau) sind nur die Einflüsse der fünf erstgenannten Merkmale ihrem Vorzeichen nach gesichert. Die Reststreuung beträgt $\pm 0,357$ gegenüber $\pm 0,416$ (entsprechend einem Faktor von ca. 2,26 bzw. ca. 2,6) vor Durchführung der Regressionsrechnung: *eine mit Hilfe der Regressionsgleichung vorgenommene Prognoseerstellung wäre um kaum 15% genauer als die stereotype Angabe einer Überlebenszeit von 512 Tagen in jedem Einzelfall.*

Clusteranalyse

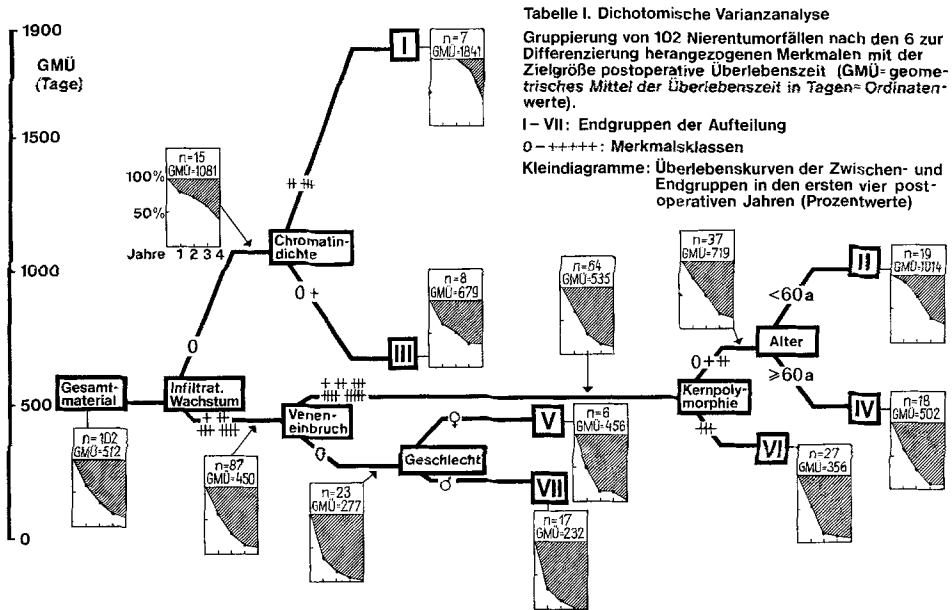
Die Clusteranalyse, die z.B. von Höpker *et al.* (1974), für Untersuchungen bei Kolon-Rektum-Carcinom herangezogen wurde, hat unser Material lediglich in zwei große Gruppen zerlegt. Eine Weiterführung des Verfahrens hat von diesen beiden Gruppen nur noch atypische Einzelindividuen, aber keine neuen Gruppen mehr abgespaltet. Die Aufnahme der Überlebenszeit in den Merkmalskomplex hatte, wie erwartet, so gut wie keinen Einfluß auf die Gruppierung: nur ein einziges der 102 Individuen wurde in diesem Fall anders zugeordnet. — Es erfolgte nachstehende Gruppenbildung A und B:

Merkmal	Merkmalsausprägung	
	Gruppe A ($n = 75$) vorwiegend	Gruppe B ($n = 27$) vorwiegend
20: mehrkernige Tumorzellen	0	+, ++, +++
19: zweikernige Tumorzellen	0	+, ++, +++
23: Riesentumorzellen	0	+, ++, +++
21: Kernpolymorphie	0, +, ++	+++
18: Kernverplumpung	0, +	++, +++
15: unterschiedl. Zelltyp	0, +	++, +++
6: Kapseleinbruch	0, +	++, +++, +++++
Logarithmus der Überlebenszeit	$2,776 \pm 0,394$	$2,506 \pm 0,394$
Entsprechend einem geometrischen Mittel der Überlebenszeit von	597 Tagen	317 Tagen
und einem Reststreuungs faktor von	2,48	2,48

Beide Gruppen differieren somit auch in ihren Überlebenschancen beträchtlich (es sei betont, daß die Überlebenszeit in die Gruppenbildung gar nicht einging!), wie es auf Grund der unterschiedlichen Merkmalsausprägung auch bei herkömmlicher Tumorbeurteilung zu erwarten gewesen wäre. Das Ergebnis befriedigt zwar angesichts der nach wie vor hohen Streuung nicht recht, immerhin erlaubt eine Gegenüberstellung aber folgende Feststellung: *52% der Patienten der Gruppe A lebten länger als 600 Tage, dagegen nur 15% der Patienten der Gruppe B.*

Dichotomische Varianzanalyse (AID-Methode)

Der Algorithmus der dichotomischen Varianzanalyse zog die Merkmale infiltratives Wachstum, Veneneinbruch, Patientenalter, Geschlecht, Tumorzellkernchromatindichte und -polymorphie als brauchbar für die Gruppentrennung heran.



Die Reststreuung nach Berücksichtigung dieser 6 Merkmale beträgt $\pm 0,336$ (entsprechend einem Faktor von ca. 2,17) und liegt somit beträchtlich niedriger als bei der multiplen Regressionsanalyse mit 13 Einflußgrößen.

Aus der Tabelle 1 sind die dichotomischen Aufteilungsschritte sowie die gebildeten Zwischen- und Endgruppen, Fallzahlen und Überlebenshäufigkeiten ersichtlich. Die 7 Endgruppen (d.h. Fälle mit bestimmter Kombination einiger, nicht aller!, Merkmale und ähnlichen Werten der Zielgröße postoperative Überlebenszeit) sind entsprechend dem geometrischen Mittel ihrer postoperativen Überlebenszeit (GMÜ) geordnet und wie folgt zu charakterisieren:

Gruppe I: Kein infiltratives Wachstum, gleichzeitig chromatindichte dunkle Zellkerne (n=7, GMÜ=1841 Tage; alle Fälle überlebten die Operation um 2 Jahre, 2 Patienten um mehr als 6 Jahre): Beste Prognose.

Gruppe II: Infiltratives Wachstum, gleichzeitig Veneneinbruch, Kernpolymorphie maximal mäßiggradig, Patienten jünger als 60 Jahre (GMÜ=1014 Tage; 17 der 19 Patienten überlebten das 1., 13 das 2. und 3 auch das 6. postoperative Jahr).

Die Gruppe II zeigt somit zwar eine deutlich kürzere mittlere Überlebenszeit als die Gruppe I (1014 im Gegensatz zu 1841 Tagen), hebt sich aber noch deutlich von den nachfolgenden Gruppen III bzw. IV bis VII ab. Somit stellt auch die Kombination von Veneneinbruch und infiltrativem Wachstum nicht unbedingt ein Kriterium einer schlechten Prognose dar, wenn z.B. in Gruppe II der Grad der Tumorzellkernpolymorphie schon von vornherein auf einen eher günstigen Verlauf deutet. Ob allerdings nur das schnittcytologische Bild ausschlaggebend ist oder ob hier wie auch weiterhin die nur klinisch erfaßbaren Merkmale bzw. Variablen mehr oder weniger mitentscheidend wirken, muß dahingestellt bleiben,

da die Bedeutung nur einzelner präoperativer Einflußgrößen bekannt ist (Bennington, 1973; Bolterauer *et al.*, 1971).

Gruppe III: Kein infiltratives Wachstum, eher helle oder chromatinarme Tumorzellkerne. Diese Tumoren zeigen im Gegensatz zu denen der Gruppe I, von der sie sich nur durch die chromatinärmeren Zellkerne unterscheiden, eine bereits wesentlich kürzere mittlere Überlebenszeit (GMÜ = 679 Tage; nur 4 der 8 Patienten überlebten das 2., 1 allerdings auch das 6. postoperative Jahr). Unterschiede im Chromatingehalt der Tumorzellkerne erlauben also wahrscheinlich ebenfalls gewisse prognostische Rückschlüsse (siehe dazu auch oben bei Gruppe II sowie später, nämlich die Unterschiede zwischen Gruppe II bzw. IV und VI).

Gruppe IV: Infiltratives Wachstum, Veneneinbruch, Kernpolymorphie maximal mäßiggradig, Patienten 60 Jahre und älter. Die Gruppe IV unterscheidet sich von Gruppe II nur durch das höhere Alter der Patienten, das somit einen bedeutsamen prognostischen Faktor darstellen dürfte (GMÜ = 502 Tage, im Gegensatz zu 1014 Tagen bei Gruppe II; $n=18$, 11 Patienten überlebten das 1. und nur 5 Patienten auch das 2. postoperative Jahr).

Gruppe V: Infiltratives Wachstum, kein Veneneinbruch, nur Frauen. Das GMÜ dieser relativ schwach besetzten Gruppe ($n=6$) beträgt 456 Tage. 3 der 6 Patientinnen überlebten das 1., keine das 4. postoperative Jahr.

Gruppe VI: Infiltratives Wachstum, Veneneinbruch, ausgeprägte Zellkernpolymorphie. Diese Tumoren zeigen die erwartet schlechte Prognose ($n=27$, GMÜ = 356 Tage). Die Unterschiede zu Gruppe IV und vor allem II liegen im Ausprägungsgrad der Kernpolymorphie.

Gruppe VII: Infiltratives Wachstum, kein Veneneinbruch, nur Männer: schlechteste Prognose. Die 17 Fälle zeigen ein GMÜ von lediglich 232 Tagen, nur 2 Patienten überlebten das 2., keiner das 3. postoperative Jahr. — Neben dem Patientenalter (siehe Gruppentrennung II und IV) zeigt somit in bestimmten Kombinationen auch das Geschlecht der Patienten einen deutlichen Einfluß auf die Prognose (siehe Gruppenaufteilung V und VII).

Die *praktische Bedeutung* der Gruppenbildung durch die dichotomische Varianzanalyse liegt darin, daß direkt bei der histologischen Untersuchung und neben der herkömmlichen Befunderstellung an Hand der konsekutiven Teilschritte der Tabelle 1 versucht werden kann, die *wahrscheinliche* (Hamperl, 1951) Dignität des untersuchten Tumors vom pathologischen Gesichtspunkt aus bzw. unter Berücksichtigung der dem Pathologen bekannten Tumor- und Patientenmerkmale anzugeben.

Als Beispiel könnte angeführt werden, daß ein Nierenparenchymcarcinom, das, im 1. Teilschritt, infiltratives Wachstum im oben festgelegten Sinn zeigt, zusätzlich Veneneinbruch (2. Schritt), jedoch nur maximal mäßiggradige Kernpolymorphie aufweist (3. Differenzierungsschritt), bei einem Patienten, der noch nicht 60 Jahre alt ist (4. Schritt) in Gruppe II fällt und somit *wahrscheinlich* eine noch relativ gute Prognose aufweisen sollte.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die dichotomische Varianzanalyse *die beste Näherungslösung* für die unserer Untersuchung zugrundeliegende Fragestellung darstellt, d.h. die stärkste Reduktion der Restvarianz erreicht. Dazu wurden lediglich 6 (vgl. Tabelle 1) der 25 untersuchten Differenzierungsmerkmale herangezogen. Während die Gruppentrennung auf Grund von infiltrativem Wachstum, von Tumorzellkernpolymorphie, -chromatindichte, Alter und Geschlecht mit

ihrer üblichen Wertung übereinstimmt und sich ins geltende System gut einfügt, fehlt uns bisher für die unerwartete Auswirkung eines nicht nachweisbaren Veneneinbruches (siehe Endgruppe VII in Tabelle 1) eine genügend stichhaltige Erklärung.

Zur *Überprüfung der Anwendbarkeit* der gewonnenen Gruppenaufteilung bzw. zur Bestätigung der Aussagekraft und Bestimmung der Reproduzierbarkeit wurde eine Stichprobe von 27 weiteren Tumorfällen untersucht. Hierbei bestanden nur 3 Auswahlkriterien: a) Nierenparenchymcarcinom, b) radikal operiert (Robsonstadium 1: $n = 22$, 2: $n = 1$, 3: $n = 4$), c) Überleben nach Tumoroperation zumindest 8 Jahre. — Von diesen 27 Fällen biologisch benigner Tumoren waren entsprechend den Merkmalen und Klassenteilungsschritten der Tabelle 1 18 Fälle bzw. 67% in die Gruppen I—III einzuordnen, während in der zuerst dargestellten Stichprobe nur 34 von 102 Fällen oder 33% auf diese Endgruppen entfielen. Dies spricht für die Anwendbarkeit der hier dargestellten dichotomischen Varianzanalyse. Daß sich ein Drittel der 27 Kontrollfälle auf die Endgruppen IV—VII verteilte, war auf Grund der noch bestehenden erheblichen Restvarianz durchaus zu erwarten, zumal die beiden Stichproben nach ganz konträren Gesichtspunkten selektiert worden waren.

Diskussion

Ein Vergleich von Überlebenszeitkurven, die lediglich anhand der verschiedenen Ausprägungsgrade eines einzelnen Tumormerkmales erstellt werden, gibt oft zu falschen prognostischen Rückschlüssen Anlaß, da die Wechselwirkungen zwischen mehreren Merkmalen unberücksichtigt bleiben. Multivariate statistische Analysen dagegen versuchen, diese Zusammenhänge soweit als möglich zu erfassen. Aber auch die multiple Regressionsanalyse erbrachte für unsere Problemstellung nur recht mäßige Ergebnisse, da sich die Einflüsse der Einzelmerkmale offensichtlich nicht in so einfacher Weise addieren, wie es das Modell dieses linearen Verfahrens voraussetzt. Die Clusteranalyse erwies sich als etwas besser geeignet, differenzierte das Untersuchungsgut jedoch nur in zwei Gruppen. Die speziell für die Beantwortung der unserer Untersuchung zugrundeliegenden Fragestellung entwickelte dichotomische Varianzanalyse erbrachte die beste Näherungslösung. Einer ihrer Vorteile liegt in der tabellarischen Übersichtlichkeit der Aufteilungsschritte, die eine abschätzende Zuordnung des gerade untersuchten Einzelfalles zu einer der prognostisch unterschiedlichen Endgruppen ermöglicht. Einen weiteren Vorteil sehen wir darin, daß 4 der 6 Teilungsschritte auf objektivierbaren Alternativentscheidungen beruhen (Geschlecht, Alter; bzw. ja oder nein bei infiltrativem Wachstum und Veneneinbruch). Die Anwendung dieses Verfahrens auf eine weitere Stichprobe erbrachte ein vernünftiges Resultat und deutete die Möglichkeit seiner weiteren Reproduzierbarkeit an. Wir betrachten aber dennoch die hier vorgestellte Aufteilung und Gruppentrennung nach dem Modell der dichotomischen Varianzanalyse nur als *Vorschlag*, dessen Brauchbarkeit für eine prognostisch orientierte Bewertung von Tumormerkmalen an einem größeren Beobachtungsmaterial geprüft werden sollte, zumal sich eine exakte Signifikanzprüfung bei diesem Verfahren äußerst schwierig gestaltet.

Aber auch unserem Untersuchungsmaterial selbst, seiner Aufbereitung und Ausarbeitung haften, wie nicht anders zu erwarten bei retrospektiven Unter-

suchungsansätzen (Mantel *et al.*, 1959; Sartwell, 1974), viele Fehlerquellen und Störungsmöglichkeiten an, die die Prägnanz und Bestimmtheit der Aussage über die gewählte Stichprobe einerseits und die der statistischen Verfahren andererseits schmälern. Dazu gehören z.B.:

1. Bewußte Außerachtlassung klinischer Parameter (außer Alter und Geschlecht) und zusätzlicher postoperativer therapeutischer Maßnahmen.

2. Nur inkomplette Berücksichtigung der histologisch erfaßbaren Parameter.

3. Keine differenzierte Berücksichtigung des in allen Fällen postoperativ nachweisbaren metastatischen Tumorgeschehens.

4. Verwendung von Tumorfällen verschiedener Spitäler mit damit fast zwangsläufig verbundener Heterogenität.

5. Fehler bei der Erfassung der Todesursache trotz genügend verwertbarer und glaubhafter Angaben nicht auszuschließen.

6. Kleiner Stichprobenumfang bzw. relativ kleine Fallzahl:

- a) Unsichere Erfassung des Materials in seiner sicherlich großen biologischen Streubreite, d.h. Stichproben anderer Untersucher könnten, müssen aber nicht zu divergierenden Schlußfolgerungen führen.

- b) Die graduelle Abstufung der meisten betrachteten Merkmale ermöglichte zwar eine genauere Zustandsbeschreibung, als mit bloßen Alternativangaben möglich wäre, führte aber zwangsläufig zu mitunter sehr kleinen Besetzungsdichten in einzelnen Klassen.

7. Subjektive Abschätzung anstelle der weitgehend fehlenden objektiven Graduierungsparameter bei der histologischen Untersuchung.

8. Schwierigkeiten bei der subjektiven Graduierung bestimmter histologischer Merkmale:

Wegen notwendiger Beschränkung auf eine bestimmte Variablenhöchstzahl mußten bei bestimmten Eigenschaften etwa herdförmig oder geringgradig bzw. ausgedehnt oder ausgeprägt jeweils gleichrangig klassifiziert werden (Beispiel: Merkmal Polymorphie). Nur teilweise konnte dieser Fehler durch Einführung einer weiteren Eigenschaft verringert werden (Beispiel: Polymorphie — durchschnittliche Zellkerngröße; oder: Polychromasie — durchschnittliche Chromatindichte).

Hier wäre zu verweisen auf das Problem, ob histologische Tumoreigenschaften nur nach durchschnittlichem oder überwiegendem oder vor allem nach dem extremsten Grad der Eigenschaftsexpression, wenn auch vielleicht nur ganz herdförmig anzutreffen, charakterisiert werden sollen, wobei die letztgenannte Möglichkeit derzeit von der WHO bevorzugt wird (Sobin, 1974).

9. Reduktion der Aussagekraft der statistischen Verfahren durch Beschränkung des Untersuchungsmaterials auf am Tumor *verstorbene* Individuen:

Diesen verstorbenen Patienten, deren Tumoren einen weitgehend natürlichen Verlauf nahmen und zum Tod führten, stehen einerseits jene noch lebenden Patienten gegenüber, die a) das Tumorgeschehen überlebten und als geheilt gelten müssen, bzw. b) trotz Tumoroperation wahrscheinlich letzten Endes doch noch am Tumor sterben werden, sowie andererseits jene nicht am Tumor verstorbenen Patienten, die a) sonst wahrscheinlich später am Tumor verstorben wären, bzw. b) als vom Tumor bereits geheilt hätten gelten müssen. Da somit zwar sowohl die prognostisch günstigen als auch eine Reihe prognostisch schlechter Fälle in unserem Material nicht berücksichtigt sind, andererseits aber auch eine objektive zeitliche Grenze, von der an von effektiver Heilung gesprochen werden darf, nicht mit genügender Sicherheit festzulegen ist (die Achtjahresgrenze dänischer Autoren (Amtrup *et al.*, 1974; Bech Hansen *et al.*, 1972) scheint auf unser Primäruntersuchungsmaterial nicht zuzutreffen), müssen wir doch annehmen, daß unser Material hauptsächlich aus prognostisch eher ungünstigen und schlechten Fällen besteht: Patienten, die entweder früher oder später, aber letztlich doch am Tumor sterben!

Dementsprechend ist zu erwarten, daß in der Datenmatrix die prognostisch ungünstigen Ausprägungsgrade von Merkmalen dominieren und a priori nur Unterschiede innerhalb der Gruppe der prognostisch mehr oder weniger schlechten Fälle analysiert wurden. Vergleiche mit günstig bzw. benign verlaufenden Fällen sind damit unmöglich und unzulässig. Daher können die statistischen Verfahren bei unserem Material höchstens zur Aufdeckung prognostisch ungünstiger oder nicht ganz so ungünstiger Merkmale führen, nicht jedoch zur Auffindung von Tumoreigenschaften, die auf einen benignen Verlauf deuten. Nur mit diesen Einschränkungen sind die dargestellten Ergebnisse der statistischen Auswertungen zu betrachten.

Unser Versuch, histologisch-prognostische Korrelationen bei Nierencarcinomen aufzudecken zeigt, daß sicherlich die auch bisher schon vermuteten Beziehungen zwischen diversen Tumormerkmalen und der Prognose bestehen und daß jedes statistische Verfahren andere Parameter in den Vordergrund stellt, doch kann kein einziges Merkmal als unbedingt vorrangig bezeichnet werden. Komplexe Zusammenhänge sind nicht nur unter den hier geprüften Einflußgrößen zu erwarten, sondern sicherlich auch im Hinblick auf klinische Parameter, worauf bereits Hamperl (1951) und von Albertini (1951) bei der Erörterung von Tumordignitätsfragen eindrucklich hingewiesen haben. Die vorliegenden Ausführungen und Ergebnisse sind daher lediglich als Versuch zu verstehen, die wesentlichen morphologischen Parameter zu isolieren, sowie die gangbaren statistischen Verfahren zu überdenken. Es bleibt abzuwarten, ob bei Einbeziehung weiterer Einflußgrößen aus Klinik, Morphologie und Therapie, Erweiterung des Stichprobenumfanges (noch Lebende, nicht am Tumor Verstorbene, am Tumor Verstorbene) und adaptiver Modifizierung der statistischen Verfahren prägnantere gesicherte Aussagen erreicht werden können.

Literatur

- Albertini, A. von: Das Malignitätsproblem in histologisch-zytologischer Betrachtung. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **35**, 54—70 (1951)
- Alderson, M. R., Hamlin, I., Staunton, M. D.: The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. *Brit. J. Cancer* **25**, 646—656 (1971)
- Amtrup, F., Bech Hansen, J., Thybo, E.: Prognosis in renal carcinoma evaluated from histological criteria. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **8**, 198—202 (1974)
- Arner, O., Blanck, C., von Schreeb, T.: Renal adenocarcinoma. Morphology—grading of malignancy—prognosis. A study of 197 cases. *Acta chir. scand.*, Suppl. **346** 1—51 (1965)
- Axtell, L. M., Myers, M. H., Thomas, L. H., Berard, C. W., Kagan, A. R., Newell, G. R.: Prognostic indicators in Hodgkins's disease. *Cancer (Philad.)* **29**, 1481—1488 (1972)
- Bech Hansen, J., Thybo, E.: Long-term survival after nephrectomy for adenocarcinoma renalis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **6**, 47—50 (1972)
- Bennington, J. L.: Cancer of the kidney — etiology, epidemiology, and pathology. *Cancer (Philad.)* **32**, 1017—1029 (1973)
- Berg, J. W.: Disease-oriented end results. A tool for pathological-clinical analysis. *Cancer (Philad.)* **17**, 693—707 (1964)
- Bloomfield, C. D., Goldman, A., Dick, F., Brunning, R. D., Kennedy, B. J.: Multivariate analysis of prognostic factors in the non-Hodkin's malignant lymphomas. *Cancer (Philad.)* **33**, 870—879 (1974)
- Bolterauer, Ch., Haschek, H., Kofler, K., Schimatzeck, A., Thurnher, B., Zischka-Konorska, W.: Das Karzinom des Nierenparenchyms (Pathologie, Klinik, Röntgendiagnostik, Ergebnisse)

- Hamperl, H.: Über die Gutartigkeit und Bösartigkeit von Geschwülsten. Verh. dtsh. Ges. Path. **35**, 29—54 (1951)
- Höpker, W.-W., Wurster, K. H., Döhnert, G., Haag, D., Hehl, F.-J.: Correlation and cluster-analytic studies about histological characteristics of the colon-rectum-carcinoma. Virchows Arch. Abt. A **363**, 273—285 (1974)
- Holland, J. M.: Cancer of the kidney — natural history and staging. Cancer (Philad.) **32**, 1030—1042 (1973)
- Jacobs, L. G., Yee, J., May, I. A.: Carcinoma of the lung. Cancer (Philad.) **13**, 362—369 (1960)
- Jaffe, H. L.: Tumors and tumorous conditions of the bones and joints, p. 326. Philadelphia: Lea & Febiger 1964
- Jereb, B., Eklund, G.: Factors influencing the cure rate in nephroblastoma. A review of 335 cases. Acta radiol. (Stockh.) **12**, 84—106 (1973)
- Jereb, B., Sandstedt, B.: Structure and size versus prognosis in nephroblastoma. Cancer (Philad.) **31**, 1473—1481 (1973)
- Mantel, N., Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. nat. Cancer. Inst. **22**, 719—748 (1959)
- Österreichische Sterbetafeln. Beiträge zur Österreichischen Statistik, H. 144 (1967); Österr. allgemeine Sterbetafel 1970/72
- Robson, C. J.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J. Urol. (Baltimore) **89**, 37—42 (1963)
- Sartwell, P. E.: Retrospective studies. A review for the clinician. Ann. intern. Med. **81**, 381—386 (1974)
- Sobin, L. H.: Diskussionsbemerkung. 10th Internat. Congr., Internat. Academy of Pathology, Sept. 16—21, 1974, Hamburg
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Spezielle pathologische Anatomie (herausgeg. von W. Doerr und E. Uehlinger), Bd. 3. Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1966

Dr. Klaus Kofler
Pathologisch-bakteriologisches Institut der
Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien
A-1090 Wien, Mariannengasse 10
Austria