

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. C. G. Stief

Wertigkeit der Metastasektomie beim Nierenzellkarzinom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jessica Kruse
aus Bremen

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. Dr. C. G. Stief

Mitberichtserstatter: Professor Dr. rer. hum. biol. D. Hölzel

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Staehler

Dekan: Professor Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2010

**Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Das Alter	7
1.2. Das Geschlecht	8
1.3. Die TNM – Klassifikation.....	8
1.4. Der Tumorzapfen.....	12
1.5. Das Grading.....	13
1.6. Die Histologie.....	13
1.7. Der ECOG – Status.....	15
1.8. MSKCC Risikostatus.....	16
1.9. Die Chirurgische Therapie	18
1.10. Die systemischen Therapien.....	19
1.11. Die Strahlentherapien.....	23
2. Fragestellung	25
3. Patienten und Methoden	26
3.1. Datenerhebung.....	26
3.1.1. Einschlusskriterien.....	26
3.1.2. Follow – up.....	27
3.1.3. Bestimmung des Allgemeinzustandes und der Blutparameter.....	27
3.1.4. Verfahren zur Datenerhebung	27
3.2. Patienten.....	28
3.2.1. Patientengut	28
3.2.2. Deskriptive Statistik.....	28
3.2.3. Kontrollgruppe (Patienten ohne Metastasektomie, M).....	32
3.3. Statistische Analysen	33
3.3.1. Überleben	33
3.3.2. Berechnung der Signifikanz	33
3.3.3. Uni-/ Multivariatanalyse	33
4. Ergebnisse	35
4.1. Das Gesamtkollektiv.....	35
4.1.1. Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs.....	35
4.1.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben im Gesamtkollektiv.....	39

4.1.3. Uni- und Multivariatanalyse	51
4.2. Die Lungenmetastasen	53
4.2.1. Deskriptive Statistik der Patienten mit Lungenmetastasen	53
4.2.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter	54
4.3. Die Lebermetastasen	66
4.3.1. Deskriptive Statistik der Patienten mit Lebermetastasen (Le)	66
4.3.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter	67
4.4. Die Lymphknotenmetastasen	79
4.4.1. Deskriptive Analyse der Patienten mit Lymphknotenmetastasen ..	79
4.4.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter	79
4.5. Das Lokalrezidiv	90
4.5.1. Deskriptive Statistik der Patienten mit Lokalrezidiven	90
4.5.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter	90
4.6. Übersicht	100
5. Diskussion	106
5.1. Das Gesamtüberleben	106
5.2. Das Überleben unter Betrachtung verschiedener Parameter	114
5.3. Limitierende Faktoren des Studien – Kollektivs	123
5.4. Schlussfolgerungen	124
6. Zusammenfassung	126
7. Anhang	128
7.1. Literatur	128
7.2. Abkürzungen	137
7.3. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	138
7.3.1. Tabellen	138
7.3.2. Abbildungen	140
7.4. Danksagungen	143
7.5. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (RCC) hat in Deutschland mit ca. 10.050 Neuerkrankungen bei den Männern und 6.440 bei den Frauen einen Gesamtanteil von 3% bis 4% an allen Tumoren und ist damit eher selten [1]. Im urologischen Fachgebiet dagegen steht dieser maligne Tumor nach dem Prostata – und Blasenkarzinom an Stelle 3 und ist die meist tödliche urologische Malignität mit einem Überleben nach fünf Jahren mit nur 62% über alle Stadien. Die Anzahl der Neuerkrankungen im Bundesland Bayern im Jahr 2006 betrug 1847 mit einer rohen Inzidenz von 17,1/100.000 Einwohner [2]. Im Einzugsgebiet München erkrankten insgesamt 576 Personen am RCC mit einer rohen Inzidenz für Männer von 19,4/100.000 und für Frauen von 10,4/100.000 [4]. Die Mortalitätsrate beim Nierenzellkarzinom im Bundesland Bayern betrug im Jahr 2006 5,4/100.000.

Es werden eine Reihe von Faktoren erhoben, um eine Risikostratifizierung zu erreichen, dabei sind heute besonders die TNM – Klassifikation, das Grading und der ECOG – Status wichtig. Bei weiterhin so raschem Fortschreiten neuer Therapien werden Molekulare Risikofaktoren und der ECOG – Status in Zukunft vermehrt an Bedeutung gewinnen [3].

1.1. Das Alter

Das Erkrankungsalter der Patienten mit einem RCC liegt durchschnittlich zwischen der 5. und 7. Dekade. Das mittlere Erkrankungsalter im Universitätsklinikum München Großhadern lag zwischen den Jahren 1998 und 2005 bei Männern bei 65,2 Jahren und bei Frauen bei 69,8 Jahren [4-5]. Eine Erkrankung unter 40 Jahren ist mit 2,82% - 7,5% [5-6] selten, die Prognose hingegen signifikant besser. Taccoen et al. [5] fanden eine signifikant höhere Fünfjahresüberlebensrate für junge Patienten mit 85,8%, im Gegensatz zum älteren Kollektiv mit 71,9%. Auch Siemer et al. [6] stellten eine 10 – Jahresüberlebensrate von 78% bei unter 40 – jährigen und von 68% bei Patienten über 40 Jahren fest. Das Alter gehört somit zu einem wichtigen prognostischen Faktor

bei der Risikostratifizierung des RCC. Das genaue Cut-off ist allerdings nicht definiert.

1.2. Das Geschlecht

Das männliche Geschlecht ist zweimal häufiger vom RCC betroffen als das weibliche und wies in den letzten Jahren eine stärker steigende Inzidenz auf [7-9]. Im Auftreten der histologischen Typen finden sich geschlechtsspezifische Unterschiede [6]. Bei Männern tritt bevorzugt das Karzinom vom klarzelligen und papillären Typ auf, wohingegen Frauen vorwiegend von klarzelligen und chromophoben Karzinomen betroffen sind. Zum jetzigen Zeitpunkt sind allerdings keine Unterschiede in der Lebenserwartung festzustellen, dementsprechende Studien laufen momentan noch [10-12].

1.3. Die TNM – Klassifikation

Das erste Staging – System für das RCC wurde 1958 von Flocks und Kadesky entwickelt [13] und elf Jahre später durch Robson et al. [14] modifiziert. Im Jahr 1974 wurde das TNM Staging System zum ersten Mal vorgestellt [15], bis die Union International Contre le Cancer (UICC) 1997 das heutige System fertig stellte. Diese Klassifikation besitzt eine wichtige prognostische Relevanz bei der Voraussage zur Lebenserwartung.

T: Tumor

Dieser Parameter berücksichtigt die Ausbreitung des primären Tumors im Parenchym der Niere. Dabei gibt es eine Einteilung in 4 Gruppen, wobei wiederum zwei von ihnen in Untergruppen aufgeteilt werden [16]. Die Gruppe T1a umfasst Tumoren, die kleiner als 4 cm sind, und die Gruppe T1b Tumoren mit der Größe von 4 – 7 cm. Die T1 – Tumoren überschreiten die Nierenkapsel nicht und sind somit, wie die T2 – Tumoren, noch lokal begrenzt. Das T2 – Stadium unterscheidet sich somit nur in der Tumorgöße (>7cm) von dem T1 – Stadium.

Die Tumoren der Gruppe T3 infiltrieren das umgebene Gewebe, liegen aber noch innerhalb der Gerota – Faszie. Ein Eindringen dieser Tumoren in die Nierenvene oder in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells bedeutet eine Zuordnung zur Gruppe der T3b – Tumoren. Die Gruppe T3c – Tumoren hingegen infiltrieren die Vena cava bis oberhalb des Zwerchfells. Dringen die Tumoren jenseits der Gerota – Faszie ins umliegende Gewebe ein, werden diese als T4 – Tumoren bezeichnet (Tabelle 1) [16].

Tabelle 1: Übersicht der T-Stadien

T - Stadien	Beschreibung
T1a	Tumor < 4 cm
T1b	Tumor 4 - ≤ 7 cm, auf die Niere begrenzt
T2	Tumor > 7 cm, auf die Niere begrenzt
T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe unter der Gerota – Faszie
T3b	wie 3a und Invasion in die Nierenvene oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	wie 3a und Invasion der Vena Cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor überschreitet Gerota – Faszie

Die Prognostische Relevanz dieses Parameters zeigt die Lebenserwartung der einzelnen Gruppen. Die Fünfjahresüberlebensraten variieren in der Gruppe der T1 – Tumoren und den T2 – Tumoren zwischen 100 – 90 % und 85 – 79 % , bei den T3 – und den T4 – Tumoren zwischen 68 – 54 % und 29 – 0% [17-19].

N: Nodi

Weiterhin berücksichtigt die TNM – Klassifikation die lymphogene Streuung von Tumorzellen und gliedert diese in zwei Gruppen. Die Patienten mit nur einer solitären Lymphknotenmetastase werden in der Gruppe N1 zusammengefasst. Wenn mehr als eine regionäre Lymphknotenmetastase ermittelt wird, erfolgt die Zuteilung des Patienten in den Status N2 [16].

Ein Lymphknotenbefall ist bei allen am RCC – Erkrankten Patienten mit 10 – 15 % häufig. Unter den Metastasen im eigentlichen nimmt der Befall der Lymphknoten Platz zwei ein, dabei ist häufiger mehr als einer befallen [19-23].

Im Auftreten der lymphogenen Streuung bestehen auch zwischen den einzelnen T – Stadien Unterschiede. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen ist bei T4 – Tumoren am höchsten mit 59%, gefolgt von T2 und T3 Tumoren mit je 8 %. In T1 – Stadien tritt mit nur noch 1 % ein Lymphknoten Befall auf [19].

Bei der Diagnose von Lymphknotenmetastasen im Stadium N2 erwartet man in 84% eine Fernmetastasierung, dagegen nur zu 53% bei N1-Status Patienten [19]. In wie weit die lymphogene Metastasierung die Prognose mitbestimmt, wurde in einer Studie von Pantuck et al. [24] erarbeitet. Es wurden Metastasierte mit und ohne positiven Lymphknotenbefall verglichen. Patienten mit Lymphknotenmetastasen wiesen eine 5% geringere Fünfjahresüberlebensrate im Gegensatz zu denen ohne lymphogene Streuung auf. Wenn die Patienten eine Immuntherapie erhalten haben, wurde der Unterschied noch deutlicher. Dann fand man ein Überleben nach fünf Jahren in der Gruppe mit positiven Lymphknoten in 18% der Fälle, in der Gruppe ohne Befall in 28%. Ein signifikanter Unterschied zwischen N1 und N2 konnte nicht herausgestellt werden [25].

M: Metastasen

Wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung des RCC Metastasen aufweisen oder im Laufe der Erkrankung entwickeln, ist dies eines der schlechtesten prognostischen Zeichen. Metastasierende Tumoren werden automatisch in das Stadium IV, dem schlechtestem Stadium, zugeordnet.

Bei 30% der Patienten bestehen Metastasen schon bei Diagnosestellung, wobei insgesamt 60 % der Nephrektomierten im Laufe der Erkrankung Metastasen entwickeln. Die Diagnose der Metastasen erfolgt bei 80% dieser Patientengruppe in den ersten 3 Jahren nach Erstdiagnose des RCC. Die Wahrscheinlichkeit Metastasen zu entwickeln ist allerdings stadienabhängig, dabei neigen besonders Tumoren über 5 cm und Tumoren ab pT3 zur Metastasierung [21, 26-28].

Durch statische Analysen wurde gezeigt, dass die häufigsten Metastasenlokalisationen Lunge, Lymphknoten, Knochen, Leber, kontralaterale Niere, Nebenniere und Gehirn darstellen [22, 27]. Aber auch andere Lokalisationen, wie

Schilddrüse [22, 29], Muskel [30] oder Adnexe [31], sind nicht untypische Metastasenorte für Patienten, die an einem RCC erkranken.

Die Prognose bei Metastasierung ist im Allgemeinen schlecht. So lag die Fünfjahresüberlebensrate um 1990 unter 10 % [21, 27] und ist in laut Literaturangaben bis 2006 auf nur ca. 15% gestiegen [32-33]. Auch wenn zum Zeitpunkt der Diagnose keine Metastasen nachgewiesen werden, gilt es, ein sorgfältiges Nachsorgeregime zu betreiben, da Spätmetastasen bis zu zehn Jahren nach Diagnosestellung nachgewiesen werden können [7].

Die Stadien

Die TNM – Klassifikation wurde vereinfacht in Stadien durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) zusammengefasst [16, 34]. Das Stadium I umfasst T1 N0 M0, das Stadium II T2 N0 M0, das Stadium III besteht entweder aus T3 – Tumoren oder Patienten mit einem regionären Lymphknotenbefall. Zuletzt setzt sich das Stadium IV aus T4 – Tumoren, Patienten mit mehr als einer regionären Lymphknotenmetastase oder mit einer Fernmetastase zusammen (Tabelle 2).

Die beste Überlebensrate ist im Stadium I zu erwarten, die Fünfjahresüberlebensrate liegt hier zwischen 90 – 95 %. Auch in den Stadien II und III ist eine relativ gute Prognose zu erwarten, so liegt im Stadium II die Lebenserwartung der ersten fünf Jahre zwischen 75 – 90 % und im Stadium III zwischen 60 – 70 %. Das Stadium IV zeigt hingegen ein sehr ungünstigen Verlauf mit einer Lebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren zwischen 25 – 35 % [18, 35].

Tabelle 2: Übersicht der TNM - Stadien

Stadien	TNM	Fünfjahresüberlebensrate
I	T1 N0 M0	90 - 95 %
II	T2 N0 M0	75 - 90 %
III	T1/2 N1 M0 T3 N0/1 M0	60 - 70 %
IV	T4 N0/1 M0 T1-4 N2 M0 T1-4 N0-2 M1	25- 35 %

L

Bei diesem Faktor handelt es sich um eine Zusatzangabe, ob ein Tumor im Gesunden entfernt wurde. Dabei gibt L1 die Invasion in die Lymphgefäße an [36].

V

Bei 10 % der Patienten, die am RCC erkranken, kommt es zum Einbruch des Tumors in die renalen Venen. Die Bezeichnung V1 beschreibt die mikroskopische Invasion von Tumorgewebe in die Venen, wohingegen bei V2 die Invasion schon makroskopisch sichtbar ist. Frühere Analysen beschreiben, dass kein signifikanter Unterschied in der Lebenserwartung zwischen Patienten mit V1 – Tumoren und Patienten ohne venöse Involvierung besteht. Anders begibt es sich bei V2 Tumoren bzw. ein Einbruch in die Vena cava, dort ist die Prognose um einiges schlechter [36-37].

1.4. Der Tumorzapfen

Im Jahr 1987 wurde von Staehler et al. [38] eine neue Klassifikation bei Einbruch des RCC ins venöse System empfohlen, die aus 4 Stadien besteht. Im Cava – Stadium I bricht der Tumor in die kleinen Nierenvenen ein. Das Vordringen des Tumors in die Hauptnierenvene wird als Cava – Stadium II klassifiziert. Die Stadien III und IV beschreiben Tumoren, die bereits in die Vena Cava eingebrochen sind. Im Cava Stadium III befindet sich der Tumorthrombus noch unterhalb des Zwerchfells, wohingegen sich Tumoren im Cava – Stadium IV oberhalb der Zwerchfellgrenze ausgebreitet haben (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht der CAVA - Stadien

Stadien	Tumorthrombus eingebrochen in
I	kleine Nierenvenen
II	Nierenhauptvene
III	Vena cava unterhalb des Diaphragmas
IV	Vena cava oberhalb des Diaphragmas

Die Wichtigkeit erlangt dieses Klassifizierungsmerkmal durch signifikante Unterschiede, hinsichtlich der Lebenserwartung bei bereits metastasierten Tumoren. Das Cava – Stadium nimmt bei nichtmetastasierten Tumoren eine untergeordnete Rolle ein. Liegt jedoch zusätzlich zur Metastasierung ein fortgeschrittenes Cava – Stadium vor, verschlechtert sich die Fünfjahresüberlebensrate von 57 % auf 25% [38-40].

1.5. Das Grading

Das Grading beschreibt die Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit dem ursprünglichen Nierenparenchym. Das Gewebe bei G1 Tumoren besteht eine große Ähnlichkeit zum ursprünglichen, nicht-pathogenen Gewebe, hingegen hat sich bei G4 – Tumoren das Gewebe so verändert, dass oft nur mit immunhistochemischen Untersuchungsmethoden eine Zuordnung zum Organ möglich ist [36].

Die große Differenz in der Lebenserwartung gibt die Bedeutung des Gratings wieder. Die Fünfjahresüberlebensrate bei G1-, G2- und G3 – Tumoren beträgt 94%, 89% sowie 63%. Bei Patienten, die einen G4 – Tumor tragen, wird allerdings eine deutlich schlechtere Lebenserwartung mit 28% prognostiziert [18].

1.6. Die Histologie

Analog zu anderen Tumorerkrankungen erfolgt standardmäßig eine Klassifizierung in histologische Untergruppen. Es werden vier histologische Typen unterschieden, die sich hinsichtlich des Outcome und des Metastasierungspotentials wesentlich unterscheiden, so dass eine Typisierung im Bezug auf die Prognose logisch erscheint.

Das klarzellige (konventionelle) RCC (ccRCC)

Das ccRCC, das etwa zwei Drittel (60 – 80 %) der kortikalen Nierentumoren umfasst, hat ein wenig befriedigendes Outcome und neigt unter allen histologischen Typen am häufigsten zur Metastasierung [41-43].

Der Bezeichnung des klarzelligigen Typs leitet aus der Zellmorphologie ab. Ein hoher Glykogen- und Lipidgehalt verleiht dem Zytoplasma den Zellen ein helles Aussehen. Immunhistologisch wurde ein Abstammen der Tumorzellen aus dem proximalen Tubulus belegt [42].

Analog zum aggressiven Metastasierungsverhalten des Tumors liegt die Fünfjahresüberlebensrate zwischen 65 – 75 %. Diese Überlebensrate sinkt beim zusätzlichen Vorliegen von papillären sowie chromophoben Anteilen [43-46].

Das papilläre RCC

Die Tumorzellen des papillären Typs, der mit 10 – 20 % den zweithäufigsten Anteil der Histologien beim RCC ausmacht, entstehen wie die Tumorzellen des klarzellige Typs aus proximalen Tubuluszellen [42-43]. Dieser Typ weist eine bessere Prognose auf, die Fünfjahresüberlebensrate liegt zwischen 80 – 90 % [46-47].

Das papilläre RCC kann in zwei Untergruppen unterschieden werden, dabei bestehen die Zellen beim Typ I aus basophilem Zytoplasma, wohingegen die Zellen des Typ II aus eosinophilen Zytoplasma bestehen. Normalerweise werden diese Subtypen nicht von einander differenziert, obwohl der Typ II eine gering schlechtere Prognose aufweist. Da jedoch beide Typen gehäuft simultan auftreten, scheint eine Differenzierung nicht sinnvoll [48].

Das chromophobe RCC

Die chromophobe Histologie umfasst 5 % aller RCC und entsteht immunhistologisch bewiesen aus Zellen des distalen Tubulussystems [42]. Diese Tumoren, die ein rein chromophobes Zellbild aufweisen, sind bei einer Fünfjahresüberlebensrate bis zu 100 % mit der besten Prognose von allen histologischen Varianten ausgezeichnet [49]. Beim simultanen Auftreten eines anderen aggressiveren Typs, wie die sakromatoide Variante, zeigt sich allerdings ein schlechterer Krankheitsverlauf [50].

Das Ductus Bellini Karzinom

Dieser histologische Typ zeigt hoch aggressiv wachsende Tumoren, die aus den Sammelrohrzellen des Nierenparenchyms entstehen. Der Ductus – Bellini –Tumor, auch Collecting duct Carzinom genannt, ist mit Vorkommen unter 1% der seltenste histologische Typ des RCC [42]. Die 1-, 2- und 3 – Jahresüberlebensraten dieses Tumors betragen nur 50 %, 20 % bzw. 0 %, und weisen folglich die schlechteste Prognose unter allen Subtypen auf [51-53]. Dieser schlechte Verlauf erklärt sich auch durch eine Resistenz gegenüber den gebräuchlichen Therapieverfahren, infolgedessen neue Behandlungsmöglichkeiten für das Ductus Bellini Karzinom gesucht werden [54].

sarkomatoide Zellvariante

Ein spindelzelliges, sarkomatoides Wachstum kann bei allen obengenannten histologischen Typen vorkommen, jedoch ist diese Zellvariante bei Tumoren vom klarzelligem Typ mit 8 %, beziehungsweise beim chromophoben Typ mit 9 %, am häufigsten anzutreffen [46, 55]. Mit dieser histologischen Variante verschlechtert sich die Fünfjahresüberlebensrate von 70 – 80 % auf 22 % eindeutig und somit präsentieren sich diese Tumoren mit einem höchst aggressiven Verhalten und einem geringen Ansprechen auf Therapeutika gegenüber den anderen Typen [55-56].

1.7. Der ECOG – Status

Der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Status wurde erstmals 1982 publiziert [57] und ist auch heute noch eines der gängigen Klassifikationssysteme für die Lebensqualität in der Onkologie. Diese Klassifikation beschreibt, wie die Erkrankung das alltägliche Leben verändert und gibt die Progression der Tumorerkrankung an. Die Einteilung der Grade richtet sich nach der körperlichen Verfassung des Patienten, dabei bedeutet Grad 0 eine vollständige körperliche Aktivität an und Grad 5 den Tod des Patienten. Für die Definitionen der Abstufungen, Grad 1 bis 4, sei auf die Tabelle 4 verwiesen.

Tabelle 4: Übersicht des ECOG - Status

ECOG – Status	Beschreibung
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Die Bedeutung des ECOG – Status bezüglich des klinischen Verlaufs zeigt sich in der Fünfjahresüberlebensrate, die bei Grad I zwar noch 94% und beim Grad II 67% beträgt, jedoch im Grad III und IV rapide auf 39% beziehungsweise 23% abfällt [58].

1.8. MSKCC Risikostatus

Der MSKCC Risikostatus (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), auch Motzer – Score genannt, wurde 1999 von Motzer et al. [44, 59] publiziert, um eine bessere Risikostratifizierung für Patienten mit RCC zu erlangen. Bei diesem Status erfolgt eine Einteilung in drei Risikogruppen, aus denen eine Überlebenswahrscheinlichkeit abgeleitet werden kann [44, 59-60]. Schon 1997 stellten Citterio et al. in einer Studie fest, dass bei einem schlechten Leistungsstatus und Anämie bei der Diagnose ein geringes Überleben zu erwarten ist [61]. Motzer et al. erweiterten dieses Ergebnis noch um einige Parameter.

Im Score von Motzer et al. bekommen der Karnofsky – Status, das Serumhämoglobin, der Lactatdehydrogenasespiegel, der Calciumspiegel und Tumornephrektomie eine höhere Bedeutung und werden als prognostisch wichtige Faktoren herangezogen. Die Parameter der klinischen Chemie konnten bereits in separaten Studien ermittelt werden [62], wohingegen der weit verbreitete Karnofsky – Index, siehe Tabelle 5, seit über 30 Jahren ein Standard für die

Beschreibung der physikalischen Aktivität krebserkrankten Patienten ist [63-65].

Tabelle 5: Karnofsky - Index

<i>A: Fähig zu normaler Aktivität und Arbeit, keine besondere Pflege notwendig.</i>	
100%	Normal, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen sichtbar.
90%	Fähig zu normaler Aktivität, keine Symptome oder Zeichen der Krankheit.
80%	Normale Aktivität unter Anstrengung, einige Krankheitszeichen oder -symptome
<i>B: Arbeitsunfähig, fähig zu Hause zu leben und für die meisten persönlichen Dinge zu sorgen.</i>	
70%	Sorgt für sich selbst, unfähig zu normaler Aktivität oder zu aktiver Arbeit.
60%	Braucht gelegentlich Hilfe, ist aber fähig, für die meisten seiner Angelegenheiten selbst zu sorgen.
50%	Braucht beträchtliche Hilfe und oft medizinische Pflege.
<i>C: Unfähig für sich selbst zu sorgen. Benötigt entweder Fürsorge oder Krankenhauspflege. Die Krankheit kann schnell fortschreiten!</i>	
40%	braucht besondere Pflege und Hilfe.
30%	Stark behindert! Krankenhausaufnahme ist indiziert, noch keine Lebensgefahr!
20%	Krankenhausaufnahme notwendig, sehr krank, unterstützende Therapie notwendig.
10%	sterbend
0%	tot

Den Überlebensvorteil durch die Tumornephrektomie beschrieben unter anderem Flanigan et al. [66]. In dieser Studie wurde eine Patientengruppe, die eine Nephrektomie sowie Interferon erhielten, mit einer anderen Gruppe ohne Nephrektomie aber mit Interferon – Therapie verglichen. Das mediane Überleben in der Gruppe ohne Tumorentfernung betrug 8,1 Monate, in der operierten Gruppe 11,1 Monate. Dieses positive Outcome nach Tumornephrektomie belegen noch weitere Studien [28, 67].

Die Klassifizierung der Patienten in die einzelnen Risikogruppen des MSKCC Risikostatus richtet sich nach einem Punktesystem. Dabei gibt es jeweils einen Punkt für [44, 59]:

- Einen Karnofsky – Status unter 80%
- Einen hohen Serumcalciumspiegel (>10mg/dl)
- Einem Hämoglobinwert unter dem für das jeweilige Geschlecht liegender Referenzbereich
- Dem Laktatdehydrogenasespiegel über 1,5 oberhalb des Referenzbereiches
- keine Tumornephrektomie

Je nach Punktwert werden die Patienten folgender Gruppen zugeteilt: Patienten mit Null Punkten bilden die low risk – Gruppe, mit einem oder zwei Punkten die intermediate risk – Gruppe und mit den Punktwerten von drei bis fünf die high risk – Gruppe [59]. Unter den drei Risikogruppen gibt es signifikante Unterschiede in der Lebenserwartung, dabei ergibt sich in der low risk – Gruppe eine 1 – bzw. eine 3 – Jahresüberlebensrate von 71% bzw. 31%. Im Kontrast dazu, liegen die Überlebensraten bei der intermediate risk – Gruppe bei 42% bzw. 7% und in der high risk – Gruppe ergibt sich nur noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 12% nach einem Jahr und 0% nach 3 Jahren. Das Tumorstadium spielt hierbei keine entscheidende Rolle, da die Lebenserwartungen in Studien, die nur Patienten im Stadium IV untersuchten, der Lebenserwartung von Patienten aus Studien, die keine Unterscheidung zwischen den Stadien vornahmen, glichen [59].

1.9. Die Chirurgische Therapie

Die erste Therapie beim RCC sollte die Tumornephrektomie bzw. Teilnephrektomie und die Entfernung aller Metastasen sein. Die Fünfjahresüberlebensrate bei lokal begrenzten Tumoren, die operativ entfernt wurden, reicht bis zu 98 % und belegt so die Notwendigkeit einer operativen Intervention. Besonders für Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium und schlechter Prognose bringt die Nephrektomie eine akzeptable Besserung und erniedrigte Morbidität [68-69].

Die seit 1952 durchgeführte radikale Tumornephrektomie mit regionaler Lymphadenektomie und ipsilateraler Adrenalektomie nach Foley wird heute

bei intaktem Organ dagegen ohne Adrenalektomie ausgeführt. Nicht nur die Distanz des Unterpoltumors zur Nebenniere, sondern auch die geringe Infiltrierungsrate des Tumors in die Nebenniere von nur 4 % stellt die Adrenalektomie als Standardtherapie als obsolet dar [70-71].

1.10. Die systemischen Therapien

Eine Besonderheit des RCC ist das schlechte Ansprechen auf Hormontherapien mit Androgenen, Progesteron und Antiöstrogene. Bei diesen Therapien kann kaum Einfluss auf das Überleben genommen werden [7], und die Ansprechrate beträgt nur 5 – 10 % [72]. Auch Chemotherapien haben mit 5 – 10 % Ansprechrate nur eine geringe Wirkung auf den Tumor und ein geringes fünfjahreskrankheitsspezifische Überleben mit 0 – 20 % [32, 73]. Eine Immuntherapie mit Interferon oder Interleukin hingegen, gilt seit über zwei Dekaden als einzig Therapieoption beim metastasierten RCC [74].

Ein Grund für das schlechte Ansprechen auf die Therapien liegt beim Multi- drug – resistance Gen (MDR – Gen), welches das P170 - Glykoprotein kontrolliert [7]. Dieses Gen sorgt für die Ausschleusung der Zytostatika aus der Zelle, so dass die Therapeutika unwirksam werden. Ein unterschiedliches Ansprechen der einzelnen histologischen Typen lässt sich durch das MDR – Gen erklären, denn das Ausmaß der Genexpression ist nicht bei allen histologischen Subtypen identisch [75]. Auf Grund dieser Resistenz und des verminderten Ansprechens des RCC auf derzeitige Therapien werden zunehmend neue Therapeutika in klinischen Studien getestet.

Interferon – Alpha

Als Alick Isaacs und Jean Lindemann 1957 [76] das Glykoprotein Interferon entdeckten, kam ein Einsatz in der Onkologie noch nicht in Betracht. Doch in den Achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden die molekularen Regelkreise immer besser aufgeklärt und so der Beginn für den Gebrauch von Interferon als Therapeutikum gegeben [77].

Es wurden drei verschiedene Interferone klassifiziert: Interferon – Alpha, – Beta und – Gamma, jedoch weist unter den Dreien das Interferon – Alpha die

beste Aktivität im Context der Tumorthherapie auf [78]. Der Durchbruch der Interferon – Alpha – Therapie konnte jedoch nur durch die Möglichkeit der synthetischen Vervielfältigung gelingen, die von Charles Weissmann 1979 realisiert wurde [36]. Im Jahr 1985 veröffentlichten Kirkwood et al. [79] die erste Arbeit bezüglich des Ansprechens des metastasierten RCC (mRCC) auf Interferon. Weitere Studien befassten sich mit dieser Ansprechrate die sich zwischen 10 -20 % bewegt [27, 80]. Trotz dieser geringen Zahl der Patienten, die auf Interferon ansprechen, wird ein signifikanter Lebensvorteil durch die Stabilisierung der Krankheit für das mRCC berichtet [81-82].

Im Gegensatz zu anderen Therapien, die bis dato eingesetzt wurden, ist die Immuntherapie mit Interferon die mit der höchsten Effektivität. In einer Studie aus dem Lancet im Jahr 1999 [83] wurde die Hormontherapie (Medroxyprogesteronacetat) mit der Interferon – Gabe verglichen, bei der eine Einjahresüberlebensrate der Interferon – Gruppe von 43 % und in der anderen Gruppe von lediglich 31 % herausgestellt werden konnte. Auch eine andere Studie [84], die das Interferon – Alpha mit Chemotherapien verglich, zeigt ein verbessertes Outcome bei der Interferon – Monotherapie gegenüber der Therapie mit Vinblastin. Eine Kombination beider Substanzen erzielt dennoch bessere Ergebnisse als eine Behandlung mit den Einzelsubstanzen [85]. Eine alleinige Behandlung mit Interferon, ohne chirurgische Intervention, ist nicht zu empfehlen, da das mediane Überleben der Operierten sich um 3 – 10 Monate gegenüber denen, die keine Nephrektomie erhalten haben, erhöht [66-67].

Das Ansprechen auf die Interferon – Therapie steht nicht nur in Abhängigkeit zur Verfassung der Patienten, sondern auch zum histologischen Typ des Tumors. So spricht beispielsweise das papilläre RCC schlecht auf diese Therapie an [86].

Interleukin – 2

Interleukin – 2 ist ebenso eines der wichtigsten therapeutischen Entdeckungen der Onkologie. In vivo bewirkt das Interleukin – 2 eine Anregung der Produktion von T – Helfer – Zellen und zytotoxische T – Zellen. Außerdem stimuliert das Kommunikationsprotein B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und

epidermalen dendritischen Zellen sowohl zum Wachstum als auch zur Differenzierung [36].

Im Jahre 1976 entdeckten Morgan et al. das Interleukin und Hirano et al. [87] schufen im weiteren Verlauf ein nutzbares Interleukin – 2 durch geklonte Interleukin – 2 DNA. Rosenberg et al. [88] beschrieben erstmals 1985 die Resonanz des mRCC auf Interleukin – 2 und ermittelten wie auch spätere Studien ein Ansprechen von 10 -20 % [89-90].

Ein Nachteil gegenüber der Interferontherapie ist die höhere Toxizität [91]. Bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen besteht ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen unter der Therapie mit Interleukin – 2. Dagegen stellt die Möglichkeit der subkutanen Applikation des Interleukin – 2 gegenüber dem Interferon ein Vorteil dar, da diese Substanz somit leicht ambulant verabreicht werden kann. Weitere Applikationsmöglichkeiten sind die kontinuierliche Infusion sowie die Kurzinfusion mit high – dose oder low – dose Interleukin [78]. Bei der intravenösen high – dose Interleukin – 2 Gabe wurde in einer Studie im Vergleich zur subkutanen Applikation einen Überlebensvorteil aufgezeigt [92]. Weist ein Patient Lungenmetastasen auf, so ist eine Therapie mit inhalativen Interleukin – 2 empfehlenswert, da bei dieser Verabreichungsform die Toxizität sehr gering gehalten wird und gute Ergebnisse in der Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden [93].

Kombinationstherapie Interferon und Interleukin – 2

Die Kombination von Interferon und Interleukin – 2 wurde in vielen Studien auf Dosierung, Applikation und Verordnungsplan hin untersucht. Dabei zeigte sich ein Ansprechen von 18 – 25 % auf die Kombination beider Substanzen, das sich gegenüber den Einzelsubstanzen verbessert darstellt. Ebenso konnte eine Erniedrigung der Toxizität bei kombiniertem Einsatz beider Substanzen festgestellt werden [94-95]. Intravenös sollte das Interferon – 2 dennoch keineswegs in Kombination appliziert werden, da es hierbei zu schweren Nebenwirkungen kommen kann [96]. Ferner sollte man nach Versagen der Interferon – Monotherapie die Behandlung nicht mit Interleukin – 2 fortsetzen, oder vice versa, da hier die zweite Substanz nur eine geringe Effizienz zeigt [97]. Somit bleibt

die Kombination beider Medikamente von Beginn an eine bessere Option in der Behandlung des mRCC.

Die Effektivität der Kombinationstherapie kann durch ein längeres krankheitsfreies Intervall belegt werden, dennoch besteht im Gesamtüberleben keine signifikante Differenz im Vergleich zur Monotherapie [91]. Die Zwei- und Fünfjahresüberlebensrate in der Kombinationstherapie betragen 39 % bzw. 17 %, jedoch auch Studien, die eine Monotherapie mit Interferon – Alpha untersuchten, präsentieren eine Einjahresüberlebensrate von 43% [97-98].

Immunchemotherapie

Die Immunchemotherapie besteht aus Interferon – Alpha, Interleukin – 2 und 5 – Fluoruracil. Die von Atzpodien et al. 1993 [99] beschriebene Therapie präsentierte ein Ansprechen von 48,6 %. In der Studie sprachen dagegen die Patienten auf die Monotherapie mit Interferon – Alpha nur in 16% der Fälle an und auf die Kombination von Interferon - Alpha und Interleukin – 2 in nur 28%.

Zusammenfassend ist diese Therapieoption beim mRCC zwar mit einer Lebensverlängerung einhergehend, jedoch ist das Ansprechen auf diese Substanzen nicht zufrieden stellend, ebenso besteht eine signifikant höhere Toxizität [96, 100]. Trotz dieser nicht optimalen therapeutischen Voraussetzungen wird diese Therapie häufig verwendet, da sie unter den bis heute zugelassen Therapien eine der wirksamsten Behandlungen beim fortgeschrittenen RCC darstellt.

Sorafenib

Im Jahr 1989 konnte bewiesen werden, dass Raf1 einen antitumorösen Effekt besitzt, daraufhin entwickelte man neuartige Raf/MEK/ERK Inhibitoren [77, 101]. Von 2000 bis 2006 wurden die klinischen Phasen als BAY 43 - 9006 durchlaufen, um letztendlich das erste Mal im Dezember 2005 durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen zu werden. Die deutsche Zulassung bekam Sorafenib, bzw. Nexavar[®], im Juli 2006 [102]. Der Wirkmechanismus des Tyrosinkinaseinhibitors richtet sich aber nicht nur gegen die Raf-Kinasen, sondern auch gegen die VEGF – Rezeptoren, welche die Neoangiogenese vom Tumor steuern [74]. In Studien wurde belegt, dass Sora-

fenib gegenüber Placebo bessere Ergebnisse beim partiellen Ansprechen, dem stable disease und dem Fortschreiten der Erkrankung zeigte [77, 100-101, 103].

1.11. Die Strahlentherapien

Zur Bekämpfung der Metastasen kommen auch „klassische“ strahlentherapeutische Therapien in Betracht, jedoch ist dieser Therapieansatz eher selten. Dagegen ist die Gamma – Knife Chirurgie ein effizientes neues Verfahren bei cerebralen Metastasen [104].

Radiatio („klassische Strahlentherapie“)

Das RCC ist eines der strahlenresistenten Tumoren überhaupt und so wird die Rolle der adjuvante Strahlentherapie, ebenso wie die Strahlentherapie bei metastatischen Läsionen, kontrovers diskutiert [105]. Die postoperative adjuvante Bestrahlung der Nierenloge scheint keine Rolle beim RCC zu spielen [106]. Bei der Behandlung von Metastasen gibt es hingegen Daten, die eine Kombination der Strahlentherapie mit Immunchemotherapien, besonders bei Knochenmetastasen und Lokalrezidiven, empfehlen [107]. Bei dieser Kombination wurde ein Wachstumsstillstand, eine partial oder komplette Remission beobachtet und zugleich das allgemeine Schmerzempfinden und die Lebensqualität bei Patienten mit ossären Metastasen verbessert [108-109].

Gamma – Knife Therapie

Die Gamma – Knife Therapie, oder auch stereotaktische Radiochirurgie, wurde erstmals 1968 von Lars Leksell, einem Neurochirurg, und Björe Larsson, einem Physiker, entwickelt [36]. Hochpräzise wird dabei ein bestimmter Bereich bestrahlt, ohne die umgebenen Strukturen zu zerstören, in Anlehnung an die Chirurgie, wodurch der Begriff Radiochirurgie entstand.

Beim mRCC verwendet man das Gamma – Knife - Verfahren im Besonderen zur Therapie von Hirnmetastasen, wobei gute Erfolge in der Wachstumskontrolle und Verträglichkeit vorgewiesen werden konnten [104]. Dieses Verfahren bringt einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten, gegenüber denen die eine Ganzhirnbestrahlung erhalten [110-111]. Diese Bestrahlung des

gesamten Gehirns findet unter anderem Anwendung zur Linderung von Schmerzen. Die stereotaktische Radiochirurgie verbessert hingegen neben der Lebensqualität auch die Überlebensrate von Patienten mit cerebralen Metastasen [112].

Neue Studien zeigen, dass nicht nur cerebrale Metastasen mit diesem Verfahren therapiert werden können, sondern auch extracranielle solitäre Metastasen [105]. Allerdings kommt dieses Verfahren bei der Behandlung von extracraniellen Metastasen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur selten zur Anwendung.

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss der Metastasektomie beim Nierenzellkarzinom auf das Überleben überprüft werden. Diese Überprüfung ist nicht nur nach einzelnen Organsystemen aufgeschlüsselt, sondern auch nach anderen Parametern wie Grading, Histologie, Metastasierung bei Erstdiagnose, Vorhandensein eines Tumorzapfens, ECOG – Status, MSKCC – Risikostadium und Erhalt einer systemischen Therapie.

3. Patienten und Methoden

3.1. Datenerhebung

Die Erfassung der Daten erfolgte mittels eines standardisierten Erhebungsbogens, der anhand von Studien zu diesem Thema entwickelt wurde. Mit diesem wurden, unter Berücksichtigung der Fragestellung, folgende wichtigste prognostische Faktoren erfasst:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- TNM – Stadium
- Histologie
- Metastasenlokalisierung
- Metastasenchirurgie
- Letztes Follow – up bzw. Todesdatum
- systemische Therapien/ Radiatio
- MSKCC – Score
- ECOG – Status

Die Datenerhebung erfolgte durch Einsicht in das Operationsverzeichnis und die Akten des Archivs des Universitätsklinikums München Großhadern, sowie in Akten eine laufende Studie (EAP – Studie) des urologischen Instituts dieser Einrichtung.

3.1.1. Einschlusskriterien

Die Datenanalyse umfasst Patienten, die folgende Einschlusskriterien aufweisen mussten:

- Vorhandensein eines RCC im metastasiertem Stadium bei Erstdiagnose
bzw. im Verlauf oder lokalen Rezidiv
- Nephrektomie
- Keine solitären ossären Metastasen (n=16)

3.1.2. Follow – up

Der Verlauf wurde zum Teil durch individuelle Nachsorgetermine der Patienten in dieser Klinik verfolgt. Zum größten Teil wurde das Follow – up mittels Daten des Tumorregisters München bzw. telefonischer Abfrage der Hausärzte der betroffenen Patienten eruiert.

3.1.3. Bestimmung des Allgemeinzustandes und der Blutparameter

Der ECOG – Status ebenso wie der MSKCC – Score wurden bei dieser Kohorte zur Zeit der Erstdiagnose mRCC erhoben.

3.1.4. Verfahren zur Datenerhebung

Die Daten wurden mittels EDV erfasst und mit Microsoft – Excel aus dem Office – Paket von 2003 für Windows XP™ sowie SPSS 15.0 for Windows Evaluation Version Release 15.0.0 verarbeitet.

3.2. Patienten

3.2.1. Patientengut

Die retrospektive Studie wurde aus 1351 Patienten zusammengestellt, die von 1995 bis 2005 im Klinikum Großhadern an der Niere, mit präoperativer Diagnose RCC, und an Lebermetastasen bei Vordiagnose RCC (n=25) operiert wurden. Dazu wurden zum einen Akten und Mikrofilme im Archiv Klinikum Großhadern herausgesucht, als auch Daten von Patienten aus dem Tumorregister München verwendet. In diesem Patientenkollektiv zeigte sich bei 1233 Patienten ein histologisch gesichertes RCC, wobei 240 Patienten (19%) Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufwiesen oder sich im Laufe ihrer Erkrankung entwickelten. Diese 240 Patienten, darunter 160 Männer (66,7 %) und 80 Frauen (33,3 %) in der beim RCC typischen Geschlechterverteilung, bilden daher gehend das hier besprochene Patientenkollektiv.

3.2.2. Deskriptive Statistik

Im Studienkollektiv lag das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des RCC im Median bei 59 Jahren, dabei war der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 83 Jahre alt.

Die T3 – Stadien sind, gefolgt vom T2 – Stadium, mit 58,8% die häufigsten. In vier Fällen konnte kein T – Stadium eruiert werden, da diese Patienten im Ausland nephrektomiert wurden oder die histologische Aufarbeitung nicht aktenkundig war. Die 12 Patienten mit einem Tumor im Stadium T3 wurden vor der Einführung in die neue Untergruppenklassifikation (a, b, c) operiert, so dass eine genauere Unterteilung somit nicht durchzuführen war. In den Untergruppen wurde das Stadium T3b mit 32,9% am häufigsten gefunden, dahingegen die Stadien T3a nur zu 20% und T3c zu 0,8%.

In 54,6% der Fälle wurde keine lymphogenen Streuung bei der Erstdiagnose des RCC gefunden und in 19,6% konnte keine definitive Aussage über das Vorhandensein von Tumorzellen in Lymphknoten getätigt werden. Dagegen wiesen 25,9% der Patienten histologisch eine Lymphknotenmetastase bei der Erstdiagnose auf.

Insgesamt wiesen von den 240 Patienten 37,9 % (n = 91) keine Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des RCC auf, während bei 37,1 % (n = 89) bereits eine Streuung der Metastasen vorlag. Bei den verbliebenen 60 Patienten (25%) konnte ein Vorhandensein von Fernmetastasen bei der Erstdiagnose nicht bestimmt werden, aber sie entwickelten im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen.

Beim Tumorgrading wurden zwei Gruppen gebildet, zum einen die lowgrade Gruppe mit G1 und G2 Tumoren, sowie die highgrade Gruppe mit G3 und G4 Tumoren. Zu zwei Dritteln wurde im Gesamtkollektiv ein lowgrade Tumor diagnostiziert. Die lowgrade Gruppe umfasst mit nur 10 % G1 Tumoren, so dass hier hauptsächlich G2 Tumore zusammengefasst sind. Auch in der highgrade Gruppe dominieren die G3 Tumoren. Ein G4 Tumor trat nur in einem Fall auf.

Die histologische Einteilung der Primärtumoren erfolgte in zwei Gruppen. Das klarzellige RCC (ccRCC) bildet hierbei die meist vertretene Histologie, mit 205 Patienten (85,4%). Dagegen beinhaltet die Gruppe des nicht-klarzelligen RCC (nccRCC) nur 35 Patienten. In der Gruppe nccRCC wurden 13 Patienten zusammengefasst, deren Primärtumoren eine papilläre, sarkomatoide, chromophile, chromophobe Histologie aufwiesen oder ein Ductus Bellini Tumoren waren.

Einen Tumorzapfen im venösen Nierengefäßsystem entwickelte knapp die Hälfte der Patienten mit RCC. Unter diesen Patienten wurde mit 21,7% der Einbruch in die kleinen Nierenvenen (CAVA I), mit 16,3% in die Nierenhauptvene (CAVA II) und mit 5% in die Vena cava gefunden. Bei den anderen 137 Patienten konnte kein Vordringen des RCC in die Venen gefunden werden.

Das Patientenkollektiv gruppiert sich in der Risikostratifizierung von MSKCC überwiegend in der intermediate – Gruppe (70,8 %) und in dem onkologischen Klassifikationssystem der ECOG 0, die Gruppe der voll aktiven Kohorte ohne Restriktion. Eine nicht-chirurgische Therapie erhielten zwei Drittel (76,2%) der Patienten, ebenso wie eine Metastasektomie (76,3%).

Das am häufigsten von der Streuung betroffene Organ ist die Lunge. Im Gesamtkollektiv entwickelten 67,5 % pulmonale Metastasen, angeschlossen vom Lymphknotenbefall, der bei 51,3 % der Patienten auftrat. Die Patienten, die

ossäre Metastasen aufwiesen (37,5%), hatten, um in diese Studie aufgenommen werden zu können, mindestens eine weitere metastatische Läsion in einem anderen Organsystem. Im Mittel bestanden in 3,2 Organen pro Patient metastatische Läsionen, dabei schwankte die Zahl der befallenen Organe zwischen 1 und 8.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik

Parameter	Patienten (n)	Prozent
Gesamtzahl	240	
Geschlecht		
männlich	160	66,7
weiblich	80	33,3
Alter in Jahren		
Mittelwert	58,6	
Std. Abweichung	11,1	
Range	17 – 83	
Median	59	
T-Stadium bei ED		
alle T1	34	14,2
T1	23	9,6
T1a	2	0,8
T1b	9	3,8
T2	53	22,1
alle T3	141	58,8
T3	12	5,0
T3a	48	20,0
T3b	79	32,9
T3c	2	0,8
T4	8	3,3
unbekannt	4	1,7
N-Stadium bei ED		
N0	131	54,6
Nx	47	19,6
N1	29	12,1
N2	33	13,8

Parameter	Patienten (n)	Prozent
Metastasen bei ED		
keine M bei ED	151	62,9
M0	91	37,9
Mx	60	25,0
M1	81	33,8
M2	8	3,3
Grading		
lowgrade	146	60,8
highgrade	83	34,6
unbekannt	11	4,6
Histologie		
klarzellig ccRCC	205	85,4
nicht-klarzellig nccRCC	35	14,6
Cava-Stadium		
0	137	57,1
1-4	103	42,9
1	52	21,7
2	39	16,3
3	10	4,2
4	2	0,8
MSKCC bei ED		
low	59	24,6
intermediate	170	70,8
high	11	4,6
ECOG bei ED		
0	133	55,4
1	87	36,3
2	19	7,9
3	1	0,4
Metastasektomie		
Ja	183	76,3
Nein	57	23,8
nicht-chirurgische Therapie		
Ja	183	76,2
Nein	57	23,8

Parameter	Patienten (n)	Prozent
systemische Therapie		
Ja	151	62,9
Nein	89	37,1
Radiatio		
Ja	79	32,9
Nein	161	67,1
Metastasen		
Lunge (Lu)	162	67,5
Lymphknoten (LK)	116	48,3
Knochen	90	37,5
Leber (Le)	88	36,7
Lokalrezidiv (LR)	62	25,8
Gehirn	41	17,1
Nebenniere	39	16,3
kontralaterale Niere	31	12,9
Pleura	19	7,9
Pankreas	12	5,0
Organe mit metastatischen Läsionen		
1 – 3	152	63,3
4 und 5	65	27,1
> 5	23	9,6
Mittelwert	3,2	
Std. Abweichung	1,7	
Range	1 – 8	
Median	3	

3.2.3. Kontrollgruppe (Patienten ohne Metastasektomie, M)

Bei 57 Patienten (23,8%) erfolgte keine operative Entfernung der Metastasen. Prinzipiell waren alle dieser Patienten bei der Erstdiagnose der Metastasen operabel, jedoch wurde damals die Indikation nicht gestellt oder von dem Patienten eine Operation abgelehnt. Dieses Kollektiv bildet in dieser Studie die Kontrollgruppe.

3.3. Statistische Analysen

3.3.1. Überleben

Das Überleben wurde von Beginn der Erstdiagnose der Metastase bzw. des Lokalrezidivs bis zum Ende der Datenerfassung (01.07.2007) bzw. des Todestag bestimmt. Die Berechnung des Überlebens erfolgte mittels der Kaplan – Meier – Methode inklusive des 95% – Konfidenz – Intervalls und Log – Rank – Test. Bei der Korrektur der Signifikanz (p^*) wurde das Überleben ohne den Extremwert (Ausreißer) berechnet. Dieser Wert wurde für jedes Kollektiv bestimmt. In den Kollektiven ohne Ausreißer wurde kein p^* berechnet.

3.3.2. Berechnung der Signifikanz

Das Signifikanzniveau (p) wurde entweder durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson, für die deskriptiven Analysen, oder durch den Log – Rang – Test, für das Survival, bestimmt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Signifikanzbestimmung wurde auf 5% ($\alpha=0,05$) festgesetzt. Die Signifikanz ermittelt durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson zeigte in allen Kreuztabellen einen erwarteten Wert unter 5 in unter 25 % der Zellen.

3.3.3. Uni-/ Multivariatanalyse

Zur Überprüfung der Abhängigkeitsstruktur der einzelnen Faktoren wurde eine Multivariatanalyse nach dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Die Parameter (Alter, Geschlecht, Grading, TNM-Stadium, Histologie, Tumorzapfen, ECOG-Stadium, MSKCC-Stadium, systemische Therapie und Metastasektomie) wurden zunächst mit der Univariatanalyse bewertet. Die Faktoren, die in der Univariatanalyse eine Verbindung zum Survival zeigten (TNM-Stadium, Grading, Histologie, ECOG-Status, Metastasektomie), wurden mit der Cox-Multivariatanalyse aufgenommen. Die übrigen Parameter Alter, Geschlecht, Tumorzapfen MSKCC-Stadium und systemische Therapie wurden als Referenz gewertet. Dabei sollte gezeigt werden, dass von uns als survival-

unabhängige deklarierte Parameter, wie z.B. das Alter, sich nicht signifikant bezüglich des Survivals äußern.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den Untergruppen Lunge, Leber, Lymphknoten, Lokalrezidive und andere Organe wurde diese Analyse nur anhand des Gesamtkollektivs durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Das Gesamtkollektiv

4.1.1. Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Zur Analyse wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe umfasst 183 Patienten (76,3 %), bei denen eine Metastasektomie durchgeführt wurde (Mx), während die zweite, gebildet aus 57 Patienten (23,7%) ohne Metastasektomie (M), die Kontrollgruppe darstellt.

Die für das RCC typische Geschlechterverteilung, männlich zu weiblich 2:1, ebenso wie ein Alterstdurchschnitt von ca. 60 Jahren, wird in beiden Gruppen beobachtet, wobei bei Mx ein höheres, aber nicht signifikant höheres ($p = 0,221$), Erkrankungsalter besteht, im Median 4 Jahre.

Mx sowie M zeigten bei der Erstdiagnose des RCC zu 53,0 bzw. 59,6% keine Lymphknotenmetastasen und zu 18,6% bzw. 22,8% bei M war der Lymphknotenstatus unbekannt. Die kleinste Gruppe bilden die Patienten mit positiven Lymphknoten bei der Erstdiagnose des RCC. Dabei gruppieren sich bei Mx mit insgesamt 28,4% im N1 – oder N2 – Stadium, hingegen weisen nur 17,6% der M positive Lymphknoten auf. Im Anteil der N1- bzw. N2 – Stadien besteht so zwischen beiden Gruppen nur einen geringen Unterschied, so dass dieser sich bezüglich des N – Stadium nicht signifikant darstellt ($p = 0,102$). Für die Analyse der Signifikanz nach Pearson wurden die N – Stadien zu $N_{1/2}$ und $N_{x/0}$ zusammengefasst. Ebenso gruppiert und analysiert wurden die Gruppen der M – Stadien. Die Analyse ergab eine Signifikanz von $p = 0,225$, somit keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Am häufigsten traten bei Mx (65,0%) sowie bei M (56,1%) die Metastasen zum RCC metachron auf.

Ein Tumorzapfen existierte sowohl bei Mx als auch bei M in etwa der Hälfte der Fälle, so dass das Vorhandensein eines Tumorzapfens keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,164$) zwischen den beiden genannten Gruppen ausmacht. Allerdings trat bei zwei Patienten der Mx ein Tumorzapfen auf, der über das Zwerchfell reichte.

Der prognostische Faktor MSKCC gruppiert die meisten Patienten im Stadium intermediate, zu 72,1% (Mx) bzw. 66,7% (M), jedoch ohne signifikanten

Unterschiede ($p = 0,547$) zu zeigen. Im ECOG Klassifikationssystem zeigen um die 90% der Patienten den Status 0 bzw. 1, identisch bei Mx sowie bei M ($p = 0,270$). Den prognostisch schlechteren Status 2 findet man mit 12,3% etwas gehäufte bei M, genauso wie Status 1 prozentual vermehrt gegenüber Mx vertreten ist. Zur statistischen Analyse der Signifikanz wurde der Patient mit dem Status 3 der Mx zum Status 2 hinzugezählt.

In beiden Gruppen waren am häufigsten ein bis maximal 3 Organe von Metastasen befallen (60,1% Mx, 73,7% M). In der Gruppe der Metastasektomierten traten häufiger in mehr als 3 Organen Metastasen auf, jedoch zeigt sich insgesamt keine bedeutsame Divergenz zwischen den Gruppen ($p = 0,148$).

Eine nicht – chirurgische Therapie erhielten, ohne signifikante Abweichung ($p = 0,207$), 74,3% (Mx) bzw. 82,3% (M) der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf. In der Aufschlüsselung zwischen Radiotherapie und systemischer Therapie zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,06$) bei Erhalt einer Radiotherapie. Hingegen wurde vermehrt bei den Patienten der Gruppe M (78,9%) eine systemische Therapie gegenüber den Patienten der Gruppe Mx (57,9%) verabreicht, so dass beide Gruppen in diesem Parameter signifikant divergieren ($p = 0,004$).

Ein weiterer signifikanter Unterschied ($p = 0,015$) kann im Tumorgrading festgestellt werden. Es zeigt sich in der Gruppe der M eine homogene Verteilung der high- und lowgrade Tumoren. Im Gegensatz dazu findet man bei den Mx zu zwei Dritteln lowgrade Tumoren und nur zu einem Drittel schlecht differenzierte Tumoren.

Ein Ungleichgewicht gibt des Weiteren in der Verteilung der histologischen Tumortypen zwischen den beiden Gruppen. Die klarzelligen Tumoren sind mit fast 90 % die am häufigsten vorkommende Histologie bei den Mx, ebenso wie bei den M zu 75,4%. Bei M weisen knapp 25% der Patienten ein nccRCC auf, und so liegt ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor, der sich als signifikant darstellt ($p = 0,015$).

Bezüglich der Verteilung der Tumorstadien zeigt sich, in beiden Gruppen, keine identische Verteilung ($p = 0,006$) zwischen den Stadien T_{1/2} und T_{3/4}. Bei Mx besteht ein vermehrtes Auftreten von T1 und T2 Tumoren gegenüber M. Bei Patienten der Gruppe M wurde vermehrt das prognostisch schlechtere T3 –

Stadium diagnostiziert, besonders T3a – Tumoren sind mit 17,3 Prozentpunkten häufiger vertreten.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Parameter	Alle Mx		Alle M	
	Patienten (n)	Prozent	Patienten (n)	Prozent
Gesamtzahl	183		57	
Geschlecht	p = 0,334			
männlich	119	65	41	71,9
weiblich	64	35	16	28,1
Alter in Jahren	p = 0,221 (Gruppen < 58, ≥ 58)			
Mittelwert	57,9		60,4	
Std. Abweichung	11,1		11,1	
Range	27 bis 83		17 bis 80	
Median	58		62	
T-Stadium bei ED	p = 0,006 (Gruppen T _{1/2} , T _{3/4})			
alle T1	28	15,3	6	10,5
T1	20	10,9	3	5,3
T1a	2	1,1	0	0
T1b	6	3,3	3	5,3
T2	47	25,7	6	10,5
alle T3	100	54,6	41	71,9
T3	9	4,9	3	5,3
T3a	31	16,9	17	29,8
T3b	58	31,7	21	36,8
T3c	2	1,1	0	0
T4	5	2,7	3	5,3
unbekannt	3	1,6	1	1,8
N-Stadium bei ED	p = 0,102 (Gruppen N _{1/2} , N _{x/0})			
N1	24	13,1	5	8,8
N2	28	15,3	5	8,8
N0	97	53	34	59,6
Nx	34	18,6	13	22,8

Parameter	Alle Mx		Alle M	
	Patienten (n)	Prozent	Patienten (n)	Prozent
Metastasen bei ED	p = 0,225 (Gruppen M _{1/2} , M _{x0})			
keine M bei ED	119	65	32	56,1
M0	75	41	16	28,1
Mx	44	24	16	28,1
M bei ED	64	35	25	43,9
M1	59	32,2	22	38,6
M2	5	2,7	3	5,3
Grading	p = 0,334			
lowgrade	119	65	27	47,4
highgrade	55	30,1	28	49,1
unknown	9	4,9	2	3,5
Histologie	p = 0,015			
klarzellig ccRCC	162	88,5	43	75,4
nicht-klarzellig nccRCC	21	11,5	14	24,6
Cava-Stadium	p = 0,164 (Gruppen Cava 0, Cava 1-4)			
0	109	59,6	28	49,1
1-4	74	40,4	29	50,9
1	36	19,7	16	28,1
2	28	15,3	11	19,3
3	8	4,4	2	3,5
4	2	1,1	0	0
MSKCC	p = 0,547			
low	42	23	17	29,8
intermediate	132	72,1	38	66,7
high	9	4,9	2	3,5
ECOG	p = 0,270 (Gruppen ECOG 0, ECOG 1, ECOG 2+3)			
0	106	57,9	27	47,4
1	64	35	23	40,4
2	12	6,6	7	12,3
3	1	0,5	0	0
nicht-chirurgische Therapie	p = 0,207			
Ja	136	74,3	47	82,5
Nein	47	25,7	10	17,5
systemische Therapie	p = 0,004			
Ja	106	57,9	45	78,9
Nein	77	42,1	12	21,1

Parameter	Alle Mx		Alle M	
	Patienten (n)	Prozent	Patienten (n)	Prozent
Radiatio	p = 0,06			
Ja	66	63,9	13	22,8
Nein	117	36,1	44	77,2
Organe mit metastatischen Läsionen	p = 0,148			
1 – 3	110	60,1	42	73,7
4 und 5	55	30,1	10	17,5
> 5	18	9,8	5	8,8
Mittelwert	3		2,9	
Std. Abweichung	1,7		1,7	
Range	1 bis 8		1 bis 7	
Median	3		3	

4.1.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben im Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit mRCC weisen eine Fünfjahresüberlebensrate von 39,1% und ein medianes Überleben von 76 Monaten auf. In der Auswertung der Gruppen Mx und M zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe Mx ($p < 0,001$). Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 43,3% und das mediane Überleben 82 Monate. Dagegen liegt das Überleben der ersten fünf Jahre bei M nur bei 26,9%. Im Gesamtkollektiv zeigte ein Patient ein Überleben von 234 Monaten der Gruppe Mx und von 105 Monaten der Gruppe M. Nach Vernachlässigung beider Extremwerte konnte keine Abweichung der Signifikanz beobachtet werden ($p^* < 0,001$). Die folgende Analyse von p^* wurde bei den verschiedenen Parametern im Gesamtkollektiv immer durch Ausschluss dieser beiden Patienten berechnet.

Tabelle 8: Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

Gruppen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Alle	39,1%	± 7,3	76	61-90	240
Mx	43,3%	± 8,4	82	66-98	183
M	26,9%	± 16,2	39	27-52	57

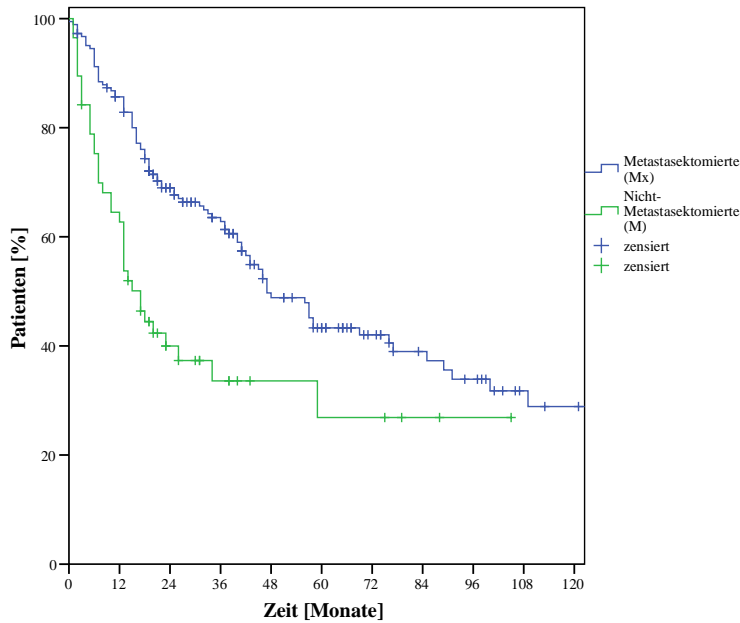


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

Grading

Im Gesamtkollektiv hatten die Metastastomierten einen prognostischen Vorteil im Überleben ($p < 0,001$), wenn ein lowgrade RCC bestand. Dabei zeigen die Patienten der Gruppe Mx eine höhere Fünfjahresüberlebensrate mit 55,4% gegenüber den Patienten der Gruppe M mit 27,9%, sowie ein um 60 Monate verlängertes medianes Survival. Nach Vernachlässigung der Extremwerte zeigte sich ein identischer p^* - Wert ($<0,001$).

Dagegen konnte bei Patienten mit einem highgrade Tumor zwischen Mx und M statistisch kein prognostischer Vorteil nachgewiesen werden ($p = 0,318$).

Tabelle 9: Grading im Gesamtkollektiv

lowgrade	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Mx	55,4%	± 10,2	102	81-124	119
M	27,9%	± 21,8	42	25-60	27
Log-Rank (p)	$< 0,001$ ($p^* < 0,001$)				

highgrade	3-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	44,7%	± 14,1	41	27-55	55
M	29,5%	± 19,6	20	14-27	28
Log-Rank (p)	0,318				

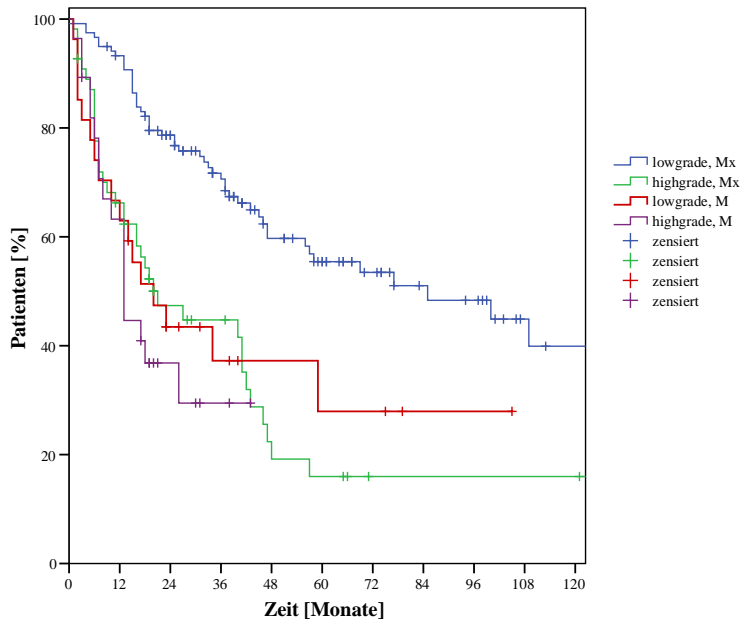


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Gesamtkollektiv
(Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)

Metachrone/ synchrone Metastasen

Ein signifikanter Unterschied im Überleben besteht zwischen Mx und M beim Auftreten von metachronen Metastasen. Die Fünfjahresüberlebensrate differiert hier um 16,8 Prozentpunkte und das mediane Survival steigt von 34 Monate der M auf 84 Monate der Gruppe Mx. Anders zeigt es sich bei synchronen Metastasen. Die Fünfjahresüberlebensrate und das mediane Überleben sind zwar bei Mx höher als bei M, jedoch sind diese Werte nicht signifikant ($p = 0,187$) im Vergleich. Im Kollektiv der synchronen Metastasen wurde nach Vernachlässigung der Extremwerte (Mx 234 Monate, M 105 Monate) die Signifikanz

neu berechnet, ohne dass der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant wurde ($p^* = 0,087$).

Tabelle 10: metachrone/ synchrone Metastasen im Gesamtkollektiv

metachrone Metastasen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Mx	49,0%	$\pm 10,4$	84	67-101	119
M	32,2%	$\pm 17,8$	34	22-46	32
Log-Rank (p)	< 0,001				

synchrone Metastasen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Mx	32,2%	$\pm 13,5$	79	52-106	64
M	24,4%	$\pm 24,0$	39	20-57	25
Log-Rank (p)	0,187 ($p^* = 0,087$)				

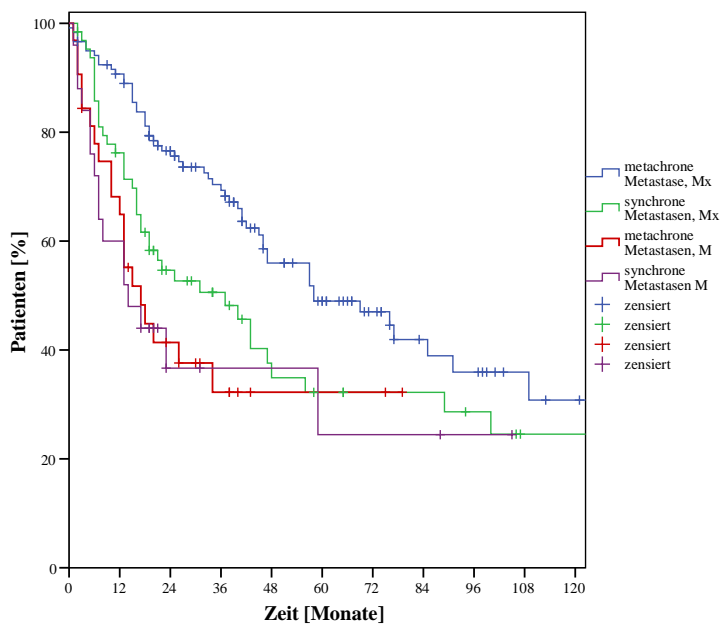


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)

Histologie

Der klarzellige Tumor ist die häufigste Histologie des RCC und zeigt signifikante Unterschiede im Überleben zugunsten Mx. Die Fünfjahresüberlebensrate der Mx mit 45,7% und das mediane Survival mit 86 Monate differiert zu der Gruppe M (34,1%, 47 Monate). Demgegenüber besteht bei unserer Analyse kein Unterschied im Überleben zwischen Mx und M, wenn der Tumor eine nicht-klarzellige Histologie aufweist ($p = 0,126$).

Der Vergleich zwischen den histologischen Gruppen zeigt eine günstigere Prognose bei den klarzelligen Tumoren, besonders im Kollektiv der Metastasektomierten (3-JÜR ccRCC 65,7% Mx, 42,6% M, vgl. Tabelle 52).

Tabelle 11: histologischer Typ im Gesamtkollektiv

klarzellig	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	45,7%	$\pm 9,0$	86	69-103	162
M	34,1%	$\pm 19,2$	47	32-61	43
Log-Rank (p)	0,003 ($p^* = 0,001$)				

nicht- klarzellig	3-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	41,9%	$\pm 21,6$	37	20-54	21
M	0%	-	15	8-22	14
Log-Rank (p)	0,126				

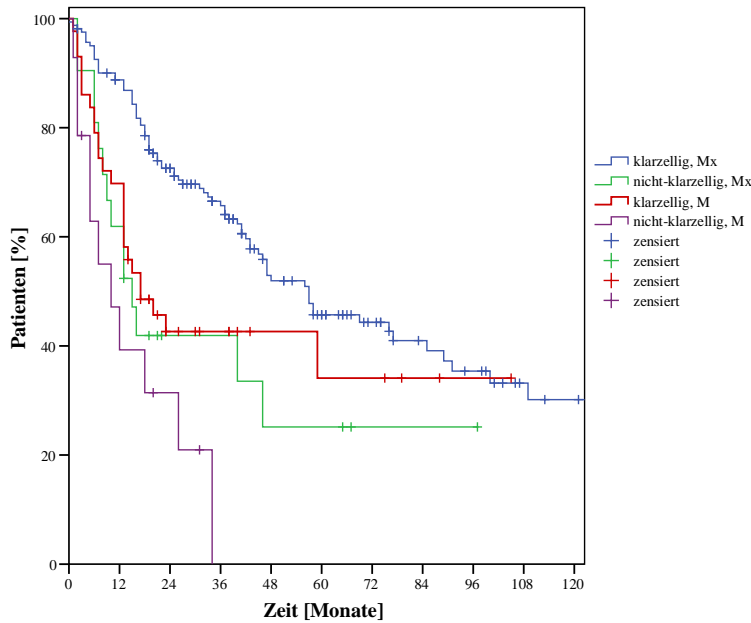


Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)

Tumorzapfen

Der Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Metastasektomie ergab einen prognostischen Vorteil im Überleben sowohl bei Vorhandensein eines Tumorzapfen ($p = 0,002$) als auch ohne Entwicklung eines Tumorzapfens ($p = 0,020$). Die Dreijahresüberlebensrate beträgt im Kollektiv Mx 58,0% und im Kollektiv M 23,4%, wenn ein Tumorzapfen in den Nierenvenen auftrat. Ebenso stellt sich ohne Entwicklung eines Tumorzapfens nach Metastasektomie ein signifikant längeres Überleben nach 5 Jahren Beobachtungszeit dar (49,4%) als bei Patienten der Gruppe M (38,3%). Im Kollektiv Cava – Stadium 0 wurde nach Vernachlässigung der Extremwerte die Signifikanz neu berechnet. Der Überlebensvorteil für die Metastasektomierten war weiterhin signifikant ($p^* = 0,005$).

Tabelle 12: Tumorzapfen im Gesamtkollektiv

kein Tumorzapfen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Mx	49,4%	± 10,6	87	68-107	109
M	38,3%	± 18,4	46	28-63	28
Log-Rank (p)	0,020 (p* = 0,005)				

Tumorzapfen	3-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Mx	58,0%	± 12,2	62	47-77	74
M	23,4%	± 23,0	25	16-34	29
Log-Rank (p)	0,002				

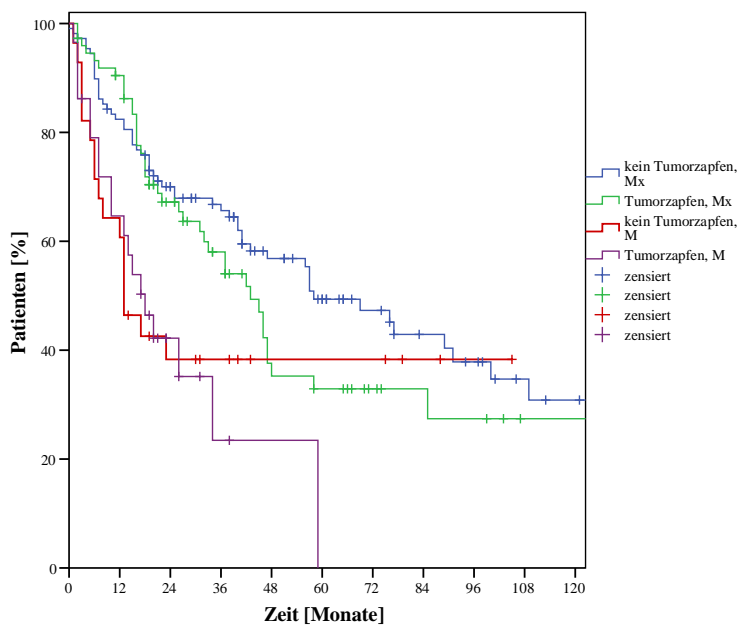


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)

MSKCC Risikostatus

Aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 11) in der Hochrisikogruppe, die auch nur zwei Patienten der Gruppe M beinhaltet, erfolgte die Analyse ausschließlich in den MSKCC Risikostadien low und intermediate.

Beide Gruppen zeigen eine prognostisch günstigere Überlebensrate der Mx mit 70,2% (low) und 37,8% (intermediate) im Gegensatz zu der Gruppe M mit 41,6%, sowie 31,3%. Dabei konnte im Kollektiv low nur eine Dreijahresüberlebensrate beschrieben werden, da in der Gruppe M der letzte Patient nach 59 Monaten verstarb. Im Kollektiv MSKCC intermediate wurde nach Vernachlässigung der Extremwerte (234 Mx, 105 M) die Signifikanz erneut berechnet ($p^* = 0,001$).

Tabelle 13: MSKCC Risikostatus im Gesamtkollektiv

low		Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	70,2%	± 14,1	85	64-106	42
M	41,6%	± 25,5	30	17-43	17
Log-Rank (p)	0,026				

intermediate		Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	37,8%	± 10,0	77	58-95	132
M	31,3%	± 17,6	41	25-57	38
Log-Rank (p)	0,004 ($p^* = 0,001$)				

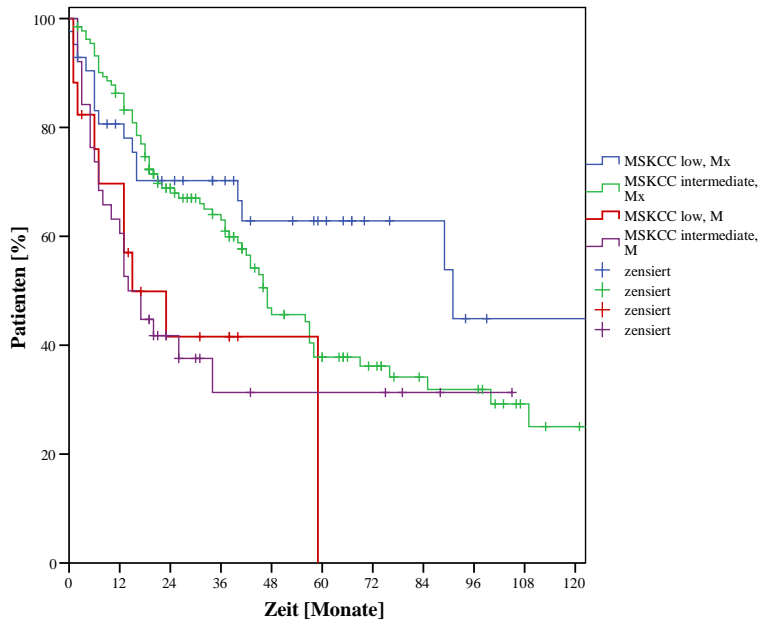


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)

ECOG – Status

Der ECOG – Status zeigt im Vergleich zwischen Mx und M im Stadium 0 eine signifikant bessere Prognose für Patienten nach Metastasektomie an. Im Status 0 steigt die Fünfjahresüberlebensrate von 31,1% der M auf 54,5% der Mx an, sowie das mediane Überleben von 40 auf 91 Monate.

Dagegen konnten wir im ECOG – Status 1 und 2 in unserem Kollektiv statistisch keinen signifikanten Unterschied der Metastasektomierten zu den Nicht-Operierten sehen ($p = 0,144$ bzw. $p = 0,144$). Das Fünfjahresüberleben differierte zwischen Mx und M im Kollektiv ECOG – Status 1 zugunsten Mx mit nur einem Prozentpunkt. Eine deutlich schlechtere Prognose zeigten Patienten aus der Gruppe ECOG 2, bei denen das mediane Survival bei 51 (Mx) bzw. 7 Monaten (M) lag und nur 66,7% Patienten der Gruppe Mx nach einem Jahr noch lebten. In beiden Kollektiven wurde nach Vernachlässigung der Extremwerte (ECOG 1: M 105 und ECOG 2: Mx 234) die Signifikanz erneut berechnet. Keine Veränderung konnte in der Gruppe ECOG 2 aufgezeigt werden

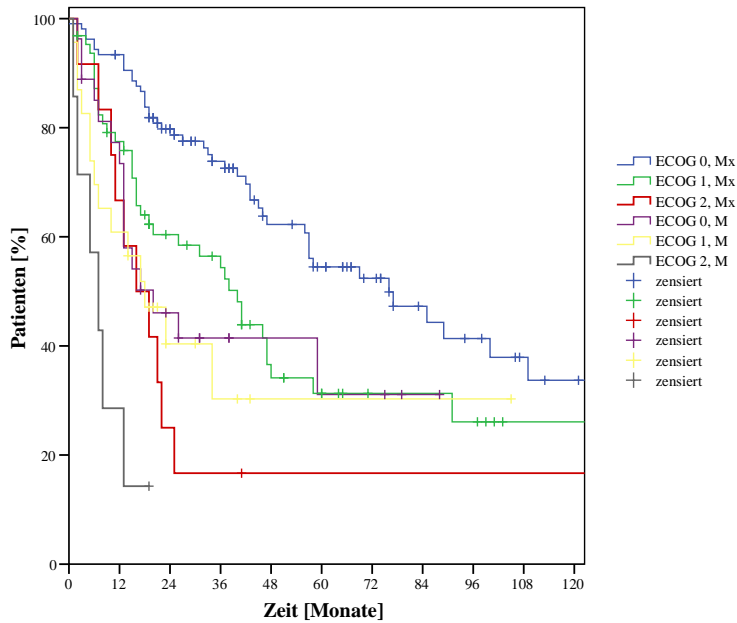
($p^* = 0,086$). Allerdings zeigte $p^* = 0,044$ in der Gruppe ECOG 1 nach Neuberechnung einen signifikanten Vorteil für die Metastasektomierten an.

Tabelle 14: ECOG - Status im Gesamtkollektiv

ECOG 0	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	54,5%	± 11,2	91	73-109	106
M	31,1%	± 22,7	40	26-55	27
Log-Rank (p)	0,001				

ECOG 1	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	31,3%	± 13,3	57	43-72	64
M	30,3%	± 23,5	41	20-61	23
Log-Rank (p)	0,144 ($p^* = 0,044$)				

ECOG 2	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
Mx	66,7%	± 26,6	51	5-98	12
M	28,6%	± 33,5	7	4-12	7
Log-Rank (p)	0,144 ($p^* = 0,086$)				



**Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Gesamtkollektiv
(Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)**

Systemische Therapie

Sowohl bei Verabreichung einer systemischen Therapie als auch wenn die Patienten diese nicht erhielten, fanden wir signifikante Unterschiede ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,050$) zwischen den Gruppen Mx und M zugunsten der Metastasektomierten. In der Gruppe Mx lebten nach fünf Jahren noch 43,5% mit und 42,9% ohne systemischer Therapie, wogegen nur noch 33,9% bzw. 15,0% der Patienten der Gruppe M lebten. Die Signifikanz der Gruppe ohne systemische Therapie wurde erneut ohne die Extremwerte (M 105) berechnet und zeigte eine deutlichere Überlegenheit der Metastasektomie ($p^* = 0,001$). Hingegen änderte sich der Gruppe mit systemischer Therapie nach Vernachlässigung der Extremwerte (Mx 234) die Signifikanz nicht ($p^* = 0,001$).

Tabelle 15: systemische Therapie im Gesamtkollektiv

systemische Therapie	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Mx	43,5%	± 9,6	85	67-104	136
M	33,9%	± 16,3	38	27-50	47
Log-Rank (p)	< 0,001				

keine systemische Therapie	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Mx	42,9%	± 17,1	61	43-79	47
M	15,0%	± 25,1	29	5-53	10
Log-Rank (p)	0,050 (p* = 0,001)				

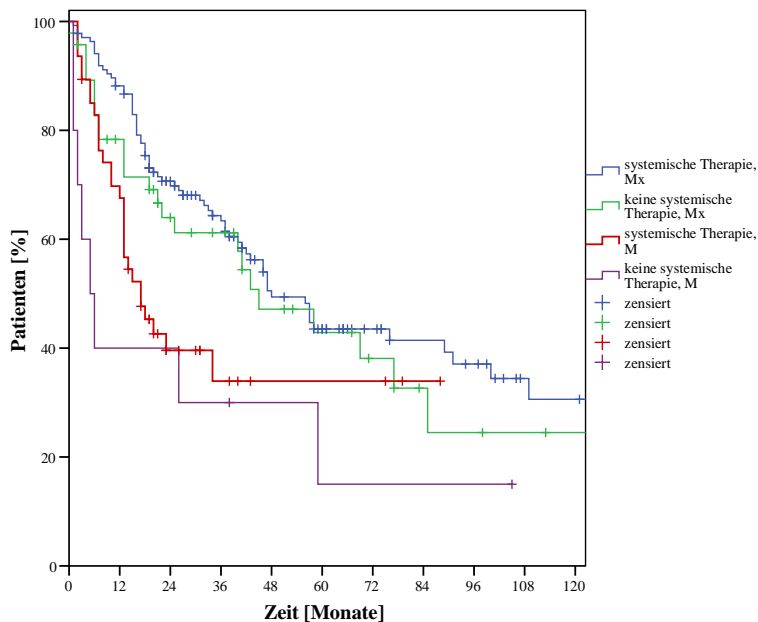


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)

4.1.3. Uni- und Multivariatanalyse

Zur Überprüfung der Unabhängigkeit der einzelnen Faktoren von einander wurde eine Multivariatanalyse nach dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Durch die Univariatanalyse wurde zunächst ein Überblick über die Signifikanzen der einzelnen Parameter geschaffen. Die Multivariatanalyse des Gesamtkollektivs zeigt, dass neben der Metastasektomie, das Grading, das N-Stadium, die Histologie und das ECOG-Stadium einen prognostischen Einfluss auf das Überleben haben. Dabei konnte allerdings für das N-Stadium kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Besonders das Grading sowie die Metastasektomie, waren hochsignifikant. Das Alter, Geschlecht, T- und M- Stadium, MSKCC-Stadium, der Erhalt einer systematischen Therapie und das Vorhandensein eines Tumorzapfens zeigen in der Multivariatanalyse keinen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten.

Tabelle 16: Univariatanalyse

	HR = e ^β	95% Konf.-Intervall		Signifikanz (p)
		untere	obere	
Alter	1,416	1,001	2,002	0,490
Geschlecht	0,807	0,560	1,161	0,248
Grading	2,48	1,721	3,573	<0,001
T-Stadium	1,629	1,125	2,36	0,010
N-Stadium	1,588	1,094	2,304	0,015
meta-/synchron	1,471	1,041	2,079	0,029
Histologie	2,47	1,588	3,843	<0,001
Tumorzapfen	1,315	0,928	1,862	0,123
MSKCC	1,226	0,794	1,892	0,357
ECOG	1,899	1,350	2,672	<0,001
systemische Therapie	1,201	0,809	1,783	0,363
Metastasektomie	2,099	1,42	3,104	<0,001

Tabelle 17: Multivariatanalyse

	HR = e ^β	95% Konf.- Intervall		Signifikanz (p)
		untere	obere	
Alter		Referenz = 1		
Geschlecht		Referenz = 1		
Grading	2,128	1,438	3,149	<0,001
T-Stadium		Referenz = 1		
N-Stadium	1,475	0,071	2,242	0,069
meta-/synchron		Referenz = 1		
Histologie	1,94	1,205	3,121	0,006
Tumorzapfen		Referenz = 1		
MSKCC		Referenz = 1		
ECOG	1,578	1,082	2,301	0,018
systemische Therapie		Referenz = 1		
Metastasektomie	1,941	1,253	3,005	0,003

4.2. Die Lungenmetastasen

4.2.1. Deskriptive Statistik der Patienten mit Lungenmetastasen

Die Lunge, das beim RCC am häufigsten von Metastasen betroffene Organ, stellte auch in dieser Studie, mit 162 Patienten (67,5% des Gesamtkollektives), das meist befallende dar.

In der deskriptiven Analyse zeigen die LuMx und LuM leichte Abweichungen vom Gesamtkollektiv. Bei Erstdiagnose des RCC wiesen mehr Patienten Filiae auf, so divergiert dieser Parameter bei LuMx um 5,5 und bei LuM um 7,3 Prozentpunkte gegenüber Mx und M. Bei LuM traten somit häufiger Metastasen bei der Erstdiagnose auf. Positiver stellt sich das Tumorzapfenstadium dar, hier entwickelten weniger Patienten der Gruppe LuM (48,8%) einen Tumorzapfen als bei M (50,9%). Auch in den MSKCC Risikostadien gruppieren sich die LuMx und LuM vermehrt im Stadium intermediate, dabei zeigen die LuMx nur eine leichte Abweichung vom Gesamtkollektiv von 6,4 Prozentpunkten. Bei LuM hingegen wird dieser Unterschied mit 13,8 Prozentpunkten deutlicher. Auch im ECOG – Status gibt es mehr Patienten im Status 1 als im Status 2 bei LuM, so dass bei den Lungenfiliae unter den nicht-metastasektomierten Patienten etwa 50% der Patienten den ECOG – Status 1 tragen.

Alle übrigen Parameter der deskriptiven Analyse der LuMx und LuM weisen keine Abweichung vom Gesamtkollektiv auf.

Die Anzahl der Filiae differiert nicht signifikant ($p = 0,115$), so zeigt sich in beiden Gruppen eine homogen verteilte Anzahl der Läsionen. Zwei Drittel der Patienten entwickelten weniger als 20 Metastasen in der Lunge, jedoch traten bei dem restlichen Drittel der Patienten in dieser Gruppe mehr als zwanzig Metastasen in diesem Organ auf.

Tabelle 18: Anzahl der Lungenfiliae

Anzahl der Lungenfiliae	LuMx		LuM	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1-3	33	27,3	8	19,5
4-10	24	19,8	9	22
11-20	23	19	10	24,4
>20	41	33,9	14	34,1

4.2.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit Lungenmetastasen beträgt das mediane Überleben 62 Monate und die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei 36,4%. In den Untergruppen weisen die LuMx im Gegensatz zu den LuM einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,002$) auf. Zugunsten der LuMx liegen die Fünfjahresüberlebensraten bei 40,6%, gegenüber der LuM bei 24,9%, sowie das mediane Überleben bei 67 Monaten.

In den Kollektiven alle Lungenmetastasen, lowgrade, synchrone Metastasen, ccRCC, Cava – Stadium 0, MSKCC intermediate, ECOG 1 und keine systematische Therapie wurde zur Berechnung der Signifikanz p^* ein Extremwert der LuM (105 Monate) vernachlässigt. Im Gesamtüberleben des Lungenmetastasenkollektivs zeigte sich bei $p^* < 0,001$ keine bedeutende Veränderung der Signifikanz.

Tabelle 19: Gesamtüberleben im Kollektiv Lungenmetastasen

Gruppen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Alle Lu	36,4%	$\pm 9,2$	62	51-72	162
LuMx	40,6%	$\pm 10,6$	67	55-79	121
LuM	24,9%	$\pm 19,0$	40	25-54	41

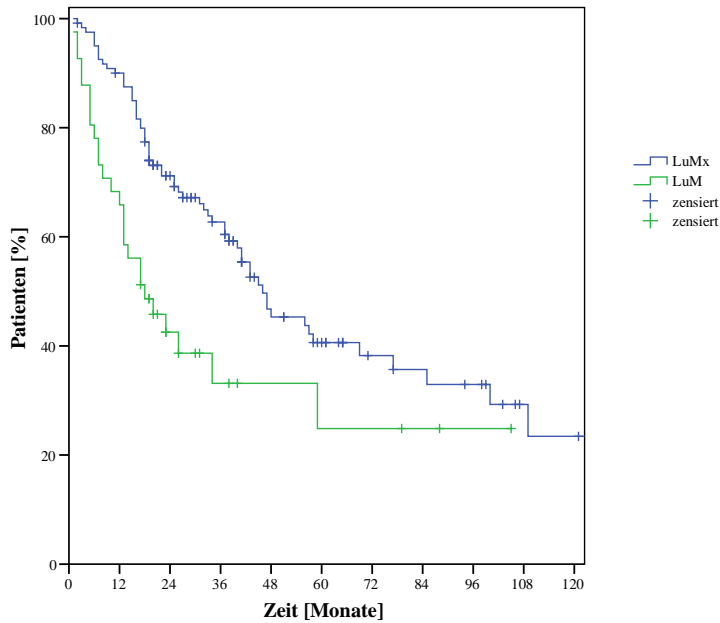


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Grading

Im Grading zeigen die LuMx bezüglich des Überlebens, bei highgrade Tumoren, keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,104$) zu LuM. Das mediane Survival differiert um 29 Monate zugunsten der LuMx und die Einjahresüberlebensrate um 12 Prozentpunkte zugunsten der LuM. Im Gegensatz dazu zeigen lowgrade Tumoren eine günstigere Prognose. Die Patienten mit lowgrade Tumoren und Resektion der Metastase überlebten zu 51,6% die ersten 5 Jahre. Konträr dazu zeigte die Gruppe der LuM lediglich eine Fünfjahresüberlebensrate von 26,3%. Dieser signifikante Unterschied ($p = 0,014$) spiegelt sich ebenso im medianen Survival wieder, das in der Gruppe der LuMx 76 Monate und der LuM 44 Monate beträgt. Nach Vernachlässigung des Extremwertes der lowgrade LuM veränderte sich die Signifikanz nicht ($p^* 0,002$).

Tabelle 20: Grading im Kollektiv Lungenmetastasen

lowgrade	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LuMx	51,6%	± 13,1	76	61-91	78
LuM	26,3%	± 26,3	44	24-64	19
Log-Rank (p)	0,014 (p* = 0,002)				

highgrade	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LuMx	77,0%	± 13,1	46	29-64	40
LuM	65,0%	± 21,0	17	13-22	20
Log-Rank (p)	0,104				

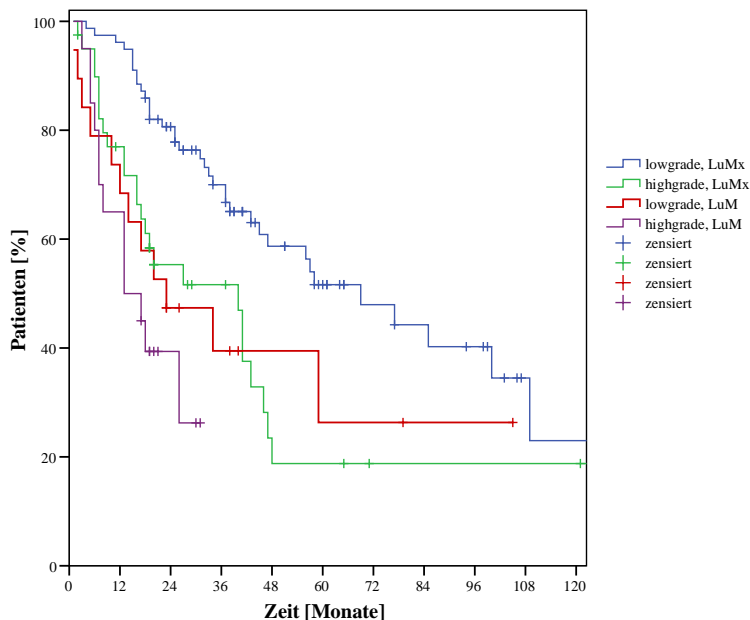


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Metachrone/ synchrone Metastasen

Ein weiterer entscheidender Faktor für das Überleben stellt das Metastasenstadium bei Erstdiagnose des RCC dar. Die Patienten, die eine oder mehrere Metastasen zu Beginn der Erkrankung aufwiesen, hatten eine schlechtere Prognose als jene, die erst im Verlauf der Erkrankung eine Metastase entwickelten.

Dabei zeigten die Patienten der Gruppe LuMx, die im Verlauf eine Metastase entwickelten, einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,001$), wenn bei Ihnen eine Metastasektomie durchgeführt wurde. Das mediane Survival stellte sich ebenso wie die Fünfjahresüberlebensrate zugunsten der LuMx dar, hier differieren die Gruppen um 39 Monate, gut 3 Jahre.

Im Gegensatz dazu war es bei den Patienten, die synchron eine Metastase entwickelten, nicht entscheidend für das Überleben, ob eine Metastasektomie durchgeführt wurde oder nicht. Zwischen diesen beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,344$, $p^* = 0,149$). Die Fünfjahresüberlebensrate der LuMx von 29,7% liegt mit nur knapp fünf Prozentpunkten oberhalb der Rate von LuM.

Tabelle 21: metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lungenmetastasen

metachrone Metastasen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	48,0%	± 14,3	72	56-88	72
LuM	29,5%	± 23,3	33	19-48	20
Log-Rank (p)	0,001				

synchrone Metastasen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	29,7%	± 15,1	56	39-73	49
LuM	25,4%	± 25,9	41	20-61	21
Log-Rank (p)	0,344 ($p^* = 0,149$)				

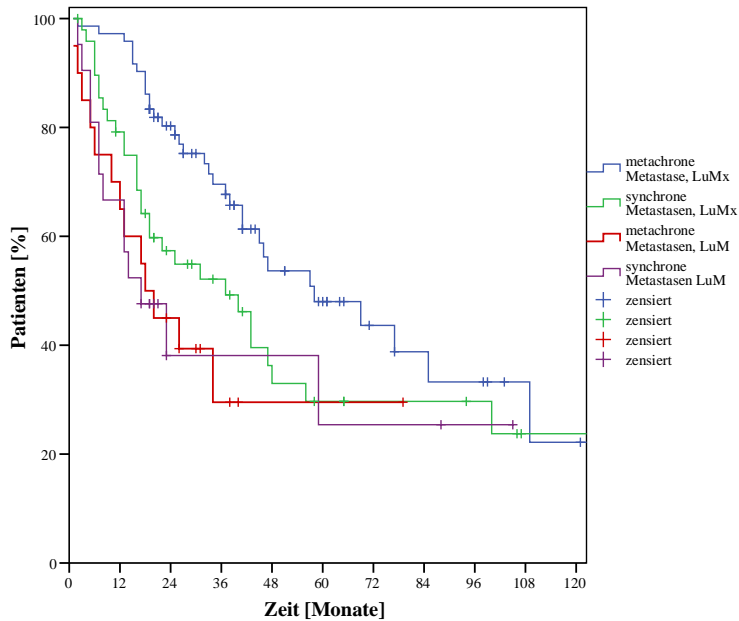


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Histologie

Von den Patienten mit einem ccRCC lebten nach 5 Jahren 41,8% der LuMx, jedoch nur noch 33,6% aus der Gruppe der LuM. Diesen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,027$, $p^* = 0,027$) belegt auch das mediane Überleben, so liegt dieses bei LuMx bei 69 Monaten und im Gegensatz dazu bei LuM bei nur 48 Monaten.

Besteht allerdings ein nccRCC, ist die Prognose deutlich schlechter. Die Einjahresüberlebensraten betragen nur 44,4% (LuMx) und 45,5% (LuM), sowie das mediane Survival nur 27 Monate (LuMx) bzw. 17 Monate (LuM) betrug.

Tabelle 22: histologischer Typ im Kollektiv Lungenmetastasen

klarzellig	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	41,8%	± 11,2	69	57-81	112
LuM	33,6%	± 23,5	48	30-65	30
Log-Rank (p)	0,027 (p* = 0,027)				

nicht-klarzellig	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	44,4%	± 32,5	27	9-44	9
LuM	45,5%	± 29,4	17	9-24	11
Log-Rank (p)	0,817				

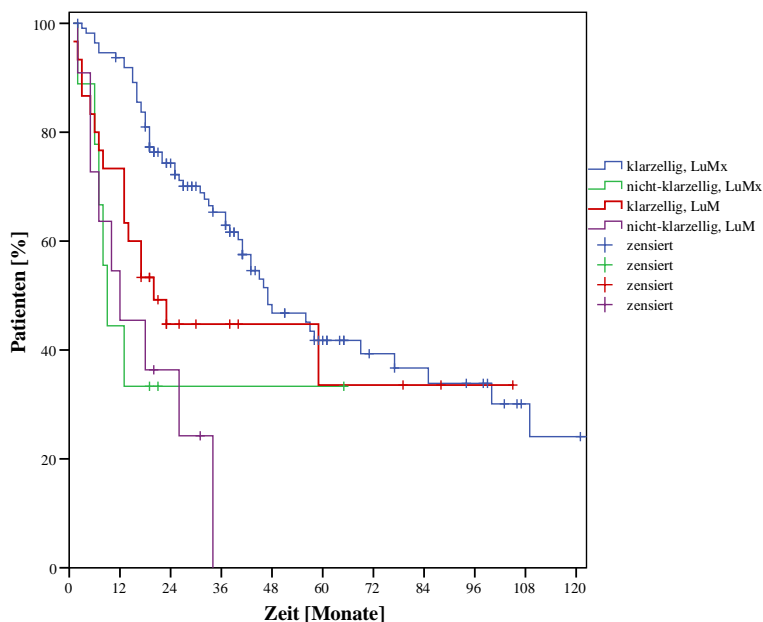


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Tumorzapfen

Die Cava – oder Tumorzapfenstadien, wichtiger prognostische Faktor beim RCC, weisen bei Metastasierung eine schlechte Prognose auf. Eine signifikant günstigere Prognose zeigt sich jedoch, wenn die Metastasektomie durchgeführt wurde. Dabei ist es unabhängig, ob ein Tumorzapfen ($p = 0,011$) oder kein

Tumorzapfen ($p = 0,036$, $p^* = 0,011$) vorlag. Bei LuMx ist die Dreijahresüberlebensrate bei Vorhandensein eines Tumorzapfens bei 57,9% und bei LuM nur noch bei 18,2%. Von der Tendenz identisch liegen die Überlebensraten nach fünf Jahren ohne Entwicklung eines Tumorzapfens bei LuMx bei 47,8% und bei 37,5% der LuM.

Tabelle 23: Tumorzapfen im Kollektiv Lungenmetastasen

kein Tumorzapfen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	47,8%	$\pm 13,7$	71	43-76	70
LuM	37,5%	$\pm 21,0$	45	15-37	21
Log-Rank (p)	0,036 ($p^* = 0,011$)				

Tumorzapfen	3-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	57,9%	$\pm 14,9$	59	55-87	50
LuM	18,2%	$\pm 28,4$	26	25-65	20
Log-Rank (p)	0,011				

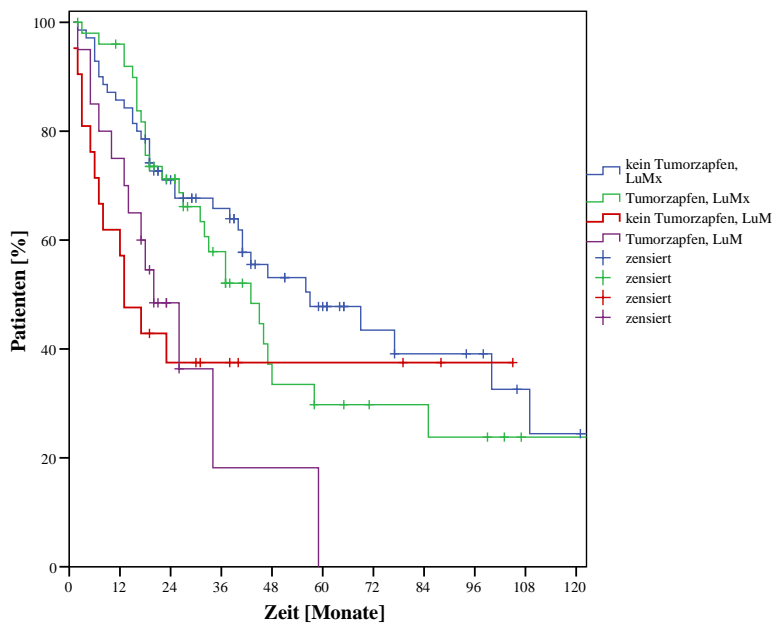


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

MSKCC Risikostatus

Die jüngste Prognoseklassifikation, der MSKCC Risikostatus mit seinen drei Risikogruppen, wurde in den Gruppen low und intermediate analysiert, da in der Hochrisikogruppe nur 10 Patienten vertreten sind.

Die Fünfjahresüberlebensrate des Status low bei LuMx unterscheidet sich zwar um 73,5 Prozentpunkte, jedoch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,131$). Anderes findet sich in der intermediate Gruppe ein signifikanter Unterschied ($p = 0,006$, $p^* = 0,001$) zwischen den LuMx und LuM, so dass das mediane Überleben 63 statt 39 Monate bei den LuMx betrug und nach fünf Jahren 35,7% statt 27,5% der Patienten lebten.

Tabelle 24: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lungenmetastasen

low	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LuMx	73,5%	± 23,3	180	82-135	18
LuM	0,0%	-	42	18-66	6
Log-Rank (p)	0,131				

intermediate	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LuMx	35,7%	± 12,2	63	50-76	95
LuM	27,5%	± 20,4	39	21-56	33
Log-Rank (p)	0,006 ($p^* = 0,001$)				

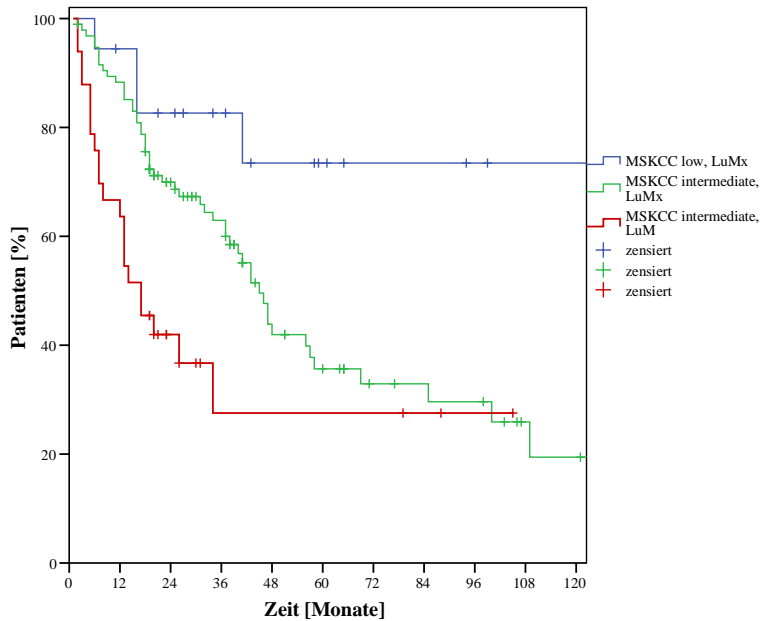


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

ECOG - Status

Der von der Eastern Cooperative Oncology Group publizierte Prognosefaktor ist ein Maß für die Lebensqualität des Patienten bei einer Tumorerkrankung. Bei uneingeschränkter Lebensqualität leben nach fünf Jahren noch 53,2% der Patienten mit operativer Intervention, ebenso zeigt sich ein besseres medianes Survival von 78 Monaten in der Gruppe ECOG 0 LuMx. Schlechter stellt sich die Prognose der LuM mit ECOG – Status 0 dar. Diese Patienten überlebten nur zu 33,9% die ersten fünf Jahre. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p = 0,099$) Ebenso weisen in diesem Patientenkollektiv die Patientengruppe mit ECOG – Status 2 die schlechteste Prognose auf, da hier nach einem Jahr nur 66,7% der Patienten LuMx und 40,0% der LuM noch leben. Auch eine Metastasektomie kann keinen signifikanten Vorteil in der Gruppe ECOG 2 schaffen ($p = 0,380$).

Die Patienten mit leichten Einschränkungen in der Lebensqualität, ECOG 1 zeigen nach Metastasektomie eine geringere Fünfjahresüberlebensrate. Der signifikante Unterschied ($p = 0,031$, $p^* = 0,005$) wird unter anderem durch die höhere Fünfjahresüberlebensrate der LuMx (30,4% versus 23,8%) aufgezeigt.

Tabelle 25: ECOG - Status im Kollektiv Lungenmetastasen

ECOG 0	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	53,2%	± 14,7	78	62-94	68
LuM	33,9%	± 32,3	47	29-66	15
Log-Rank (p)	0,099				

ECOG 1	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	30,4%	± 16,1	61	43-79	44
LuM	23,8%	± 23,9	35	14-56	21
Log-Rank (p)	0,031 (p* = 0,005)				

ECOG 2	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	66,7%	± 30,8	17	10-24	9
LuM	40,0%	± 42,9	10	6-15	5
Log-Rank (p)	0,380				

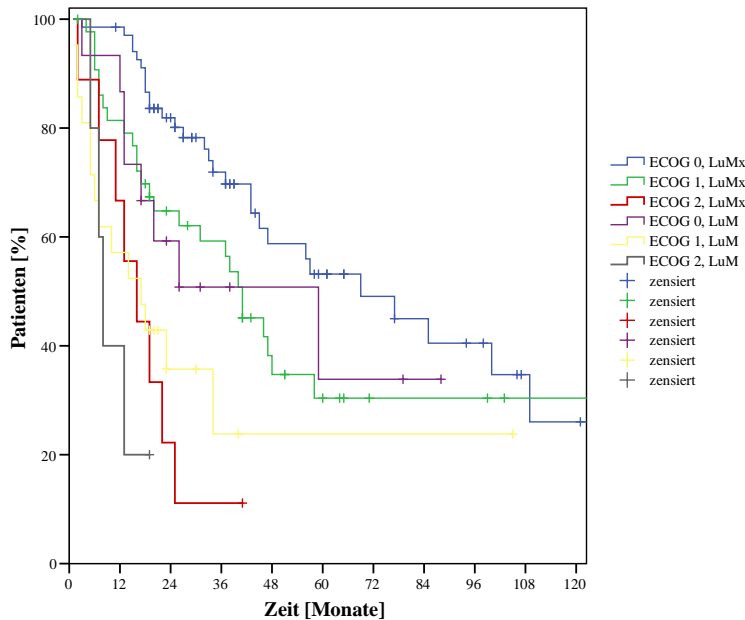


Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Systemische Therapie

Nach Erhalt einer systemischen Therapie zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,007$) im Überleben, wenn eine Metastasektomie zusätzlich durchgeführt wurde. So differiert auch die Fünfjahresüberlebensrate um 5,6 Prozentpunkte zugunsten der LuMx ebenso wie das mediane Survival um 30 Monate.

Wenn keine systemische Therapie verabreicht wurde, zeigen die LuMx keinen prognostischen Vorteil ($p = 0,091$) gegenüber den LuM. Wenngleich in dieser Gruppe die Fünfjahresüberlebensrate um 30 Prozentpunkte und das mediane Überleben um 34 Monate differierten. Dieser Überlebensvorteil wird erst nach der Berechnung der Signifikanz ohne Extremwerte $p^* = 0,002$ ersichtlich.

Tabelle 26: systemische Therapie im Kollektiv Lungenmetastasen

systemische Therapie	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	39,2%	± 12,2	69	55-83	91
LuM	33,6%	± 20,2	39	25-53	34
Log-Rank (p)	0,007				

keine systemische Therapie	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LuMx	44,8%	± 22,0	63	42-83	30
LuM	14,3%	± 25,9	29	1-56	7
Log-Rank (p)	0,091 ($p^* = 0,002$)				

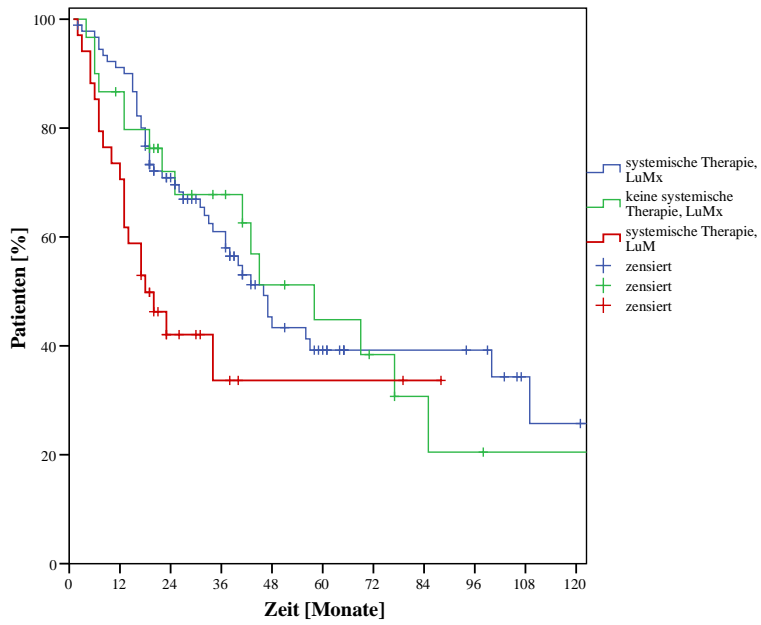


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

4.3. Die Lebermetastasen

4.3.1. Deskriptive Statistik der Patienten mit Lebermetastasen (Le)

Die Leber, ein typisches Organ für die hämatogene Streuung des RCC, stellt im Gesamtkollektiv die vierthäufigste Metastasenlokalisation dar. Es entwickelten 36,7% der 240 Patienten eine oder mehrere Metastasen in der Leber.

In der deskriptiven Analyse sind einige Unterschiede des Lebermetastasen-Kollektivs gegenüber dem Gesamtkollektiv aufzuführen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist bei LeM, untypisch für das RCC, mit 55% bei Männern und 45% bei Frauen nahezu gleich auf die Geschlechter verteilt. Ebenso gibt es eine homogenere Verteilung der histologischen Typen bei LeM. Es existieren zu 55% klarzellige Tumoren und zu 45% andere histologische Typen. Unter den Tumorstadien sind mit 15% vermehrt fortgeschrittene T4 – Stadien bei LeM vorhanden und T3 – Stadien hingegen mit 65% vermindert. Bei der Erst-diagnose des RCC wurden bei LeMx bezogen auf das Gesamtkollektiv weniger Metastasen gefunden, als im Verlauf der Erkrankung. Den überwiegenden Anteil der MSKCC Risikostadien bildet das intermediate Stadium, in dem sich 85% der Patienten, der LeMx sowie der LeM, befinden. Gegenüber dem Gesamtkollektiv zeigen weniger der Patienten mit Leberfiliae das Stadium low. Beim ECOG – Status gruppieren sich bei LeM mit 15 Prozentpunkten mehr Patienten im Status 1, allerdings mit 6,7 Prozentpunkten auch weniger Patienten im prognostisch schlechteren Status 2. Die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe weist eine homogenere Verteilung zwischen 1 – 3 Organen und 4 – 5 Organen auf. So befinden sich, mit 41,2% bei LeM und 35,0% bei LeMx, mehr Patienten in der Gruppe, bei dem 4 – 5 Organe von Filiae betroffen sind.

Die Anzahl der Filiae in der Leber differiert nicht signifikant ($p = 0,745$) unter den beiden Gruppen. Zu einem Drittel haben die Patienten eine Läsion in der Leber entwickelt und ebenso zu knapp einem Drittel 2 oder 3 Läsionen. Allerdings haben deutlich mehr Patienten der LeM gegenüber der LeMx mehr als 10 Metastasen in der Leber.

Tabelle 27: Anzahl der Leberfiliae

Anzahl der Leberfiliae	LeMx		LeM	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1	26	38,2	6	30,0
2+3	21	30,9	5	25,0
4-10	15	22,1	3	15,0
>10	6	8,8	6	30,0

4.3.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter

Das Kollektiv der Lebermetastasen (n = 88) weist eine Fünfjahresüberlebensrate von 43,6% auf und ein medianes Survival von 79 Monaten. In den Untergruppen zeigen die LeMx einen signifikanten Überlebensvorteil (p = 0,011) gegenüber den LeM. Sowohl die Fünfjahresüberlebensrate ist mit 48,6% versus 24,4% bei LeMx signifikant höher, als auch das mediane Überleben mit 85 Monaten versus 37 Monaten. In der Gruppe LeM gibt es einen Patienten der nach 105 Monaten aus der Studie durch Ende des Beobachtungszeitraumes austrat. Nach Vernachlässigung dieses Extremwertes fand sich im Gesamtkollektiv keine bedeutende Änderung der Signifikanz (p* = 0,002). Zur Berechnung der folgenden p* - Werte wurde jeweils dieser Patient nicht mit einbezogen.

Tabelle 28: Gesamtüberleben im Kollektiv Lebermetastasen

Gruppen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Alle Le	43,6%	± 12,3	79	58-99	88
LeMx	48,6%	± 14,1	85	62-108	68
LeM	24,4%	± 24,7	37	16-58	20

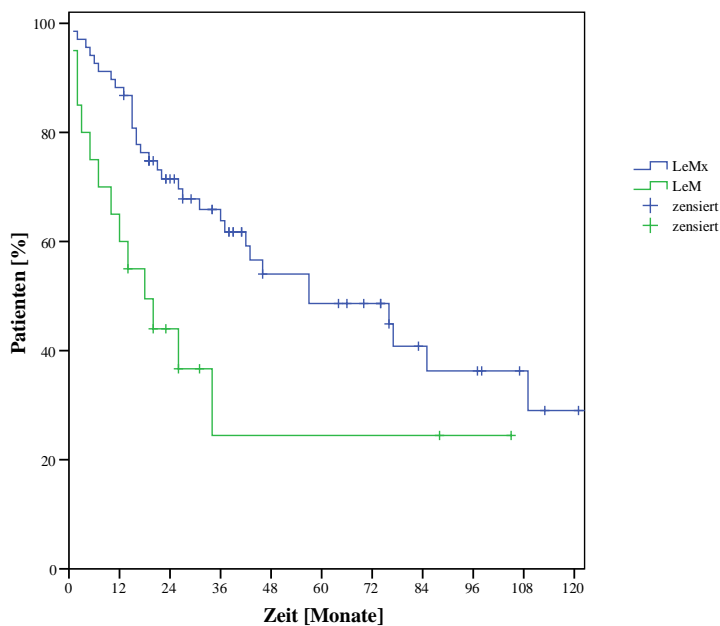


Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Grading

Das Grading selbst ist ein bedeutender Faktor bezüglich des Überlebens beim mRCC. Die Patienten mit lowgrade Tumoren zeigen keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,086$), den Patienten gegenüber, die keine Metastasektomie erhalten haben. Wenn bei der Berechnung der Signifikanz der Extremwert (105 Monate) ausgenommen wird, zeigt sich der Unterschied als signifikant ($p^* = 0,008$). Das mediane Überleben verlängert sich auch von 43 Monaten bei LeM auf 98 Monate bei LeMx. Anders stellt es sich bei Patienten mit nccRCC dar. In diesem Kollektiv profitieren die Patienten nicht signifikant ($p = 0,114$) von der Metastasektomie.

Tabelle 29: Grading im Kollektiv Lebermetastasen

lowgrade	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	58,9%	± 15,9	98	70-127	48
LeM	26,7%	± 40,8	43	10-75	9
Log-Rank (p)	0,086 (p* = 0,008)				

highgrade	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	73,7%	± 19,8	42	20-63	19
LeM	44,4%	± 32,5	14	7-22	9
Log-Rank (p)	0,114				

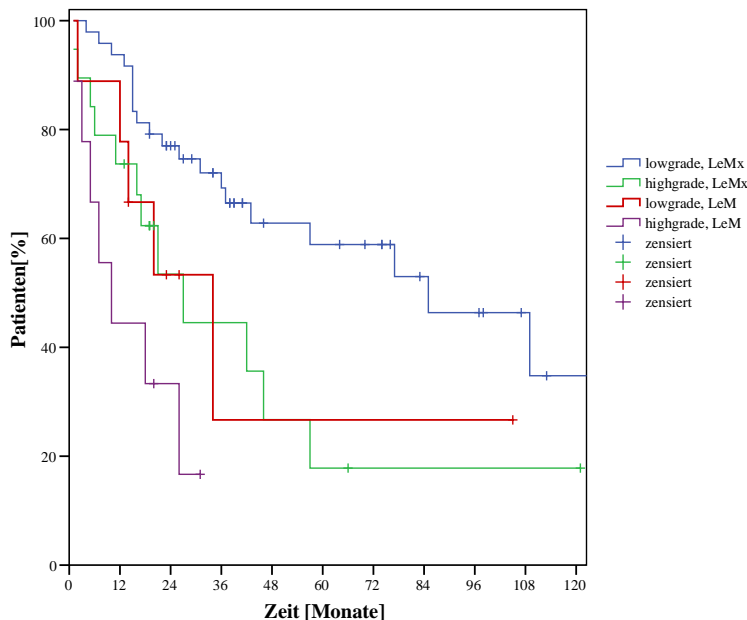


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Metachrone/ synchrone Metastasen

Bestehen keine Metastasen bei der Erstdiagnose des RCC profitieren die Patienten mit Leberfiliae signifikant ($p = 0,001$) von einer Metastasektomie, wenn diese bei im weiteren Krankheitsverlauf aufgetretener Metastase durchgeführt wird. Die Einjahresüberlebensrate steigt von 66,7% bei LeM auf 91,8%, eben-

so wie das mediane Überleben von 21 Monaten bei LeM auf 94 Monate bei LeMx. Leider konnte hier nicht die Fünfjahresüberlebensrate bestimmt werden, da der letzte Patient im Kollektiv LeM nach 34 Monaten verstarb.

Im Gegensatz dazu entsteht kein signifikanter Überlebensvorteil ($p = 0,566$) durch eine Metastasektomie für Patienten, die bei Erstdiagnose des RCC schon Metastasen aufweisen. Auch in der Signifikanzberechnung ohne den Extremwert (105 Monate LeM) kann der Überlebensunterschied als nicht signifikant beschrieben werden ($p^* = 0,346$). Die Fünfjahresüberlebensrate ist in der Gruppe LeM sogar höher (21,4% versus 37,5%).

Tabelle 30: metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lebermetastasen

metachrone Metastasen	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	91,8%	± 7,6	94	68-120	49
LeM	66,7%	± 26,7	21	14-28	12
Log-Rank (p)	0,001				

synchrone Metastasen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	21,4%	± 32,1	40	16-64	19
LeM	37,5%	± 33,5	43	9-76	8
Log-Rank (p)	0,566 ($p^* = 0,346$)				

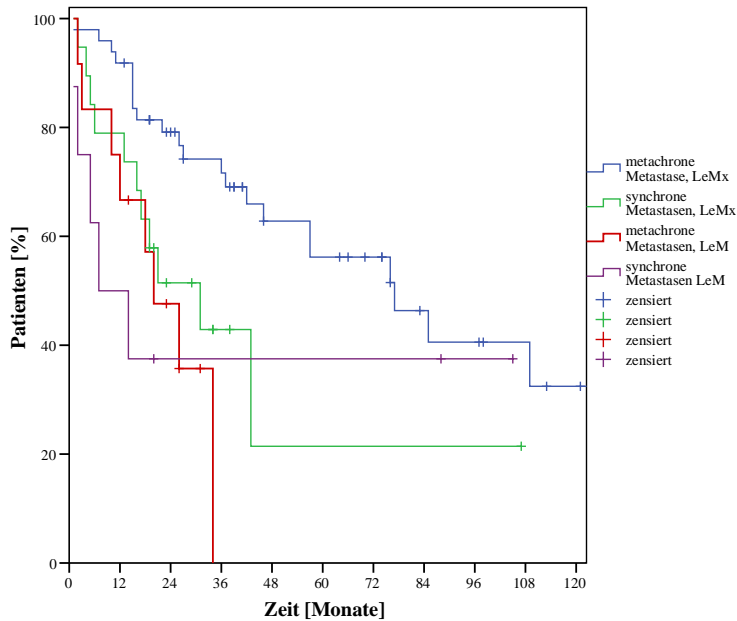


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Histologie

Die 60 Patienten, die einen ccRCC sowie Lebermetastasen entwickelten und bei denen eine Metastasektomie durchgeführt wurde, lebten im Median 88 Monate. Hingegen liegt das mediane Survival bei den Patienten ohne Metastasektomie bei nur 51 Monaten. Auch in der Fünfjahresüberlebensrate mit 51,1% haben LeMx einen prognostischen Vorteil gegenüber LeM mit 43,6%. Dieser Überlebensvorteil ist dennoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,152$). In der Analyse ohne Extremwert (105 Monate LeM) hingegen stellt sich der Unterschied als signifikant dar ($p^* = 0,027$). Anders konnte im Kollektiv nccRCC ($p = 0,886$) kein signifikanter Überlebensvorteil nach Metastasektomie gefunden werden. Das mediane Survival in der Gruppe nccRCC ist mit 37 Monaten in der Gruppe LeMx etwas höher als bei denen der Gruppe LeM (18 Monate). Die Einjahresüberlebensrate lässt auch einen Erfolg der Metastasektomie erkennen. Die LeMx mit nicht – klarzelligen Tumoren leben nach einem

Jahr noch zu knapp zwei Dritteln, indes unter den LeM 55,6% der Patienten diese Zeit überlebt haben.

Tabelle 31: histologischer Typ im Kollektiv Lebermetastasen

klarzellig	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LeMx	51,1%	± 15,1	88	64-112	60
LeM	43,6%	± 30,4	51	22-80	11
Log-Rank (p)	0,152 (p* = 0,027)				

nicht-klarzellig	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LeMx	62,5%	± 33,5	37	7-68	8
LeM	55,6%	± 32,5	18	9-27	9
Log-Rank (p)	0,886				

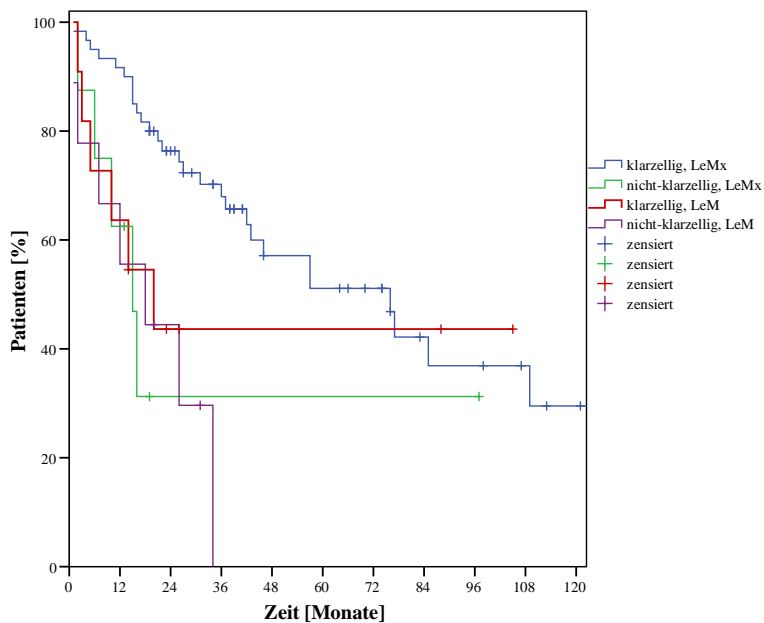


Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Tumorzapfen

Das mediane Survival der LeMx ohne Tumorzapfen beträgt 97 Monate und im Kollektiv LeM 62 Monate. Die Fünfjahresüberlebensrate hingegen zeigt für die Patienten ohne Tumorzapfen bei LeMx mit 56,5% gegenüber LeM mit 57,1% keinen prognostischen Vorteil im Überleben ($p = 0,641$). Nach Vernachlässigung des Patienten der nach 105 Monaten ausschied wird der Unterschied im Überleben signifikant ($p^* = 0,009$).

Anders stellt es sich in der Gruppe mit Tumorzapfen dar. Zum einen mit schlechterer Prognose gegenüber den Patienten ohne Tumorzapfen, weisen diese Patienten auch eine schlechtere Prognose auf, wenn eine Metastasektomie unterlassen wurde. Das mediane Survival sinkt von 50 Monaten der LeMx auf 18 Monate der LeM, sowie die Einjahresüberlebensrate von 92,9% (LeMx) auf 61,5% (LeM). Dieser Unterschied im Überleben ist im Log-rank-Test ($p = 0,004$) signifikant.

Tabelle 32: Tumorzapfen im Kollektiv Lebermetastasen

kein Tumorzapfen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	56,6%	$\pm 1,8$	97	68-127	40
LeM	57,1%	$\pm 36,7$	62	26-99	7
Log-Rank (p)	0,641 ($p^* = 0,009$)				

Tumorzapfen	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	92,9%	$\pm 9,6$	50	33-66	28
LeM	61,5%	$\pm 26,5$	18	11-25	13
Log-Rank (p)	0,004				

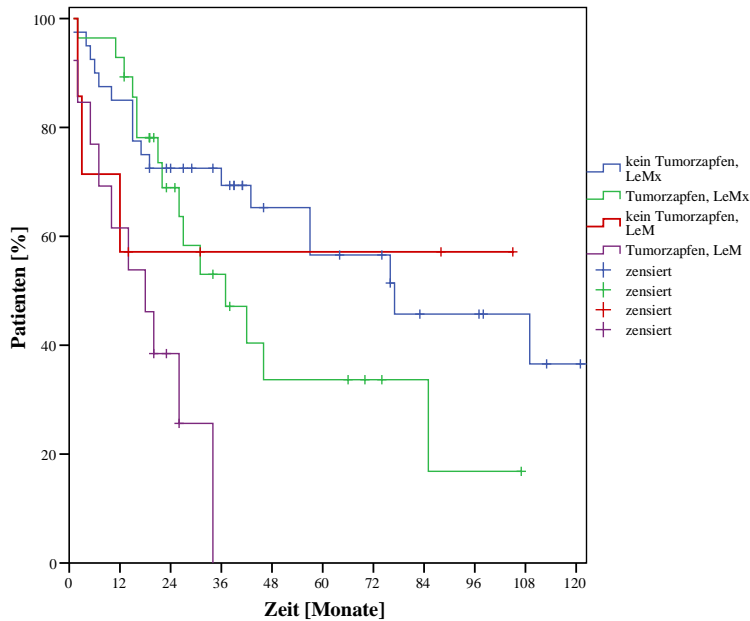


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

MSKCC Risikostatus

In diesem Kollektiv gruppieren sich die Patienten zu 86,4% (n = 76) im Risikostatus intermediate. Die verbleibenden 12 Patienten teilen sich je zu 7 Patienten im Stadium low und Stadium high auf. Diese Patientenzahlen sind für eine aussagekräftige Auswertung zu gering, und so wurde bei Patienten mit Leberfiliae die Wertigkeit der Metastasektomie nur bezüglich des MSKCC intermediate analysiert.

Die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei LeMx bei 46,7% und sinkt bei LeM auf 26,1% ab, ebenso wie das mediane Survival von 84 Monate auf 38 Monate fällt. Dieser Unterschied ist signifikant (p = 0,026) und zeigt somit eine bessere Prognose hinsichtlich des Überlebens bei Metastasektomierten. In der Analyse ohne Extremwerte (LeM 105 Monate) wird dieser Vorteil durch ein kleineren p* – Wert (0,005) noch deutlicher.

Tabelle 33: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lebermetastasen

intermediate	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LeMx	46,7%	± 15,7	84	59-109	59
LeM	26,1%	± 26,5	38	16-61	17
Log-Rank (p)	0,026 (p* = 0,005)				

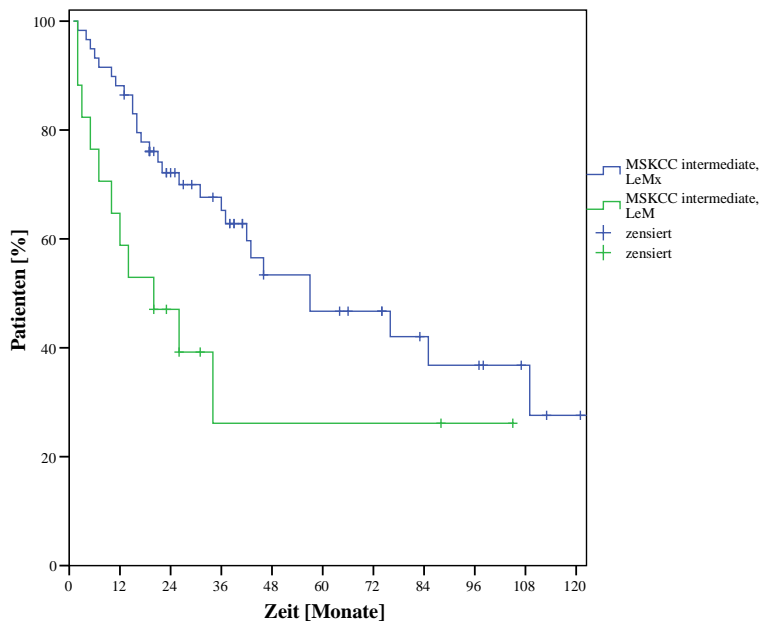


Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

ECOG – Status

Die Lebensqualität bei der Erstdiagnose des RCC stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar, der durch die Metastasektomie noch einmal entscheidend beeinflusst wird. Das Kollektiv im ECOG – Status 0, also ohne wesentliche Einschränkung der Lebensqualität, zeigt sich in unserem Kollektiv keine statistisch signifikant bessere Prognose ($p = 0,126$), für den Fall einer Metastasektomie. Die LeM überlebten zwar knapp in der Hälfte der Fälle die ersten fünf Jahre und die LeMx zu 63,3% diese Zeit, jedoch konnte hier der Unterschied nicht als signifikant herausgestellt werden, da auch knapp 50% der LeM diese Zeit überlebten. Das mediane Survival fällt von 105 Monaten der LeMx

auf 51 Monate der LeM, und legt so prinzipiell den Erfolg der Metastasektomie dar.

Bei Patienten mit dem ECOG – Status 1 deutet die Fünfjahresüberlebensrate mit 24,4% versus 17,0% und das mediane Überleben von 41 Monate versus 29 Monate ebenso auf einen Vorteil der Metastasektomie hin, doch auch hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,171$). Vernachlässigt man allerdings in der Analyse der Signifikanz den Extremwert (LeM 105 Monate) ist der Unterschied signifikant ($p^* = 0,027$).

Die ECOG – Status 3 und 4 beinhalten 6 bzw. 1 Patient(en), so dass auch hier keine Analyse durchgeführt werden konnte.

Tabelle 34: ECOG – Status im Kollektiv Lebermetastasen

ECOG 0	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LeMx	63,7%	± 17,2	105	76-133	41
LeM	46,9%	± 36,7	51	25-76	8
Log-Rank (p)	0,126				

ECOG 1	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LeMx	24,4%	± 25,7	41	22-59	21
LeM	17,0%	± 27,8	29	4-53	11
Log-Rank (p)	0,171 ($p^* = 0,027$)				

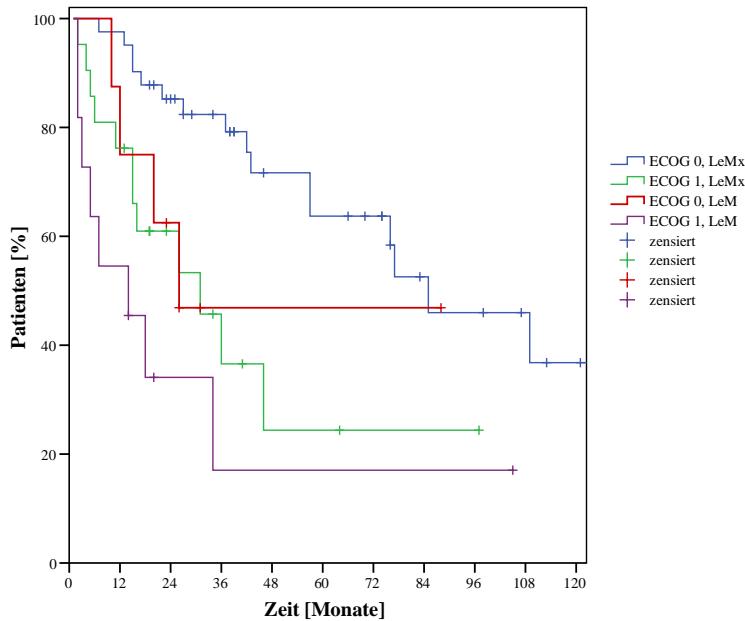


Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve ECOG – Status im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Systemische Therapie

Beide Gruppen der Patienten mit Metastasektomie, die mit systemischer Therapie als auch die Patienten ohne systemische Therapie, zeigen einen Vorteil sowohl im medianen Survival als auch in der Fünfjahresüberlebensrate gegenüber denen ohne Metastasektomie. Statistisch ist dieser Vorteil in der Gruppe ohne systemische Therapie jedoch erst in der Analyse ohne Extremwert (LeM 105 Monate) signifikant ($p^* = 0,010$).

Die Fünfjahresüberlebensrate der Patienten ohne systemische Therapie fällt von 57,0% auf 25,0% und das mediane Überleben von 64 Monate auf 34 Monate. In der Gruppe, die eine systemische Therapie erhalten haben, stellt sich das Überleben für LeMx ebenso prognostisch besser dar, als für die LeM. Das mediane Survival differiert um 65 Monate und die Fünfjahresüberlebensrate um 25 Prozentpunkte zugunsten der LeMx.

Tabelle 35: systemische Therapie im Kollektiv Lebermetastasen

systemische Therapie	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	46,1%	± 16,1	87	60-113	55
LeM	21,1%	± 31,8	32	11-52	16
Log-Rank (p)	0,013				

keine systemische Therapie	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LeMx	57,0%	± 29,6	64	39-89	13
LeM	25,0%	± 42,5	34	0-75	4
Log-Rank (p)	0,343 (p* = 0,010)				

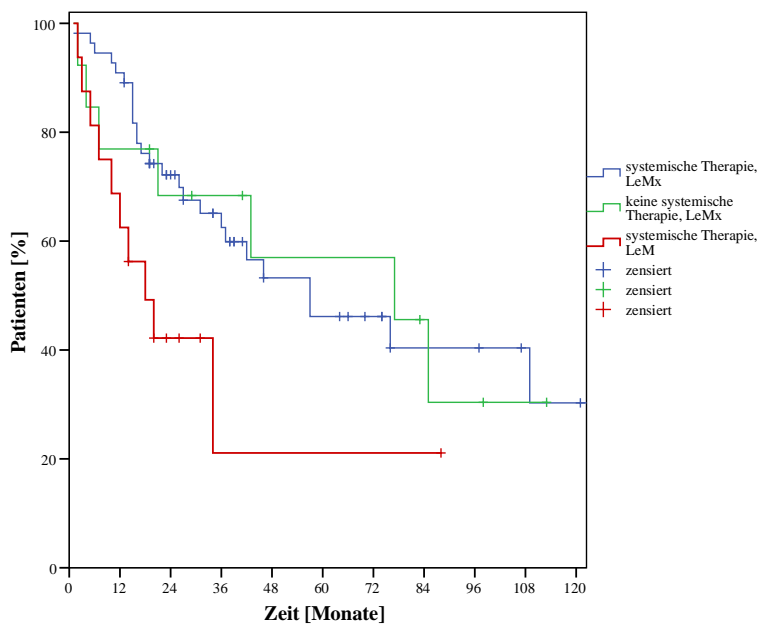


Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

4.4. Die Lymphknotenmetastasen

4.4.1. Deskriptive Analyse der Patienten mit Lymphknotenmetastasen

Die 30 Patienten der LkM hatten bei der Erstdiagnose des RCC mit 16,2 Prozentpunkten weniger Lymphknotenfiliae als die Patienten aus dem Gesamtkollektiv ohne Metastasektomie. In der ECOG – Klassifikation befinden sich mit 63,3% mehr Patienten der LeM im Status 0. Dagegen gruppiert das MSKCC Risikostadium in LkM sowie in LkMx mit 10 Prozentpunkten mehr Patienten im intermediate und weniger im low Stadium als im Gesamtkollektiv.

Die Anzahl der Lymphknotenfiliae verteilt sich relativ homogen in der Gruppe der LkMx, es sind jedoch bevorzugt 1 bis 5 Metastasen zu finden. Anders verhält es sich bei LkM. In dieser Gruppe treten mit knapp 50% mehr als 10 Metastasen auf, zu je einem Viertel wurden 1 bis 2 bzw. 3 bis 10 Metastasen detektiert. Zwischen den Gruppen LkMx und LkM besteht jedoch kein signifikanter Unterschied mit einem p – Wert von 0,576.

Tabelle 36: Anzahl der Lymphknotenfiliae

Anzahl der LK – Filiae	LkMx		LkM	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1-2	29	31,2%	7	23,3%
3-5	27	29,0%	5	16,7%
6-10	19	20,4%	4	13,3%
>10	18	19,4%	14	46,7%

4.4.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter

Die Patienten, die Lymphknotenmetastasen beim RCC aufweisen, zeigen eine Fünfjahresüberlebensrate von 32,4% und ein medianes Survival von 63 Monaten. Im Vergleich zwischen LkMx und LkM gibt es für LkMx einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,002$). So beträgt die Fünfjahresüberlebensrate 36,6% der LkMx gegenüber 19,9% bei LkM. Dieser Vorteil spiegelt sich auch

im medianen Überleben wieder, bei dem Patienten der Gruppe LkMx im Median 54 Monate länger leben als LkM.

Tabelle 37: Gesamtüberleben im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

Gruppen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Alle Lk	32,4%	± 9,8	63	47-78	123
LkMx	36,6%	± 11,0	70	52-87	93
LkM	19,9%	± 19,6	26	14-38	30

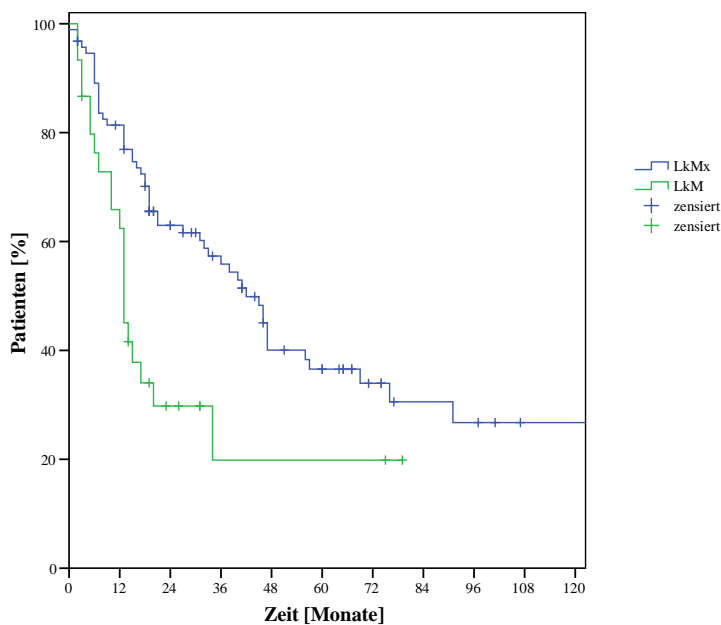


Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Grading

Die Metastasektomie zeigt in der Gruppe der lowgrade Tumoren einen signifikanten Vorteil bezüglich des Überlebens ($p = 0,004$). Wird eine Metastasektomie durchgeführt, steigt das mediane Survival von 30 Monate auf 89 Monate und die Fünfjahresüberlebensrate von 25,4% auf 51,2%. Abweichend davon stellt es sich bei den highgrade Tumoren dar, bei denen es zwischen LkMx und LkM keinen signifikanten Unterschied im Überleben gibt ($p = 0,404$). LkMx

weisen sogar eine bessere Einjahresüberlebensrate von 64,6% gegenüber 56,5% der LkM auf.

Tabelle 38: Grading im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

lowgrade	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LkMx	51,2%	± 14,3	89	66-112	59
LkM	25,4%	± 26,5	30	14-47	15
Log-Rank (p)	0,004				

highgrade	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LkMx	56,5%	± 17,2	24	16-32	34
LkM	64,6%	± 25,1	15	10-20	15
Log-Rank (p)	0,404				

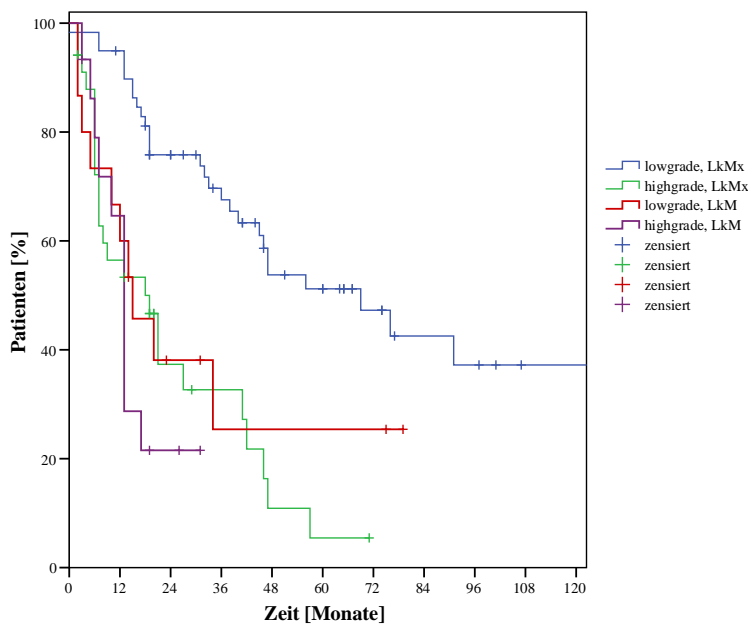


Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Metachrone/ synchrone Metastasen

Entstehen erst im Verlauf der Erkrankung Lymphknotenfiliae, besteht eine günstigere Prognose, als wenn diese schon bei Erstdiagnose des RCC vorlagen. Die Einjahresüberlebensrate bleibt nahezu stabil (62,1% LkMx, 62,5% LkM) und das mediane Überleben sinkt von 42 (LkMx) auf 15 Monate LkM ab, wenn synchrone Metastasen bestanden. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,437$).

Besser ist die Prognose, falls die Lymphknotenmetastasen metachron zum RCC auftraten. Wenn eine Resektion der Filiae durchgeführt wurde, stellte es sich als prognostisch günstig heraus. Die LkMx weisen eine Fünfjahresüberlebensrate von 44,6% auf, dagegen beträgt diese nur 21,3% bei LkM. Dieser signifikante Überlebensvorteil ($p = 0,001$) legt auch das mediane Survival dar. Die LkMx leben im Median 52 Monate länger als die LkM.

Tabelle 39: metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

metachrone Metastasen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	44,6%	± 14,1	79	57-101	63
LkM	21,3%	± 22,0	27	14-41	22
Log-Rank (p)	0,001				

synchrone Metastasen	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	62,1%	± 17,4	42	21-62	30
LkM	62,5%	± 33,5	15	8-22	8
Log-Rank (p)	0,437				

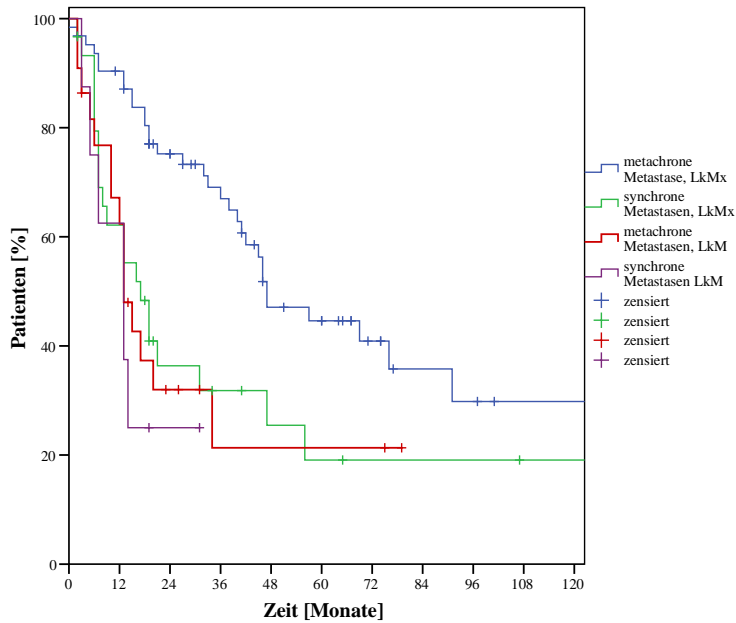


Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Histologie

Die ccRCC stellen im Lymphknotenkollektiv wie auch im Gesamtkollektiv die häufigste Histologie dar. Das Überleben der Patienten hängt entscheidend von der Durchführung einer Metastasektomie ab. Bei LkMx steigt die Fünfjahresüberlebensrate auf 38,3% gegenüber 28,4% der Nicht – Metastasektomierten an. Der Unterschied ist mit $p = 0,015$ signifikant. Die Metastasektomie nccRCC zeigen keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens ($p = 0,155$), obwohl die Einjahresüberlebensrate von 60,0% auf 30,7% und das mediane Überleben von 39 auf 15 Monate steigt.

Tabelle 40: histologischer Typ im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

klarzellig	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	38,3%	± 12,5	72	53-91	78
LkM	28,4%	± 21,6	31	17-45	19
Log-Rank (p)	0,015				

nicht-klarzellig	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	60,0%	± 24,7	39	19-60	15
LkM	30,7%	± 28,8	15	6-23	11
Log-Rank (p)	0,155				

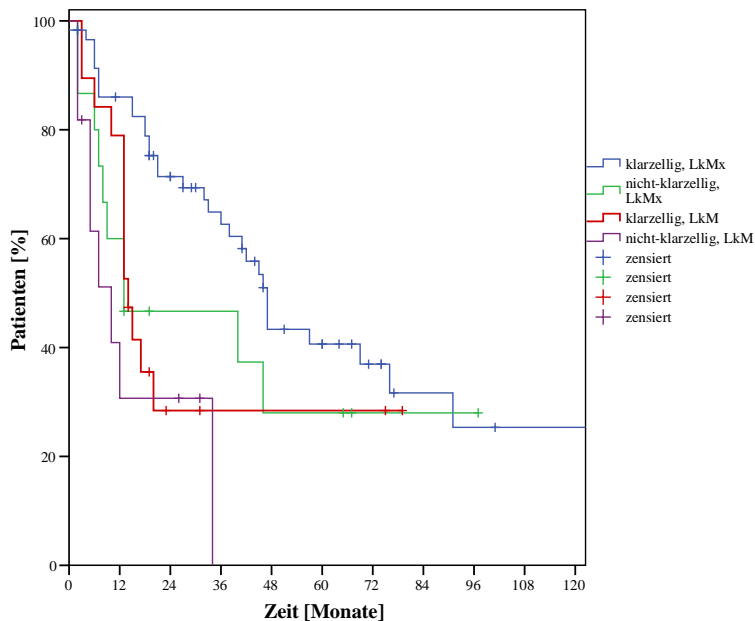


Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Tumorzapfen

Sowohl Patienten, die keine Tumorzapfen aufwiesen, als auch die einen Tumorzapfen entwickelten und sich einer Metastasektomie unterzogen, profitieren signifikant von der operativen Maßnahme ($p = 0,049$ bzw. $0,012$). Das mediane Überleben steigt in der Gruppe ohne Tumorzapfen um 46 Monate an, ebenso differiert die Fünfjahresüberlebensrate um 12,3 Prozentpunkte zugunsten der LkMx. Im Kollektiv mit Tumorzapfen konnte ebenso eine höhere Einjahresüberlebensrate (86,2% versus 64,6%) aufgezeigt werden.

Tabelle 41: Tumorzapfen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

kein Tumorzapfen	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	45,6%	± 14,5	78	55-101	56
LkM	33,3%	± 24,0	32	15-49	15
Log-Rank (p)	0,049				

Tumorzapfen	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	86,2%	± 11,2	44	31-57	37
LkM	64,6%	± 25,1	18	12-24	15
Log-Rank (p)	0,012				

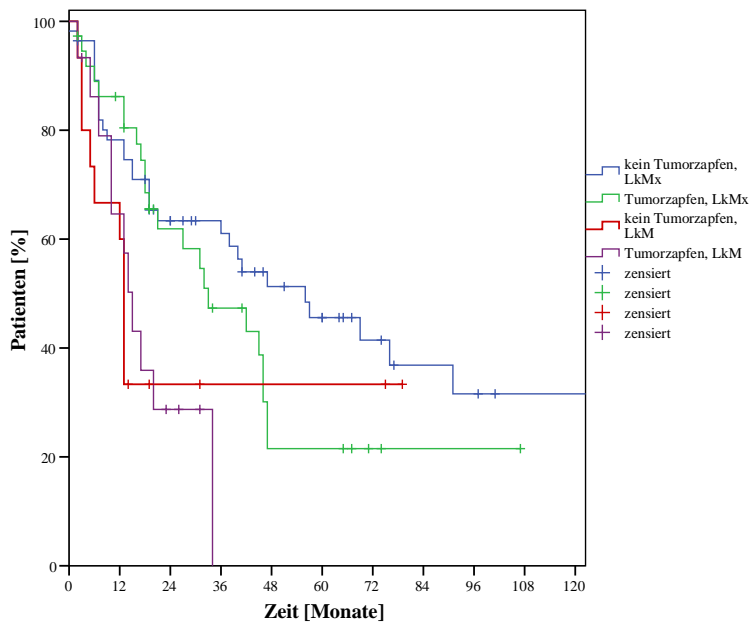


Abb. 29: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

MSKCC Risikostatus

Entscheidend zeigt sich der Überlebensvorteil im MSKCC Risikostatus nur bei den Patienten im Stadium intermediate ($p = 0,002$). LkMx gewinnen im Stadium intermediate 48 Monate im medianen Überleben gegenüber LkM. Im Gegenteil dazu profitierten die Patienten aus unserem Kollektiv im Stadium low nicht davon an den Metastasen operiert zu werden ($p = 0,742$). Die Einjahresüberlebensrate ist bei LkM mit 43,7 Prozentpunkten sogar oberhalb von LkMx.

Die 6 Patienten aus dem Status high wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht analysiert.

Tabelle 42: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

low	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LkMx	56,3%	$\pm 32,3$	39	11-66	10
LkM	100,0%	-	19	11-27	5
Log-Rank (p)	0,742				

intermediate	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LkMx	37,6%	$\pm 12,7$	72	52-92	78
LkM	19,9%	$\pm 20,4$	26	13-38	23
Log-Rank (p)	0,002				

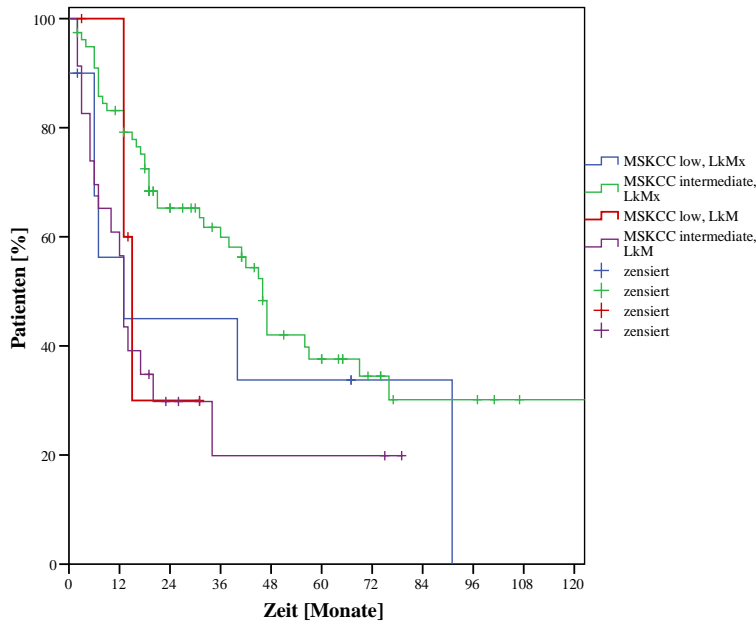


Abb. 30: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

ECOG – Status

Im ECOG – Status 1 kann ein signifikanter Überlebensvorteil für LkMx mit $p = 0,009$ nachgewiesen werden. Dieser wird durch die Einjahresüberlebensrate von 75,1% der LkMx gegenüber 44,4% der LkM unterstützt. Desgleichen zeigt das mediane Überleben mit 34 Monaten für LkMx eine wesentliche Differenz.

Die Patienten im ECOG – Status 0 haben eine Fünfjahresüberlebensrate von 39,3% bei LkMx und 33,7% bei LkM. Die Abweichung des medianen Survival ist mit 41 Monaten ebenso zugunsten der LkMx gezeigt worden. Hier stellt die Metastasektomie somit keinen signifikanten Vorteil im Überleben dar ($p = 0,057$).

Der ECOG – Status 2 beinhaltet in diesem Kollektiv nur 7 Patienten und wurde somit nicht bezüglich des Überlebens analysiert.

Tabelle 43: ECOG - Status im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

ECOG: 0	5-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LkMx	39,3%	± 15,5	75	52-99	50
LkM	33,7%	± 22,0	34	19-49	19
Log-Rank (p)	0,057				

ECOG: 1	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LkMx	75,1%	± 14,1	50	37-64	38
LkM	44,4%	± 32,5	16	7-25	9
Log-Rank (p)	0,009				

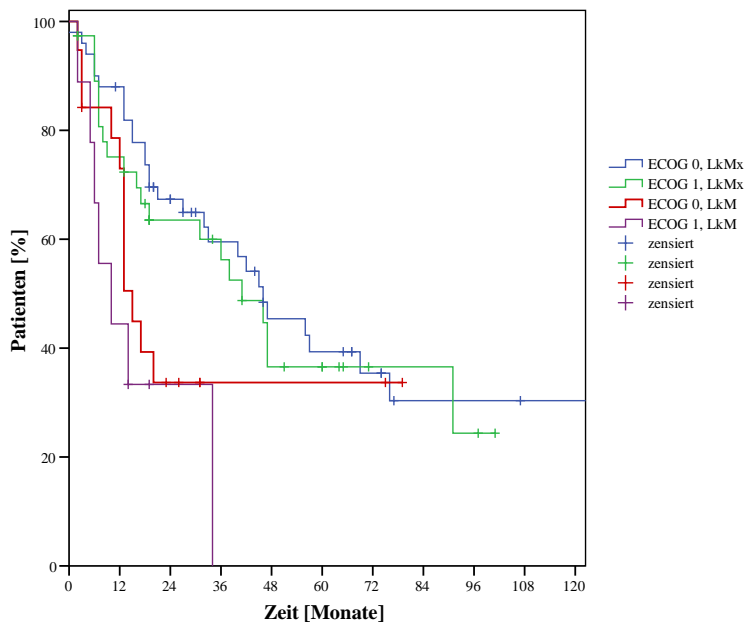


Abb. 31: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Systemische Therapie

Sowohl das Erhalten einer systemischen Therapie als auch ohne systemischer Therapie hat für Patienten mit lymphogen metastasiertem RCC und Metasta-

sektomie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Fünfjahresüberlebensrate im Kollektiv mit systemischer Therapie steigt von 22,4% auf 37,1%, ebenso wie im Kollektiv ohne systemische Therapie die Einjahresüberlebensrate von 50,0% auf 72,4% steigt.

Tabelle 44: systemische Therapie im Kollektiv Lymphknotenmetastasen

systemische Therapie	5-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	37,1%	± 15,3	40	28-52	55
LkM	22,4%	± 22,3	12	5-18	24
Log-Rank (p)	0,044				

keine systemische Therapie	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LkMx	72,4%	± 14,5	83	59-106	37
LkM	50,0%	± 40,0	28	15-42	6
Log-Rank (p)	0,002				

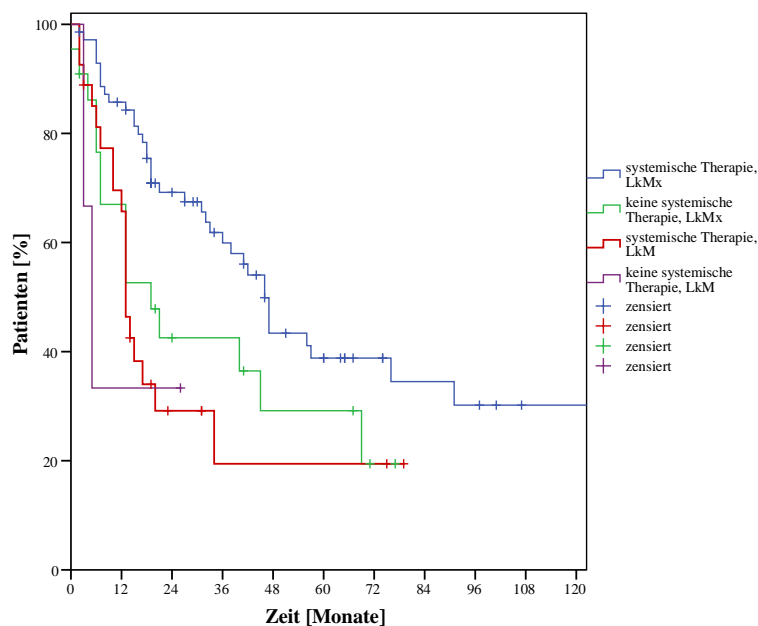


Abb. 32: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

4.5. Das Lokalrezidiv

4.5.1. Deskriptive Statistik der Patienten mit Lokalrezidiven

Der Vergleich zum Gesamtkollektiv gibt es in bei LRM ein häufigeres Vorkommen von Tumorzapfen. In dieser Gruppe entwickelten zwei Drittel der Patienten einen tumorösen Ausläufer entlang der Nierenvenen. Das MSKCC Risikostadium low beinhaltet bei LRMx und LRM prozentual weniger Patienten als das Gesamtkollektiv, dafür vertreten mit 10 Prozentpunkten mehr Patienten das intermediate Stadium im Lokalrezidiv – Kollektiv. Die Applikation einer systemischen Therapie stellt bei den LRM anders gegenüber dem M des Gesamtkollektivs dar. Hier bekamen die Patienten bei LRM, mit 53,1%, weniger eine systemische Therapie.

4.5.2. Einfluss der Metastasektomie auf das Überleben anhand verschiedener Parameter

Von den 240 Patienten des Gesamtkollektivs entwickelten nach der primären Nephrektomie 25,8% (n = 62) ein Lokalrezidiv. Bei 49 Patienten wurde dieses operativ entfernt. In der statistischen Analyse wiesen diese Patienten einen bemerkenswerten Überlebensvorteil auf (p < 0,001). Die eindeutige Zunahme der Dreijahresüberlebensrate von 15,4% der LRM auf 68,3% der LRMx, sowie des medianen Survivals von 11 auf 108 Monate gibt die Tragweite der operativen Intervention wieder.

Tabelle 45: Gesamtüberleben Lokalrezidiv

Gruppen	3-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
Alle LR	57,0%	± 12,5	92	65-119	62
LRMx	68,3%	± 13,3	108	78-139	49
LRM	15,4%	± 19,6	11	4-18	13

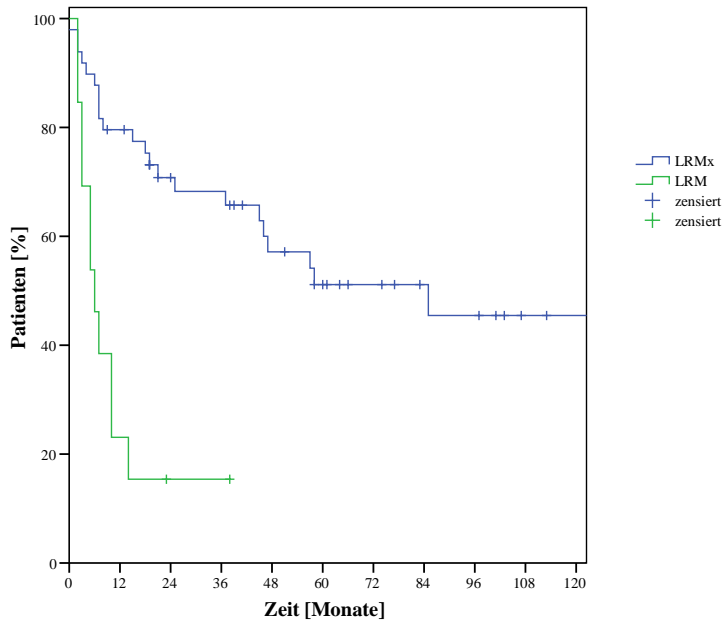


Abb. 33: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Grading

Ein bedeutender Faktor für die Prognose ist das Grading. Im lowgrade Stadium profitieren die Patienten beachtlich von der operativen Entfernung des lokalen Rezidivs. Die Patienten der Gruppe LRMx zeigen eine Einjahresüberlebensrate von 93,8%, gegenüber LRM mit 33,3%. Dieses bedeutet einen signifikanten Unterschied im Überleben ($p < 0,001$). Ebenso so differiert das mediane Überleben um ganze 124 Monate, also mehr als 10 Jahre.

Hingegen haben LRMx bei highgrade Tumoren keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,180$). Die Dreijahresüberlebensrate differiert zwischen den Kollektiven um dreißig Prozentpunkte und das mediane Survival um 18 Monate.

Tabelle 46: Grading im Kollektiv Lokalrezidiv

lowgrade	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LRMx	93,8%	± 8,4	134	98-170	32
LRM	33,3%	±29,8	10	5-16	6
Log-Rank (p)	<0,001				

highgrade	3-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LRMx	46,7%	± 25,3	29	15-43	15
LRM	16,7%	± 30,0	11	1-21	6
Log-Rank (p)	0,180				

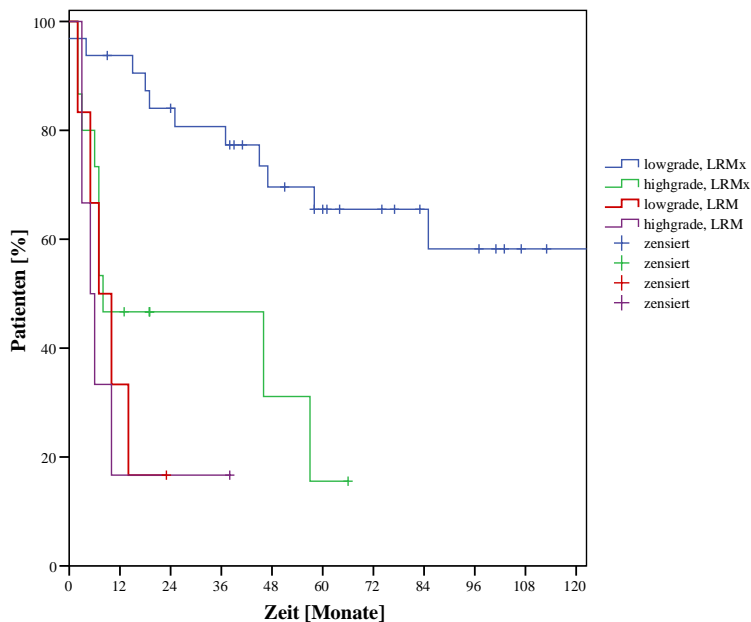


Abb. 34: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Histologie

Das Kollektiv ccRCC weist in der Kombination mit der operativen Entfernung des LR die beste Prognose, mit einer Dreijahresüberlebensrate von 72,4% und einem medianen Survival von 113 Monaten, auf. Wird das Lokalrezidiv nicht entfernt, sinkt die Überlebensrate auf 22,0% und das mediane Survival auf 13

Monate. Dieser Unterschied zwischen LRMx und LRM ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und mit der Kaplan – Meier – Methode der Abb. 35 graphisch verdeutlicht.

Der Unterschied zwischen LRMx und LRM nccRCC ist nicht signifikant ($p = 0,066$), lässt jedoch eine positive Tendenz der LRMx erkennen. Denn nach 6 Monaten leben noch 87,5 % der LRMx, jedoch nur noch ein Viertel der Patienten im Kollektiv LRM. Ebenso gibt es das mediane Survival wieder. Bei diesem Parameter differieren LRMx und LRM um 45 Monate zugunsten der LRMx.

Tabelle 47: histologischer Typ im Kollektiv Lokalrezidiv

klarzellig	3-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LRMx	72,4%	± 13,9	113	80-145	41
LRM	22,0%	± 27,2	13	5-22	9
Log-Rank (p)	<0,001				

nicht- klarzellig	6-MÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LRMx	87,5%	± 22,9	51	20-83	8
LRM	25,0%	± 42,5	6	2-9	4
Log-Rank (p)	0,066				

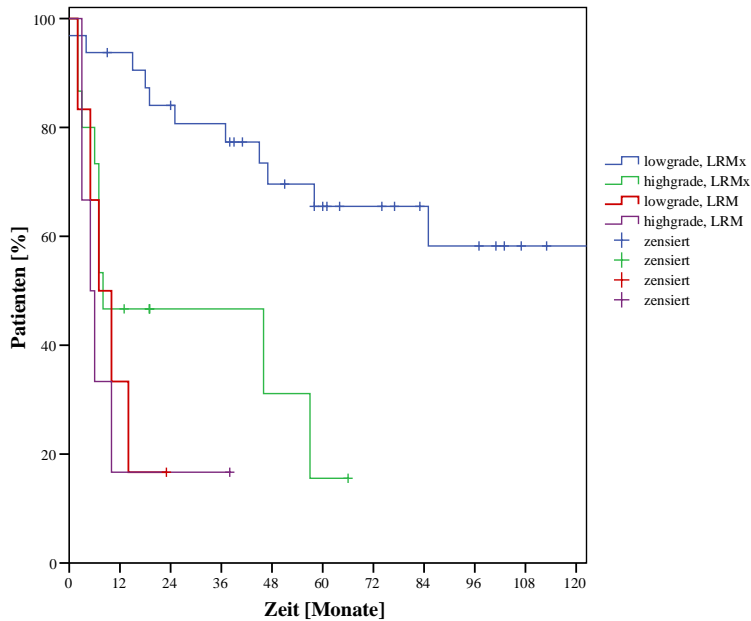


Abb. 35: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Tumorzapfen

Die Patienten mit einem Lokalrezidiv profitieren im Krankheitsverlauf, sowohl wenn kein Tumorzapfen vorhanden war, als auch wenn dieser entwickelt wurde, von einer operativen Entfernung des Rezidivs. LRMx ohne Tumorzapfen haben ein medianes Survival von 130 Monate und eine Sechsmonatsüberlebensrate von 87,5%. Dagegen lebt nach 4 Monaten keiner der Patienten des Kollektivs LRM mehr und das mediane Survival beträgt nur 6 Monate. Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ besitzen LRMx einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber LRM.

Von den 21 Patienten der LRMx mit Tumorzapfen leben nach drei Jahren noch 70,8%, wohingegen nur noch 22,2% der Patienten des Kollektivs LRM mit Tumorzapfen diesen Zeitraum überlebt hat. Signifikant ($p = 0,011$) unterscheidet sich auch das mediane Survival von LRMx und LRM, im Median leben LRMx 42 Monate länger als LRM.

Tabelle 48: Tumorzapfen im Kollektiv Lokalrezidiv

kein Tumorzapfen	6-MÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LRMx	92,9%	± 9,6	130	92-169	28
LRM	0,0%	± 27,2	4	3-6	4
Log-Rank (p)	<0,001				

Tumorzapfen	3-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LRMx	70,8%	± 19,8	56	38-74	21
LRM	22,2%	± 27,2	14	5-23	9
Log-Rank (p)	0,011				

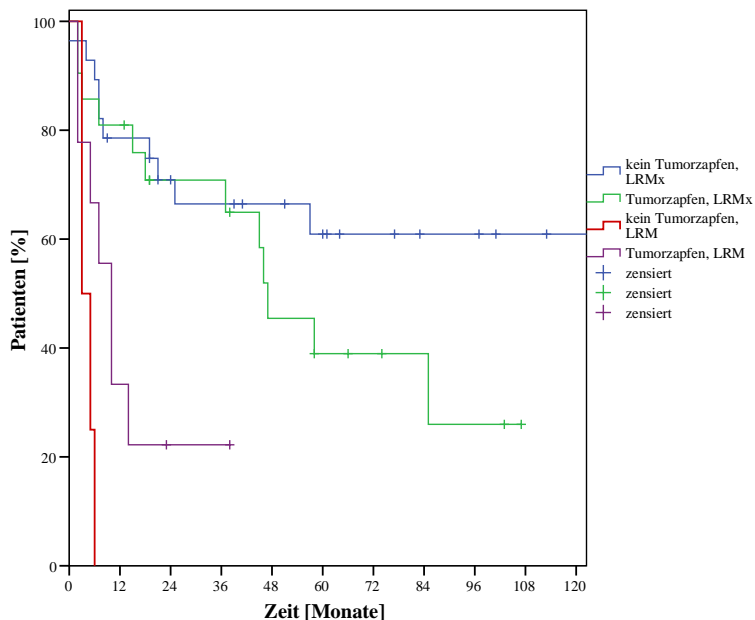


Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

MSKCC Risikostatus

Der MSKCC Risikostatus wird nur durch die Gruppe intermediate analysiert, da im Stadium low nur 7 Patienten und im Stadium high nur je ein Patient unter LRMx und LRM vertreten sind. Das Stadium intermediate gruppiert 42

Patienten unter LRMx und 10 Patienten unter LRM. Die LRMx zeigen gegenüber LRM einen signifikanten Überlebensvorteil ($p < 0,001$), sowohl in der Einjahresüberlebensrate mit einer Divergenz von 63,3 Prozentpunkten, als auch im medianen Survival mit 104 Monaten.

Tabelle 49: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lokalrezidiv

intermediate	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LRMx	83,3%	± 11,4	111	76-146	42
LRM	20,0%	± 24,7	7	3-11	10
Log-Rank (p)	<0,001				

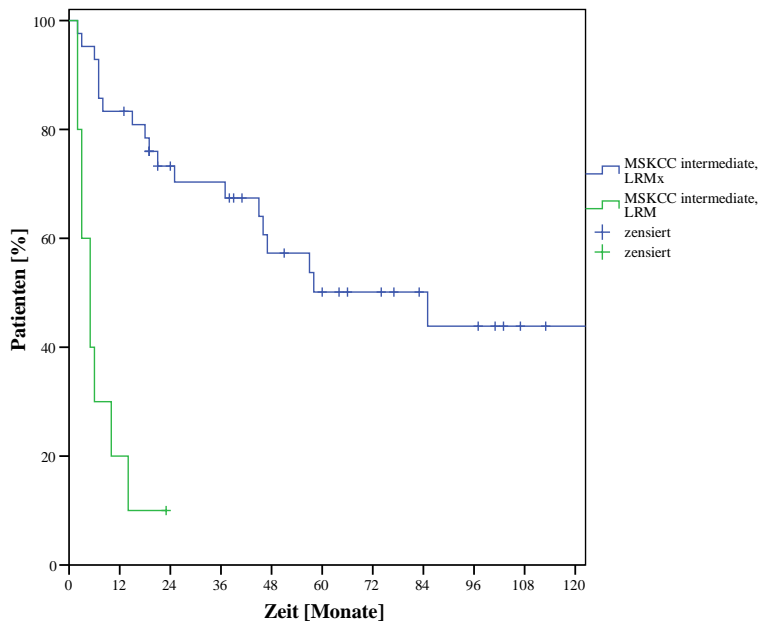


Abb. 37: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

ECOG – Status

Die ECOG – Status wurden anhand ECOG 0 und ECOG 1 analysiert. Der ECOG – Status 2 beinhaltet mit nur 5 Patienten zu wenig Patienten für die Analyse. Die Dreijahresüberlebensrate differiert um 42,8 Prozentpunkte und das mediane Survival um 94 Monate zwischen LRMx und LRM, so dass ein signi-

fikanter Unterschied bezüglich des Überlebens im ECOG – Status 0 (p = 0,021) besteht. Ebenso gibt es im ECOG – Status 1 einen signifikanten Überlebensvorteil für LRMx (p = 0,014). Die Einjahresüberlebensrate liegt bei 70,0% gegenüber 16,7% bei LRM und das mediane Survival bei 57 Monaten gegenüber 7 Monaten bei LRM.

Tabelle 50: ECOG - Status im Kollektiv Lokalrezidiv

ECOG 0	3-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LRMx	75,1%	± 17,4	110	72-147	25
LRM	33,3%	± 37,6	16	4-29	6
Log-Rank (p)	0,021				

ECOG 1	1-JÜR	Konf.- Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.- Intervall	Patienten (n)
LRMx	70,0%	± 18,2	57	64-159	20
LRM	16,7%	± 25,9	7	3-10	6
Log-Rank (p)	0,014				

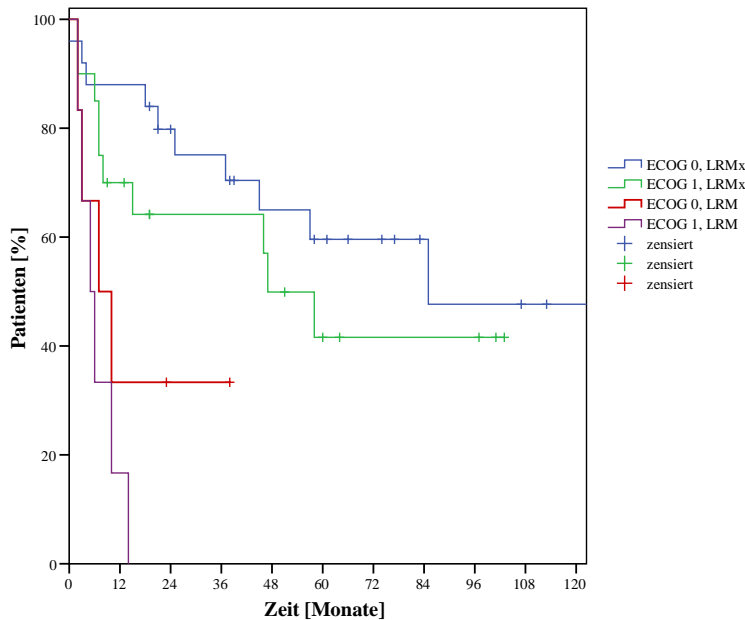


Abb. 38: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

Systemische Therapie

Ein Verzicht auf eine systemische Therapie im weiteren Krankheitsverlauf aber mit einer operativen Sanierung des Lokalrezidivs zeigt einen nennenswerten Vorteil bezüglich des Überlebens ($p = 0,021$). Dabei sinkt die Dreijahresüberlebensrate von 72,2% der LRMx auf 25,0%, wenn keine operative Entfernung des Lokalrezidivs durchgeführt wurde.

Der signifikante Vorteil ($p < 0,001$) nach Verabreichung einer systemischen Therapie und der operativen Intervention von, spiegelt die Einjahresüberlebensrate von 80,8% der LRMx gegenüber 22,2% der LRM wieder. Im Median leben LRMx nach systemischer Therapie 98 Monate länger als LRM in Kombination mit einer systemischen Therapie.

Tabelle 51: systemische Therapie im Kollektiv Lokalrezidiv

systemische Therapie	1-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LRMx	80,8%	$\pm 15,1$	107	69-145	26
LRM	22,2%	$\pm 27,2$	9	5-13	9
Log-Rank (p)	<0,001				

keine systemische Therapie	3-JÜR	Konf.-Intervall	medianes Survival [Monate]	95% Konf.-Intervall	Patienten (n)
LRMx	72,2%	$\pm 19,2$	66	45-87	23
LRM	25,0%	$\pm 42,5$	12	0-27	4
Log-Rank (p)	0,021				

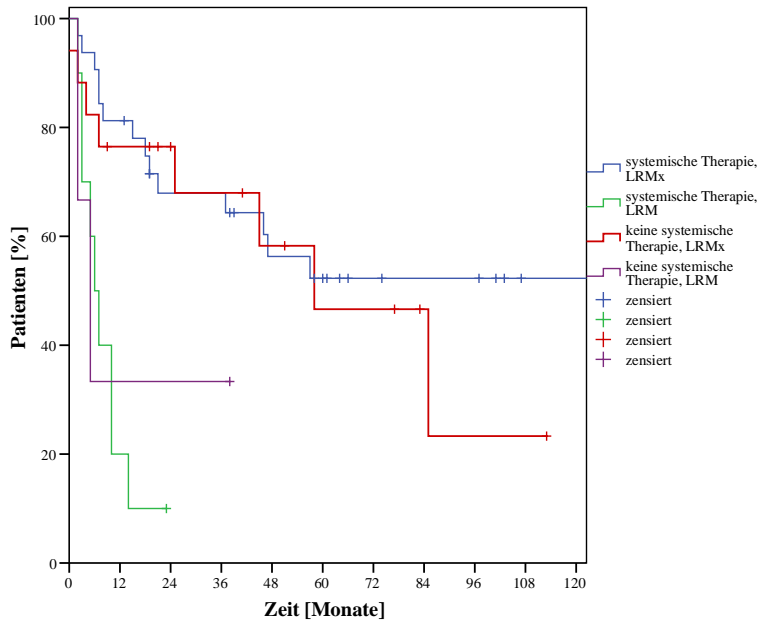


Abb. 39: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)

4.6. Übersicht

Mit den folgenden Tabellen soll eine Übersicht der Überlebensdaten und Signifikanzen gegeben werden.

Tabelle 52: Übersicht 1-, 3-, 5-JÜR und medianes Survival

	1-JÜR (KI)	3-JÜR (KI)	5-JÜR (KI)	mS	p	n
Alle						
Mx	86,7% (± 5,1)	62,8% (± 7,3)	43,3% (± 8,4)	82		183
M	62,7% (± 12,7)	33,6% (± 16,7)	26,9% (± 16,2)	39	<0,001	57
LuMx	90,0% (± 5,3)	62,7% (± 9,0)	40,6% (± 10,6)	67		121
LuM	65,9% (± 14,5)	33,1% (± 16,9)	24,9% (± 19,0)	40	0,002	41
LeMx	88,2% (± 7,6)	63,8% (± 12,0)	48,6% (± 14,1)	85		68
LeM	60,0% (± 21,6)	24,4% (± 24,7)	24,4% (± 24,7)	37	0,011	20
LKMx	81,4% (± 8,0)	55,9% (± 10,8)	36,6% (± 11,0)	70		93
LKM	62,4% (± 17,6)	19,9% (± 19,6)	19,9% (± 19,6)	26	0,002	30
LRMx	79,6% (± 11,0)	68,3% (± 13,3)	51,1% (± 15,5)	108		49
LRM	23,1% (± 22,9)	15,4% (± 19,6)	-	11	<0,001	13
lowgrade						
Mx	93,3% (± 4,5)	70,6% (± 8,4)	55,4% (± 10,2)	102		119
M	63,0% (± 18,2)	37,2% (± 19,8)	27,9% (± 21,8)	42	<0,001	27
LuMx	96,2% (± 4,5)	70,0% (± 10,6)	51,6% (± 13,1)	76		78
LuM	68,4% (± 21,0)	39,5% (± 23,5)	26,3% (± 23,5)	44	0,014	19
LeMx	93,8% (± 6,9)	69,3% (± 13,5)	58,9% (± 15,9)	98		48
LeM	77,8% (± 27,2)	26,7% (± 40,8)	26,7% (± 40,8)	43	0,086	9
LKMx	94,9% (± 5,7)	67,6% (± 12,5)	51,2% (± 14,3)	89		59
LKM	60,0% (± 24,7)	25,4% (± 26,4)	25,4% (± 26,4)	30	0,004	15
LRMx	93,8% (± 8,4)	80,7% (± 13,9)	65,5% (± 17,6)	134		32
LRM	33,3% (± 29,8)	-	-	10	<0,001	6
highgrade						
Mx	66,2% (± 12,7)	44,7% (± 14,1)	16,0% (± 12,3)	41		55
M	63,2% (± 18,2)	29,5% (± 19,6)	-	20	0,318	28
LuMx	77,0% (± 13,1)	51,6% (± 16,5)	18,8% (± 15,9)	46		40
LuM	65,0% (± 21,0)	-	-	17	0,104	20
LeMx	73,7% (± 19,8)	44,5% (± 26,3)	17,8% (± 21,8)	42		19
LeM	44,4% (± 32,5)	-	-	14	0,114	9
LKMx	56,5% (± 17,2)	32,7% (± 18,0)	54,0% (± 10,2)	24		34
LKM	64,6% (± 25,1)	-	-	15	0,404	15
LRMx	46,7% (± 25,3)	46,7% (± 25,3)	15,6% (± 26,3)	29		15
LRM	16,7% (± 30,0)	16,7% (± 30,0)	-	11	0,18	6

	1-JÜR (KI)	3-JÜR (KI)	5-JÜR (KI)	mS	p	n
metachrone Metastasen						
Mx	90,7% (± 5,3)	69,3% (± 8,6)	49,0% (± 10,4)	84		119
M	64,9% (± 16,7)	33,2% (± 17,8)	32,2% (± 17,8)	34	<0,001	32
LuMx	97,2% (± 3,7)	69,6% (± 11,4)	48,0% (± 14,3)	72		72
LuM	65,0% (± 21,0)	29,5% (± 23,3)	29,5% (± 23,3)	33	0,001	20
LeMx	91,8% (± 7,6)	71,6% (± 13,1)	56,2% (± 15,9)	94		49
LeM	66,7% (± 26,7)	-	-	21	0,001	12
LKMx	90,4% (± 17,6)	67,0% (± 12,3)	44,6% (± 14,1)	79		63
LKM	62,4% (± 20,6)	21,3% (± 22,0)	21,3% (± 22,0)	27	0,001	22
LRMx	-	-	-	-		-
LRM	-	-	-	-	-	-
synchrone Metastasen						
Mx	76,2% (± 10,6)	50,6% (± 12,7)	32,2% (± 13,5)	79		64
M	60,0% (± 19,2)	36,7% (± 20,8)	24,4% (± 24,0)	39	0,187	25
LuMx	79,2% (± 11,6)	52,1% (± 14,7)	29,7% (± 15,1)	56		49
LuM	66,7% (± 20,2)	38,1% (± 23,9)	25,4% (± 25,9)	41	0,344	21
LeMx	78,9% (± 18,4)	42,9% (± 24,5)	21,4% (± 32,1)	40		19
LeM	50,0% (± 36,7)	37,5% (± 33,5)	37,5% (± 33,5)	43	0,566	8
LKMx	62,1% (± 17,6)	31,8% (± 17,8)	19,1% (± 17,4)	42		30
LKM	62,5% (± 33,5)	-	-	15	0,437	8
LRMx	-	-	-	-		-
LRM	-	-	-	-	-	-
ccRCC						
Mx	88,8% (± 4,9)	65,7% (± 7,6)	45,7% (± 9,0)	86		162
M	69,8% (± 13,7)	42,6% (± 15,3)	34,1% (± 19,2)	47	0,003	43
LuMx	93,7% (± 4,5)	65,3% (± 15,9)	41,8% (± 11,2)	69		112
LuM	73,3% (± 15,9)	44,8% (± 18,6)	33,6% (± 23,5)	48	0,027	30
LeMx	91,7% (± 7,1)	68,0% (± 12,3)	51,1% (± 15,1)	88		60
LeM	63,6% (± 28,4)	43,6% (± 30,4)	43,6% (± 30,4)	51	0,152	11
LKMx	85,6% (± 7,8)	57,9% (± 11,8)	38,3% (± 12,5)	72		78
LKM	78,9% (± 18,4)	28,4% (± 21,6)	28,4% (± 21,6)	31	0,015	19
LRMx	85,4% (± 10,8)	72,4% (± 13,9)	53,4% (± 16,7)	113		41
LRM	33,3% (± 30,8)	22,0% (± 27,2)	-	13	<0,001	9
nccRCC						
Mx	61,0% (± 20,8)	41,9% (± 21,6)	25,1% (± 22,1)	37		21
M	39,3% (± 26,7)	0%	-	15	0,126	14
LuMx	44,4% (± 32,5)	44,4% (± 32,5)	44,4% (± 32,5)	27		9
LuM	45,5% (± 29,4)	0%	-	17	0,817	11
LeMx	62,5% (± 33,5)	31,1% (± 34,9)	31,1% (± 34,9)	37		8
LeM	55,6% (± 32,5)	0%	-	18	0,886	9
LKMx	60,0% (± 24,7)	46,7% (± 25,3)	28,0% (± 25,1)	39		15
LKM	30,7% (± 28,8)	0%	0%	15	0,155	11
LRMx	50,0% (± 35,7)	50,0% (± 35,7)	50,0% (± 35,7)	51		8
LRM	0%	0%	0%	6	0,066	4

	1-JÜR (KI)	3-JÜR (KI)	5-JÜR (KI)	mS	p	n
kein Tumorzapfen						
Mx	82,4% (± 7,3)	65,6% (± 9,2)	49,4% (± 10,6)	87	0,020	109
M	60,7% (± 18,0)	38,3% (± 18,4)	38,3% (± 18,4)	46		28
LuMx	85,7% (± 8,2)	65,8% (± 11,4)	47,8% (± 13,7)	71	0,036	70
LuM	57,1% (± 21,2)	37,5% (± 21,0)	37,5% (± 21,0)	45		21
LeMx	85,0% (± 11,0)	69,3% (± 14,5)	56,6% (± 17,6)	97	0,641	40
LeM	57,1% (± 36,7)	57,1% (± 36,7)	57,1% (± 36,7)	62		7
LKMx	78,2% (± 11,0)	61,0% (± 13,1)	45,6% (± 14,5)	78	0,049	56
LKM	60,0% (± 24,7)	33,3% (± 24,0)	33,3% (± 24,0)	32		15
LRMx	78,6% (± 16,1)	66,5% (± 18,0)	60,9% (± 19,6)	130	<0,001	28
LRM	0%	0%	0%	4		4
Tumorzapfen						
Mx	90,4% (± 6,7)	58,0% (± 12,2)	32,9% (± 13,1)	62	0,002	74
M	64,7% (± 17,6)	23,4% (± 23,0)	0%	25		29
LuMx	96,0% (± 5,5)	57,9% (± 14,9)	23,8% (± 16,7)	59	0,011	50
LuM	75,0% (± 20,0)	18,2% (± 28,4)	0%	26		20
LeMx	92,9% (± 9,6)	53,0% (± 21,2)	33,7% (± 22,1)	50	0,004	28
LeM	61,5% (± 26,5)	0%	0%	18		13
LKMx	86,2% (± 11,2)	47,3% (± 17,8)	21,5% (± 16,1)	44	0,012	37
LKM	64,6% (± 25,1)	0%	0%	18		15
LRMx	81,0% (± 16,9)	70,8% (± 19,8)	39,0% (± 23,5)	56	0,011	21
LRM	33,3% (± 30,8)	22,2% (± 27,2)	-	14		9
MSKCC low						
Mx	80,6% (± 12,2)	70,2% (± 14,1)	62,8% (± 15,9)	85	0,026	42
M	69,7% (± 22,3)	41,6% (± 25,5)	-	30		17
LuMx	94,4% (± 10,6)	82,6% (± 17,8)	73,5% (± 23,3)	180	0,131	18
LuM	83,3% (± 29,8)	62,5% (± 41,7)	0%	42		6
LeMx	-	-	-	-	-	5
LeM	-	-	-	-		2
LKMx	56,3% (± 32,3)	45,0% (± 32,5)	33,8% (± 31,0)	39	0,742	10
LKM	100%	-	-	19		5
LRMx	-	-	-	-	-	5
LRM	-	-	-	-		2
MSKCC intermediate						
Mx	86,6% (± 5,9)	63,0% (± 8,6)	37,8% (± 10,0)	77	0,004	132
M	60,5% (± 15,5)	31,3% (± 17,6)	31,3% (± 17,6)	41		38
LuMx	88,3% (± 6,5)	62,9% (± 10,2)	35,7% (± 12,2)	63	0,006	95
LuM	63,6% (± 16,5)	27,5% (± 20,4)	27,5% (± 20,4)	39		33
LeMx	81,1% (± 8,2)	65,2% (± 12,9)	46,7% (± 15,7)	84	0,026	59
LeM	58,8% (± 23,3)	26,1% (± 26,5)	26,1% (± 26,5)	38		17
LKMx	83,1% (± 8,4)	59,9% (± 11,6)	37,6% (± 12,7)	72	0,002	78
LKM	56,5% (± 20,2)	19,9% (± 20,4)	19,9% (± 20,4)	26		23
LRMx	83,3% (± 11,4)	70,3% (± 14,1)	50,1% (± 17,1)	111	<0,001	42
LRM	20,0% (± 24,7)	-	-	7		10

	1-JÜR (KI)	3-JÜR (KI)	5-JÜR (KI)	mS	p	n
ECOG 0						
Mx	93,4% (± 4,7)	73,8% (± 8,8)	54,5% (± 11,2)	91	0,001	106
M	73,4% (± 16,9)	41,4% (± 19,4)	31,1% (± 22,7)	40		27
LuMx	98,5% (± 2,9)	71,9% (± 11,6)	53,2% (± 14,7)	78	0,099	68
LuM	86,7% (± 17,2)	50,8% (± 26,5)	33,9% (± 32,3)	47		15
LeMx	97,6% (± 4,7)	82,4% (± 12,0)	63,7% (± 17,2)	105	0,126	41
LeM	75,0% (± 30,0)	46,9% (± 36,7)	46,9% (± 36,7)	51		8
LKMx	88,0% (± 9,0)	59,5% (± 14,3)	39,3% (± 15,5)	75	0,057	50
LKM	73,0% (± 20,4)	33,7% (± 22,0)	33,7% (± 22,0)	34		19
LRMx	88,0% (± 12,7)	75,1% (± 17,4)	59,6% (± 21,0)	110	0,021	25
LRM	33,3% (± 37,6)	33,3% (± 37,6)	-	16		6
ECOG 1						
Mx	77,5% (± 10,4)	54,4% (± 12,9)	31,3% (± 13,3)	57	0,144	64
M	60,9% (± 20,0)	30,3% (± 23,5)	30,3% (± 23,5)	41		23
LuMx	81,4% (± 11,6)	59,3% (± 15,1)	30,4% (± 16,1)	61	0,031	44
LuM	57,1% (± 21,2)	23,8% (± 23,9)	23,8% (± 23,9)	35		21
LeMx	76,2% (± 18,2)	36,6% (± 25,1)	24,4% (± 25,7)	41	0,171	21
LeM	54,5% (± 29,4)	17,0% (± 27,8)	17,0% (± 27,8)	29		11
LKMx	75,1% (± 14,1)	56,2% (± 17,1)	36,6% (± 17,8)	50	0,009	38
LKM	44,4% (± 32,5)	0%	0%	16		9
LRMx	70,0% (± 20,0)	64,2% (± 21,4)	25,1% (± 25,1)	57	0,014	20
LRM	16,7% (± 29,8)	0%	0%	7		6
ECOG 2						
Mx	66,7% (± 26,6)	16,7% (± 21,2)	-	51	0,144	12
M	28,6% (± 33,5)	-	-	7		7
LuMx	66,7% (± 30,8)	11,1% (± 20,6)	-	17	0,38	9
LuM	40,0% (± 42,9)	-	-	10		5
LeMx	-	-	-	-	-	5
LeM	-	-	-	-	-	1
LKMx	-	-	-	-	-	5
LKM	-	-	-	-	-	2
LRMx	-	-	-	-	-	4
LRM	-	-	-	-	-	1
keine systemische Therapie						
Mx	78,3% (± 12,0)	61,2% (± 14,7)	42,9% (± 17,1)	61	0,05	47
M	40,0% (± 30,4)	30,0% (± 28,4)	15,0% (± 25,1)	29		10
LuMx	86,7% (± 12,2)	67,8% (± 17,6)	44,8% (± 22,0)	63	0,091	30
LuM	42,9% (± 36,7)	28,6% (± 33,5)	14,3% (± 25,9)	29		7
LeMx	76,9% (± 22,9)	68,4% (± 25,7)	57,0% (± 29,6)	64	0,343	13
LeM	50,0% (± 49,0)	25,0% (± 42,5)	25,0% (± 42,5)	34		4
LKMx	72,4% (± 14,5)	46,1% (± 16,7)	34,8% (± 16,9)	83	0,002	37
LKM	50,0% (± 40,0)	-	-	28		6
LRMx	78,3% (± 16,9)	72,2% (± 19,2)	57,8% (± 23,7)	66	0,021	23
LRM	25,0% (± 42,5)	25,0% (± 42,5)	-	12		4

	1-JÜR (KI)	3-JÜR(KI)	5-JÜR (KI)	mS	p	n
systemische Therapie						
Mx	88,2% (± 5,5)	63,4% (± 8,4)	43,5% (± 9,6)	85		136
M	67,6% (± 13,5)	33,9% (± 16,3)	33,9% (± 16,3)	38	<0,001	47
LuMx	91,1% (± 5,9)	61,0% (± 10,6)	39,2% (± 12,2)	69		91
LuM	70,6% (± 15,3)	33,6% (± 20,2)	33,6% (± 20,2)	39	0,007	34
LeMx	90,0% (± 7,6)	62,5% (± 13,7)	46,1% (± 16,1)	87		55
LeM	62,5% (± 23,7)	21,1% (± 31,8)	21,1% (± 31,8)	32	0,013	16
LKMx	87,3% (± 8,8)	62,3% (± 19,4)	37,1% (± 15,3)	40		56
LKM	65,5% (± 19,4)	22,4% (± 22,3)	22,4% (± 22,3)	12	0,044	24
LRMx	80,8% (± 15,1)	64,4% (± 18,8)	46,2% (± 20,2)	107		26
LRM	22,2% (± 27,2)	11,1% (± 20,6)	-	9	<0,001	9

Tabelle 53: Übersicht Survivals

Signifikanzen p (p*)	alle	lowgrade	highgrade	metachrone Metastasen	synchrone Metastasen	ccRCC	nccRCC
Gesamtkollektiv	<0,001 (<0,001)	<0,001 (<0,001)	0,318	<0,001	0,187 (0,087)	0,003 (0,001)	0,126
Lungenmetastasen	0,002 (<0,001)	0,014 (0,002)	0,104	0,001	0,344 (0,149)	0,027 (0,027)	0,817
Lebermetastasen	0,011 (0,002)	0,086 (0,008)	0,114	0,001	0,566 (0,346)	0,152 (0,027)	0,152
Lymphknotenmetastasen	0,002	0,004	0,404	0,001	0,437	0,015	0,155
Lokalrezidive	<0,001	<0,001	0,180	-	-	<0,001	0,066

Signifikanzen p (p*)	Cava-St. 0	Cava-St. >1	MSKCC low	MSKCC intermediate	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2
Gesamtkollektiv	0,020 (0,005)	0,002	0,026	0,004 (0,001)	0,001	0,144 (0,044)	0,144 (0,086)
Lungenmetastasen	0,036 (0,011)	0,011	0,131	0,006 (0,001)	0,099	0,031 (0,005)	0,380
Lebermetastasen	0,641 (0,009)	0,004	-	0,026 (0,005)	0,126	0,171 (0,027)	-
Lymphknotenmetastasen	0,049	0,012	0,742	0,002	0,057	0,009	-
Lokalrezidive	<0,001	0,011	-	<0,001	0,021	0,014	-

Signifikanzen p (p*)	keine systemische Therapie	systemische Therapie
Gesamtkollektiv	0,050 (0,001)	<0,001
Lungenmetastasen	0,091 (0,002)	0,007
Lebermetastasen	0,343 (0,010)	0,013
Lymphknotenmetastasen	0,002	0,044
Lokalrezidive	0,021	<0,001

5. Diskussion

5.1. Das Gesamtüberleben

Die Rolle der operativen Intervention bei Patienten mit mRCC wird seit langem kontrovers diskutiert. 1939 berichteten Barney und Churchill [113] zum ersten Mal über einen Patienten, der nach Nephrektomie und Metastasektomie einer solitären pulmonalen Läsion erst nach 23 Jahren an einem Herzinfarkt verstarb. In den letzten 60 Jahren war die Metastasektomie die einzige therapeutische Alternative für diese Patienten aufgrund des Mangels an effektiven systemischen Therapien. Da nun neue Studien [114-115] ein besseres Überleben nach Durchführung neuer systemischer Therapien berichten, ist die Diskussion über die Wertigkeit der Metastasektomie bei mRCC wieder aktuell. Diese Studie dokumentiert die hervorragenden Ergebnisse der Metastasektomie beim mRCC und zeigt den immer noch hohen Stellenwert im therapeutischen Konzept. Einzigartig ist die organ- und faktorenspezifische Aufschlüsselung der Resultate.

In der Diskussion über das Für und Wider der Metastasektomie beim Nierenzellkarzinom wird einleitend auf die Stellung der Operationsindikation eingegangen. In der Literaturrecherche wurde über die Indikationsstellung „Zytoreduktion zur die Verlängerung des Überlebens“ in nur etwa 30% der Fälle berichtet. Am häufigsten wurde die Entscheidung zur operativen Therapie der Metastasen in Notfallsituationen getroffen, wie bei vitaler Indikation, nach einer pathologischen Fraktur oder zur Beherrschung von Schmerzen [116], mit nachfolgender hoher Morbidität und häufig verlängertem stationären Aufenthalt. Dagegen sinkt die Morbidität bei elektiven Eingriffen ebenso wie die Verweildauer im Krankenhaus [22]. Nach der Kostenexplosion im Gesundheitswesen sollten somit nicht allein zur Optimierung der Behandlung des mRCC, wie z.B. als Hilfestellung bei der Indikationsstellung der Metastasektomie, bessere Prognosefaktoren formuliert werden, sondern auch zur Eindämmung der eventuellen Komplikationen der Operation in Notfallsituationen mit konsekutiv höheren Kosten.

Bei den kolorektalen Lebermetastasen zum Beispiel wurden die Kontraindikationen aus den 1980er Jahren für eine Resektion bereits überprüft und anschließend neue Kriterien für die Resektabilität beschrieben [117]. In dieser Arbeit wurde Metastasen als irresektabel beschrieben, wenn eine R0 – Resektion nicht möglich war, und marginal resektable Metastasen, wenn simultan extrahepatische Filiae oder problematische chirurgische Fälle vorlagen. In diesen Fällen scheint, ebenso wie bei ungenügendem Sicherheitsabstand, ein erhöhtes Rezidiv – Risiko zu bestehen, im Sinne einer metastasenabhängigen Metastasierung. Ebenso wird in einer anderen Arbeit von Aoyama et al. über die Gammaknife – Therapie bei Gehirnmetastasen diese Problematik der metastasenabhängigen Metastasierung angesprochen. Aoyama et al. [118] beschreiben ein längeres Überleben sowie ein längeres rezidivfreies Intervall nach Kombination von stereotaktischer Radiochirurgie und der Ganzhirnbestrahlung gegenüber der alleinigen Radiochirurgie. Eine lokale Therapie von Gehirnmetastasen scheint - eventuell wegen der lokalen Tumorausssaat und der daraus folgenden metastogenen Potenz – ein erhöhtes Risiko bezüglich eines Rezidivs zu haben. Gerade beim mRCC sind die Langzeitergebnisse von einem durch Metastasierung betroffenen Organ abhängig, so dass es unabdingbar zu sein scheint, die Indikation und Limitierungen der Metastasektomie organabhängig zu formulieren.

Heute sind der Metastasen Chirurgie beim RCC wenig Grenzen gesetzt [119]. Das verbesserte Outcome in den letzten Jahren kann zum Teil durch die häufiger durchgeführte elektive Metastasektomie erklärt werden. So wurden zum Beispiel bei Patienten mit schlechteren Performance-Status mit daraus resultierender Steigerung des Überlebens vermehrt operiert. Ebenso wurde die perioperative Sterblichkeit verringert (0,7 - 5%) [120-122]. In früheren Studien berichten Autoren über eine Fünfjahresüberlebensrate nach Operation zwischen 7 – 44% (siehe Tabelle 54).

Tabelle 54: Ergebnisse der Metastasektomie anderer Studien

Autor	Jahr	Patienten (n)	5 - JÜR (%)
Giuliani [21]	1990	200	7
Tongaonkar [123]	1992	19	25
Kavolius [124]	1998	141	44

Das Gesamtkollektiv unserer Studie weist nach Metastasektomie eine ähnliche Prognose auf, so steigt die Fünfjahresüberlebensrate von 26,9% der Gruppe M auf 43,3% der Gruppe Mx, sowie das mediane Survival von 39 Monate (M) auf 82 Monate (Mx). Daten aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [124] beschreiben die Metastasenresektionen an einem Kollektiv von 278 Patienten. Für 141 Patienten mit Metastasektomie lag die Fünfjahresüberlebensrate bei 44% und für 67 Patienten mit konservativer Therapie bei 11%. Es konnte auch gezeigt werden, dass nur 29% der Patienten mit kompletter Resektion multipler Metastasenorte die ersten fünf Jahre überlebten. Ebenso berichten Vogl et al. [116] über ein signifikant längeres Überleben nach Metastasektomie mit einem medianen Survival von 27 Monaten bei Mx vs. 21 Monate bei M (n = 99 Patienten).

Die bisher über das Thema der Metastasektomie beim RCC veröffentlichten Arbeiten wiesen zumeist zu geringe Fallzahlen auf, so dass oft nicht nach einzelnen Organen aufgeschlüsselt wurde [125]. Bei den von uns analysierten Patienten konnten wir durch große Fallzahlen gute Aussagen bezüglich des Überlebens treffen. Unter den drei Metastasenorten Lunge, Leber und Lymphknoten, sowie dem Lokalrezidiv zeigten LeMx die höchste Fünfjahresüberlebensrate mit 48,6%. Dahingegen überlebten nur 36,6% der LKMx fünf Jahre und bilden damit das Schlusslicht. In der Literaturrecherche wurde hingegen über die höchste Fünfjahresüberlebensrate im Kollektiv der Metastasektomierten Lungenmetastasen berichtet [22, 124]. Das verbesserte Outcome unseres Kollektivs bezüglich der Lebermetastasierung könnte insbesondere durch das Erhalten von systemischen Therapien beeinflusst worden sein.

Die Lunge, das am häufigsten befallene Organ, ist häufig Bestandteil von Arbeiten, die sich mit der operativen Versorgung von Metastasen beim mRCC befassen. In der Literatur wird von postoperativen Mortalitätsraten von 2-3% berichtet [120, 126]. Thrasher et al. [127] untersuchten 1977 – 1987 Patienten mit pulmonal metastasiertem RCC bezüglich des Überlebens nach Operation (n = 12) oder ohne operative Intervention (n = 32). Patienten nach einer Metastasenresektion hatten ein medianes Überleben von 30 Monaten, Patienten ohne

Operation überlebten im Median 15 Monate. Die besseren Überlebensdaten von unserem Kollektiv (LuMx: 67 Monate, LuM: 40 Monate) sind im Vergleich zu Thrasher wahrscheinlich zum einen durch die Fortschritte in der Chirurgie und zum anderen in der Verabreichung von systemischen Therapien zu sehen. Die LuM profitieren von einer systemischen Therapie, so dass die Patienten ohne systemische Therapie nur ein medianes Überleben von 29 Monaten aufwiesen, jedoch Patienten nach systemischer Therapie 39 Monate. Okubo et al. [128] beobachteten 29 Patienten, von denen 18 eine pulmonale Metastasektomie erhielten und 11 konservativ behandelt wurden. Die operativ versorgten Patienten zeigten eine günstigere Fünfjahresüberlebensrate von 53,5% gegenüber den nicht-chirurgisch Therapierten (0%). Ähnliche Überlebensraten beschrieben Hofmann et al. [129] in einer Studie mit 64 Patienten, die alle metastasektomiert wurden. In der Studie wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen kompletter und inkompletter Resektion der pulmonalen Metastasen besteht. Nach fünf Jahren lebten 39,9% der Patienten mit komplett entfernten Metastasen, jedoch kein Patient, bei dem die Resektion inkomplett erfolgte. Eine etwas bessere Prognose (5-JÜR: 45%) für die komplett resezierten Läsionen in der Lunge stellten Murthy et al. [130] mit ihrer Studie heraus. Ebenso zeigten die Patienten nach inkompletter Resektion mit 8% eine verbesserte Fünfjahresüberlebensrate. Einreihend in frühere Studien können auch wir diese bessere Prognose für Patienten nach Resektion der Lungenfiliae beschreiben. Die geringen Unterschiede zwischen unserer und den oben beschriebenen bestehen durch die geringeren Patientenzahlen ($n = 29 - 92$) in den anderen Studien. Des Weiteren wurde in unserer Studie nicht zwischen kompletter und inkompletter Resektion unterschieden, so dass hier sogar ein heterogenes Kollektiv vorliegt.

Nicht nur die Vollständigkeit der Resektion der Metastasen gilt als entscheidendes Kriterium für ein besseres Outcome, sondern auch die Anzahl der Metastasen in der Lunge wurden zum prognostischen Faktor. Im Falle von multiplen Lungenmetastasen scheint eine Resektion dieser, wenn mehr als 6 Läsionen bestehen, nicht mehr sinnvoll [129]. Die Fünfjahresüberlebensrate sinkt von 45,6% der solitären Metastasen auf 27% ab [120, 129]. In unserem Kollektiv der Lungenmetastasen traten hingegen bei LuMx zu ca. 50% über

10 Metastasen und zu ca. 50% 1-10 Metastasen in der Lunge auf. Trotzdem zeigt dieses Kollektiv eine Fünfjahresüberlebensrate entsprechend der Überlebensdaten von solitären Lungenmetastasen von Fourquier et al. an (LuMx 40,6%).

Die Leber ist der zweithäufigste Ort einer Metastasierung aller malignen Erkrankungen. Bei multipler Metastasierung des RCC besteht zu 41% der Patienten eine Leberbeteiligung, dagegen wird nur bei 5% der Patienten eine solitäre Lebermetastase vorgefunden [23]. Dementsprechend entwickelten 8,7% der Patienten des Gesamtkollektivs eine solitäre und 43,3% eine Lebermetastase bei mehrfachem Organbefall. Bisher liegen nur wenige Studien vor, die die Effektivität der Metastasektomie der Leberfiliae beim RCC beschreiben. Moderne operative Techniken haben bei Resektion von Leberfiliae eine geringe operative Mortalität (0-5%) und akzeptable postoperative Morbidität von weniger als 33% erbracht [121, 131-133].

Stief et al. [134] publizierten 1997 eine Studie, in der Daten von 17 Patienten mit metachroner Lebermetastasierung analysiert wurden und ein mittleres Überleben von 16 Monate bei Patienten mit Resektion der Leberfiliae und 4 Monate ohne Resektion gefunden wurde. Obwohl alle Patienten das Staging N0 und nur solitäre Metastasen besaßen, zeigt unser Kollektiv im Vergleich dazu ein besseres Überleben. Das bessere Outcome ist zum Teil bedingt durch die besseren Operationstechniken, welche die Mortalität von damals 31% auf heute 5% hat sinken lassen [122]. Zum anderen beinhaltet unsere Studie eine höhere Patientenzahl (n = 88) und somit eine bessere statistische Aussagekraft. Eine neuere Arbeit von Thelen et al. [135] berichtet über 31 Patienten nach Metastasektomie der Leberfiliae bei RCC, die eine Gesamt-Fünfjahresüberlebensrate von 38,9% zeigt, und bei Patienten mit tumorfreien Rand (R0) von 49,9%. Diese Überlebensrate ist vergleichbar mit unserem Kollektiv (vgl. Tabelle 28). Die Langzeitergebnisse unserer Studie liegen nicht unterhalb den veröffentlichten Survivalraten der Studien, die Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen betrachteten [117].

Die Indikation zur Resektion von Lebermetastasen wurde bislang gestellt, wenn eine komplette Resektion möglich schien, die Metastasengröße weniger

als 5 cm beträgt und das metastasenfremde Intervall länger als 6 Monate oder 2 Jahre andauerte [122, 132]. Eine Resektabilität besteht allerdings nur bei ca. 20% der Patienten mit Lebermetastasen [136]. Weitere Kriterien für eine Resektion der Lebermetastasen liegen vor, wenn es keine nichtresektable extrahepatische Tumormanifestation gibt, der Parenchyembefall unter 70% liegt, weniger als 3 Lebervenen und weniger als 7 Segmente betroffen sind, keine Leberinsuffizienz oder Child-B- oder Leberzirrhose, sowie keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen [117]. Allerdings sollte bei Patienten mit zweifelhafter Resektabilität nach neoadjuvanter Chemotherapie die operativen Möglichkeiten erneut geprüft werden. Spezielle Prognosefaktoren, die für die Indikationsstellung zur Resektion der Leberfiliae beim mRCC herangezogen werden können, sind nicht klar definiert. Im nachstehenden Kapitel (5.2.) wird auf diesen Aspekt genauer eingegangen.

Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei RCC ist häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert [14, 24, 137]. Pantuck et al. [24] beschrieben 2003 in ihrer Arbeit 322 Patienten, die alle eine oder mehrere Fernmetastasen entwickelten, wobei 86 Patienten (26,7%) zusätzlich eine Lymphknotenmetastase und 236 Patienten keine Lymphknotenmetastase zum Zeitpunkt der Diagnose aufwiesen. Bei den 86 lymphknotenpositiven Patienten wurde dann simultan zur Nephrektomie die Lymphadenektomie durchgeführt. Die Therapie bei den Patienten mit weiteren metastatischen Läsionen beschränkte sich auf die Gabe einer Immuntherapie. Pantuck et al. beschrieben eine Überlebensrate nach fünf Jahren von 23% der Patienten ohne und von nur 17% mit Lymphknotenmetastase. In unserer Studie differierten wir nicht zwischen Patienten mit einer solitären Lymphknotenmetastase ($n = 10$) und Patienten mit noch einer weiteren Metastase ($n = 113$), sondern ausschließlich zwischen Operierten (LkMx) und Nicht-Operierten (LkM). Patienten mit einer Lymphknotenmetastase zeigten eine Fünfjahresüberlebensrate nach Metastasektomie von 36,6% hingegen nur von 19,9% bei den Nicht-Operierten. Die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen weisen eine bessere Prognose mit 50,8% (Mx, Konf.-Intervall: $\pm 11,8$) und 32,3% (M, Konf.-Intervall: $\pm 28,8$) auf, so dass bei Patienten eine signifikant günstigere Prognose nicht nur ohne Lymphknotenmetasta-

sen ($p = 0,032$), sondern auch bei Vorhandensein nach Metastasektomie ($p = 0,010$) besteht. Zur optimalen Einschätzung des Lymphknotenstatus sollten mehr als 12 Lymphknoten während der Nephrektomie entfernt werden, ansonsten könnten manche pN0-Fälle falsch negativ sein [138]. Die regionäre Lymphadenektomie kann, wie unsere Studie zeigt, das Überleben signifikant steigern, ohne durch den Eingriff die Morbidität zu erhöhen [24, 139]. Auch wenn sich in den statistischen Auswertungen kein Unterschied der Morbidität zwischen Lymphadenektomierten und Nicht-Operierten zeigt, äußern viele Autoren Bedenken, dass bei diesem Eingriff potentiell ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen besteht [140]. Zur Reduzierung der Morbidität wurde eine Limitierung der Lymphadenektomie eingeführt, die rechtsseitig die para- und präcavalen sowie hilären Lymphknoten und linksseitig die para- und präaortalen sowie hilären Lymphknoten umfasst [140]. Besonders wegen der geringen Ansprechrate auf Immuntherapien bei Patienten mit regionären Lymphknotenbefall und einer Fernmetastasierung hat die Lymphadenektomie ein hohen Stellenwert [24]. In einem aktuellen Review werden bei positiven Lymphknoten bei ED RCC nur zwei Situationen beschrieben, in denen eine Lymphadenektomie simultan zur Nephrektomie durchgeführt werden sollte: Zum einem bei präoperativ bekannten positiven Lymphknotenstatus in der Bildgebung ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierungs, und zum anderen zur Zytoreduktion vor einer geplanten systemischen Therapie [141]. Über die Lymphadenektomie bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen im späteren Verlauf der Erkrankung wird in diesem Review keine Aussage getätigt.

In der Literatur wird über eine Lokalrezidivrate nach einer Nephrektomie von 3-27% berichtet [142-143]. Im eigentlichen Sinne stellt das Lokalrezidiv keine echte Metastase des RCC dar. Denn das lokale Rezidiv könnte aus einer incompletten Resektion des Primärtumors oder der regionaler Lymphknoten entstanden sein. Wie bei den vorherigen Metastasenorten wird auch das Lokalrezidiv als ein Einschnitt in das Langzeitüberleben der Patienten mit RCC beschrieben. Derzeit gibt es nur wenig veröffentlichte Daten bezüglich der Inzidenz und der Therapie bei einem Lokalrezidiv des RCC [144]. Die Überlebensdaten nach operativer Entfernung des Lokalrezidives variieren in der Lite-

ratur stark. In einer Studie der Mayo Klinik [145] wurde bei 1,8% der 1737 Patienten ein Lokalrezidiv nach radikaler Nephrektomie diagnostiziert, wobei nur Patienten mit den Tumorstadien T1-T3N0M0 aufgenommen wurden, und Patienten mit Lymphknotenmetastasen oder partieller Nephrektomie aus der Studie ausgeschlossen wurden. Zehn dieser 30 Patienten mit operativer Resektion hatten eine Fünfjahresüberlebensrate von 51%, und zeigten verglichen mit elf Patienten, ohne Operation aber mit medikamentöser oder Radiotherapie (18%), sowie neun Patienten nur unter Beobachtung (13%), eine deutlich bessere Prognose. Wiesner et al. [144] hingegen berichten über ein deutlich schlechteres Überleben mit einer Einjahresüberleben von nur 47% und ein Dreijahresüberleben von 33% nach operativer Entfernung des lokalen Rezidivs des RCC. Die operative Entfernung bei isoliertem Lokalrezidiv mit oder ohne systemische Therapie ergibt bessere Überlebensraten als eine alleinige systemische Therapie [146]. In der Gruppe LRMx unseres Kollektivs betrug das Fünfjahresüberleben 51,1% (n = 49), so dass hier ein ähnlich langes Überleben wie in der Studie der Mayo-Klinik gefunden wurde. Die Patienten der Gruppe LRM zeigten dagegen nur eine Dreijahresüberlebensrate von 15,4%. Mit unseren Daten, ebenso wie in anderen Literaturstellen, wird ein prognostischer Vorteil für die operative Entfernung des Lokalrezidivs beschrieben; nicht nur bei isoliertem Auftreten.

5.2. Das Überleben unter Betrachtung verschiedener Parameter

Neuste Metastasektomie - Studien identifizierten entweder organspezifische oder prognostische Faktoren mit einem verbesserten Outcome, aber diese Prognosefaktoren wurden bisher nie zusammen nach Organsystemen aufgeschlüsselt. Die berichteten Selektionskriterien für die Metastasektomie variiert von Studie zu Studie. Viele derzeit veröffentlichte Studien werten Überlebensvorteile anhand von Metastasenzahl im betroffenen Organ, Metastasengröße, Organ der Metastasierung, Multifokalität, kompletter vs. inkompletter Resektion oder Alter des Patienten aus [22, 116, 122, 129]. Unsere Arbeit fügt neue Aspekte in der Metastasen Chirurgie hinzu. Besondere Aufmerksamkeit wurde in dieser Arbeit insbesondere der Einschätzung des Stellenwertes verschiedener Prognosefaktoren beim mRCC gewidmet.

Grading

Haferkamp et al. [147] konnten durch ihre Analyse von 134 RCC – Patienten einen Unterschied im Überleben zwischen den low- und highgrade Tumoren feststellen. Sie beschreiben einen signifikanten Unterschied ($p = 0,023$) im medianen Überleben von 21 Monaten zugunsten der Patienten mit lowgrade Tumoren. Von den 48 Patienten mit Metastasierung erfolgte bei der Mehrzahl ($n = 30$) die operative Sanierung der Metastase. Die Fünfjahresüberlebensrate dieser Patienten sank bei Vorliegen eines highgrade Tumors von 21,6% auf 6,5%. Diesen prognostischen Vorteil für Patienten mit lowgrade Tumoren konnten wir bei Mx noch deutlicher herausstellen, die beiden Gruppen in unserem Kollektiv differierten um 61 Monate. Im Gegensatz zu Haferkamp et al. bestand dagegen kein Unterschied zwischen low- und highgrade mRCC der Gruppe M (Dreijahresüberlebensrate G1-2 37,2%, G3-4 29,5%, vgl. Tabelle 52). Allerdings untersuchten Haferkamp et al. nur Patienten, die alle einen Tumorthrombus entwickelt hatten, sowie 23 Patienten ohne Nephrektomie und 48 Patienten (35,8%) mit synchronen, nicht operativ versorgten Metastasen. So hatten die 134 Patienten, unabhängig von den untersuchten Faktoren, schon bei Einschluss in die Studie schlechtere Prognosemerkmale als die Patienten unseres Kollektivs.

Das Ziel unserer Studie war es jedoch festzustellen, ob es für die low- und highgrade Tumoren einen Vorteil nach Metastasektomie gibt. Die Metastasektomie bei Patienten mit einem lowgrade Tumor bringt einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patienten ohne Metastasektomie ($p < 0,001$). Dagegen zeigen Patienten mit highgrade Tumoren keine bessere Prognose nach Metastasektomie.

Stellt man einen Vergleich zwischen Patienten aus einer Studie von Minervini et al. [148], die keine Metastasen und prognostisch günstige T - Stadien (T1 und T2) aufwiesen, und Mx unseres Kollektivs an, so wird der Vorteil der Metastasektomie deutlich. Die 213 Patienten von Minervini et al. zeigten im Stadium T2 eine Fünfjahresüberlebensrate von 72,2% unter lowgrade und von 20% unter highgrade Tumoren. Diese Überlebensraten differieren zwar von der Gruppe Mx unserer Studie (lowgrade 5-JÜR 55,4% vs. highgrade 16,0%), aber die Hälfte der Patienten unseres Kollektivs wiesen ein RCC im Stadium T3 auf und hatten mindestens eine Metastase. Insbesondere der Unterschied zwischen den Fünfjahresüberlebensraten von Patienten mit einem highgrade Tumor beträgt nur vier Prozentpunkte, so dass in diesem Vergleich Patienten ohne Metastase eine gleiche Prognose zeigen, wie Patienten nach Metastasektomie. Deutlich niedrigere Überlebensraten hingegen wiesen die Patienten ohne Metastasektomie auf (vgl. Tabelle 52). In diesem Vergleich liegt die Fünfjahresüberlebensrate der Patienten mit lowgrade Tumoren nur knapp acht Prozentpunkte oberhalb der Überlebensrate der Patienten von Minervini et al. mit einem highgrade Tumor im Stadium M0.

Betrachtet man nun die einzelnen Organe bezüglich des Gradings und der Metastasektomie, gibt es zum Gesamtkollektiv keine bedeutenden Unterschiede. Die Patienten mit Lungen- und Lymphknotenmetastasen sowie mit einem Lokalrezidiv profitierten von einer Resektion der Metastasen. Ausgenommen sind die Patienten mit Lebermetastasen, da in diesem Kollektiv weder Patienten mit low- noch mit highgrade Tumoren statistisch signifikant von einer Metastasektomie profitieren. Anders stellt es sich nach Neuberechnung der Signifikanz p^* ohne den Ausreißer dar. Werden beide Ausreißer nicht in die Signifikanzberechnung eingeschlossen, profitieren auch Lebermetastasierte von der operativen Entfernung der Läsionen ($p^* = 0,008$).

Histologie

Ein weiterer entscheidender prognostischer Faktor ist die Histologie. Die Patienten unserer Studie entwickelten zumeist Tumoren vom klarzelligen Typ (84,5%) und nur in einem kleinen Teil eine der anderen Histologien wie papilläre, chromophobe Tumoren oder RCC mit sakromatoiden Anteilen. Unter den nccRCC dominiert der papillären Typ, wie auch in anderen Berichten um 10 – 15% [43], jedoch besteht in der Gruppe M eine größere Anzahl von nicht – klarzelligen Tumoren (24,6%).

Betrachtet man die Patienten in Hinsicht auf das Überleben, so stellen sich entscheidende Unterschiede zwischen metastasierten und nicht-metastasierten RCC dar. Bei lokalisiertem RCC ist in der Literatur für klarzellige Tumoren ein prognostischer Überlebensnachteil gegenüber den papillären und chromophoben Tumoren nachgewiesen worden. Dagegen besteht im metastasierten Stadium ein prognostischer Vorteil für Patienten mit ccRCC. Diese Unterschiede in der Prognose sind am ehesten in der metastasogenen Potenz zu sehen, da ccRCC eher zur Metastasierung tendieren als nccRCC. So scheint es, dass Patienten mit Metastasen bei nccRCC einen geringeren Überlebensvorteil aufweisen. Obwohl die Histologie, besonders beim mRCC, ein bedeutender Faktor bezüglich des Überlebens darstellt, existieren bemerkenswerter Weise keine Prognosemodelle, die die histologischen Subtypen mit einschließt.

Cheville et al. [46] veröffentlichten 2003 eine Studie von 2528 Patienten mit RCC, und verglichen klarzellige, papilläre und chromophobe Tumoren untereinander. Nur 15,8% der Patienten mit klarzelligen, 4,1% mit papillären und 4,9% mit chromophoben Tumoren entwickelten eine Fernmetastase, so dass die Mehrzahl der Patienten metastasenfrei waren. Im Survival hatten Patienten mit klarzelligen Tumoren die schlechteste Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 68,9% gegenüber papillären und chromophoben Tumoren (87,4% und 86,7%). Ähnliche Ergebnisse zeigten Arbeiten von Beck et al. [43] und Patard et al. [149], hier lagen die Fünfjahresüberlebensraten bei 73,3%/73,2% für klarzellige, bei 81,7%/79,4% für papilläre und 80,1%/87,9% für chromophobe Tumoren. Im Gegensatz zu Beck et al, bei denen Patienten mit Metastasen zu einem kleinen Prozentsatz (klarzellig: 11,9%, papillär und chromophob: 5,7%) mit in diese Rate eingeflossen sind, ist die Fünfjahresüber-

lebensrate bei Patard et al. rein aus Patienten im lokalisierten Stadium bestehend. Patard et al. analysierten die metastasenträgenden Patienten (n = 1007) gesondert hinsichtlich klarzelliger und papillärer Tumoren und fanden in dieser Gruppe keinen Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den histologischen Subtypen (5-JÜR: 10,3% vs. 10,5%). In einer neueren Studie von Margulis et al. [150] wurde der Unterschied zwischen Patienten im lokalisierten und metastasierten Stadium, sowie zwischen den klarzelliger und papillären RCC verglichen. Dabei zeigten Patienten ohne Metastasen ein höheres medianes Survival, wenn bei ihnen ein papilläres RCC festgestellt wurde. Im Gegensatz dazu stehen die Patienten im metastasierten Stadium, die ein medianes Survival von 22 Monaten bei klarzelligem und von 9 Monaten bei papillären Tumoren aufwiesen. Dieses bessere Outcome bei klarzelliger Tumoren konnten wir in unserem Kollektiv ebenfalls feststellen. So lag die Fünfjahresüberlebensrate der Mx zwischen 51,1% und 38,3% bei den ccRCC, sowie die Einjahresüberlebensrate zwischen 62,5% und 44,4% bei nccRCC je nach Metastasenlokalisation. Im statistischen Vergleich zwischen Mx und M profitierten ausschließlich Patienten mit einem klarzelligem Tumor von der Metastasektomie. Die Fünfjahresüberlebensrate der Patienten mit klarzelliger Tumoren stieg signifikant von 34,1% der Gruppe M auf 45,7% der Gruppe Mx im Gesamtkollektiv. Dagegen konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit nccRCC finden. In den Teilanalysen der einzelnen Organe gab es hinsichtlich des Überlebens zwischen den Histologien nur bei einem Organ einen Unterschied zum Gesamtkollektiv. Das bedeutet, dass sowohl Patienten mit Lungen-, Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidiv bei ccRCC signifikant von einer Metastasektomie profitieren. Bei nccRCC gibt es bei den vier verschiedenen Metastasenregionen zwar auch einen Vorteil für die Patienten nach Metastasektomie, dieser ist allerdings nicht signifikant. Die Ausnahme bildet die Gruppe der Lebermetastasierten. In dieser Gruppe ist erst nach Neuberechnung von p^* ein signifikanter Vorteil der LeMx gegenüber LeM im Überleben zu beschreiben.

Tumorzapfen

Zusätzlich zu den prognostischen Faktoren Grading und Histologie wurde das Überleben bezüglich des Auftretens eines Tumorzapfens beurteilt. Im Gesamtkollektiv zeigte sich sowohl bei Vorhandensein eines Tumorzapfens, als auch ohne diesen ein signifikanter Vorteil im Überleben zugunsten der Metastasektomieren. Das mediane Überleben mit Tumorzapfen lag bei 62 Monaten in der Gruppe der Metastasektomierten und bei nur 25 Monaten in der Gruppe M. Sweeney et al. [151] hingegen beschrieben ein medianes Survival von nur 20 Monaten bei Patienten mit Metastasierung. Diese Patienten wiesen allerdings alle schon bei der Erstdiagnose des RCC eine oder mehrere Metastasen auf, so dass diese eine schlechtere Prognose hatten als die Patienten in unserer Studie. Gleichermaßen verhält es sich in einer Studie von Kim et al. [40], in der alle Patienten synchrone Metastasen aufwiesen. Die Patienten wurden größten Teils mit Interleukin-2 therapiert, erhielten jedoch keine Resektion der Filiae. Nach zwei Jahren lebten noch 43% dieser Patienten und haben so gegenüber unserem Kollektiv (2-JÜR: 38,3% (Konf.-Intervall \pm 18,4) der M), wie auch bei Sweeney, eine ähnliche Überlebensprognose. Wurde hingegen eine Metastasektomie durchgeführt stieg die 2-JÜR auf 70,0% (Konf.-Intervall \pm 6,0) in unserem Kollektiv. Dieser Unterschied zwischen Mx und M war im Cava – Stadium 0, ebenso im Cava – Stadium \geq 1 signifikant.

Im Vergleich der Lokalrezidive, Lungen-, Leber- und Lymphknotenmetastasen gab es zum Gesamtkollektiv eine Abweichung. Die Analyse der Patienten mit Lebermetastasen zeigte keinen prognostischen Vorteil für LeMx gegenüber LeM, wenn kein Tumorzapfen auftrat. Die Fünfjahresüberlebensrate lag hier bei etwa 57% in beiden Gruppen. Nach Vernachlässigung des Ausreißers der LeM konnte hingegen konnte der signifikante Überlebensvorteil nachgewiesen werden ($p^* = 0,009$).

Metachrone/ synchrone Metastasen

Wenn Patienten mit einem RCC eine Metastase entwickeln, so verschlechtert sich die Prognose deutlich. Aber nicht allein das Auftreten, sondern auch der zeitliche Zusammenhang zum Primärtumor ist ein entscheidender Faktor be-

züglich des Überlebens. Van der Poel et al. [22] untersuchten retrospektiv bei 95 Patienten mit Metastasenresektion zwischen 1983 und 1992 das Outcome. Unter diesen traten bei 21 Patienten die Metastasen synchron und bei 74 metachron zum RCC auf. In der Analyse konnten van der Poel et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen ($p > 0,05$). Dagegen fanden Kwak et al. [152] in einer 2007 veröffentlichten Studie mit 148 Patienten einen Überlebensvorteil für Patienten mit metachronen Metastasen. Das mediane Survival der Patienten mit synchronen Filiae war 17 Monate und lag bei Patienten mit metachronen Filiae mit 55 Monaten signifikant höher. Obwohl alle Patienten in der Studie von Kwak eine systemische Therapie oder eine Radiatio, sowie eine Metastasektomie erhielten, war das Outcome unseres Patientenkollektivs höher. In unserem Kollektiv lag das mediane Survival bei 84 Monaten bei metachroner und bei 79 Monaten bei synchroner Metastasierung in der Gruppe Mx.

Die Analyse zwischen Mx und M zeigt für unser Kollektiv eine signifikant bessere Prognose, wenn die Metastasen metachron zum RCC entstanden waren. Dem gegenüber war der Unterschied zugunsten der Patienten mit Metastasektomie bei synchronen Metastasen nicht signifikant, obwohl mit einem medianen Überleben von 79 und 39 Monaten ebenso ein Vorteil für eine Metastasektomie zu finden ist. Russo et al. [153] beschrieben ein Kollektiv mit 91 Patienten, die eine synchrone Metastase aufwiesen und verglichen mit unserem Kollektiv deutlich niedrigere Überlebensdaten hatten. Bei 67 Prozent der Patienten mit Metastasektomie lag das mediane Überleben bei 30 Monaten, bei den restlichen Patienten nur mit Nephrektomie war dieses mit 12 Monaten niedriger. Eine Berechnung des p-Werts wurde in der Studie von Russo et al. nicht durchgeführt, so dass nicht zu sagen ist, ob diese Differenz signifikant war.

In der Betrachtung der Metastasenlokalisationen Leber, Lunge und Lymphknoten gibt es zu den Ergebnissen des Gesamtkollektivs keine Unterschiede sowohl zwischen Mx und M, als auch zwischen metachronen und synchronen Metastasen. Von diesen vier Metastasenlokalisationen profitieren also die Patienten mit metachronen Metastasen signifikant von einer Metastasektomie. Die Patienten mit einer synchronen Metastase scheinen im Einzelfall durch die ope-

rative Entfernung der metastatischen Läsion einen prognostischen Vorteil zu haben, jedoch ist dieser in unseren Analysen nicht signifikant.

MSKCC Risikostatus

Mit der Analyse des MSKCC Risikostatus können wir das prognostische Modell bezüglich des Überlebens der Patienten mit mRCC bestätigen und für die Metastasektomie erweitern. Die Schwierigkeit bei diesem Modell war, dass die Mehrzahl der Patienten (70%) im intermediate Risiko klassifiziert wurde und nur eine relativ geringe Anzahl in den Stadien low (25%) und high (5%) gruppiert waren. In der vorliegenden Studie ist die Verteilung der Risikogruppen vergleichbar mit der Studie von Mekhail et al. [154] (70%, 19% und 11% als low, intermediate und high risk). Die Risikogruppe high wurde in unserer Analyse wegen der geringen Patientenzahl (n = 9 bei Mx, n = 2 bei M) nicht analysiert. In den Gruppen Lebermetastasen und Lokalrezidive war eine Beurteilung im Risikostatus low wegen den geringen Patientenzahlen (je n = 7) ebenso nicht möglich.

Eggener et al. [155] beschrieben in einer Studie 118 Patienten mit einem Lokalrezidiv und untersuchten das Kollektiv auf Unterschiede im Überleben zwischen den drei MSKCC - Risikostadien. Sie stellten mit 76 Monaten medianen Survival und 69% Fünfjahresüberlebensrate einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten im low Stadium gegenüber denen im intermediate Stadium (25 Monate, 14% 5-JÜR) fest. Nach Ausschluss der metastasektomierten Patienten sank diese gute Prognose in der low risk – Gruppe auf 67 Monaten ab. Dagegen zeigte die intermediate risk – Gruppe keine signifikant schlechtere Prognose mit nur um einen Monat kürzeren medianen Survival. Im Vergleich zu dem Kollektiv von Eggener et al. fanden wir in unserer Studie unter den intermediate Risikopatienten mit einem Lokalrezidiv zwischen LRMx und LRM ein signifikanten Überlebensvorteil für LRMx. Das mediane Survival stieg von 7 Monaten der LRM deutlich auf 111 Monate bei LRMx an. Auch im Gesamtkollektiv, sowie im Kollektiv der Lungen-, Lymphknoten- und Lebermetastasen konnten wir diesen prognostischen Vorteil für Metastasektomierte im Stadium intermediate finden.

Im Stadium low fanden wir ausschließlich bei den Patienten des Gesamtkollektivs einen signifikanten Vorteil der Mx im Überleben. Dagegen zeigten Patienten mit Lungen- oder Lymphknotenmetastasen keinen prognostischen Vorteil, wenn eine Metastasektomie durchgeführt wurde.

ECOG – Stadium

Der ECOG – Status ist ein gebräuchlicher Prognosefaktor in der Onkologie und wird unter anderem als Einschlusskriterium in Immuntherapie-Programme benutzt. In einer Studie von Zisman et al [58] wurden 477 Patienten mit RCC untersucht, von denen 266 mindestens eine Metastase entwickelten. In der Survival – Analyse lebten 23% der Patienten mit ECOG – Status 0 nach fünf Jahren, aber kein Patient mehr mit einem ECOG – Status 1 oder schlechterem Prognosefaktor. Besteht also ein niedrigerer ECOG – Status, so ist mit einer besseren Prognose für diese Patienten zu rechnen. Die Fünfjahresüberlebensrate in unserem Kollektiv lag bei 49,6% (KI \pm 10,0) der Patienten mit ECOG – Status 0 und bei 25,9% (KI \pm 10,0) bei ECOG – Status 1 oder mehr, und bestätigt somit die Aussagen von Zisman et al. Das schlechtere Outcome bei Zisman et al. könnte allerdings durch das prognostisch ungünstigere Grading bedingt sein, da alle Patienten an einem highgrade Tumor erkrankt waren.

Die Analyse unseres Patientengutes zeigte weitere Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Metastasektomie. Im ECOG – Status 0 und 2 scheinen die Patienten mit Resektion der Filiae keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne Resektion zu haben. Die Ausnahmen bilden das Gesamtkollektiv und das Kollektiv der Lokalrezidive, in denen der Überlebensvorteil der Metastasektomierten signifikant ist.

Das bessere Outcome der Mx wurde im ECOG – Status 1 in allen Kollektiven als signifikant bestimmt. Allerdings war vor Neuberechnung der Signifikanz p^* sowohl das Gesamtkollektiv als auch das Kollektiv der Lebermetastasen der Unterschied nicht signifikant. Die Analyse von Kwak et al. [156], bei der 62 Patienten mit und ohne Metastasektomie miteinander verglichen wurden, stellte ebenso ein verlängertes Überleben nach Resektion fest. Im ECOG –

Status 0 und 1 lag das mediane Survival der Operierten bei 37 Monaten, im Gegensatz dazu nur bei 13 Monaten der Nicht-Operierten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei Metastasektomierten ein signifikanter Unterschied zwischen den Stadien 0 und ≥ 1 zugunsten dem Stadium 0 besteht (vgl. Tabelle 52). Hingegen verlieren die Patienten diesen Vorteil im Stadium 1, wenn keine Metastasektomie durchgeführt wurde.

Systemische Therapie

Für das mRCC gibt es zurzeit noch kein standardisiertes Therapieregime, sicherlich bedingt durch die schlechte Ansprechrate auf die derzeitigen konventionellen Therapiemöglichkeiten. Die Frage ist nun, ob die Patienten durch eine Kombination der systemischen Therapie mit einer Metastasektomie mehr profitieren als Patienten mit alleiniger Metastasektomie. Die Herausforderung ist es, ein Therapieregime für Patienten mit mRCC zu finden, das effizient ist und gleichzeitig nur minimale Nebenwirkungen aufweist. Mit diesem Problem befassten sich Kwak et al. [157] in einer Studie mit 93 Patienten nach Metastasektomie, wobei siebzig dieser Patienten eine Immuntherapie erhielten und die restlichen 23 Patienten ausschließlich eine Resektion der Filiae. Die Kombination beider Therapieoptionen erbrachte in der Analyse keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Metastasektomie. Gleichermäßen stellten van der Poel et al. [22] in einer retrospektiven Studie von 101 Patienten keinen Unterschied im Überleben fest, wenn eine systemische Therapie verabreicht wurde.

In unserer Analyse profitieren die Patienten sowohl mit als auch ohne Metastasektomie ebenfalls nicht signifikant von einer systemischen Therapie. Der Faktor Metastasektomie hingegen hat sowohl bei Patienten mit als auch ohne systemischer Therapie einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben. Wenngleich dieser Überlebensvorteil im Gesamtkollektiv, Lungen- und Leberkollektiv erst nach Vernachlässigung der Extremwerte signifikant wurde.

5.3. Limitierende Faktoren des Studien – Kollektivs

Die Gruppengleichheit in unserer Studie wird durch einige Faktoren, wie T-Stadium, Histologie und Erhalt einer systemischen Therapie, eingeschränkt. Die Gruppe Mx umfasst mehr Patienten in den prognostisch besseren T-Stadien T1 und T2 (Tabelle 7: 15,3% und 25,7%). In der Gruppe M sind weniger Patienten in T1 und T2 (Tabelle 7), dafür sind aber mehr Patienten in den prognostisch schlechteren Stadien T3 und T4 gruppiert. Zwischen den Patientengruppen sind die T-Stadien zwar statistisch unterschiedlich beschrieben, aber trotzdem haben beide den höchsten Patientenanteil in T3 (Mx 54,6%, M 71,9%).

Ebenso besteht zwischen den Kollektiven statistisch ein signifikanter Unterschied bezüglich der Histologie. In der Gruppe M entwickelten nur zwei Drittel der Patienten klarzellige Tumoren. Es wurden somit mehr nccRCC in der Gruppe M als in der Gruppe Mx gefunden. Die Patienten mit ccRCC bilden jedoch, wie auch in der Gruppe Mx, den größten Anteil unter den histologischen Typen.

In der Gruppen Mx und M haben die meisten Patienten eine systemische Therapie erhalten. Allerdings ist der Prozentsatz bei M höher als bei Mx, so dass die statistische Auswertung einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergeben hat. Aufgrund des Stadiums der Inoperabilität durch die späte Zuweisung, wie zum Beispiel bei Ablehnung einer operativen Intervention, scheint es so, dass Patienten der Gruppe M vermehrt eine systemische Therapie erhielten, um ihre Prognose zu verbessern. .

Im Gesamt-, Lungen- und Lebermetastasenkollektiv wurden zwei Patienten bei der Berechnung der Signifikanz (p^*) vernachlässigt. Diese beiden Patienten wurden als Ausreißer auffällig. Der die eine Patientin, die nach 105 Monaten aus der Studie ausschied, wies eine sehr gute Histologie (pT1, G2, klarzellig), keinen Tumorzapfen und einen guten ECOG – Status auf. Prinzipiell waren bei der Patienten die Metastasen in der Lunge und in der Leber resektabel, jedoch lehnte sie eine Operation auch nach auftreten von Komplikationen (z.B. Dyspnoe) ab. Der zweite Patient (nach 234 Monaten ausgeschieden), der zur korrigierten Signifikanzanalyse nicht berücksichtigt wurde, ist ein männlicher

Patient 49 Jahre bei ED RCC. Dieser Patient hatte eine gute Histologie (pT1, G2, klarzellig) und hatte bei ED RCC eine Metastase in der Clavicula, die vollständig entfernt wurde. Erst nach 10 Jahren trat eine weitere Metastase auf.

5.4. Schlussfolgerungen

Zur Bewertung von innovativen und etablierten Therapien des mRCC sollte eine vollständige Dokumentation aller Patienten verfügbar sein und ein sicherer bzw. gezielter Zugriff auf die Daten ab Erstdiagnose des RCC möglich sein. Durch genaue Kenntnis des Staging, der weiteren Prognosefaktoren (ECOG, Motzer, etc.) und des Krankheitsverlaufs kann eine bessere Therapieentscheidung auch nach langem tumorfreien Intervall getroffen werden.

Die Problematik jeder operativen, strahlentherapeutischen oder anderweitigen Behandlung von Metastasen liegt darin, dass es nach dem „state of the art“ der heutigen Behandlung keine randomisierte Studien und auch kaum anerkannte Standards gibt. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Heilungen durch Metastasektomien nach R0-Resektion möglich sind und deshalb randomisierte Studien in dieser Fragestellung ethisch problematisch sind. Die Bewertung der Ergebnisse durch Vergleich mit einer nicht behandelten Kohorte aus einer Klinik hat zusätzlich Grenzen. Folglich variieren mit der klinischen Erfahrung die in der Literatur verfügbaren Ergebnisse.

Zur Bewertung der Therapien gehört ebenfalls eine differenzierte Aufbereitung des weiteren Krankheitsverlaufs. Insbesondere sollten detaillierte Daten zum lokalen, organspezifischen und organübergreifenden Fortschreiten der Erkrankung erarbeitet werden.

Daraus folgt, dass die Indikationsstellung zur Metastasektomie in einer Leitlinie ausführlich und nachvollziehbar mit allen Prognosefaktoren – nicht nur die aus dieser Arbeit, sondern auch solche, die z.B. die Kriterien einer R0 - Resektion beschreiben – erläutert werden sollte. Eine enge Kooperation zwischen Hausärzten, niedergelassenen Urologen und chirurgischen Kollegen sollte gewährleistet sein, um die Patienten, die von einer Intervention profitieren könnten zu identifizieren. Für den Erfolg der Metastasen Chirurgie ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unabdingbar. Auch eine klare Kohortendefini-

tion erleichtert die Indikationsstellung und kann zur Patientenaufklärung beitragen. In vielen vorherigen Studien wird über Prognosefaktoren bezüglich der operativen Machbarkeit, wie z.B. der Anzahl und Größe der Läsionen, berichtet. In unserer Studie können wir über den Überlebensvorteil nach Metastasektomie insbesondere bei Patienten mit Lebermetastasen, lowgrade Tumoren, metachronen Metastasen, ccRCC, Cava-Stadium 0, MSKCC intermediate und ECOG – Stadium 0 berichten. Zur Indikation sollten somit nicht nur die Parameter zur operativen Durchführbarkeit verwendet werden, sondern auch die oben genannten Kriterien und die Zusammenhänge, die sich aus dem weiteren Krankheitsverlauf bei erfolglosen Behandlungen ableiten.

6. Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom (RCC) ist die dritthäufigste maligne Erkrankung in der Urologie und hat einen Anteil von 3-4% an allen malignen Erkrankungen in Deutschland. Bei einer steigenden Inzidenz mit der Diagnose RCC mit einer rohen Inzidenzrate von 17,1/100.000 Einwohner und Mortalitätsrate von 5,4/100.000 Einwohner im Bundesland Bayern 2006 rückt die Therapie des RCC wieder in den Fokus [2, 4].

Das metastasierte Nierenzellkarzinom (mRCC) hat eine schlechte Prognose unter konventionellen Therapien, wie Chemotherapie, Radiatio oder Hormontherapien. Neuere Therapien, wie Anti-Angiogenese, weisen bessere Resultate bezüglich des Überlebens auf, jedoch ist die Heilungsrate immer noch sehr niedrig, mit einem medianen Überleben von nur einem Jahr oder einer Überlebensrate von 20% nach fünf Jahren [32].

Ziel dieser Studie ist es den Einfluss der Metastasektomie beim RCC auf das Überleben zu überprüfen.

Die Patienten des Gesamtkollektivs in unserer Studie weisen nach Metastasektomie eine bessere Prognose im Vergleich zur nicht operierten Vergleichsgruppe auf. Die Fünfjahresüberlebensrate steigt von 26,9% der Nicht – Metastasektomierten (M) auf 43,3% der Metastasektomierten Patienten (Mx), sowie das mediane Survival von 39 Monaten (M) auf 82 Monate (Mx) signifikant an. Unter den drei Metastasenorten Lunge, Leber und Lymphknoten, sowie dem Lokalrezidiv zeigten LeMx die höchste Fünfjahresüberlebensrate mit 48,6%, die Gruppe der Patienten mit Metastasektomierten Lymphknoten hingegen waren mit einer Fünfjahresüberlebensrate von nur 36,6% prognostisch besonders ungünstig. Bei jedem der Metastasenlokalisationen konnten wir einen signifikanten Überlebensvorteil der Metastasektomierten gegenüber den Patienten ohne operative Entfernung der Metastasen beweisen.

In unserer Studie scheinen Patienten mit metachronen Metastasen, lowgrade und klarzelligen Tumoren, sowie MSKCC-Status intermediate-risk und ECOG-Status 1 signifikant von der Metastasektomie zu profitieren. Dagegen ist der zum Teil geringe Überlebensvorteil bei Patienten mit synchronen Metastasen, im ECOG-Status 2 oder schlechter, sowie mit highgrade oder nicht-klarzellige

Tumoren nach Metastasektomie nicht signifikant. Die Prognosefaktoren konnten nicht nur im Gesamtkollektiv, sondern ebenso in den Kollektiven der Leber-, Lungen- und Lymphknotenmetastasen, sowie des Lokalrezidivs nachgewiesen werden. Der Überlebensvorteil war hingegen unabhängig vom Erhalt einer systemischen Therapie oder vom Vorliegen eines Tumorzapfens. Die Analyse dieser Faktoren erbrachte eine konstant höhere Fünfjahresüberlebensrate für das Kollektiv der Metastasektomierten.

Diese Studie dokumentiert die hervorragenden Ergebnisse der Metastasektomie beim RCC und zeigt etwa im Vergleich zur modernen medikamentösen Therapie den immer noch hohen Stellenwert im therapeutischen Konzept.

7. Anhang

7.1. Literatur

1. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/awmf-fr2.htm>, 1999.
2. www.krebsregister-bayern.de 2006.
3. Healy, K.A., F.F. Marshall, and K. Ogan, *Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006. **6**(8): p. 1295-304.
4. www.tumorregister-muenchen.de, 2004.
5. Taccoen, X., et al., *Renal Cell Carcinoma in Adults 40 Years Old or Less: Young Age is an Independent Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival*. *Eur Urol*, 2006.
6. Siemer, S., et al., *Outcome of renal tumors in young adults*. *J Urol*, 2006. **175**(4): p. 1240-3; discussion 1243-4.
7. Merkle, W., Diederichs, W., Diemer, A. Frankenschmidt, H.-J. Graff, E.-A. Günthert, G. Haupt, M. Kämmerling, G. Ludwig, H. Melchior, R. Neubauer, I. Schroeder-Printzen, *Duale Reihe Urologie*. 1997. **1**.
8. Bretheau, D., et al., *A French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma*. *Oncology Committee of the Association Francaise d'Urologie*. *Cancer*, 1998. **82**(3): p. 538-44.
9. Murai, M. and M. Oya, *Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology*. *Curr Opin Urol*, 2004. **14**(4): p. 229-33.
10. Pierorazio, P.M., et al., *Gender discrepancies in the diagnosis of renal cortical tumors*. *World J Urol*, 2006.
11. Althausen, P., et al., *Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma*. *Cancer*, 1997. **80**(6): p. 1103-9.
12. Santos Arrontes, D., et al., *[Renal cell renal carcinoma. Analysis of incidence and survival in a 90.000 citizens healthcare area]*. *Arch Esp Urol*, 2006. **59**(3): p. 233-7.
13. Flocks, R.H. and M.C. Kadesky, *Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more*. *J Urol*, 1958. **79**(2): p. 196-201.
14. Robson, C.J., B.M. Churchill, and W. Anderson, *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. *J Urol*, 1969. **101**(3): p. 297-301.
15. Harmer, M., *TNM Classification of Malignant Tumors. 2nd edn.* . Geneva: International Union Against Cancer, 1974.
16. Preiß, J., et.al, *Taschenbuch Onkologie 2006/2007*. 2006.
17. Dal Bianco, M., et al., *Prognostic factors in renal cell carcinoma*. *Eur Urol*, 1988. **15**(1-2): p. 73-6.
18. Ficarra, V., et al., *Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases*. *Eur Urol*, 2002. **41**(2): p. 190-8.
19. Gudbjartsson, T., et al., *Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients*. *Eur Urol*, 2005. **48**(4): p. 593-600.

20. Canfield, S.E., et al., *Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome.* J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 864-9.
21. Giuliani, L., et al., *Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors.* J Urol, 1990. **143**(3): p. 468-73; discussion 473-4.
22. van der Poel, H.G., et al., *Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis.* Eur Urol, 1999. **35**(3): p. 197-203.
23. Kozłowski, J.M., *Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer. Contralateral kidney and other sites.* Urol Clin North Am, 1994. **21**(4): p. 601-24.
24. Pantuck, A.J., et al., *Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy.* Cancer, 2003. **97**(12): p. 2995-3002.
25. Terrone, C., et al., *Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma.* Eur Urol, 2006. **49**(2): p. 324-31.
26. Ljungberg, B., et al., *Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy.* BJU Int, 1999. **84**(4): p. 405-11.
27. Boaziz, C., *[Metastasis of renal cancer].* Ann Urol (Paris), 1991. **25**(6-7): p. 275-82 (nur Abstract, Artikel in französisch).
28. Dekernion, J.B., K.P. Ramming, and R.B. Smith, *The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis.* J Urol, 1978. **120**(2): p. 148-52.
29. Iesalnieks, I., et al., *[Renal cell carcinoma metastases to the thyroid gland -- report of 3 cases and review of the literature].* Zentralbl Chir, 2006. **131**(3): p. 235-9.
30. Koike, Y., M. Hatori, and S. Kokubun, *Skeletal muscle metastasis secondary to cancer--a report of seven cases.* Ups J Med Sci, 2005. **110**(1): p. 75-83.
31. Datta, M.W., T.M. Ulbright, and R.H. Young, *Renal cell carcinoma metastatic to the testis and its adnexa: a report of five cases including three that accounted for the initial clinical presentation.* Int J Surg Pathol, 2001. **9**(1): p. 49-56.
32. Mancuso, A. and C.N. Sternberg, *New treatments for metastatic kidney cancer.* Can J Urol, 2005. **12 Suppl 1**: p. 66-70; discussion 105.
33. Schrader, A.J., et al., *Second-line strategies for metastatic renal cell carcinoma: classics and novel approaches.* J Cancer Res Clin Oncol, 2006. **132**(3): p. 137-49.
34. Goldstein, N.S., *The current state of renal cell carcinoma grading. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).* Cancer, 1997. **80**(5): p. 977-80.
35. Tsui, K.H., et al., *Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria.* J Urol, 2000. **163**(4): p. 1090-5; quiz 1295.
36. <http://de.wikipedia.org/wiki/>.

37. Gschwend, J., et al., [*Venous tumor invasion by renal cell carcinoma. Surgical technique, complications and survival rate*]. Urologe A, 1994. **33**(5): p. 440-6.
38. Staehler, G., et al., [*Kidney cancer with invasion of the vena cava: classification, surgical strategy and results of treatment*]. Urologe A, 1987. **26**(2): p. 46-50.
39. Bissada, N.K., et al., *Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava*. Urology, 2003. **61**(1): p. 89-92.
40. Kim, H.L., et al., *Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?* J Urol, 2004. **171**(2 Pt 1): p. 588-91.
41. Reuter, V.E., *The pathology of renal epithelial neoplasms*. Semin Oncol, 2006. **33**(5): p. 534-43.
42. Böcker, W., et.al, *Pathologie*. Vol. 3. 2004, München. 860-863.
43. Beck, S.D., et al., *Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2004. **11**(1): p. 71-7.
44. Motzer, R.J., et al., *Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(3): p. 454-63.
45. McKiernan, J., et al., *Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome*. Urology, 2002. **60**(6): p. 1003-9.
46. Cheville, J.C., et al., *Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 612-24.
47. Amin, M.B., et al., *Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(6): p. 621-35.
48. Mejean, A., et al., *Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality*. J Urol, 2003. **170**(3): p. 764-7.
49. Ficarra, V., et al., *Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision*. Eur Urol, 2006. **50**(4): p. 786-93; discussion 793-4.
50. Nakaigawa, N., et al., [*Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathological study of 16 cases*]. Hinyokika Kyo, 2006. **52**(1): p. 1-6.
51. De Diego Rodriguez, E., et al., [*Bellini's carcinoma. Our experience*]. Arch Esp Urol, 2000. **53**(7): p. 611-6.
52. Roupert, M., et al., [*Bellini renal cell carcinoma. Diagnosis and treatment*]. Prog Urol, 2004. **14**(4): p. 564-7.
53. Prasad, S.R., et al., *Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation*. Radiographics, 2006. **26**(6): p. 1795-806; discussion 1806-10.

54. Tokuda, N., et al., *Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan*. J Urol, 2006. **176**(1): p. 40-3; discussion 43.
55. de Peralta-Venturina, M., et al., *Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(3): p. 275-84.
56. Cangiano, T., et al., *Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy*. J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 523-8.
57. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
58. Zisman, A., et al., *Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system*. J Clin Oncol, 2001. **19**(6): p. 1649-57.
59. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2530-40.
60. Zisman, A., et al., *Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(23): p. 4559-66.
61. Citterio, G., et al., *Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients*. Eur Urol, 1997. **31**(3): p. 286-91.
62. Law, T.M.e.a., *Risk stratification in advanced renal cell carcinoma: A single institution study of 237 patients*. Proc Am Soc Clin Oncol 1994 (nur abstract). **13**: p. 243.
63. Mor, V., et al., *The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting*. Cancer, 1984. **53**(9): p. 2002-7.
64. Yates, J.W., B. Chalmer, and F.P. McKegney, *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status*. Cancer, 1980. **45**(8): p. 2220-4.
65. Kansal, V., G.A. Omura, and S.J. Soong, *Prognosis in adult acute myelogenous leukemia related to performance status and other factors*. Cancer, 1976. **38**(1): p. 329-34.
66. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1655-9.
67. Mickisch, G.H., et al., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 966-70.
68. Mosharafa, A., et al., *Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Indiana University experience*. Urology, 2003. **62**(4): p. 636-40.
69. Staehler, G. and D. Brkovic, *[The role of surgery in renal cell carcinoma]*. Urologe A, 1999. **38**(5): p. 452-9.
70. De Sio, M., et al., *Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma*. Urol Int, 2003. **71**(4): p. 361-7.

71. Kardar, A.H., et al., *Feasibility of adrenalectomy with radical nephrectomy*. Urology, 1998. **52**(1): p. 35-7.
72. Harris, D.T., *Hormonal therapy and chemotherapy of renal-cell carcinoma*. Semin Oncol, 1983. **10**(4): p. 422-30.
73. Yagoda, A. and N.H. Bander, *Failure of cytotoxic chemotherapy, 1983-1988, and the emerging role of monoclonal antibodies for renal cancer*. Urol Int, 1989. **44**(6): p. 338-45.
74. Autenrieth, M., A. Heidenreich, and J.E. Gschwend, [*Systemic therapy of metastatic renal cell carcinoma*]. Urologe A, 2006. **45**(5): p. 594-9.
75. Rochlitz, C.F., et al., *Multiple drug resistance gene expression in human renal cell cancer is associated with the histologic subtype*. Cancer, 1992. **69**(12): p. 2993-8.
76. Isaacs, A. and J. Lindenmann, *Virus interference. I. The interferon*. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1957. **147**(927): p. 258-67.
77. Wilhelm, S., et al., *Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer*. Nat Rev Drug Discov, 2006. **5**(10): p. 835-44.
78. van Herpen, C.M. and P.H. De Mulder, *Prognostic and predictive factors of immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma*. Crit Rev Oncol Hematol, 2002. **41**(3): p. 327-34.
79. Kirkwood, J.M., et al., *A randomized study of low and high doses of leukocyte alpha-interferon in metastatic renal cell carcinoma: the American Cancer Society collaborative trial*. Cancer Res, 1985. **45**(2): p. 863-71.
80. Horoszewicz, J.S. and G.P. Murphy, *An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers*. J Urol, 1989. **142**(5): p. 1173-80.
81. van Spronsen, D.J. and P.H. De Mulder, *Targeted approaches for treating advanced clear cell renal carcinoma*. Onkologie, 2006. **29**(8-9): p. 394-402.
82. Coppin, C., et al., *Immunotherapy for advanced renal cell cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. CD001425.
83. no authors listed, *Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial*. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 1999. **353**(9146): p. 14-7.
84. Fossa, S.D., A. Kramar, and J.P. Droz, *Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha*. Eur J Cancer, 1994. **30A**(9): p. 1310-4.
85. Pyrhonen, S., et al., *Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2859-67.
86. Ronnen, E.A., et al., *Treatment outcome for metastatic papillary renal cell carcinoma patients*. Cancer, 2006. **107**(11): p. 2617-21.
87. Hirano, T., [*Interleukin 2*]. Gan To Kagaku Ryoho, 1983. **10**(9): p. 1909-18 (nur abstract, Artikel in japanisch).
88. Rosenberg, S.A., et al., *Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant*

- interleukin-2 to patients with metastatic cancer*. N Engl J Med, 1985. **313**(23): p. 1485-92.
89. Dillman, R.O., et al., *Continuous interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for advanced cancer: a National Biotherapy Study Group trial*. J Clin Oncol, 1991. **9**(7): p. 1233-40.
 90. Yang, J.C., et al., *Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(16): p. 3127-32.
 91. Negrier, S., et al., *Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie*. N Engl J Med, 1998. **338**(18): p. 1272-8.
 92. McDermott, D.F., et al., *Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(1): p. 133-41.
 93. Huland, E., et al., *Inhaled interleukin-2 therapy in pulmonary metastatic renal cell carcinoma: six years of experience*. Cancer J Sci Am, 1997. **3 Suppl 1**: p. S98-105.
 94. Atzpodien, J., et al., *Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon alfa-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 1995. **13**(2): p. 497-501.
 95. Locatelli, M.C., et al., *Subcutaneous administration of interleukin-2 and interferon-alpha 2b in advanced renal cell carcinoma: long-term results*. Cancer Detect Prev, 1999. **23**(2): p. 172-6.
 96. Hofmockel, G., et al., *[Immunochemotherapy of metastatic renal cell carcinoma with interleukin 2, interferon-alpha and 5-fluorouracil]*. Urologe A, 1997. **36**(1): p. 45-9.
 97. Escudier, B., et al., *Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? Groupe Francais d'Immunotherapie*. J Clin Oncol, 1999. **17**(7): p. 2039-43.
 98. Culine, S., et al., *Subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in metastatic renal cell carcinoma: results of a French regional experience in Languedoc*. Am J Clin Oncol, 2006. **29**(2): p. 148-52.
 99. Atzpodien, J., et al., *Interleukin-2 in combination with interferon-alpha and 5-fluorouracil for metastatic renal cell cancer*. Eur J Cancer, 1993. **29A Suppl 5**: p. S6-8.
 100. Larkin, J.M. and T. Eisen, *Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma*. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. **60**(3): p. 216-26.
 101. Wilhelm, S. and D.S. Chien, *BAY 43-9006: preclinical data*. Curr Pharm Des, 2002. **8**(25): p. 2255-7.
 102. www.investor.bayer.de, Bayer. Investor Relations.
 103. Ratain, M.J., et al., *Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(16): p. 2505-12.
 104. Shuto, T., et al., *Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma*. J Neurosurg, 2006. **105**(4): p. 555-60.

105. Svedman, C., et al., *A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma*. *Acta Oncol*, 2006. **45**(7): p. 870-5.
106. Aref, I., R.G. Bociek, and D. Salhani, *Is post-operative radiation for renal cell carcinoma justified?* *Radiother Oncol*, 1997. **43**(2): p. 155-7.
107. Brinkmann, O.A., et al., *Possible synergy of radiotherapy and chem-immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC)*. *Anticancer Res*, 1999. **19**(2C): p. 1583-7.
108. Sokoloff, M.H., et al., *Current management of renal cell carcinoma*. *CA Cancer J Clin*, 1996. **46**(5): p. 284-302.
109. Lee, J., et al., *A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2005. **104**(9): p. 1894-900.
110. Rao, G., et al., *Stereotactic radiosurgery as therapy for melanoma, renal carcinoma, and sarcoma brain metastases: Impact of added surgical resection and whole-brain radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(4 Suppl): p. S20-5.
111. Doh, L.S., et al., *Radiation therapy in the management of brain metastases from renal cell carcinoma*. *Oncology (Williston Park)*, 2006. **20**(6): p. 603-13; discussion 613, 616, 619-20 passsim.
112. Hoshi, S., et al., *Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients*. *Int J Urol*, 2002. **9**(11): p. 618-25; discussion 626; author reply 627.
113. Barney, J.D., Churchill, E.J., *Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung: cured by nephrectomy and lobectomy*. *J. Urol.*, 1939. **42**: p. 269-276.
114. Ravaud, A., et al., *Update on the Medical Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma*. *Eur Urol*, 2008.
115. Mulders, P.F., et al., *[Guideline 'Renal cell carcinoma']*. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2008. **152**(7): p. 376-80.
116. Vogl, U.M., et al., *Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma: metastasectomy as independent prognostic variable*. *Br J Cancer*, 2006. **95**(6): p. 691-8.
117. Neumann, U.P., D. Seehofer, and P. Neuhaus, *The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(19): p. 335-42.
118. Aoyama, H., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2006. **295**(21): p. 2483-91.
119. Bonnet, S., et al., *Laparoscopic Adrenalectomy for Metachronous Metastasis from Renal Cell Carcinoma*. *World J Surg*, 2008.
120. Fourquier, P., et al., *Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. **11**(1): p. 17-21.
121. Adam, R., et al., *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. *Ann Surg*, 2004. **240**(4): p. 644-57; discussion 657-8.
122. Aloia, T.A., et al., *Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience*. *HPB (Oxford)*, 2006. **8**(2): p. 100-5.

123. Tongaonkar, H.B., J.N. Kulkarni, and M.R. Kamat, *Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review*. J Surg Oncol, 1992. **49**(1): p. 45-8.
124. Kavolius, J.P., et al., *Resection of metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 1998. **16**(6): p. 2261-6.
125. Volkmer, B.G. and J.E. Gschwend, *[Value of metastases surgery in metastatic renal cell carcinoma]*. Urologe A, 2002. **41**(3): p. 225-30.
126. Friedel, G., et al., *Resection of pulmonary metastases from renal cell carcinoma*. Anticancer Res, 1999. **19**(2C): p. 1593-6.
127. Thrasher, J.B., J.R. Clark, and B.P. Cleland, *Surgery for pulmonary metastases from renal cell carcinoma. Army experience from 1977-1987*. Urology, 1990. **35**(6): p. 487-91.
128. Okubo, T., et al., *[Surgical analysis for metastatic lung tumor from renal cell carcinoma]*. Kyobu Geka, 1998. **51**(13): p. 1067-71; discussion 1071-3.
129. Hofmann, H.S., et al., *Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2005. **48**(1): p. 77-81; discussion 81-2.
130. Murthy, S.C., et al., *Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma?* Ann Thorac Surg, 2005. **79**(3): p. 996-1003.
131. Lang, H., et al., *[Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine hepatic metastases]*. Chirurg, 1999. **70**(4): p. 439-46.
132. Weitz, J., et al., *Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma*. Ann Surg, 2005. **241**(2): p. 269-76.
133. Goere, D. and D. Elias, *Resection of liver metastases from non-colorectal non-endocrine primary tumours*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(3): p. 281-8.
134. Stief, C.G., et al., *Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma*. J Urol, 1997. **158**(2): p. 375-7.
135. Thelen, A., et al., *Liver resection for metastases from renal cell carcinoma*. World J Surg, 2007. **31**(4): p. 802-7.
136. Folprecht, G., et al., *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates*. Ann Oncol, 2005. **16**(8): p. 1311-9.
137. Lam, J.S., O. Shvarts, and A.J. Pantuck, *Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2004. **45**(6): p. 692-705.
138. Terrone, C., et al., *The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma*. BJU Int, 2003. **91**(1): p. 37-40.
139. Giberti, C., et al., *Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases*. Eur Urol, 1997. **31**(1): p. 40-8.
140. Godoy, G., R.L. O'Malley, and S.S. Taneja, *Lymph node dissection during the surgical treatment of renal cancer in the modern era*. Int Braz J Urol, 2008. **34**(2): p. 132-42.
141. Rios Gonzalez, E. and L. Martinez-Pineiro Lorenzo, *[Current role of lymphadenectomy and adrenalectomy in radical surgery for renal cancer]*. Actas Urol Esp, 2009. **33**(5): p. 562-8.

142. Levy, D.A., et al., *Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma*. J Urol, 1998. **159**(4): p. 1163-7.
143. Lam, J.S., et al., *Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system*. J Urol, 2005. **174**(2): p. 466-72; discussion 472; quiz 801.
144. Wiesner, C., G. Jakse, and D. Rohde, *Therapy of local recurrence of renal cell carcinoma*. Oncol Rep, 2002. **9**(1): p. 189-92.
145. Itano, N.B., et al., *Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy*. J Urol, 2000. **164**(2): p. 322-5.
146. Master, V., et al., *Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy*. J Urol., 2005. **174**: p. 473-7, discussion 477.
147. Haferkamp, A., et al., *Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup*. J Urol, 2007. **177**(5): p. 1703-8.
148. Minervini, A., et al., *Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients*. Cancer, 2002. **94**(10): p. 2590-5.
149. Patard, J.J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2763-71.
150. Margulis, V., et al., *Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma*. Cancer, 2008. **112**(7): p. 1480-8.
151. Sweeney, P., et al., *Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi*. Urol Oncol, 2003. **21**(5): p. 327-33.
152. Kwak, C., et al., *Characteristics of metastasis as a prognostic factor for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma*. Tumori, 2007. **93**(1): p. 68-74.
153. Russo, P., et al., *Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer*. ScientificWorldJournal, 2007. **7**: p. 768-78.
154. Mekhail, T.M., et al., *Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 832-41.
155. Eggener, S.E., et al., *Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3101-6.
156. Kwak, C., et al., *Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment*. Urol Int, 2007. **79**(2): p. 145-51.
157. Kwak, C., et al., *No role of adjuvant systemic therapy after complete metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma?* Urol Oncol, 2007. **25**(4): p. 310-6.

7.2. Abkürzungen

1-/ 3-/ 5-JÜR	Ein-/ Drei-/ Fünfjahresüberlebensrate
6-MÜR	sechs Monate-Überlebensrate
ccRCC	klarzelliges Nierenzellkarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
LeM	Gruppe: Patienten mit Leberfiliae ohne Metastasektomie (Kontrollgruppe)
LeMx	Gruppe: Metastasektomierte Patienten mit Leberfiliae
LkM	Gruppe: Patienten mit Lymphknotenfiliae ohne Metastasektomie (Kontrollgruppe)
LkMx	Gruppe: Metastasektomierte Patienten mit Lymphknotenfiliae
LRM	Gruppe: Patienten mit Lokalrezidive ohne Metastasektomie (Kontrollgruppe)
LRMx	Gruppe: Metastasektomierte Patienten mit Lokalrezidiven
LuM	Gruppe: Patienten mit Lungenfiliae ohne Metastasektomie (Kontrollgruppe)
LuMx	Gruppe: Metastasektomierte Patienten mit Lungenfiliae
M	Gruppe: Patienten ohne Metastasektomie (Kontrollgruppe)
mRCC	metastasiertes Nierenzellkarzinom
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Mx	Gruppe: Metastasektomierte Patienten
nccRCC	klarzelliges Nierenzellkarzinom
RCC	Nierenzellkarzinom

7.3. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

7.3.1. Tabellen

Tabelle 1: Übersicht der T-Stadien	9
Tabelle 2: Übersicht der TNM - Stadien	11
Tabelle 3: Übersicht der CAVA - Stadien.....	12
Tabelle 4: Übersicht des ECOG - Status	16
Tabelle 5: Karnofsky - Index	17
Tabelle 6: Deskriptive Statistik.....	30
Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs.....	37
Tabelle 8: Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv.....	39
Tabelle 9: Grading im Gesamtkollektiv	40
Tabelle 10: metachrone/ synchrone Metastasen im Gesamtkollektiv.....	42
Tabelle 11: histologischer Typ im Gesamtkollektiv	43
Tabelle 12: Tumorzapfen im Gesamtkollektiv	45
Tabelle 13: MSKCC Risikostatus im Gesamtkollektiv.....	46
Tabelle 14: ECOG - Status im Gesamtkollektiv.....	48
Tabelle 15: systemische Therapie im Gesamtkollektiv.....	50
Tabelle 16: Univariatanalyse	51
Tabelle 17: Multivariatanalyse	52
Tabelle 18: Anzahl der Lungenfiliae.....	54
Tabelle 19: Gesamtüberleben im Kollektiv Lungenmetastasen	54
Tabelle 20: Grading im Kollektiv Lungenmetastasen.....	56
Tabelle 21: metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lungenmetastasen	57
Tabelle 22: histologischer Typ im Kollektiv Lungenmetastasen.....	59
Tabelle 23: Tumorzapfen im Kollektiv Lungenmetastasen.....	60
Tabelle 24: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lungenmetastasen.....	61
Tabelle 25: ECOG - Status im Kollektiv Lungenmetastasen	63
Tabelle 26: systemische Therapie im Kollektiv Lungenmetastasen.....	64
Tabelle 27: Anzahl der Leberfiliae.....	67
Tabelle 28: Gesamtüberleben im Kollektiv Lebermetastasen	67

Tabelle 29: Grading im Kollektiv Lebermetastasen	69
Tabelle 30: metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lebermetastasen	70
Tabelle 31: histologischer Typ im Kollektiv Lebermetastasen	72
Tabelle 32: Tumorzapfen im Kollektiv Lebermetastasen	73
Tabelle 33: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lebermetastasen.....	75
Tabelle 34: ECOG – Status im Kollektiv Lebermetastasen	76
Tabelle 35: systemische Therapie im Kollektiv Lebermetastasen.....	78
Tabelle 36: Anzahl der Lymphknotenfiliae.....	79
Tabelle 37: Gesamtüberleben im Kollektiv Lymphknotenmetastasen.....	80
Tabelle 38: Grading im Kollektiv Lymphknotenmetastasen.....	81
Tabelle 39: metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen	82
Tabelle 40: histologischer Typ im Kollektiv Lymphknotenmetastasen.....	83
Tabelle 41: Tumorzapfen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen.....	85
Tabelle 42: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lymphknotenmetastasen	86
Tabelle 43: ECOG - Status im Kollektiv Lymphknotenmetastasen	88
Tabelle 44: systemische Therapie im Kollektiv Lymphknotenmetastasen	89
Tabelle 45: Gesamtüberben Lokalrezidiv.....	90
Tabelle 46: Grading im Kollektiv Lokalrezidiv.....	92
Tabelle 47: histologischer Typ im Kollektiv Lokalrezidiv	93
Tabelle 48: Tumorzapfen im Kollektiv Lokalrezidiv	95
Tabelle 49: MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lokalrezidiv	96
Tabelle 50: ECOG - Status im Kollektiv Lokalrezidiv	97
Tabelle 51: systemische Therapie im Kollektiv Lokalrezidiv	98
Tabelle 52: Übersicht 1-, 3-, 5-JÜR und medianes Survival.....	100
Tabelle 53: Übersicht Survivals	105
Tabelle 54: Ergebnisse der Metastasektomie anderer Studien	107

7.3.2. Abbildungen

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv	40
Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)	41
Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)....	42
Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)	44
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)	45
Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)	47
Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)	49
Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Gesamtkollektiv (Mx: Metastasektomierte, M: Nicht-Metastasektomierte)	50
Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).	55
Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	56
Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).	58
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).	59
Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	60
Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).	62
Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	63
Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lungenmetastasen (Lu) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).	65

Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	68
Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	69
Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)....	71
Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)....	72
Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	74
Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)....	75
Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve ECOG – Status im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	77
Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lebermetastasen (Le) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)....	78
Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	80
Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	81
Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve metachrone/ synchrone Metastasen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	83
Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	84
Abb. 29: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	85
Abb. 30: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	87

Abb. 31: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	88
Abb. 32: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lymphknotenmetastasen (Lk) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	89
Abb. 33: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	91
Abb. 34: Kaplan-Meier-Kurve Grading im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	92
Abb. 35: Kaplan-Meier-Kurve histologischer Typ im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	94
Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurve Tumorzapfen im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	95
Abb. 37: Kaplan-Meier-Kurve MSKCC Risikostatus im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	96
Abb. 38: Kaplan-Meier-Kurve ECOG - Status im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie)	97
Abb. 39: Kaplan-Meier-Kurve systemische Therapie im Kollektiv Lokalrezidiv (LR) (Mx: Metastasektomie, M: Keine Metastasektomie).....	99

7.4. Danksagungen

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. C. G. Stief für die Überlassung des Studienthemas aussprechen.

Herzlicher Dank sei an dieser Stelle Herrn Dr. med. M. Staehler ausgesprochen, für die kontinuierliche und konsequente Unterstützung bei inhaltlichen und formalen Fragen.

Herrn M. Schmidt und Herrn M. Wiedemann möchte ich für die Unterstützung bei der Erhebung und bei der statistische Auswertung der Daten danken, ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. rer. hum. biol. D. Hölzel für die vielen Anregungen und sein offenes Ohr für meine zahlreichen Fragen.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre vielfältige Unterstützung. Insbesondere danke ich meinem Partner Quirin Linhuber für seine stetige Ermunterung und Hilfe bei allen kleinen und größeren Problemen im Entstehungsprozess dieser Arbeit.