

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

Prognosefaktoren und Langzeitüberlebensraten von Patienten nach
operativer Entfernung von Vena-cava-Tumorzapfen
in Folge von Nierenzellkarzinomen

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

vorgelegt von

Johannes Ferdinand Müller

aus München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Raphaela Waidelich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rolf Holle
Priv. Doz. Dr. Hendrik Seeliger

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2012

Meiner Großmutter

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1	Epidemiologie.....	6
1.2	Ätiologie.....	7
1.3	Histologische Tumorklassifikation.....	7
1.4	Fortgeschrittene Nierenzellkarzinome.....	8
1.5	Therapie.....	8
1.6	Fragestellung.....	13
2.	Material, Patienten und Methoden.....	15
2.1	Datenerfassung.....	15
2.1.1	Verwendete Daten.....	15
2.1.2	Statistische Methode und Datenanalyse.....	21
2.2	Beschreibung des Patientengutes.....	21
3.	Ergebnisse.....	29
3.1	Auswertung operations- und krankheitsspezifischer Daten.....	29
3.2	Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meyer.....	35
3.2.1	Allgemeine Ergebnisse.....	35
3.2.2	Univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten im gesamten Zeitintervall.....	37
3.2.2.1	Abhängigkeit vom Geschlecht.....	37
3.2.2.2	Abhängigkeit vom pT-Stadium.....	38
3.2.2.3	Abhängigkeit vom pN-Stadium.....	40
3.2.2.4	Abhängigkeit vom initialen Metastasierungsstadium.....	43
3.2.2.5	Abhängigkeit vom Grading.....	45
3.2.2.6	Abhängigkeit von der Staehler-Klassifikation.....	47
3.2.2.7	Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.....	49
3.2.2.8	Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp.....	50
3.2.2.9	Abhängigkeit von präoperativ vorhandenen tumorassoziierten Folgeerscheinungen.....	51
3.2.2.10	Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert.....	53

3.2.2.11	Abhängigkeit von der Anzahl der präoperativ vorhandenen Risikofaktoren.....	54
3.2.2.12	Abhängigkeit von den intraoperativen Komplikationen.....	55
3.2.2.13	Abhängigkeit von der Wandadhärenz des Tumorzapfens.....	56
3.2.3	Univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten getrennt für zwei Zeiträume.....	58
3.2.3.1	Abhängigkeit vom pT-Stadium.....	60
3.2.3.2	Abhängigkeit vom pN-Stadium.....	63
3.2.3.3	Abhängigkeit vom Staehler-Stadium.....	65
3.2.3.4	Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert.....	68
3.3	Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern.....	71
4.	Diskussion.....	76
5.	Zusammenfassung.....	84
6.	Literaturliste.....	86
7.	Danksagung.....	92

1. Einleitung

1.1) Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NCC) stellt nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom die dritthäufigste bösartige urologische Erkrankung dar. Mit einem Anteil von etwa 3% aller malignen Tumoren des Erwachsenenalters ist es dennoch ein verhältnismäßig seltener Tumor. [1,2]

Das NCC ist ein Malignom des fortgeschrittenen Alters, der Erkrankungsgipfel befindet sich in der 6. - 7. Lebensdekade. [5] Mit einem Verhältnis von 3:2 erkranken Männer häufiger als Frauen. [4]

In Asien sind die Erkrankungsraten niedriger als in den USA und Kanada, während Europa die höchste Inzidenz aufweist. [6] In den Vereinigten Staaten werden jedes Jahr etwa 31000 Neuerkrankungen diagnostiziert, die Inzidenz ist steigend seit den 1970er Jahren. [4, 7] Auch in der BRD ist die Inzidenz derzeit immer noch steigend. So lag die Inzidenz des NCC im Einzugsgebiet München in den Jahren 1998-2000 bei 20,0/100000 für Männer und 11,7/100000 für Frauen, während sie im Jahr 2007 bereits bei 22,7/100000 für Männer lag, für Frauen mit 10,5/100000 jedoch etwas gesunken war. [8]

Dies ist jedoch wahrscheinlich nicht nur auf eine tatsächlich zunehmende Inzidenz, bedingt durch die weite Verbreitung und Zunahme von Risikofaktoren für das NCC zurückzuführen, sondern auch durch den zunehmenden routinemäßigen Einsatz der Sonographie bedingt, wodurch eine frühere Diagnostizierung möglich wurde. Auch gab es deutliche Fortschritte in der Diagnosestellung durch den Einsatz immer hochwertigerer bildgebender Verfahren wie Computertomographie und MRT. So wird die für das fortgeschrittene NCC typische Symptomatrias, bestehend aus Flankenschmerzen, Hämaturie und palpablem abdominalen Tumor aufgrund der frühen Diagnostizierung immer seltener gesehen. Der Tumor fällt daher meist als sonografischer oder CT-morphologischer Zufallsbefund auf.

Das NCC hat die schlechteste Prognose von allen urologischen Malignomen. [1,2] Mehr als 40 % der Patienten versterben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung an ihrem Tumorleiden. [3,4] Bereits 10 – 20 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung Metastasen auf. Weitere 20 – 40% der Patienten metastasieren nach kurativer Therapie [9], so dass im Laufe ihrer Erkrankung schließlich mehr als 60 % der Patienten eine Metastasierung erleiden. [10]

1.2) Ätiologie

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines NCC gelten Nikotinabusus, Adipositas und Bluthochdruck. Andere diskutierte Risikofaktoren wie die Exposition von organischen Lösungsmitteln oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen sind derzeit noch nicht gesichert. [11]

Seinen Ursprung hat das NCC wahrscheinlich in den meisten Fällen in der Entartung von Tubulus-Epithelzellen der proximalen Anteile des Nephrons. Lediglich das Sammelrohrkarzinom und das chromophobe Karzinom scheinen aus dem Sammelrohr und damit aus dem distalen Anteil des Nephrons zu entstehen.

In ca. 10 % der Fälle ist eine familiäre Disposition in Form einer molekulargenetischen Veränderung als Entstehungsursache nachweisbar. Hier ist beispielsweise das von-Hippel-Lindau-Syndrom als häufigste genetische Ursache für die Entstehung eines NCC anzusehen. [12, 13]

1.3) Histologische Tumorklassifikation

Das Nierenzellkarzinom, auch Hypernephrom oder Adenokarzinom der Niere, ist mit 80 - 85 % die häufigste tumoröse Raumforderung der Niere. Aus pathologischer Sicht setzt es sich aus mehreren Entitäten zusammen, die 1997 im „Heidelberger Workshop“ in die fünf folgenden Haupttypen klassifiziert wurden. [14]

1. Konventionelles oder gemeines NCC (u.a. klarzelliges NCC und eosinophiles oder granuläres NCC. (etwa 70 % der NCC)
2. Chromophobes NCC (5 % der NCC)
3. Papilläres oder chromophiles NCC (10-15% aller NCC)
4. Sammelrohr-Karzinom und medulläres Karzinom (<1% aller NCC)
5. Unklassifiziertes NCC (4-5% aller NCC)

1.4) Fortgeschrittene Nierenzellkarzinome

Nierenzellkarzinome haben eine starke Neigung zu einem gefäßinfiltrativen Wachstum. So kommt es in 4 - 10% der Fälle über das venöse Gefäßsystem zur Ausbildung eines Tumorzapfens, der weit in die Vena cava inferior hineinreichen kann. [15] Die kraniale Ausdehnung kann sich dabei sogar bis auf den rechten Vorhof erstrecken. [16] Die Tumorthromben wachsen dabei zunächst frei flottierend mit einer Verbindung zum Primärtumor. Mit zunehmender Größe kann es später zu Wandadhärenzen mit Cava-Infiltrationen und konsekutiv bis zum Verschluß der Vena cava inferior mit appositioneller Thrombosierung kommen, die in der Folge zu einer Ausbildung von Umgehungskreisläufen führen kann. Größere Tumorzapfen können eine Lebervenenstauung (Budd-Chiari-Syndrom) hervorrufen, welche eine notfallmäßige Operationsindikation darstellen kann.

Die Tumorzapfengröße wird nach Staehler eingeteilt in 4 Stadien. [18]

Einteilung	Ausdehnung des Vena- cava- Thrombus
Level-1	Infrahepatisch (maximal 5 cm)
Level-2	infradiaphragmal unterhalb der Lebervenenmündung
Level-3	infradiaphragmal oberhalb der Lebervenenmündung
Level-4	supradiaphragmal (im Vorhof)

1.5) Therapie

NCC zeigen bislang nur eine äußerst geringe bis gar keine Sensibilität gegenüber einer medikamentösen Therapie oder Strahlentherapie. Die chirurgische Entfernung des Primärtumors und der resektablen Metastasen stellt daher nach wie vor den Therapiestandard vor.

Im Falle des hier vorgestellten fortgeschrittenen NCC mit Ausbildung eines Tumorzapfens stellt die radikale Nephrektomie, d.h. die En bloc-Resektion der Niere mit Gerota`scher Faszie sowie ipsilateraler Adrenalektomie und regionaler Lymphadenektomie die operative Standardtherapie dar. [19]

Vor der operativen Therapie erfolgt eine komplette Staging-Untersuchung einschließlich der Metastasen-Evaluation nach den Leitlinien der Deutschen Fachgesellschaft für Urologie sowie der Europäischen Gesellschaft für Urologie mittels Röntgen-Übersichtsaufnahme des Thorax, gegebenenfalls eines Thorax-CT's sowie einem CT Abdomen/Becken mit Kontrastmittel i. v. und oral. Die Ausdehnung des Tumorzapfens kann durch eine Kernspintomographie oder ein Dünnschicht-CT in der Regel abgeklärt werden. [20] Bis zu den 1960er Jahren galten Patienten mit einer Tumorinvasion in die Vena cava inferior als inkurabel. [17]

Abhängig vom Staehler-Stadium und damit der Ausdehnung des Tumorzapfens kommen verschiedene Operationstechniken zum Einsatz, die im Laufe der Zeit immer wieder modifiziert wurden. [21, 22, 23, 24, 25]

Bei jeder Technik muß dabei grundsätzlich beachtet werden, daß keine unnötigen Manipulationen am Nierenstiel unternommen werden dürfen, bevor nicht durch geeignete Ab- oder Ausklemmungsmaßnahmen ein Ablösen von Zapfenmaterial und damit die Gefahr einer Zapfenembolie unterbunden werden kann. [26]

Staehler beschrieb 1997 die im folgenden kurz zusammengefasste stadienabhängige Vorgehensweise. [18]

In den Stadien I und II erfolgt der Zugang transabdominal über einen Oberbauchquerschnitt.

Im Stadium I kann nach entsprechender Präparation und nach der Ligatur der Nierenarterie der knopfartig ins Lumen der Vena cava reichende Zapfen durch partielle Ausklemmung mittels einer Satinskyklemme ausgeklemmt und mit der Niere in toto entfernt werden.

Im Stadium II muß die Vena cava jedoch laterokolisch durch Abpräparation des parietalen, die Niere bedeckenden Peritoneums von der Bifurkation bis zur Leberpforte vollständig freigelegt werden. Dann erst erfolgt ein vorsichtiges Anzügeln der Vena cava kranial des Zapfens (und kaudal der Lebervenen), im Anschluß der kontralateralen Nierenvene und zuletzt der Vena cava unterhalb der Nierenveneneinmündung. Dabei ist bei der Mobilisation der Vena cava unterhalb der Leberpforte auf perforierende Venen des Lobus caudatus zu achten, welche sorgfältig ligiert werden müssen. Anschließend wird die Vena cava mittels Gefäßklemmen oder Tourniquets in der Reihenfolge des Anzügelns

abgeklemmt. Schließlich erfolgt unter Einbeziehung der ipsilateralen Nierenvene die Kavotomie mit Entfernung des Zapfens.

Schon während der Operationsplanung sollte im Stadium III an eine mögliche intraoperative Notwendigkeit eines extrakorporalen Kreislaufs gedacht werden, um zu gewährleisten, daß im Notfall alle personellen und technischen Anforderungen zur Verfügung stehen. In diesem Stadium erfolgt der operative Zugang über einen Oberbauchquerschnitt mit Mercedes-Stern-förmiger Verlängerung bis zum Xyphoid. Dann wird das Diaphragma in Längsrichtung inzidiert und das Perikard eröffnet, so daß die Tourniquet-Drosselung der supradiaphragmalen intraperikardialen Vena cava inferior (Heaney-procedure) angeschlossen werden kann. [27] Die fast vollständig frei verlaufende Vena cava läßt sich dazu ohne großes Risiko mit einer Overhold-Klemme unterfahren. Im Gegensatz dazu ist die infradiaphragmale Tourniquet-Anlage wegen der möglichen Varianten der Leberveneinmündungen deutlich schwieriger. Nach Anbringen der Tourniquets an der infrarenalen Vena cava sowie an der kontralateralen Nierenvene wird die Leberpforte abgeklemmt (Pringle-Manöver). Nach deren Abklemmung stehen, entsprechend der warmen Ischämietoleranz der gesunden Leber, 40 Minuten zur Entfernung des Tumorzapfens zur Verfügung. Liegen großflächige Wandadhärenzen vor, kann der Tumorzapfen nicht, wie häufig möglich, mit einer weichen Klemme in toto entfernt werden. Es muß dann die Leber nach Durchtrennung ihres ligamentären Aufhängeapparates vollständig mobilisiert und nach medial verlagert werden, so daß der Verlauf der retrohepatischen Vena cava nahezu vollständig dargestellt werden kann. Falls sich in der präoperativen Evaluation schon Wandadhärenzen zeigen, sollte der Eingriff mittels Biopumpe (venöser Bypass zwischen Femoral- und Axillarvene) oder unter Hypothermie und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden.

In diesem Stadium wurde auch von einigen Operateuren versucht, den Tumorzapfen mit Hilfe eines Fogarty-Katheters zu extrahieren. [28, 29] Dies birgt jedoch durch die Manipulation insbesondere an wandständigen Thromben das Risiko eines partiellen Abrisses und damit die große Gefahr, eine Lungenembolie auszulösen.

Im Stadium IV wird die Entfernung des atrialen Tumorzapfens in der Regel in tiefer Hypothermie (18-20°C) und extrakorporalem Kreislauf mit Herzstillstand durchgeführt. Der Zugang erfolgt hier zunächst über einen abdominellen Medianschnitt. Nach Anlage der

Tourniquets an die Vena cava, die kontralaterale Nierenvene und den Leberhilus erfolgt die mediane Sternotomie mit Perikardiotomie und Kanülierung der großen Gefäße durch den Herzchirurgen. Der Patient wird dann bei extrakorporalem Kreislauf langsam auf die Endtemperatur abgekühlt. Nach chemisch induzierter Kardioplegie stehen dann maximal 40 Minuten in Blutleere zur Verfügung, um den Tumorzapfen zu entfernen. Es erfolgt nun die Kavotomie unter Einbeziehung der ipsilateralen Nierenvene. Der infrahepatische bzw. retrohepatische Zapfenanteil wird mobilisiert und die Niere entfernt. Anschließend erfolgt die Atriotomie mit Ausräumung der Zapfenanteile. Die abschließende Aufwärmphase aus der Hypothermie ist nochmals ein riskanter Teil des Eingriffs, da es durch die nötige Vollheparinisierung zu erheblichen Gerinnungsstörungen kommen kann, die bei sehr großen Wundflächen zu erheblichen Blutverlusten führen können.

In den Zeiten vor dem routinemäßigen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurde der Eingriff in den Staehler-Stadien III und IV von einigen Operateuren durch Einlage eines Sarns-Katheters in die untere Hohlvene durchgeführt, welcher dann als Sieb wirkt, das den Blutabfluß zum Herzen garantiert, jedoch kein Thrombusmaterial passieren läßt und somit das Risiko einer Tumorembolisation reduziert. [30] Nach der Thorakotomie wird der Sarns-Katheter dabei über das rechte Herzohr so eingelegt, daß dessen distales Ende in die untere Hohlvene gelangt. Die proximalen Katheteröffnungen kommen im rechten Vorhof zu liegen. Die Eintrittsstelle am Vorhof wird mittels einer Tabaksbeutelnaht dicht um den Katheter herum verschlossen und das proximale Ende des Sarns-Katheters abgeklemmt. An der Eintrittsstelle der Vena cava inferior durch das Perikard erfolgt die Anlage eines Tourniquets, so daß das Blut aus der unteren Hohlvene durch den Sarns-Katheter weiter in den rechten Vorhof gelangen kann. Gegebenenfalls kann ein in den Vorhof reichender Tumorzapfen vor dem Legen des Sarns-Katheters und dessen Abdichtung manuell in die untere Hohlvene zurückgedrängt werden. Erst dann wird die abdominelle Aktion, wie im Vorfeld schon beschrieben, durchgeführt. Während der Ausräumung des Tumorzapfens über die Cavotomie wird der Sarns-Katheter durch ein Mandrin vorübergehend geschlossen, um einen Blutrückfluß aus dem Herzen in die untere Hohlvene zu vermeiden. Als nachteilig hat sich an dieser Methode jedoch der oftmals unzureichende Blutrückfluß zum Herzen über den Sarns-Katheter erwiesen. [18]

Im Falle einer, in allen Stadien möglichen, Adhärenz des Tumorzapfens an der Cava-Wand wird eine Manchettierung der Cava-Wand an der entsprechenden Stelle vorgenommen. Bei größeren zirkumskripten Wandinfiltrationen durch den Tumorzapfen kann ein Cava-Ersatz in Form einer Goretex-Prothese notwendig werden. Ist die Vena cava durch appositionelle Thromben vollständig verschlossen, wird die infrarenale Vena cava komplett verschlossen, da sonst eine Rethrombosierung mit der Gefahr einer Lungenembolie die Folge sein kann.

Für das metastasierte NCC gibt es derzeit verschiedene adjuvante Therapieansätze.

Bereits ab dem Ende der 1970er Jahre begann man mit der Testung verschiedener adjuvanter Chemo- und Immuntherapieprotokolle. Die alleinige Chemotherapie erwies sich sehr bald wegen zu geringer Ansprechraten als unzureichend und spielt keine Rolle mehr. [31] Größere Erwartungen wurden in die Immuntherapie gesetzt. Hierbei wird die zellbasierte, spezifische Immuntherapie von der unspezifischen Immuntherapie auf Basis der Zytokine unterschieden. Bei der spezifischen Immuntherapie werden dem Patienten aus frischem Tumormaterial gewonnene Tumorzellen, die mit einem Adjuvans versehen wurden um deren Antigenität zu steigern und so zu einer tumorspezifischen Antwort des Immunsystems zu führen, in Form einer Impfung verabreicht. Über erfolgreiche Vakzinierungsbehandlungen wurde bereits 1980 von Neidhart bei metastasierten Patienten berichtet, bei jedoch erhöhter Mortalität von Patienten mit Tumornephrektomie. [32] Bis heute konnte sich allerdings kein bestimmtes Vakzinierungsprotokoll noch Indikationsspektrum für diese Art der Immuntherapie etablieren. Während zudem bei der spezifischen Immuntherapie keine eindeutigen, reproduzierbaren Ergebnisse verzeichnet werden konnten, zeigten die unspezifischen immunmodulatorischen Therapien mit Interferon- α (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) höhere Ansprechraten. [33] 1983 wurde erstmals ein erfolgreicher Einsatz von Interferon- α bei Patienten mit metastasiertem NCC beschrieben. [34] Seit 1989 ist die Monotherapie mit IL-2 zugelassen. Beide Zytokine sind in Deutschland zur Therapie des metastasierten NCC zugelassen. Eine weitere leichte Steigerung der Remissionszahlen konnte durch die Kombination aus Zytokinen mit Chemotherapeutika erreicht werden. [35] Hier zeigte die ab Mitte der 1990er Jahre eingesetzte Dreifachkombination aus IFN- α , IL-2 und 5-Fluorouracil (5-FU) die besten

Ergebnisse. [36] Seit 1997 dürfen Patienten auch mit einer Kombination aus Vinblastin und IFN- α behandelt werden.

Nach heutigem Stand ist die kombinierte Immun-/Chemotherapie in Deutschland therapeutischer Grundsatz, wobei es jedoch für das spezielle Therapieschema keine allgemeinen Behandlungsempfehlungen gibt. In Deutschland führen mehr als 90 % der Kliniken eine Immuntherapie beim metastasierten NCC durch. [35]

In den letzten Jahren werden zudem vielversprechend Angiogenesehemmer und Tyrosinkinaseinhibitoren eingesetzt. Die Angiogenesehemmer Sunitinibmalat und Sorafenib sind in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen.

Ein wichtiger Punkt sind solitäre oder resektable multiple Lungenmetastasen. Hier wurde in mehreren Studien ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nach radikaler Metastasen-Resektion beschrieben. [37,38]

Ossäre Metastasen führen häufig zu einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik, so daß diese grundsätzlich einer radikalen Tumorchirurgie zugeführt werden sollten. Ist eine vollständige Resektion nicht möglich, ist die, gegebenenfalls auch postoperative, perkutane Strahlentherapie das Mittel der Wahl.

Bei Hirnfiliae besteht die Indikation zur Resektion oder zu einer stereotaktischen Radiochirurgie (z. B. Gamma-Knife). [39]

1.6) Fragestellung

Die operative Entfernung eines Vena-cava-Tumorzapfens bei Nierenzellkarzinom stellt vor allem in den höheren Erkrankungsstadien einen schwierigen und aufwendigen Eingriff dar, der mit nicht unerheblichen Risiken und Komplikationen verbunden ist.

Eine wichtige Frage ist daher:

Profitieren Patienten von dieser anspruchsvollen Operation und gibt es gegebenenfalls Prognoseparameter, die es erlauben, jene Patienten herauszufiltern, die am meisten von dem operativen Eingriff profitieren können.

Dies soll im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv anhand eines Kollektivs von Patienten der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München durch die Ermittlung der

Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Entfernung eines Vena-cava-Tumorzapfens bei Nierenzellkarzinomen in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern erfolgen.

2. Material, Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten, die im Zeitraum von 1978 bis 2006 an der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München-Großhadern an einem Nierentumor mit Ausbildung eines Tumorzapfens mit Ausdehnung bis in die Vena cava inferior bzw. einem Tumorzapfenrezidiv bis in die Vena cava inferior operiert wurden.

2.1) Datenerfassung

Zunächst wurden die entsprechenden Patienten aus den OP-Büchern ermittelt. Nach Erstellung eines Fragebogens erfolgte die systematische Datenerfassung aus den jeweiligen Patientenakten. Der weitere Krankheitsverlauf der Patienten nach Operation wurde aus den Unterlagen der Poliklinik (Ambulanzakten), durch telefonische Nachfragen bei Angehörigen bzw. Hausärzten und den Sterbedaten vom Tumorzentrum München ermittelt.

In Einzelfällen wurden Sterbedaten auch über das Internet aus online gestellten Pfarrbriefen, Gemeindenachrichten etc. erhoben.

Die Datenerfassung der Patienten geschah gemäß den Datenschutzrichtlinien in anonymisierter Form.

2.1.1) Verwendete Daten

Es wurden folgende Parameter erfasst:

a) Geschlecht,

b) Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation,

c) Pathomorphologische Einteilung nach dem TNM-System:

Zugrunde gelegt wurde hierfür die postoperative histopathologische Klassifikation.

Bis zum Jahr 1987 wurden die TNM-Stadien nach der 3. Auflage der UICC-Klassifikation von 1978 eingeteilt. [1] Danach wurde bis 1997 nach der 4. Auflage von 1987 unterschieden. [2] Ab dann trat die 5. Auflage der UICC-Klassifikation in Kraft. [3] In der im Jahre 2002 herausgegebenen 6. und neuesten Auflage wurden nur Modifikationen in der Einteilung der T1-Kategorie vorgenommen, welche bei den hier untersuchten Tumorstadien aber keine Relevanz haben. [4]

Der besseren Übersichtlichkeit halber sind die verschiedenen TNM-Klassifizierungen in Tab. 1 vergleichend gegenübergestellt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, haben sich in der Einteilung der in dieser Untersuchung relevanten T3-Stadien, sowie in der Einteilung der Lymphknotenstadien deutliche Modifikationen insbesondere beim Vergleich der 3. mit der 4. Auflage der UICC-Klassifikation ergeben. Während in der 3. Auflage die Ausdehnung des Tumorzapfens nicht in die Einteilung des T3-Stadiums eingeht, wird dies in der 4. und im besonderen in der 5. Auflage durch die Einführung einer Unterteilung innerhalb des T3-Stadiums mit berücksichtigt. Um einen Vergleich aller Patienten zu ermöglichen, wurden daher die Patienten, die im Zeitraum der Gültigkeit der 3. und 4. Auflage der UICC-Klassifikation behandelt wurden, unter Zuhilfenahme der Staehler-Einteilung nachträglich gemäß der 5. Auflage reklassifiziert.

Beim Vergleich der Einteilung der N-Stadien zwischen den verschiedenen Auflagen der UICC-Klassifikation ging in der 3. Auflage die Seitenlokalisation in die Einteilung mit ein, während in der 4. Auflage vor allem die Größe der Lymphknotenmetastase berücksichtigt wurde. Dies wurde in der 5. Auflage wieder verlassen und man favorisiert derzeit lediglich eine Unterscheidung in die Anzahl der befallenen Lymphknoten, unabhängig von der Größe oder Seitenlokalisation. Bei allen hier untersuchten Patienten, die einen Lymphknotenbefall im Stadium N2 aufwiesen, waren mehrere Lymphknoten befallen, unabhängig davon, in welchem Zeitraum sie behandelt wurden. Die N2-Stadien konnten daher unverändert übernommen werden. Da im gesamten Patientengut nur 3 Fälle mit Stadium N3 sowie 2 Fälle mit Stadium N4 zu verzeichnen waren, wurden diese, um sie einer sinnvollen statistischen Auswertung zugänglich zu machen, in das Stadium N2 reklassifiziert.

TNM-Stadien	3. Auflage 1978	4: Auflage 1987	5. Auflage 1997
T0	Kein Anhalt für Tumor	Kein Anhalt für Tumor	Kein Anhalt für Tumor
T1	Evidenz für kleinen Tumor, ohne Nierenvergrößerung, geringfügige Kelch-Distorsion oder -verformung und umschriebene Gefäßveränderungen, umgeben von Nierenparenchym	Tumor \leq 2,5 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt	Tumor \leq 7 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt
T2	Evidenz für großen Tumor mit Verformung und/oder Vergrößerung der Niere, oder Befall des Kelchsystems oder des Nierenbeckens. Arteriografisch ist Kontinuität des Cortex erhalten	Tumor \leq 2,5 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt	Tumor \leq 7 cm im Durchmesser auf Niere begrenzt
T3	Evidenz für Ausbreitung in Fettgewebe der Niere, des Nierenbeckens oder in die Nieren-Hilus-Gefäße		
T3a		Tumor infiltriert perirenales Gewebe und/oder Nebenniere nicht über die Gerotas-Faszie hinaus	Tumor infiltriert perirenales Gewebe und/oder Nebenniere nicht über die Gerotas-Faszie hinaus
T3b		Tumor infiltriert makroskopisch die Vena renalis oder Vena cava	Tumor mit Ausdehnung in die Vena cava unterhalb des Diaphragmas
T3c			Tumor mit Ausdehnung in die Vena cava oberhalb des Diaphragmas
T4	Evidenz für Befall benachbarter Organe oder der Bauchwand	Tumor infiltriert über die Gerotas-Faszie hinaus	Tumor infiltriert über die Gerotas-Faszie hinaus
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Befall eines einzelnen homolateralen regionären Lymphknotens	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase 2 cm im Durchmesser	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase
N2	Befall kontralateraler oder bilateraler oder mehrerer Lymphknoten	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase 2 bis 5 cm im Durchmesser oder multiple regionäre Lymphknotenmetastasen	Multiple regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	Fixierte regionäre Lymphknoten (bestimmbar nur nach chirurgischer Exploration)	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastase >5 cm im Durchmesser oder multiple regionäre Lymphknotenmetastasen	
N4	Befall von juxtaregionären Lymphknoten		
M0	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden	Fernmetastasen vorhanden	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 1: Übersicht über die TNM-Klassifikationen

d) Grading: Die Einteilung erfolgte nach dem Grading-System der WHO/UICC in

- G1 Hoher Grad der Differenzierung
- G2 Mittlerer Grad der Differenzierung
- G3 Geringer Grad der Differenzierung oder Entdifferenzierung

e) Stadium des Befalls der Vena cava:

Hierfür wurde nach Staehler in 4 Stadien unterschieden, die in Tab. 2 aufgeführt sind.

Staehler-Stadium	Kraniale Ausdehnung des Tumorzapfens
1	Infrahepatisch, max. 5 cm in das Lumen der Vena cava inferior reichend
2	infradiaphragmal größer als Stad. 1, bis unterhalb der Leberveneneinmündung reichend
3	infradiaphragmal bis in Höhe/ oberhalb der Leberveneneinmündung reichend
4	supradiaphragmal bis in Vorhofebene reichend

Tab. 2: Einteilung der Tumorzapfenausdehnung nach Staehler

f) Seitenlokalisation des Tumors:

g) Lokalisation des Tumors an der Niere:

Hier wurde unterschieden zwischen initialem Befall des oberen Nierenpols, des unteren Nierenpols und des mittleren Teils der Niere.

h) Tumordurchmesser:

i) Histologischer Tumortyp eingeteilt nach den Vorgaben des „Heidelberger Workshops“ von 1997 wie in der Einleitung schon angesprochen mit der Unterscheidung in

- 1) klarzellig,
- 2) chromophil (granularzellig),
- 3) papillär
- 4) gemischt und
- 5) atypisch (nicht klassifizierbar)

j) Präoperativer Kreatininwert, wobei ein Wert über 1,2 mg/dl als erhöht erfasst wurde.

k) Präoperative Risikofaktoren:

Es erwies sich als schwierig, eine möglichst einfache Klassifizierung der präoperativen Risikofaktoren, die für eine leichte, übersichtliche statistische Verarbeitung, insbesondere der Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven geeignet waren, zu finden.

Zunächst wurde erwogen, die in der Anästhesie geläufige ASA-Klassifikation zu verwenden. Da sich diese jedoch erst Ende der 1990er Jahre etabliert hat, hätte diese nur für einen Teil der Patienten angewendet werden können. Eine nachträgliche und vor allem reproduzierbare Klassifikation der verbleibenden Patienten nach dem ASA-Schema erschien hier nicht sinnvoll.

Es erfolgte daher zunächst eine Unterscheidung der Risikofaktoren in die 6 Kategorien:

- 1) Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- 2) Lungenerkrankungen,
- 3) Diabetes mellitus,
- 4) Adipositas,
- 5) Tumorassoziierte Folgeerscheinungen und
- 6) Sonstige Erkrankungen.

Dabei wurden die tumorassoziierte Folgeerscheinungen definiert durch das Auftreten von einem oder mehreren der folgenden Faktoren: stattgehabte Lungenembolie durch Tumorthrombus, Verschluß der Vena cava, tastbarer Tumor, Flankenschmerz, Makrohämaturie, reduzierter Allgemeinzustand, Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Budd-Chiari-Syndrom, Kollateralkreislauf um die inferiore Vena cava.

Unter sonstige Erkrankungen wurden zusammengefasst: Lebererkrankungen, C2-Abusus. Diese Einteilung war aber für die Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven zu

aufwändig und unübersichtlich, so dass hierfür eine weiter vereinfachte Darstellung des Risikoprofils der Patienten erfolgte. Die Patienten wurden dazu in 2 Gruppen aufgeteilt, jene mit maximal 2 Risikofaktoren und jene mit mehr als 2 Risikofaktoren.

l) Operative Technik:

Wie in Kapitel 1 schon angesprochen, unterscheidet sich die operative Vorgehensweise in Abhängig von der Ausdehnung des Tumorzapfens. Bei der operativen Technik wurde daher unterschieden nach Anwendung der Fogarty-Katheter-Technik, der Sarns-Katheter-Technik und danach, ob der Tumorzapfen unterhalb der Lebervenen oder oberhalb, jedoch infradiaphragmal, mittels Torniquets abgeklemmt werden konnte. Bei den Tumorzapfen, die sich bis über das Diaphragma ausgebreitet hatten wurde unterschieden, ob der Eingriff mit Einsatz der Biomedicus-Pumpe oder mit Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wurde.

m) Intraoperative Komplikationen:

Die intraoperativen Komplikationen wurden ebenfalls im Bestreben, eine einfache Klassifikation zu finden, in leichte und schwere Komplikationen eingeteilt. Dabei wurden leichte Komplikationen definiert als hämodynamisch nicht relevante kurzzeitige RR-Schwankungen sowie kurze Rhythmusstörungen. Schwere Komplikationen wurden definiert als hämodynamisch relevante, länger andauernde RR-Schwankungen, länger anhaltende Rhythmusstörungen bis zur Asystolie, das Eintreten einer Lungenembolie durch einen Tumorthrombus und die Verletzung benachbarter Strukturen mit erheblichen Blutungen.

n) Intraoperativer Blutverlust

o) Postoperative Verweildauer auf der Intensivstation

p) Postoperative Komplikationen:

Als postoperative Komplikationen wurden Komplikationen betrachtet, die sich nach Ende der Operation bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung ereignet hatten. Hier stellte sich eine gut reproduzierbare Klassifikation der Schweregrade der

Komplikationen als schwierig dar, da diese das Wissen um die Begleitumstände voraussetzen, was in dieser retrospektiven Untersuchung nicht ausreichend möglich war. Es wurden daher die wichtigsten und am häufigsten auftretenden Komplikationen explizit untersucht.

- q) Hospitalisierungszeit, definiert als Zeitintervall vom Tag der Operation bis zur Entlassung, bzw. Verlegung aus stationärer Behandlung.
- r) Lokalisation von postoperativ aufgetretenen Metastasen, bzw. Auftreten eines Lokalrezidivs und das Zeitintervall bis zur Diagnostizierung, berechnet ab dem Tag der Operation.

2.1.2) Statistische Methode und Datenanalyse:

Die Datenerfassung und –auswertung sowie die Berechnung der Signifikanzen wurde mit Hilfe des Computersoftwareprogramms SPSS 17.0 für Windows XP durchgeführt. Die Berechnung der statistischen Relevanz der Unterschiede bei der Erstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer erfolgte mittels Log-Rank-Test. Hierbei wurden die tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten ermittelt. Um auch die Patienten in die Analyse mit einbeziehen zu können, die tumorunabhängig verstorben waren, bzw. deren Todesursache unklar war, wurden diese als zensiert behandelt.

Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % ($p<0,05$) angesetzt. Hochsignifikante Ergebnisse wurden bei einem p -Wert $<0,01$ angenommen.

Die Ermittlung der Abhängigkeiten zwischen den Parametern erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson.

2.2) Beschreibung des Patientengutes

Von Juli 1978 bis Juli 2006 wurden an der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München-Großhadern insgesamt 157 Patienten an einem bis in die Vena cava inferior reichenden Tumorzapfen, ausgehend von einem Nierenzellkarzinom, operiert. Das Patientenkollektiv umfasste 71 Frauen (45,2 %) und 86 Männer (54,8 %).

144 Patienten (91,7 %) wurden primär einer Tumornephrektomie mit Cavazapfenentfernung unterzogen. Bei 3 Patienten (1,9 %) erfolgte eine sekundäre Cavazapfenentfernung nach einer wenige Wochen zuvor in einem externen Krankenhaus durchgeführten Tumornephrektomie, bei welcher der Tumorzapfen belassen worden war. 10 Patienten (6,4 %) wurden an einem Cavazapfenrezidiv operiert, von denen 3 Patienten bereits an der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München voroperiert waren.

Das Alter der Patienten im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Operation schwankte zwischen 22,2 und 85,9 Jahren und betrug im Mittel 61,3 Jahre bei einem Median von 63 Jahren (Siehe dazu Abb. 1).

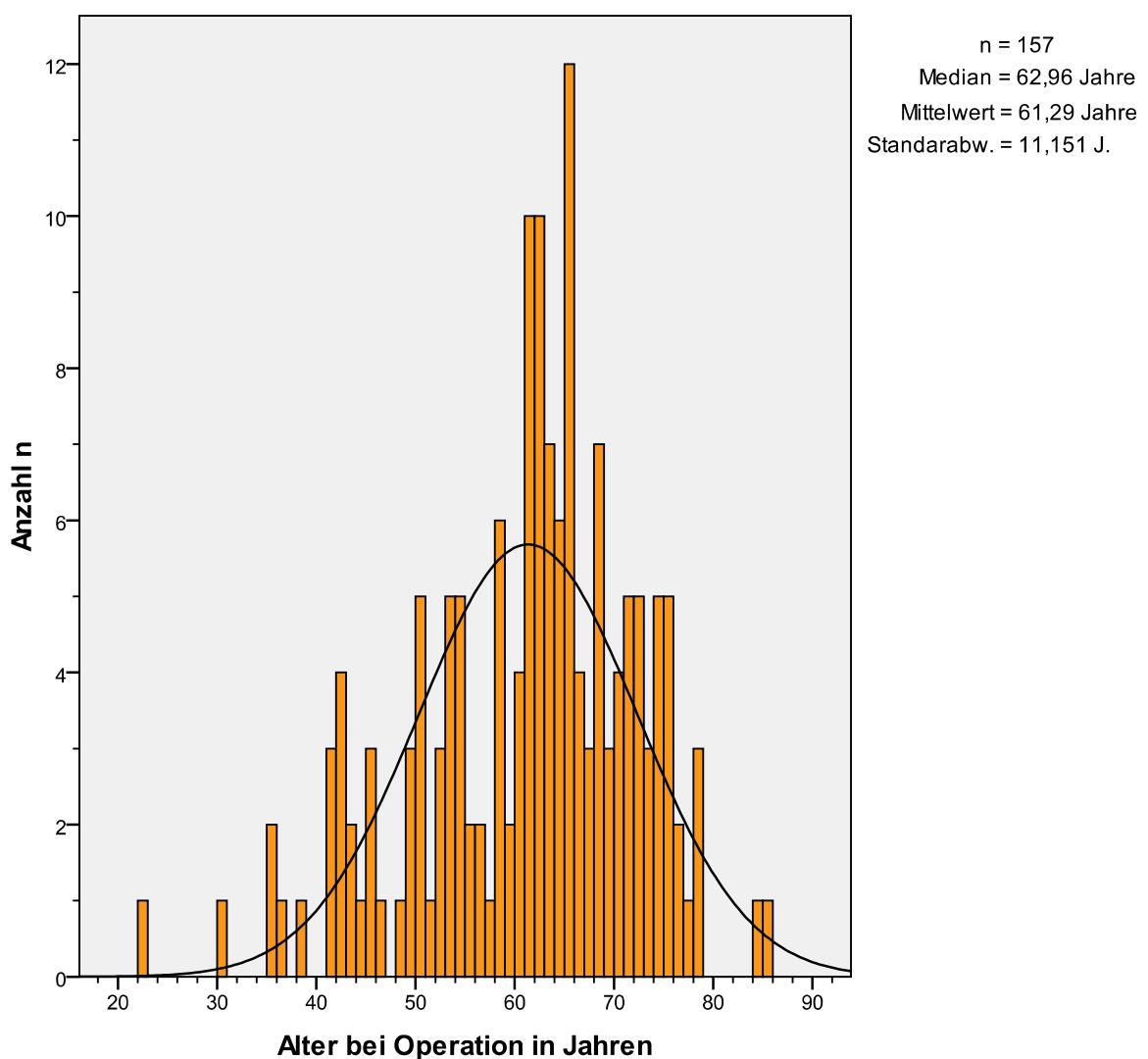


Abb. 1: Altersverteilung der Patienten im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Operation

Hierbei waren die Männer im Mittel 59,5 Jahre (30,8 – 78,5 Jahre) alt, die Frauen 63,5 Jahre (22,2 -85,9 Jahre). Der Median der Männer betrug 62,1 Jahre, der der Frauen 65 Jahre. Die Altersverteilung der Geschlechter ist in Abb. 2 noch einmal aufgezeigt.

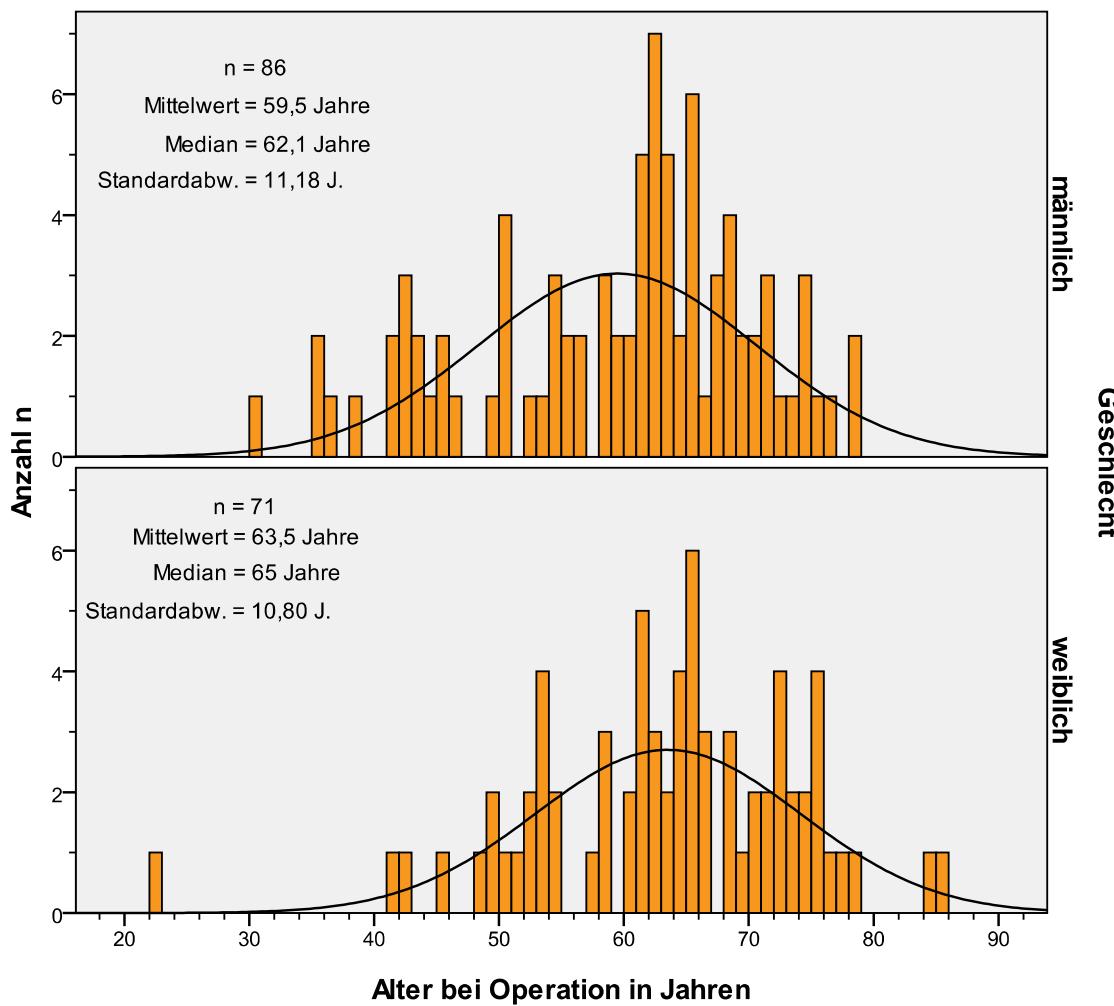


Abb. 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs getrennt nach Geschlecht

Bei 115 (78,2 %) der primär operierten Patienten war die rechte Niere tumorbefallen bei 31 Patienten (21,1 %) die linke Niere, bei einem Patienten konnte die Seitenlokalisierung nicht eruiert werden.

In 40 Fällen (27,2 %) hatte der Tumor seinen Ursprung am oberen Pol, in 34 Fällen (23,1 %) am unteren Pol und in 59 Fällen (40,1 %) im mittleren Bereich, wobei sich in 7 Fällen (1,2 %) der Tumor vom Nierenhilus ausgehend ausbreitete. Bei 14 Patienten (9,5 %) konnte die Lokalisation des Tumors nicht ermittelt werden.

Der histologische Tumortyp konnte bei 143 Patienten (97,3 %) zugeordnet werden und ist in Tab.3 aufgezeigt. Ein Patient zeigte einen adulten Wilmstumor, dieser wurde als atypisch klassifiziert.

Histologischer Tumortyp	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Klarzellig	110	76,9
Chromophil (Granularzellig)	20	14,0
Papillär	3	2,1
Gemischt	6	4,2
Atypisch/nicht klassifiziert	4	2,8
gesamt	143	100

Tab. 3: Verteilung des histologischen Tumortyps im gesamten Patientenkollektiv

Die Tumordurchmesser konnten bei 131 Patienten (89,1 %) eruiert werden und lagen in den histologischen Aufarbeitungen zwischen 3,0 und 19,0 cm mit einem Mittelwert von 9,4 cm und einem Median von 9,0 cm. Die Verteilung der Tumordurchmesser ist in Abb. 3 dargestellt.

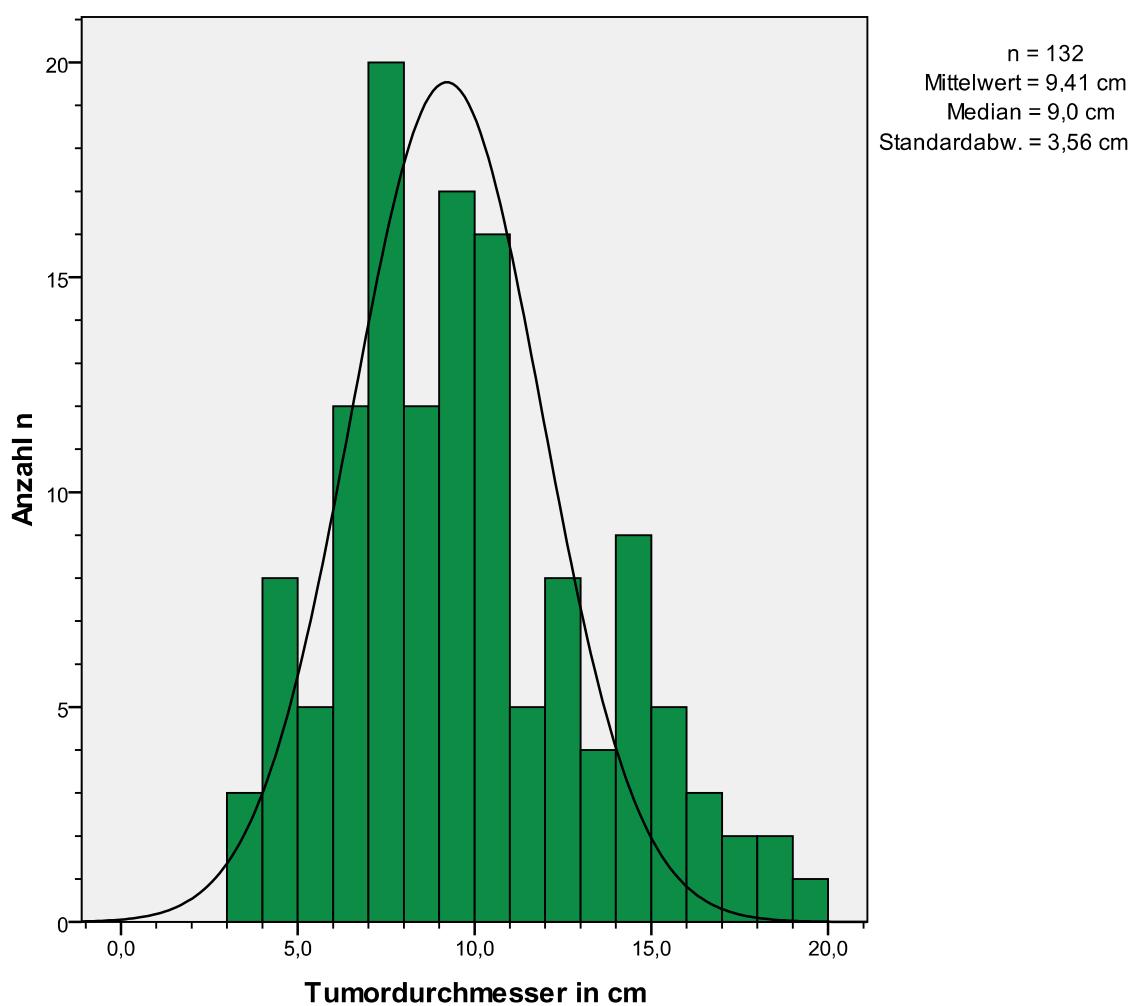


Abb. 3: Verteilung des Tumordurchmessers für das gesamte Patientenkollektiv

Von den 144 primär und den 3 zeitnah am belassenen Cavazapfen operierten Patienten befanden sich 9 (6,1 %) im Stadium T4, 29 (19,7 %) im Stadium T3c, 107 (72,8 %) im Stadium T3b und 2 (1,4 %) im Stadium T3x.

Die Verteilung der N-Stadien setzte sich folgendermaßen zusammen: 26 Patienten (17,7 %) im Stadium N2, 12 Patienten (8,2 %) im Stadium N1, 103 Patienten (70,0 %) im Stadium N0 und 6 Patienten (4,1 %) im Stadium Nx.

Eine initiale Metastasierung fand sich bei 42 Patienten (28,6 %). 104 Patienten (70,7 %) waren noch metastasenfrei. Bei einem Patienten war die initiale Metastasierung unklar.

Die Lokalisation der Metastasen konnte für 30 Patienten (69,8 %) ermittelt werden. Deren Verteilung zeigt Tab. 4.

Lokalisation der initialen Metastase	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Lunge	17	56,7
Leber	5	16,7
Knochen	4	13,3
Nebenniere	2	6,7
ZNS	1	3,3
Lymphknoten	1	3,3
gesamt	30	100

Tab. 4: Verteilung der Lokalisation der initialen Metastasierung

Das Tumorgradingstadium konnte bei 142 Patienten (96,6 %) ermittelt werden und zeigte die in Tab. 5 angeführte Verteilung:

Grading	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
1	8	5,4
2	81	55,1
3	53	36,1
x	5	3,4
gesamt	147	100

Tab. 5: Verteilung des Tumorgradingstadiums

Die kraniale Ausdehnung des Tumorzapfens nach Staehler war in 154 Fällen zu ermitteln.

Deren Verteilung ist in nachfolgender Tab. 6 dargestellt.

Hierfür wurde wieder das gesamte Patientenkollektiv, einschließlich der Tumorzapfenrezidive berücksichtigt.

Stadium	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
1	27	17,2
2	43	27,4
3	52	33,1
4	32	20,4
x	3	1,9
gesamt	154	100

Tab. 6: Verteilung der Tumorzapfenausdehnung nach Staehler

Das präoperative Risikoprofil der Patienten ist in der folgenden Tab. 7 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass der Großteil der Patienten bedingt durch das in der Regel fortgeschrittenere Alter bereits mehrere Risikofaktoren aufwies, so daß dadurch Mehrfachzählungen resultieren. Eine prozentuale Angabe der Verteilung der Risikofaktoren war hier daher nicht sinnvoll.

Risikofaktor	Anzahl der Patienten
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	102
Adipositas	19
Lungenerkrankungen	18
Diabetes mellitus	30
Nierenbeeinträchtigung	21
Tumorspezifische Symptome	100
Sonstige Erkrankungen	37

Tab. 7: Verteilung des präoperativen Risikoprofils

Ein tumorbedingtes Budd-Chiari-Syndrom war bereits bei 4 Patienten aufgetreten, einer dieser Patienten musste notfallmäßig operiert werden.

Bei 49 Patienten (31,2 %) waren mehr als 2 präoperative Risikofaktoren zu verzeichnen, bei 104 Patienten (66,2 %) waren maximal 2 Risikofaktoren vorhanden.

Präoperativ war bei 67 Patienten (42,7 %) ein erhöhter Kreatininwert zu ermitteln, bei 78 Patienten (49,7 %) befand sich der Kreatininwert im Normalbereich. Bei 12 Patienten waren hierzu keine Daten verfügbar.

Der operative Zugangsweg erfolgte bei allen Patienten über eine mediane Laparotomie. Bei Notwendigkeit einer extrakorporalen Zirkulation wurde zusätzlich eine Sternotomie durchgeführt. Es zeigte sich die in Tab. 8 aufgezeigte Verteilung der angewendeten Operationstechnik.

Operative Technik	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
<u>Ohne extrakorporale Zirkulation:</u>	112	71,4
Ausklemmung des Zapfens kaudal der Lebervenen	70	44,6
Ausklemmung des Zapfens kranial der Lebervenen, jedoch infradiaphragmal	25	15,9
Ausklemmung der Zapfens supradiaphragmal	5	3,2
Zapfenentfernung mittels Fogarty-Katheter-Technik	5	3,2
Zapfenentfernung mittels Sarns-Katheter-Technik	7	4,5
<u>Mit extrakorporaler Zirkulation:</u>	41	26,1
Ohne Hypothermie mit Biomedicus-Pumpe	6	3,8
Mit Hypothermie mit HLM	32	20,4
Ohne Hypothermie mit ungeplanten HLM-Einsatz wegen Komplikationen	3	1,9
<u>Technik nicht ermittelbar</u>	4	2,5

Tab. 8: Übersicht über die angewendeten Operationstechniken

3. Ergebnisse

3.1) Auswertung operations- und krankheitsspezifischer Daten

Da es sich in dieser Arbeit um eine Untersuchung über einen längeren Zeitraum von 28 Jahren handelt, war es auch angebracht, einen Blick auf die perioperativ aufgetretenen Komplikationen zu werfen. In Tab. 9 sind dazu zunächst die verschiedenen Staehler-Stadien mit den häufigsten Frühkomplikationen für den gesamten Untersuchungszeitraum dargestellt. Zudem sind aufgeführt die Anzahl der Eingriffe bei denen eine Biopumpe bzw. die Herz-Lungen-Maschine (HLM) verwendet wurde, die mittl. Zeitdauer der extakorporalen Zirkulation (ekZ-Zeit), die mittl. Dauer des Kreislaufstillstandes (KLSS-Zeit), die Anzahl der notwendigen Cavamanschetten, der mittl. intraoperative Blutverlust sowie die mittl. Hospitalisationszeit für das jeweilige Staehlerstadium.

Dabei ist zu erkennen, dass der prozentuale Anteil der Frühkomplikationen „Akutes Nierenversagen“, „Sepsis“, „operative Revision“ ab dem Staehlerstadium 2 erkennbar zunimmt, während der Anteil der Lungenembolien abzunehmen scheint. Auch nimmt der mittl. intraoperative Blutverlust mit steigendem Staehler-Stadium zu. Während die mittl. Hospitalisationszeit bei den Staehler-Stadien I-III annähernd gleich ist, erhöht sich diese für das Staehlerstadium IV fast um den Faktor 2. Bei den intraoperativen Komplikationen ist ein deutlicher Anstieg der schweren Komplikationen für das Staehler-Stadium IV erkennbar.

Bei den insgesamt 157 Eingriffen verstarben leider perioperativ 12 Patienten (7,6 %) an schweren Komplikationen. Ein Patient verstarb bereits intraoperativ, 8 Patienten auf der Intensivstation, 2 Patienten auf Normalstation und ein Patient verstarb 5 Tage nach Entlassung aus der stationären Behandlung an einer Lungenembolie. Perioperatives Versterben wurde dabei definiert als Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. Intraoperative schwere Komplikationen traten bei 34 Patienten (21,7 %) auf, bei 15 Patienten (9,6 %) waren leichte Komplikationen zu ermitteln, 108 Patienten hatten keine Komplikationen. Die am häufigsten zu verzeichnenden leichten Komplikationen waren in 12 Fällen (80 %) kurzzeitige Hypotensionen, die insbesondere beim Abklemmen der Vena cava inferior aufgetreten sind. Die schweren Komplikationen umfassten mit 25 Fällen (73,5 %) am häufigsten Blutungen durch die Verletzung benachbarter Strukturen. In

4 Fällen kam es intraoperativ zu einer massiven Lungenembolie, an deren Folgen 1 Patient bereits intraoperativ und ein Patient am 1. postoperativen Tag verstarb.

Komplikation	Staehler I	Staehler II	Staehler III	Staehler IV
Eingriffe insgesamt	27	43	52	32
<u>Frühe Komplikationen</u>				
Intraoperativer Tod	0	0	0	1
Perioperativer Tod	0	2	6	3
Tiefe Beinvenenthrombose/Cava-Thrombose	3/0	2/1	1/3	1/6
Lungenembolie	0	3 (7,0 %)	2 (3,8 %)	1 (3,1 %)
Myokardinfarkt	1	0	0	0
Sepsis	1 (3,7 %)	1 (2,3 %)	2 (3,8 %)	3 (9,4 %)
Akutes Nierenversagen	1 (3,7 %)	0	2 (3,8 %)	3 (9,4 %)
Operative Revision	1 (3,7 %)	1 (2,3 %)	3 (5,8 %)	6 (18,8 %)
<u>Sonstige operationsspezifische Daten</u>				
Biopumpe	0	0	6	0
HLM	0	0	7	28
ekZ-Zeit (min)	-	-	123,3±96,4 (14-39)	162±62 (40-240)
KLSS-Zeit (min)	-	-	28,3±12,9 (14-39)	18,4±9,5 (4-45)
Cavamanschette	4	6	12	n. auswertbar
Mittl. Blutverlust (l)	1,9±1,3 (0,4-5,0)	2,6±1,6 (0,6-7,0)	3,8±3,3 (0,3-17,0)	5,3±3,4 (0,8-15)
Mittl. Hospitalisationszeit (Tage)	18,7 (9-59)	18,3 (5-71)	15,2 (5-42)	31,4 (9-142)
<u>Intraoperative Komplikationen</u>				
keine	20 (74,1 %)	32 (74,4 %)	36 (69,2 %)	17 (53,3 %)
leichte	2 (7,4 %)	5 (11,6 %)	7 (13,5 %)	1 (3,1 %)
schwere	5 (18,5 %)	6 (14,0 %)	9 (17,3 %)	14 (43,8 %)

Tab. 9: Übersicht über die häufigsten Frühkomplikationen abhängig vom Staehler-Stadium

Die postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation schwankte zwischen 1 und 71 Tagen bei einem Mittelwert von 4,9 Tagen und einer Standardabweichung von 8,7 Tagen bei einem Median von 2,0 Tagen und ist in Abb. 4 aufgezeigt.

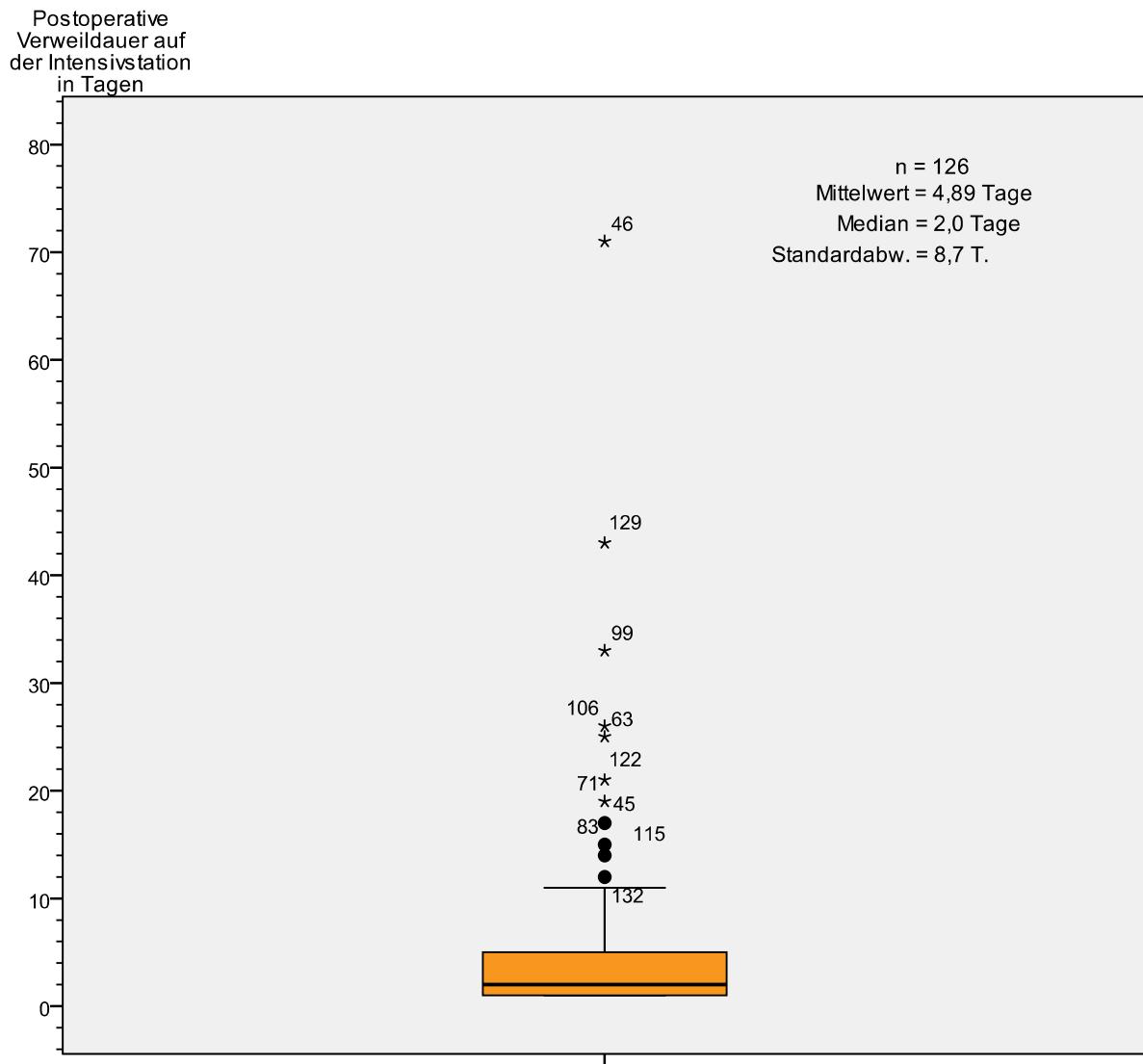


Abb. 4: Postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Der mittlere stationäre Aufenthalt betrug 20 Tage bei einer Schwankungsbreite von 5 – 142 Tagen und einer Standardabweichung von 16,4 Tagen bei einem Median von 15 Tagen. Dargestellt ist dies noch einmal in Abb. 5.

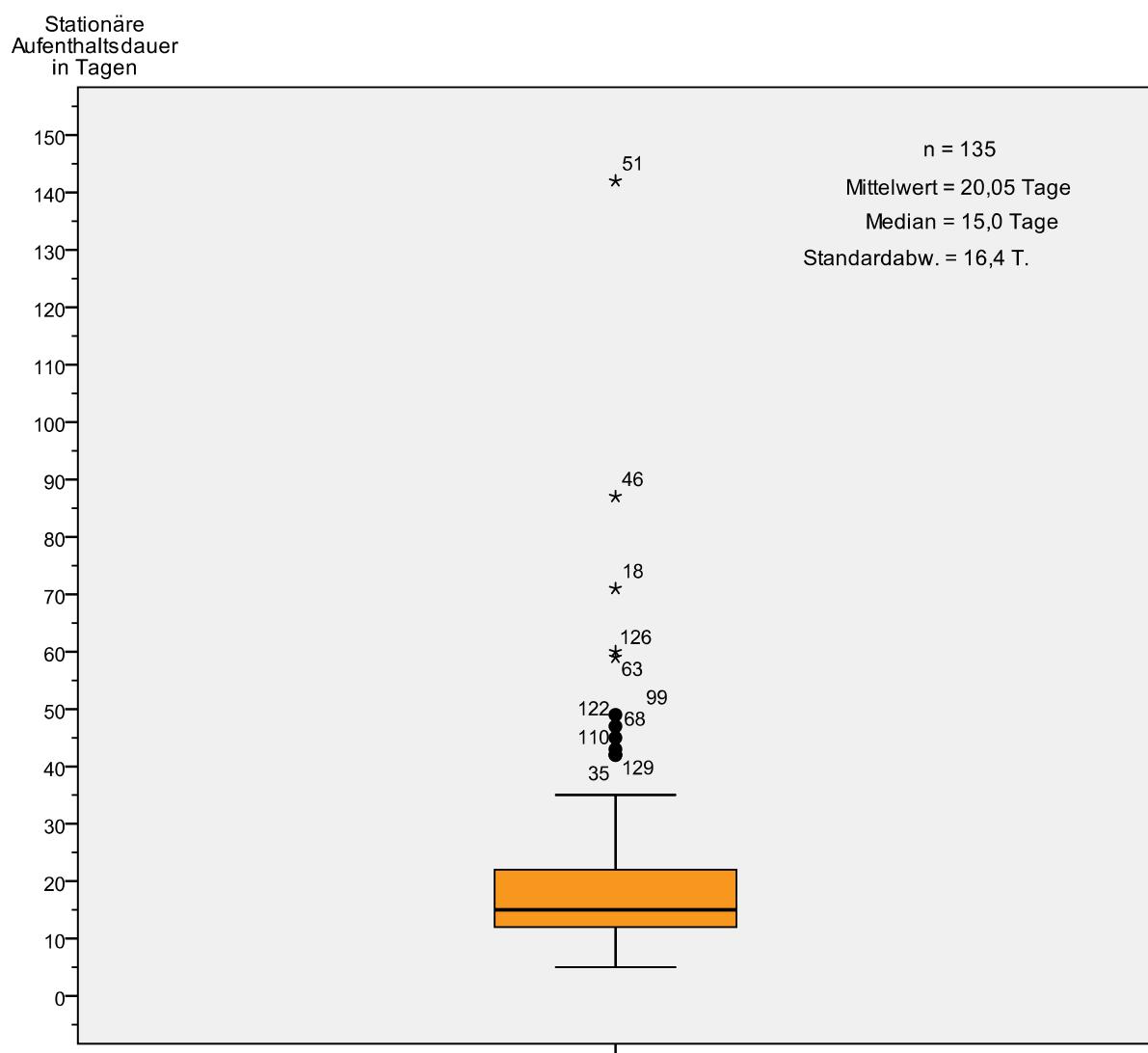


Abb. 5: Stationäre Aufenthaltsdauer

109 Patienten (70,8 %) konnten hinsichtlich des postoperativen Auftretens einer Metastase ausgewertet werden. Für die restlichen 45 Patienten (die 3 an der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München schon voroperierten Rezidive gingen in die Auswertung nicht mit ein) lagen keine verwertbaren Daten vor.

Im Mittel wurde die 1. Metastase 24,8 Monate postoperativ diagnostiziert bei einer Schwankungsbreite von 0,5 – 294,5 Monaten und einer Standardabweichung von 43,4 Monaten bei einem Median von 7,6 Monaten. Abb. 6 veranschaulicht diese Beobachtung.

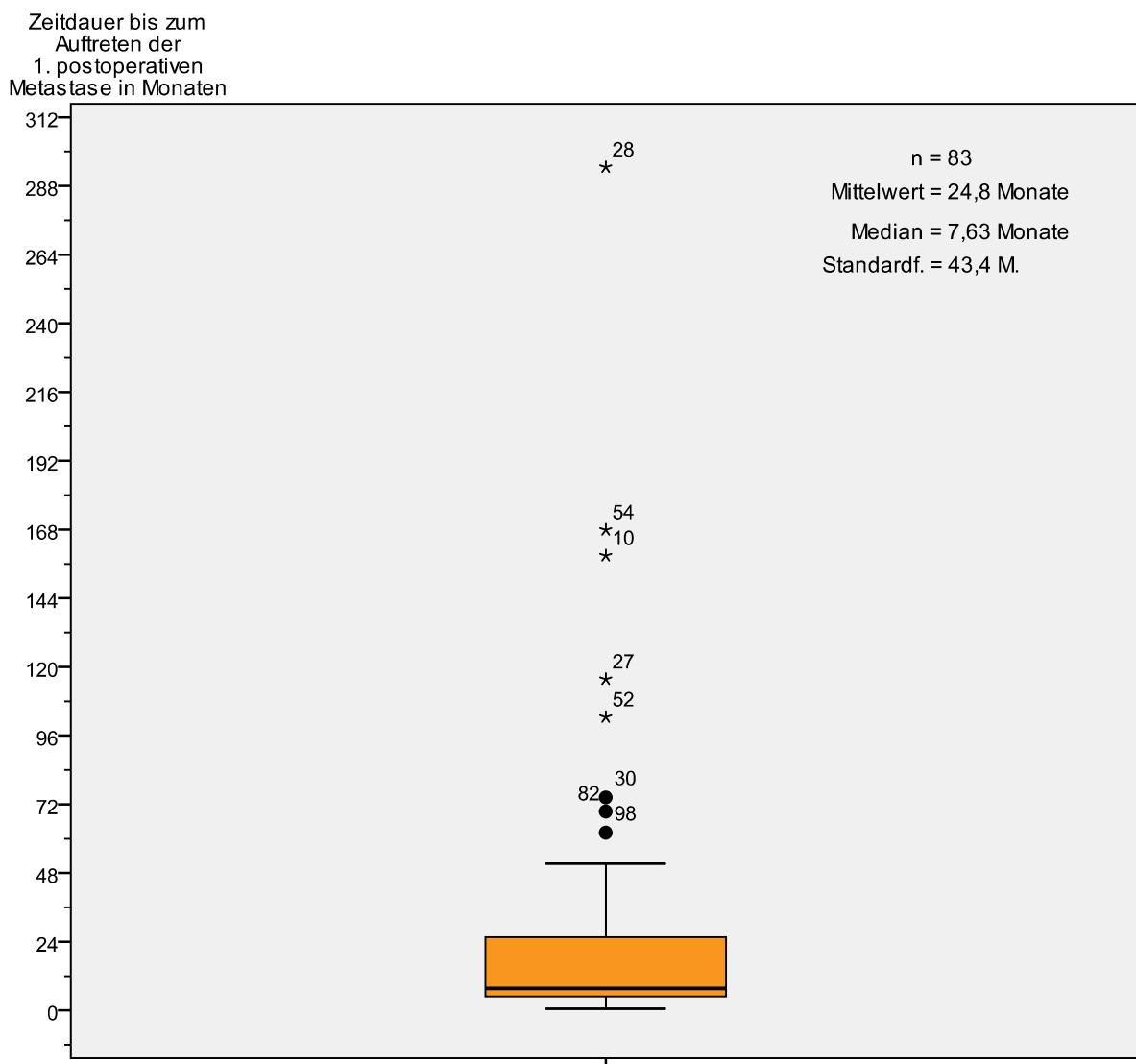


Abb. 6: Zeit bis zum Auftreten der ersten Metastase

Die Häufigkeitsverteilung der dabei auftretenden Metastasen ist in Tab. 10 aufgezeigt.

Von den insgesamt 154 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung bereits 114 Patienten (74 %) verstorben. Hierbei sind die 12 vorher schon erwähnten perioperativ verstorbenen Patienten eingeschlossen. Bei den damit verbleibenden 102 Patienten konnte bei 88 Patienten eine tumorabhängige Todesursache festgestellt werden, bei 7 Patienten war die Todesursache tumorunabhängig und bei 7 Patienten bezüglich ihres Tumorleidens nicht eindeutig ermittelbar.

Ort der Metastasierung	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Metastasenfrei	25	22,9
Lunge	31	28,4
Knochen	13	11,9
Lokalrezidiv	11	10,1
Leber	10	9,2
ZNS	5	4,6
Sonstige Fernmetastasen	4	3,7
Schilddrüse	3	2,8
Nebenniere	3	2,8
Lymphknoten	3	2,8
Haut	1	0,9
gesamt	109	100

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der ersten postoperativ aufgetretenen Metastasen

Von den 40 am letzten Nachbeobachtungszeitpunkt noch lebenden Patienten waren 17 Patienten (42,5 %) noch metastasenfrei, während 19 Patienten (47,5 %) Metastasen bzw. ein Rezidiv entwickelt hatten.

Die Gesamt-Nachbeobachtungszeit der Patienten schwankte zwischen 0,0 – 25,5 Jahren mit einem Mittelwert von 4,2 Jahren bei einer Standardabweichung von 5,4 Jahren und einem Median von 2,1 Jahren. Dabei wurden auch die Patienten, die innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstorben waren, mit in die Berechnung einbezogen. Betrachtet man nur die Nachbeobachtungszeit der zum Zeitpunkt der Erfassung noch lebenden Patienten, so ergibt sich ein Nachbeobachtungsintervall (Follow-up) von 0,02 – 25,5 Jahren mit einem Mittelwert von 7,02 Jahren und einem Standardfehler von 1,11 Jahren sowie einem Median von 4,36 Jahren.

Analog ergibt sich für die verstorbenen Patienten eine Gesamt-Überlebenszeit von 0,0 – 24,0 Jahren mit einem Mittelwert von 3,15 Jahren bei einem Standardfehler von 0,41 Jahren sowie einem Median von 1,51 Jahren. Die Nachbeobachtungszeit der lebenden Patienten bzw. die Überlebenszeit der verstorbenen Patienten ist in Abb. 7 aufgezeigt.

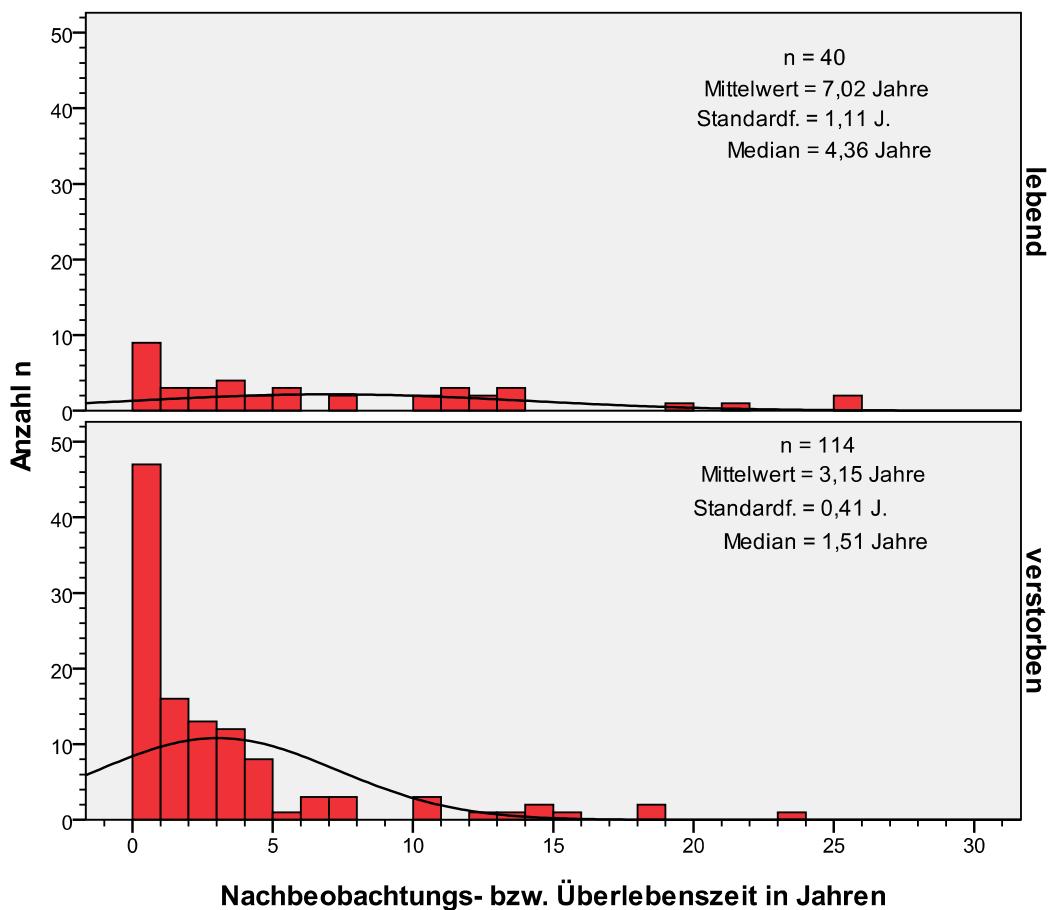


Abb. 7: Nachbeobachtungs- bzw. Überlebenszeit der Patienten

3.2) Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meyer

3.2.1) Allgemeine Ergebnisse

Um eine Vergleichsgrundlage zu schaffen, wurde zunächst die tumorspezifische Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs unabhängig von den verschiedenen möglichen Einflußfaktoren wie Geschlecht, TNM-Stadium etc. betrachtet. Es ergibt sich so für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meyer im Mittel ein Zeitintervall von 7,3 Jahren bei einem Standardfehler von 0,87 Jahren sowie einer medianen Überlebenszeit von 3,1 Jahren bei einem Standardfehler von 0,47 Jahren.

Für die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) ergibt sich hieraus ein Anteil von 36 %, für die 10-JÜR ein Anteil von 29 %. Dargestellt ist dies in Abb.8.

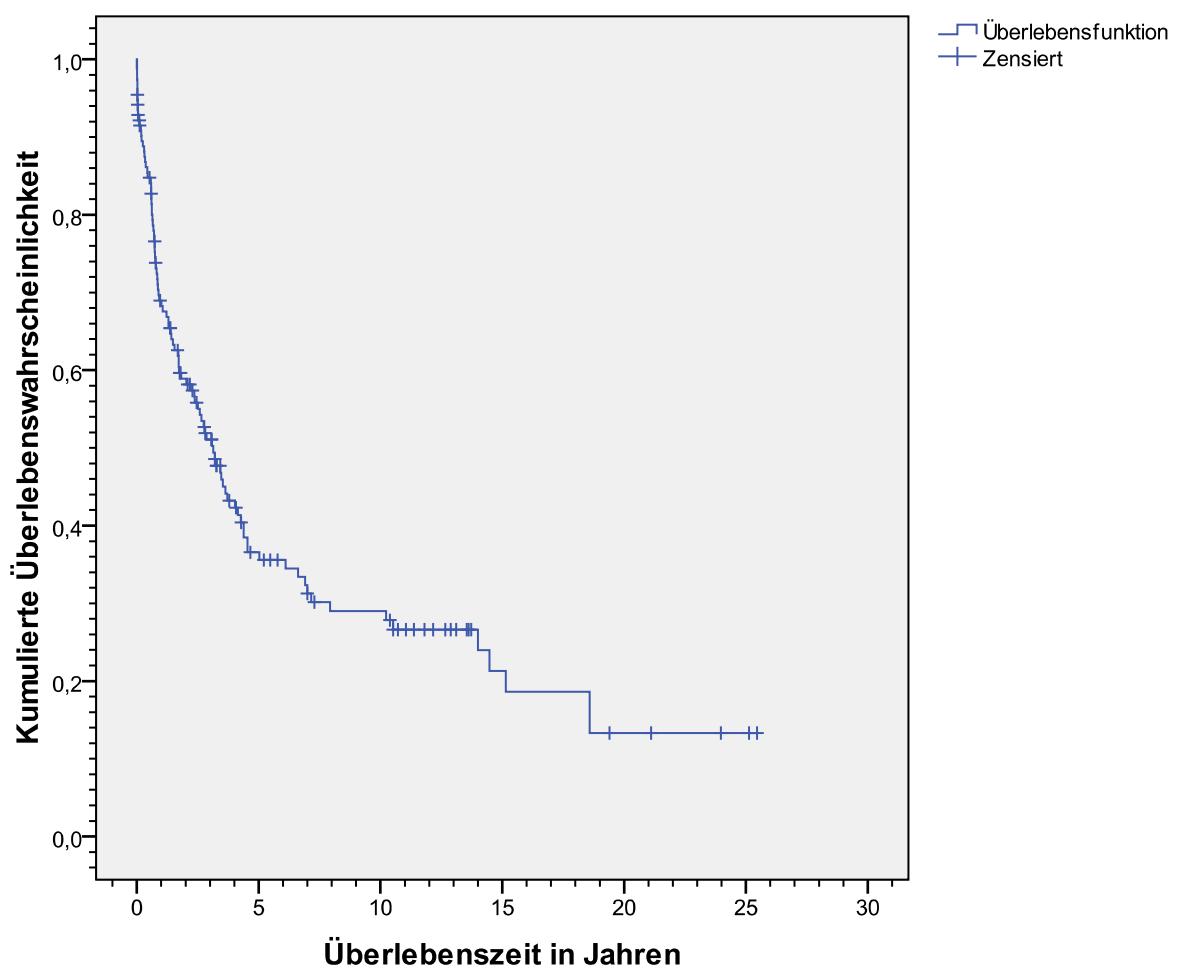


Abb. 8: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meyer im Gesamtkollektiv

Im Hinblick auf die Hauptzielsetzung der Arbeit jedoch, geeignete Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten zu finden, wurde zunächst eine univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meyer mit verschiedenen Parametern durchgeführt. Im Anschluß daran erfolgte eine Prüfung auf Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern.

3.2.2) Univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten im gesamten Zeitintervall

3.2.2.1) Abhängigkeit vom Geschlecht

Am Beginn stand die geschlechtsabhängige Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten. Dabei konnten die Daten von 68 weiblichen (44,2 %) und 86 männlichen Patienten (55,8 %) in die Auswertung mit einbezogen werden. Es ergab sich für die Frauen eine tumorspezifische mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 6,1 Jahren, für die Männer von 7,9 Jahren. Trotz eines Unterschiedes von 1,8 Jahren zugunsten der Männer kann dies jedoch bei einem p-Wert von 0,493 nicht als statistisch signifikanter Unterschied gewertet werden.

Des Weiteren wurden noch die mediane tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit, sowie die jeweiligen Standardfehler und Konfidenzintervalle bestimmt, die in Tab.11 noch einmal vergleichend dargestellt sind.

Die 5-JÜR bzw. 10-JÜR der Frauen von 34 % bzw. 27 % lagen etwas unterhalb des Gesamtkollektivs, die der Männer von 38 % bzw. 30 % lagen etwas oberhalb des Gesamtkollektivs. Abb. 9 zeigt die kumulierte Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach den Geschlechtern.

Geschlecht (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Männlich (86)	7,881	1,234	5,461	10,300	3,197	0,589	2,042	4,352
Weiblich (68)	6,135	0,998	4,179	8,091	3,083	0,815	1,486	4,680
Gesamt (154)	7,327	0,870	5,622	9,032	3,131	0,441	2,266	3,996

Tab. 11: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Geschlecht

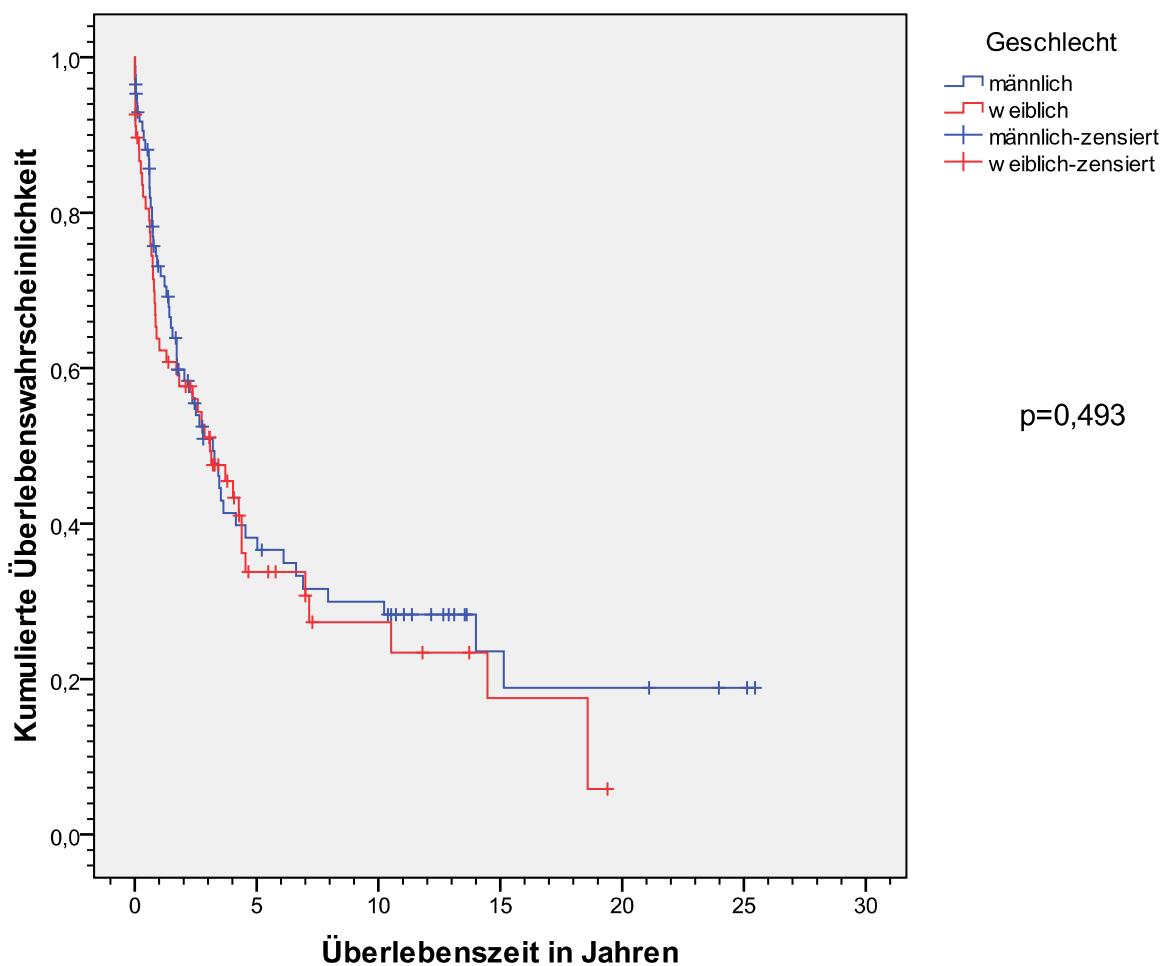


Abb. 9: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meyer abhängig vom Geschlecht

3.2.2.2) Abhängigkeit vom pT-Stadium

Ausgewertet werden konnten hier insgesamt 152 Patienten, von denen sich präoperativ 112 (73,7 %) im Stadium T3b, 30 (19,7 %) im Stadium T3c, und 10 (6,6 %) im Stadium T4 befanden.

Der paarweise Vergleich über die verschiedenen T-Stadien zeigte mit einem p-Wert von 0,003 ein hochsignifikantes Ergebnis, jedoch nur für das Stadium T3b gegenüber dem Stadium T4. Insbesondere für das Stadium T3b gegenüber dem Stadium T3c konnte kein signifikantes Ergebnis erhalten werden. Eine gemeinsame Analyse über alle T-Stadien dagegen ergab bei einem p-Wert von 0,008 ein hochsignifikantes Ergebnis. Diese Resultate

müssen jedoch auf Grund der geringen Fallzahlen für das Stadium T4 kritisch gesehen werden. Abb. 10 zeigt die einzelnen Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer.

In Tab. 12 sind die dazu berechneten statistischen Größen aufgeführt.

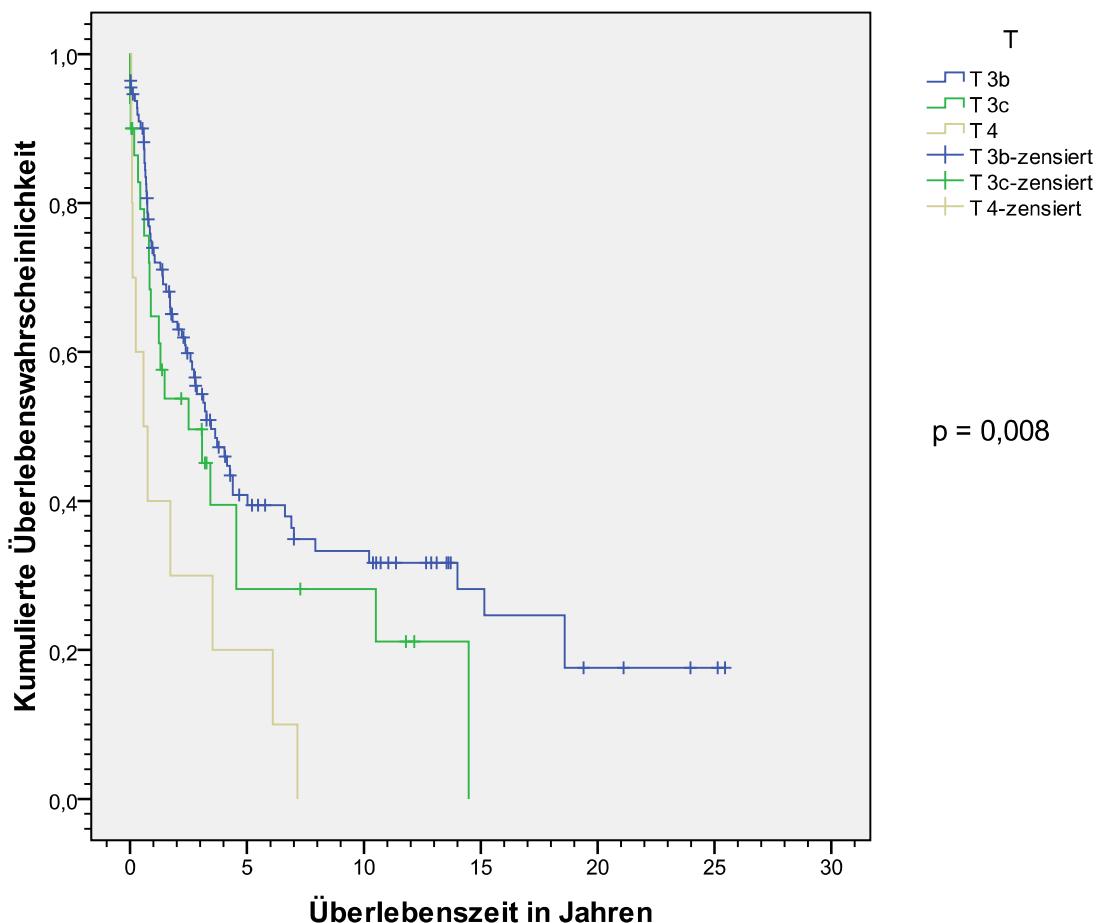


Abb. 10: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen pT-Stadien

T-Stadium (n)	Mittelwert					Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze	
T 3b (112)	8,525	1,085	6,398	10,653	3,460	0,635	2,215	4,705	
T 3c (30)	5,046	1,190	2,714	7,377	2,508	1,131	0,292	4,724	
T 4 (10)	2,032	0,841	0,384	3,679	0,572	0,404	0,000	1,364	
Gesamt (152)	7,424	0,879	5,702	9,147	3,197	0,440	2,335	4,059	

Tab. 12: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die mittlere Überlebenszeit im Stadium T4 ist gegenüber den Stadien T3b und T3c deutlich erniedrigt. Obwohl die Berechnung der Kaplan-Meyer-Überlebenswahrscheinlichkeiten keinen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten im Stadium T3b gegenüber dem Stadium T3c ergab, kann doch aus der Tabelle eine erhöhte mittlere Lebenserwartung für Patienten im Stadium T3b ersehen werden.

Jedoch scheint ein lokal fortgeschrittenes Wachstum mehr noch als eine fortgeschrittene Gefäßinvasion eine erhebliche Verkürzung der Überlebenszeit zu bewirken.

Dementsprechend zeigt sich die 5-JÜR für das T4-Stadium mit 20 % am niedrigsten und damit stark unterhalb der 5-JÜR des Gesamtkollektivs. Kein Patient im Stadium T4 erreichte eine Überlebenszeit von 10 Jahren. Die 5-JÜR der Tumorstadien T3c bzw. T3b sind mit 28 % bzw. 39 % deutlich unterhalb bzw. etwas oberhalb der 5-JÜR des Gesamtkollektivs angesiedelt. Die 10-JÜR liegen mit 28 % bzw. 33 % etwas unterhalb bzw. oberhalb der 10-JÜR des Gesamtkollektivs.

3.2.2.3) Abhängigkeit vom pN-Stadium

Von den hierzu auswertbaren 147 Patienten befanden sich 108 Patienten (73,5 %) im Stadium N0, 12 (8,2 %) im Stadium N1 und 27 (18,3 %) im Stadium N2.

Die gemeinsame Analyse über alle N-Stadien zeigte bei einem p-Wert von <0,0001 ein hochsignifikantes Ergebnis. Beim paarweisen Vergleich über die verschiedenen N-Stadien ergab sich bei einem p-Wert von 0,002 bzw. <0,001 erwartungsgemäß ebenfalls ein hochsignifikanter Überlebensvorteil des Stadiums N0 gegenüber N1 bzw. N2, während zwischen dem Stadium N1 und N2 kein Überlebensvorteil ermittelt werden konnte. Der Befall nur eines regionären Lymphknotens scheint offenbar gegenüber dem Befall mehrerer regionärer Lymphknoten keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit zu haben. Die einzelnen Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meyer sind in Abb.11 angeführt.

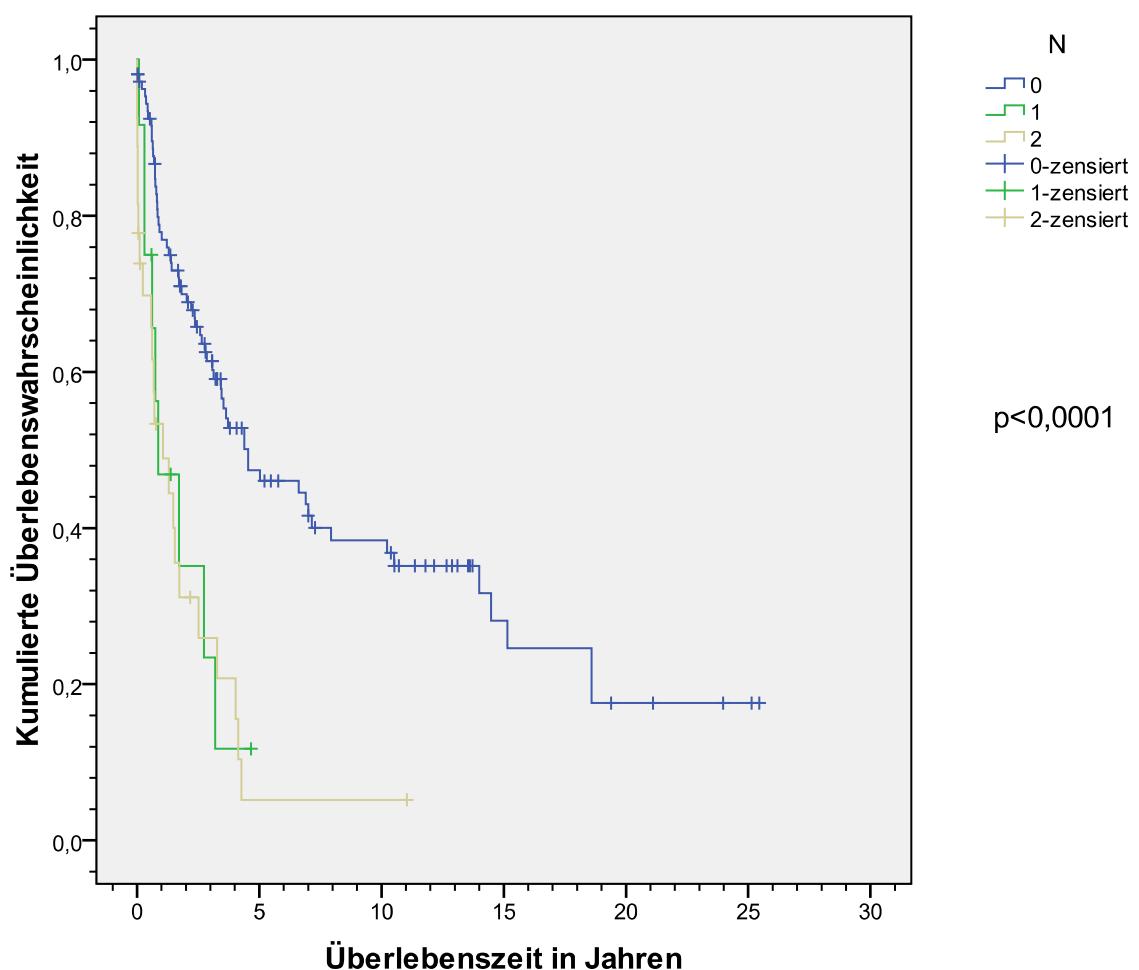


Abb. 11: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen pN-Stadien

Tab. 13 zeigt die Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeiten.

N-Stadium (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
N0 (108)	9,256	1,096	7,108	11,405	4,539	1,512	1,575	7,503
N1 (12)	1,710	0,461	0,806	2,613	0,867	0,689	0,000	2,216
N2 (27)	1,958	0,546	0,888	3,027	1,056	0,474	0,126	1,985
Gesamt (147)	7,599	0,901	5,832	9,365	3,197	0,431	2,352	4,042

Tab. 13: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Auch hier bestätigt sich mit der erheblich höheren mittleren Überlebenszeit wieder der deutliche Überlebensvorteil der Patienten im Stadium N0 gegenüber jenen im Stadium N1 bzw. N2.

Wegen der geringen Fallzahlen im Stadium N1 erschien es sinnvoll, die beiden lymphknotenpositiven Stadien N1 und N2 zu N+ zusammen zu fassen und gegen das lymphknotennegative Stadium N0 auszuwerten. Es ergab sich hier erwartungsgemäß bei einem p-Wert < 0,0001 ebenfalls ein hochsignifikantes Ergebnis. Dies ist noch einmal in Abb. 12 bzw. Tab. 14 verdeutlicht. In Übereinstimmung mit den vorher erhaltenen Ergebnissen zeigt sich auch hier eine erhöhte mittlere Überlebenszeit der Patienten im Stadium N0 gegenüber den lymphknotenpositiven Patienten. Die 5-JÜR lagen mit 47 % für die Patienten ohne Lymphknotenbefall deutlich oberhalb derer des Gesamtkollektivs, während die 5-JÜR der lymphknotenpositiven Patienten mit 7 % deutlich darunter lagen. Für die 10-JÜR ergab sich analog mit 38 bzw. 7 % ebenfalls ein Wert, der leicht über bzw. deutlich unterhalb des Wertes des Gesamtkollektivs angesiedelt war.

N-Stadium (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
N0 (108)	9,256	1,096	7,108	11,405	4,539	1,512	1,575	7,503
N+ (44)	2,155	0,513	1,149	3,161	1,056	0,490	0,095	2,016
Gesamt (147)	7,651	0,906	5,875	9,427	3,269	0,437	2,414	4,125

Tab. 14: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

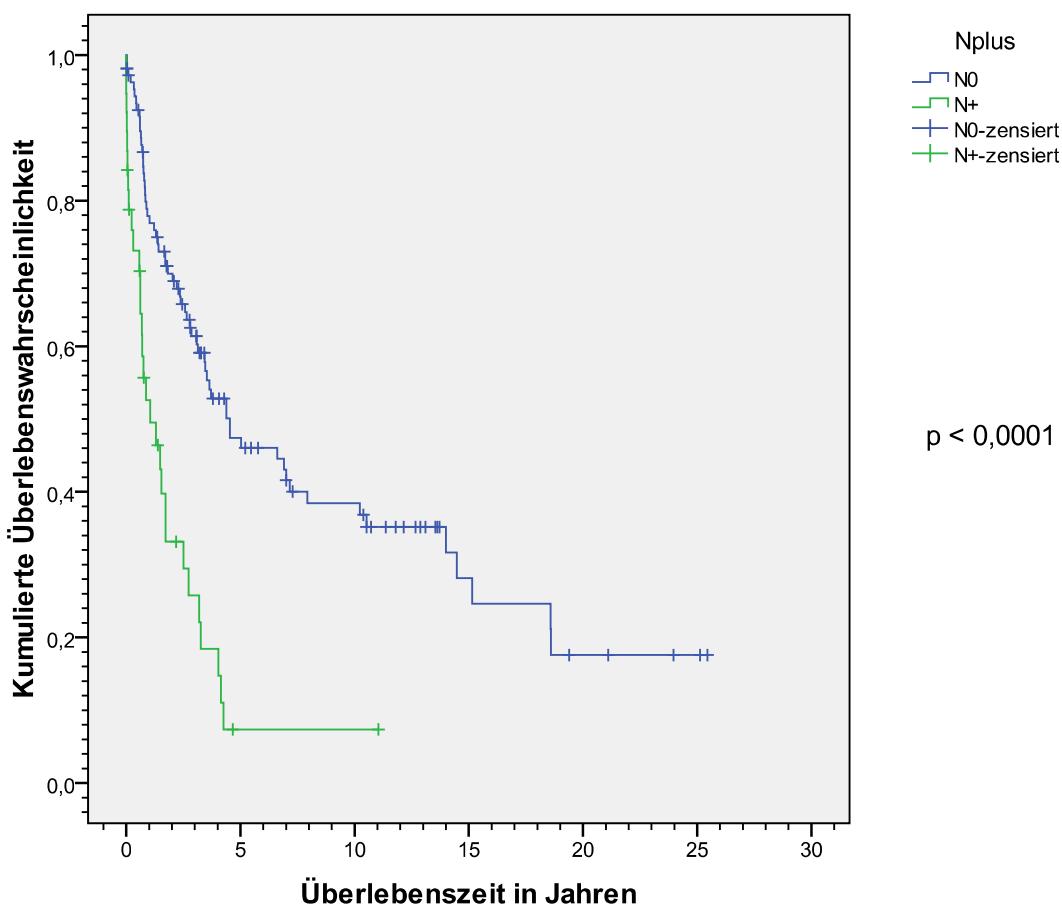


Abb. 12: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig vom lymphknotenpositiven Status

3.2.2.4) Abhängigkeit vom initialen Metastasierungsstadium

Zum Zeitpunkt der Operation waren 43 (28,3 %) von den 152 hier betrachteten Patienten bereits im Stadium der Fernmetastasierung.

Erwartungsgemäß zeigte sich in der Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meyer, dargestellt in Abb. 13, bei einem p -Wert $<0,001$ ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, die sich bei Operation des Nierentumors noch nicht im Stadium der Fernmetastasierung befunden haben.

Dieses Resultat wird auch beim Vergleich der mit 9,0 Jahren deutlich höheren mittleren Überlebenszeit der initial nicht metastasierten Patienten gegenüber einer mittleren Überlebenszeit von 2,6 Jahren bei initial metastasierten Patienten bestätigt (siehe Tab. 15).

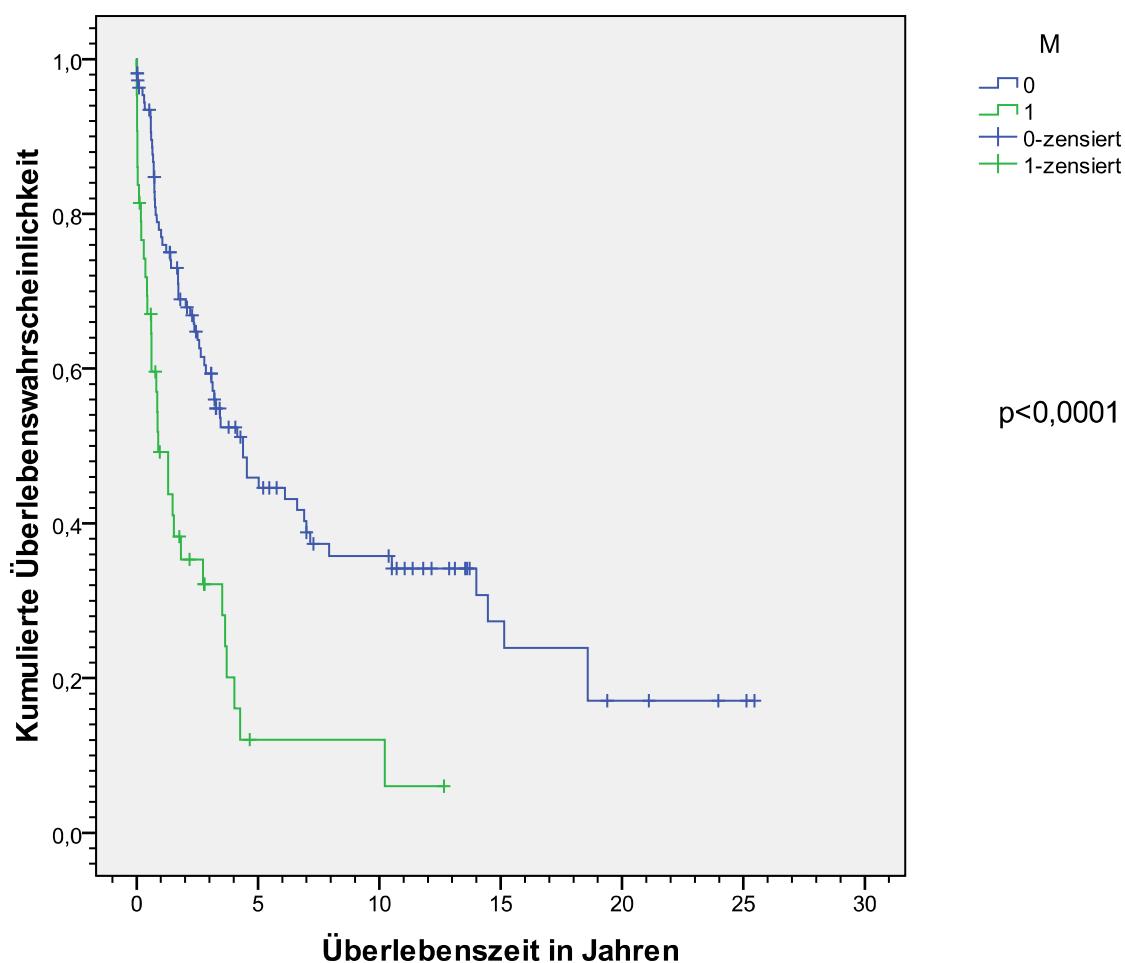


Abb. 13: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig vom Stadium der Fernmetastasierung

M-Stadium (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
M0 (109)	8,958	1,079	6,843	11,074	4,386	0,834	2,752	6,020
M1 (43)	2,629	0,630	1,395	3,864	0,883	0,290	0,316	1,451
Gesamt (152)	7,424	0,879	5,702	9,147	3,197	0,440	2,335	4,059

Tab. 15: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Metastasierungsstadium

Die 5-JÜR bzw. 10-JÜR der initial nicht metastasierten Patienten betrug in diesem Kollektiv 45 % bzw. 36 %. Dem gegenüber steht eine 5-JÜR bzw. 10-JÜR von 12 % für die bei der Operation bereits mit Fernmetastasen belasteten Patienten.

3.2.2.5) Abhängigkeit vom Grading

Es konnten dazu 146 Patienten aus dem gesamten Kollektiv ausgewertet werden.

Davon wiesen 8 Patienten (5,5 %) das Grading-Stadium G1, 82 Patienten (56,2 %) G2 und 56 Patienten (38,3 %) G3 auf.

Mit einem p-Wert von 0,113 fand sich bei der Analyse über alle Grading-Stadien kein signifikantes Ergebnis. Vergleicht man jedoch paarweise, so zeigt sich mit einem p-Wert von 0,037 ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Grading-Stadium 1 gegenüber jenen mit Grading-Stadium 2. Dies wird auch beim Vergleich der in Tab. 16 aufgeführten mittleren Überlebenszeiten deutlich. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Grading-Stadium 1 ist mit 13,0 Jahren deutlich höher als in den anderen Grading-Stadien. Allerdings ist diese Aussage wegen der geringen Fallzahlen im Grading-Stadium 1 mit Vorsicht zu bewerten. Interessant ist weiter, dass die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Grading-Stadium 2 um etwas über ein Jahr geringer ist als jene der Patienten mit Grading-Stadium 3. Abb. 14 zeigt die einzelnen Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer.

Grading (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
G1 (8)	13,017	2,742	7,642	18,391	18,592	10,865	0,000	39,886
G2 (82)	6,546	1,029	4,530	8,562	3,131	0,553	2,047	4,214
G3 (56)	7,709	1,590	4,592	10,826	2,356	1,071	0,257	4,455
Gesamt (146)	7,238	0,878	5,517	8,960	3,131	0,467	2,216	4,045

Tab. 16: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Grading-Stadium

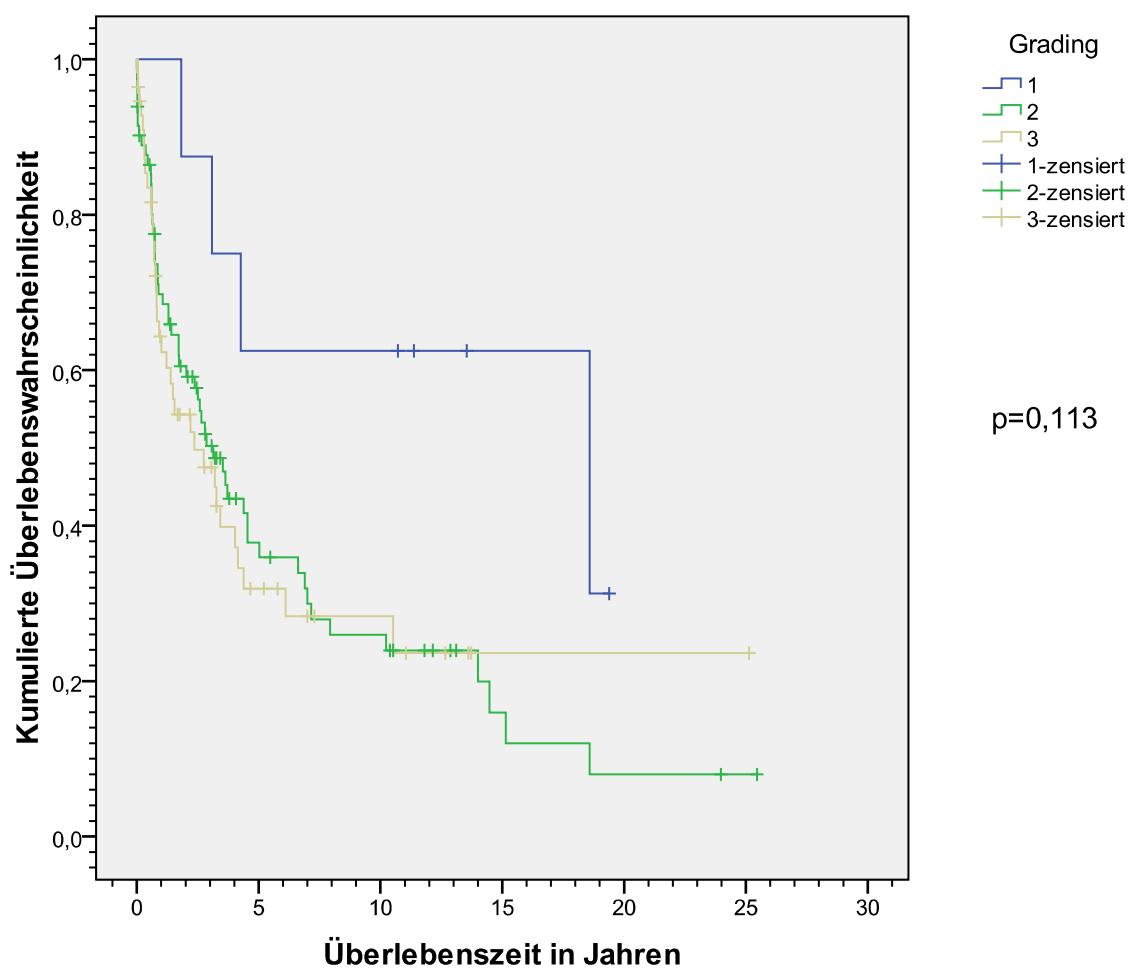


Abb. 14: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Grading-Stadium

Wegen der geringen Fallzahlen im Gradingstadium 1 wurde dieses mit dem Stadium 2 zusammengefasst und gegenüber dem Stadium 3 ausgewertet. Noch klarer als vorher ergibt sich mit einem p-Wert von 0,464 ein nicht signifikantes Ergebnis zwischen diesen beiden Gruppen, dargestellt noch einmal in Abb. 15.

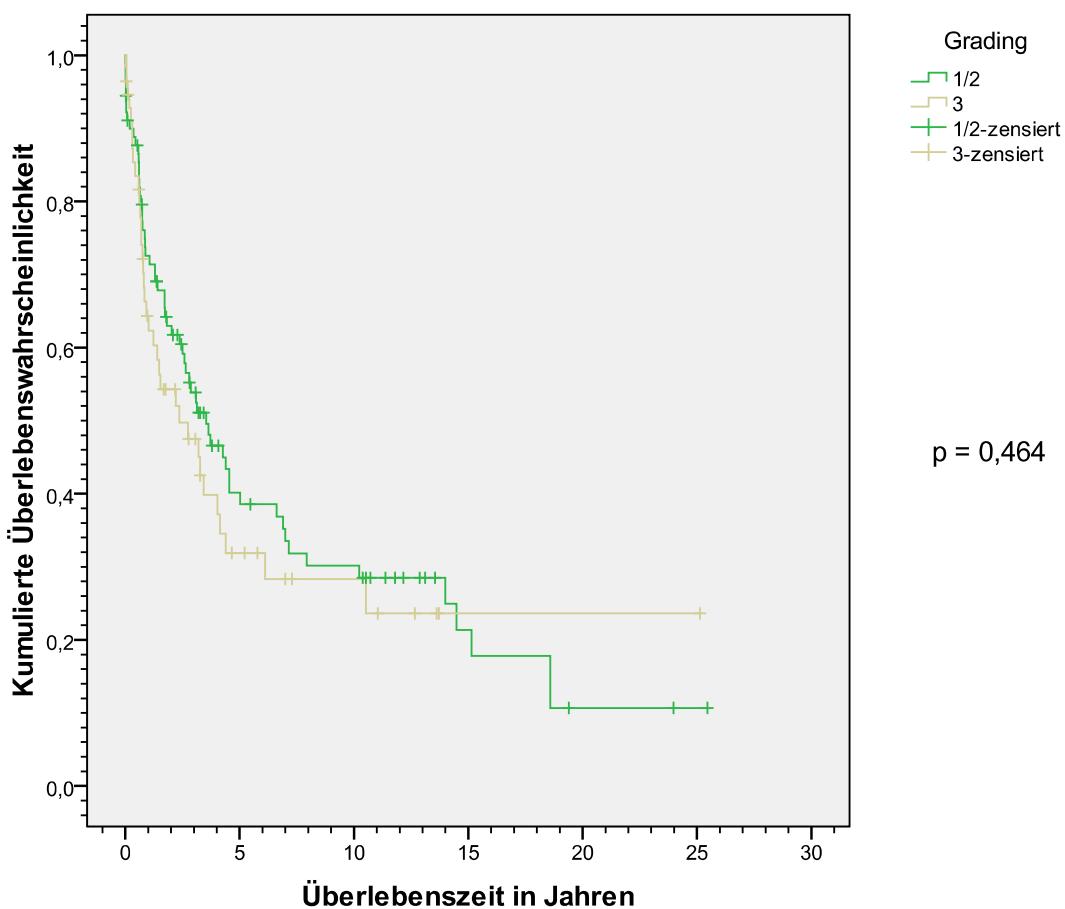


Abb. 15: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Grading stadium G1/2 gegenüber dem Stadium G3

3.2.2.6) Abhängigkeit von der Staehler-Klassifikation

Für die Auswertung in Abhängigkeit von der Staehler-Klassifikation wurden 151 Patienten berücksichtigt. Davon waren 27 Patienten (17,9 %) im Stadium 1, 43 (28,5 %) im Stadium 2, 50 (33,1 %) im Stadium 3 und 31 (20,5 %) im Stadium 4.

Die Analyse über alle Stadien erbrachte mit einem p-Wert von 0,039 ein signifikantes Ergebnis. Die paarweise Auswertung dagegen ergab mit einem p-Wert von 0,023 bzw. 0,03 nur ein signifikantes Ergebnis für das Stadium 1 bzw. Stadium 2 gegenüber dem Stadium 3. Eine Ausbreitung des Tumorzapfens nur bis unterhalb der Lebervenenmündung ist offenbar mit einem Überlebensvorteil für diese Patienten verknüpft. Im Besonderen zeigen diese Ergebnisse aber auch, daß Patienten mit einer Tumorzapfenausdehnung über das

Diaphragma hinaus keinen Überlebensnachteil den Patienten gegenüber aufweisen, bei denen sich der Tumorzapfen nur bis maximal zum Diaphragma erstreckt hat.

Abb. 16 zeigt hierzu die Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer in Abhängigkeit vom Staehler-Stadium.

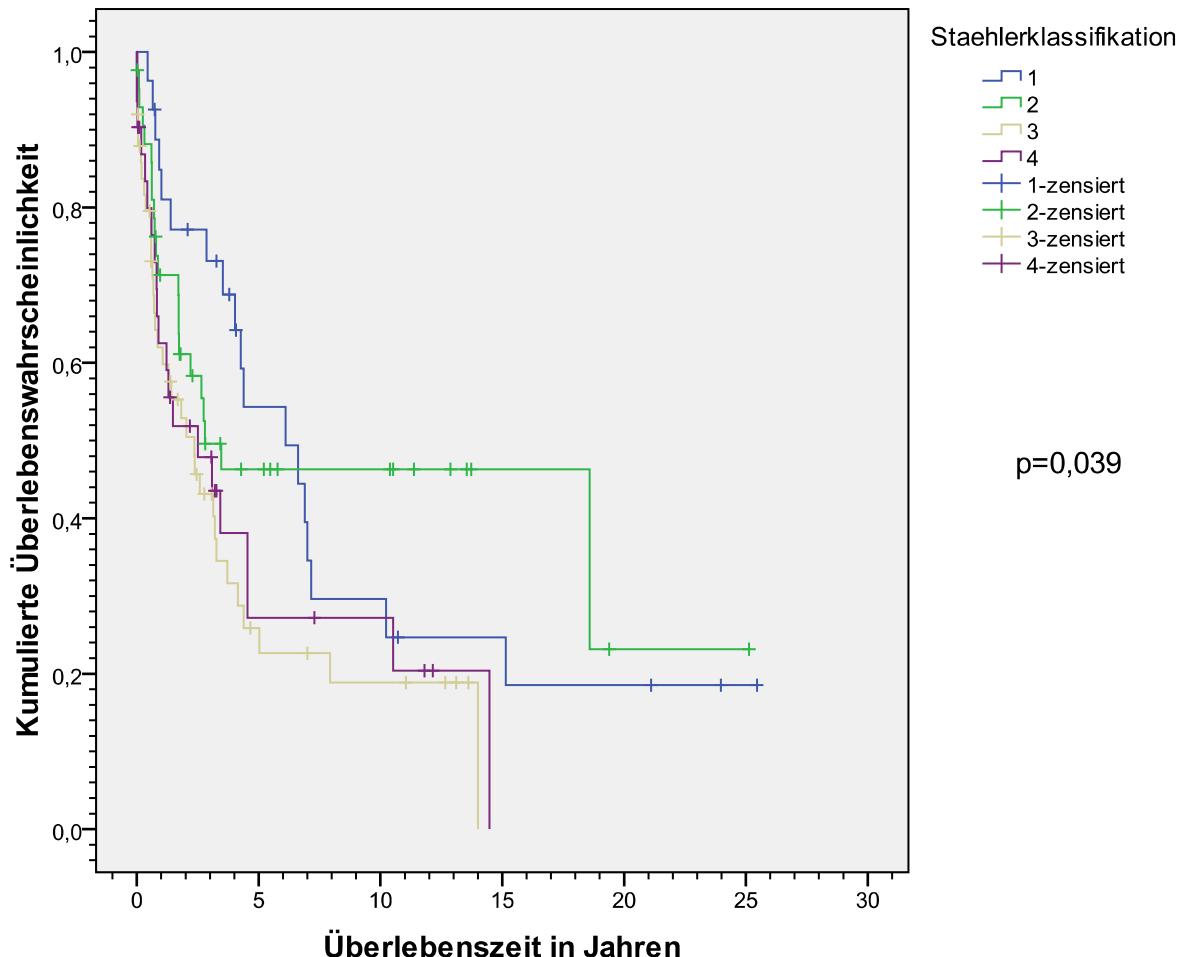


Abb. 16: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig vom Staehler-Stadium

In Tab. 17 sind die zugehörigen mittleren Überlebenszeiten und Mediane aufgezeigt.

Staehler-klassifikation (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
1 (27)	8,902	1,869	5,238	12,565	6,108	1,677	2,821	9,396
2 (43)	10,844	1,836	7,246	14,443	2,794	6,222	0,000	14,989
3 (50)	4,231	0,817	2,630	5,832	2,356	0,717	0,950	3,761
4 (31)	4,895	1,157	2,628	7,162	2,508	1,398	0,000	5,248
Gesamt (151)	7,466	0,887	5,728	9,204	3,131	0,465	2,220	4,041

Tab. 17: Statistische Daten in Abhängigkeit von der Staehlerklassifikation

Auffällig ist, dass die mittlere Überlebenszeit im Staehler-Stadium 2 um nahezu 2 Jahre unterhalb der des Stadiums 1 errechnet wurde. Dies kann jedoch durch einen extremen Ausreißer in der Gruppe der Patienten mit Staehlerstadium 2 erklärt werden. Denn, vergleicht man die jeweiligen medianen Überlebenszeiten, so zeigt sich hier das erwartungsgemäße Resultat einer doch deutlich erhöhten medianen Überlebenszeit im Stadium 1 gegenüber dem Stadium 2. Ebenso sind die mittleren und medianen Überlebenszeiten im Stadium 3 gegenüber dem Stadium 4 leicht reduziert. Dies ist allerdings noch im Einklang mit dem Ergebnis nach Kaplan-Meyer zu sehen, dass das Staehlerstadium 3 gegenüber dem Stadium 4 keinen Überlebensvorteil aufweist.

3.2.2.7) Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Insgesamt konnten 134 Patienten ausgewertet werden. Bei 41 Patienten (30,6 %) breitete sich der Tumor vom oberen Nierenpol ausgehend aus, bei 34 Patienten (25,4 %) vom unteren Nierenpol ausgehend und bei 59 Patienten (44,0 %) begann das Tumorwachstum im Mittelgeschoss der Niere. Die Analyse der Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meyer über alle Tumorlokalisierungen ergab hier mit einem p-Wert von 0,382 kein signifikantes Ergebnis. Die Tumorlokalisierung scheint somit keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten zu haben.

Abb. 17 zeigt hierzu die kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Tumorlokalisierungen.

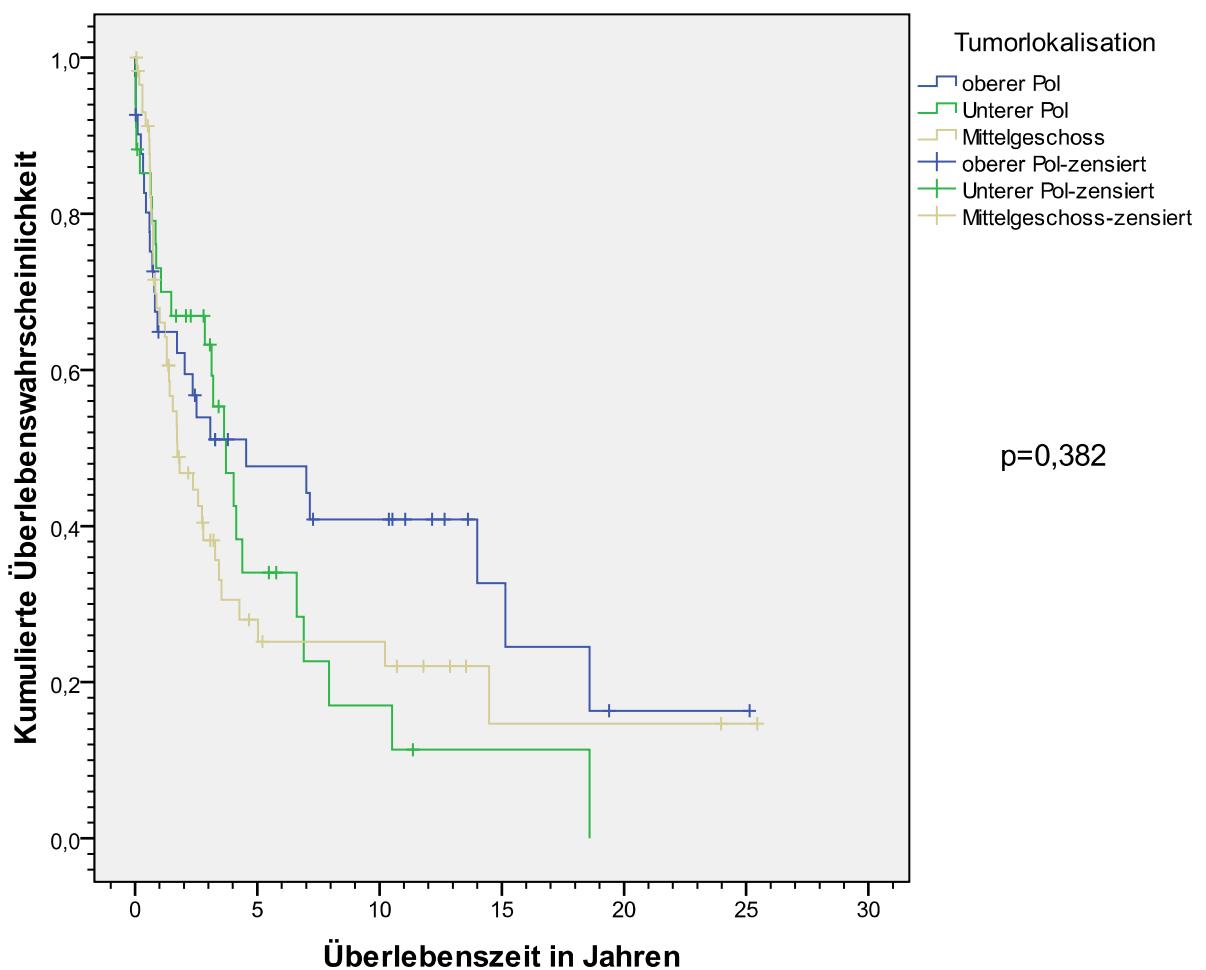


Abb. 17: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von der Tumorlokalisierung

3.2.2.8) Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

Von den insgesamt analysierten 143 Patienten konnte bei 110 Patienten (76,9 %) histologisch ein klarzelliges Tumorwachstum nachgewiesen werden, bei 3 Patienten (2,1 %) fand sich ein papilläres Wachstumsmuster, 20 Patienten (14,0 %) wiesen einen chromophilen (granulierten) Tumortyp auf, bei 6 Patienten (4,2 %) konnte ein gemischtes Muster gefunden werden und 4 Patienten (2,8 %) zeigten einen atypischen, nicht klassifizierbaren Tumortyp. Da die überwiegende Mehrzahl der Patienten einen klarzelligen Tumortyp aufwies, wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, jene mit klarzelligem und jene mit nicht klarzelligem Tumortyp und gegeneinander ausgewertet. Nur so war es möglich, die sehr kleinen Fallzahlen dieser Gruppen einer sinnvollen statistischen Auswertung

zugänglich zu machen. Die Analyse der Überlebensfunktionen ergab auch hier mit einem p-Wert von 0,568 wieder ein nicht signifikantes Ergebnis. Ebenso wie bei der Tumorkontrolle hat der histologische Tumortyp keine Aussagekraft für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Dargestellt ist dieses Resultat noch einmal in Abb. 18.

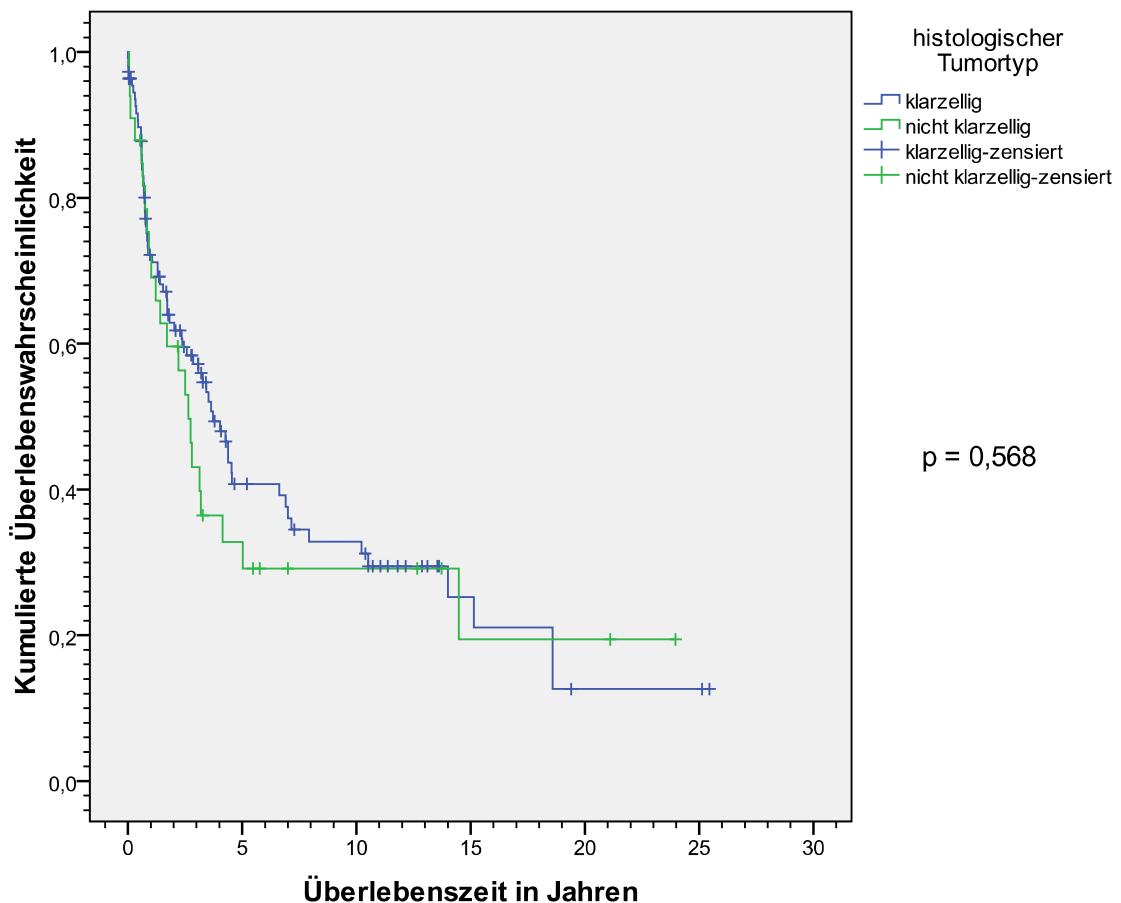


Abb.18: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

3.2.2.9) Abhängigkeit von präoperativ vorhandenen tumorassoziierten Folgeerscheinungen

Im Bestreben, Prognoseparameter für das Überleben der Patienten zu finden, lag es nahe, die Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit vom Vorhandensein tumorassozierter Folgeerscheinungen zu untersuchen. 99 (66 %) der insgesamt 150 ausgewerteten Patienten zeigten bereits tumorassoziierte Folgeerscheinungen wie in Kap. 2.1.1 beschrieben.

Bei der Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigte sich mit einem p-Wert <0,0001 dann auch tatsächlich ein hochsignifikantes Resultat, wie in Abb.19 angeführt. Es zeigt sich somit ein erheblicher Überlebensvorteil für Patienten, die noch keine tumorassoziierten Folgeerscheinungen aufweisen.

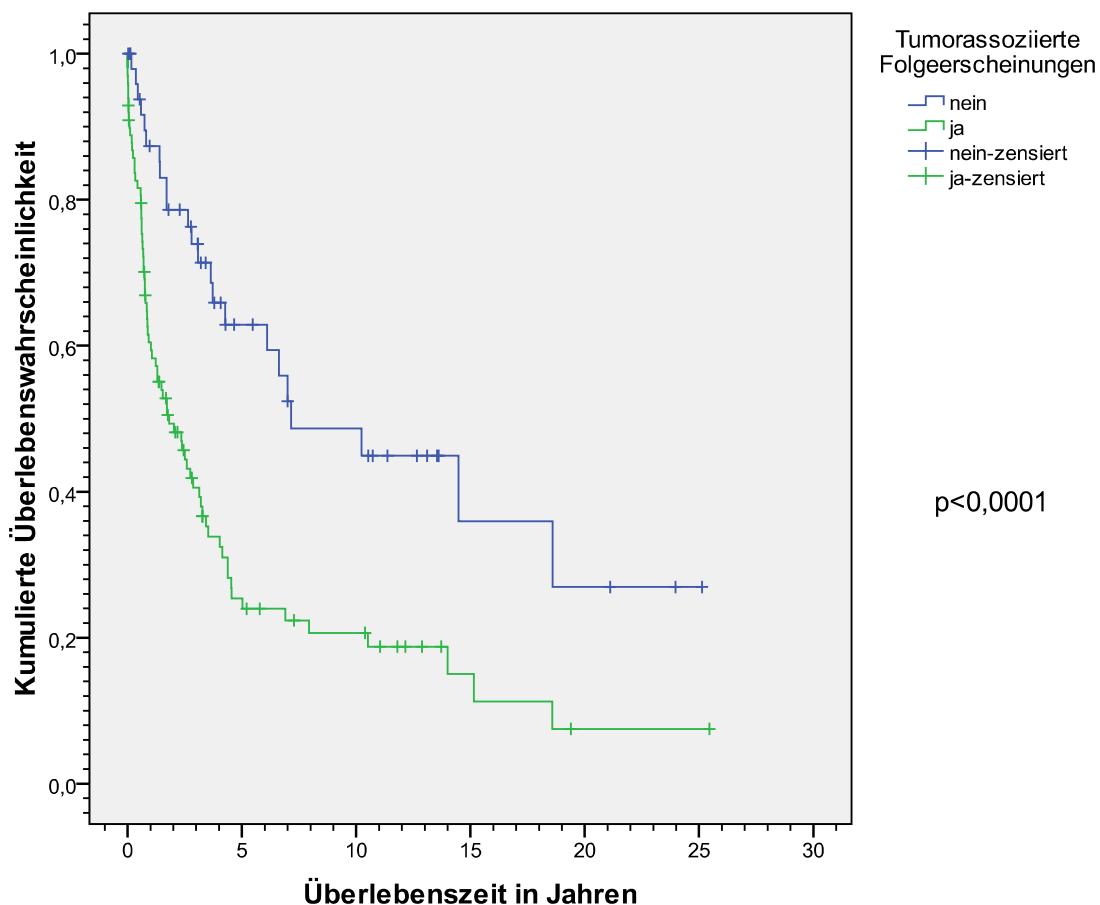


Abb.19: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Vorhandensein tumorassozierter Folgeerscheinungen

Dies wird auch durch die mit 11,8 Jahren im Vergleich zu 5,4 Jahren mehr als doppelt so hohe mittlere Überlebenszeit von Patienten ohne gegenüber den Patienten mit tumorassoziierten Folgeerscheinungen verdeutlicht. (siehe Tab. 18). Die 5-JÜR lagen mit 63 bzw. 25 % erheblich über bzw. deutlich unterhalb der 5-JÜR für das Gesamtkollektiv. In analoger Weise zum Gesamtkollektiv verhalten sich die ermittelten 10-JÜR mit 48 bzw. 20 %.

Tumorassozierte Folgeerscheinungen (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein (51)	11,823	1,761	8,372	15,274	7,153	2,815	1,636	12,670
Ja (99)	5,361	0,908	3,581	7,141	1,822	0,590	0,666	2,978
Gesamt (150)	7,517	0,892	5,769	9,265	3,197	0,470	2,276	4,118

Tab. 18: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Vorhandensein tumorassozierter Folgeerscheinungen

3.2.2.10) Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert

Ebenso lag die Vermutung nahe, dass ein präoperativ erhöhter Kreatininwert die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen könnte. Bei 67 (46,9 %) der 143 hier insgesamt berücksichtigten Patienten ließ sich ein präoperativ erhöhter Kreatininwert feststellen. Die Auswertung der Überlebensfunktionen ergab allerdings bei einem p-Wert von 0,041 nur knapp einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Abb. 20 zeigt dieses Ergebnis. Eine präoperative Erhöhung des Kreatininwertes sollte daher zunächst eher als Tendenz für eine schlechtere Prognose gewertet werden, denn wie sich später noch zeigen wird, reicht die bloße Bestimmung eines Laborwertes wohl nicht dazu aus, eine verlässliche Prognose für das Überleben der Patienten zu erhalten. In Tab. 19 sind die zugehörigen statistischen Daten aufgeführt.

Präoperativ erhöhtes Kreatinin (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein (76)	10,125	1,402	7,378	12,873	3,642	0,714	2,243	5,040
Ja (67)	4,806	0,720	3,395	6,217	2,581	0,673	1,262	3,899
Gesamt (143)	7,666	0,919	5,864	9,468	3,131	0,418	2,311	3,950

Tab. 19: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines präoperativ erhöhten Kreatininwertes

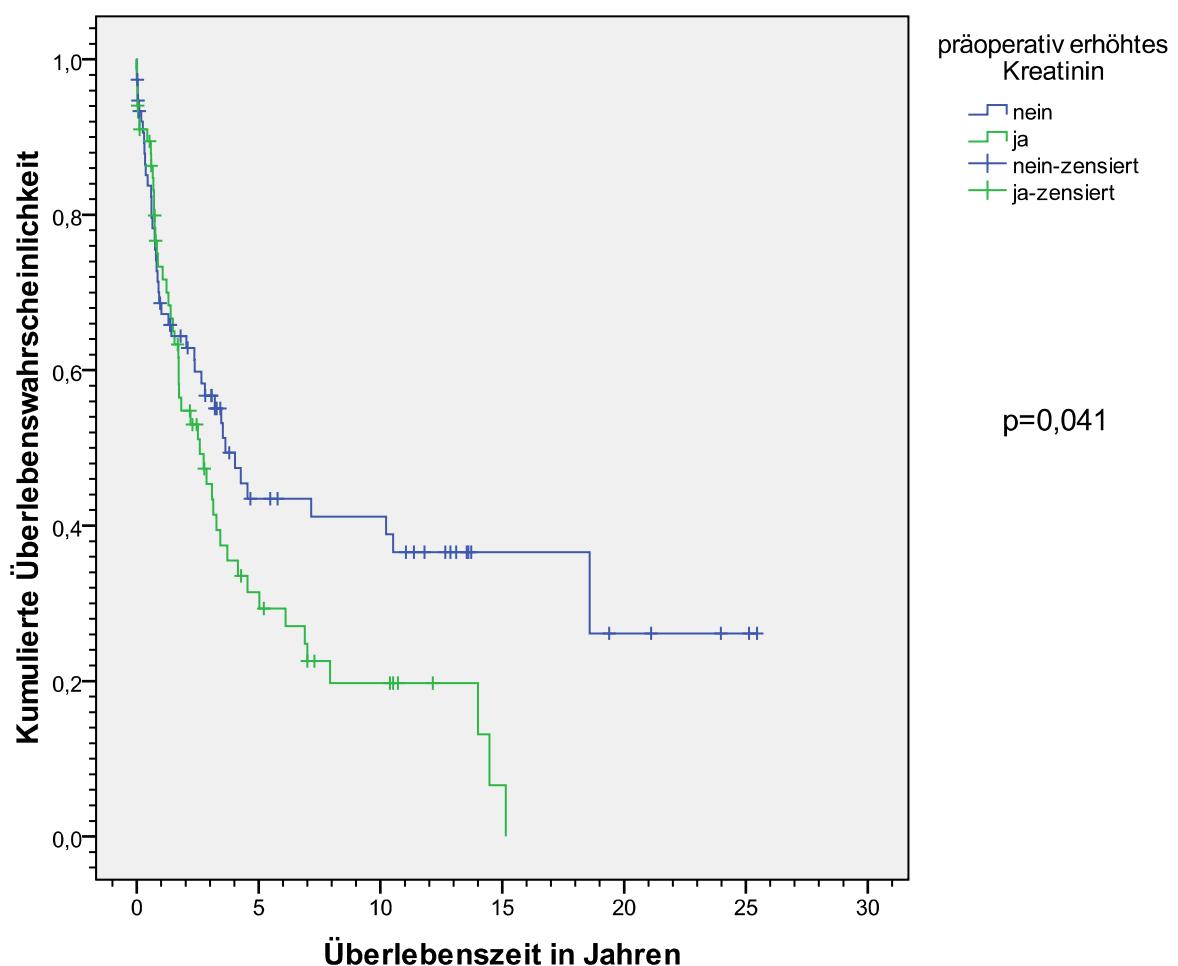


Abb. 20: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Vorhandensein eines präoperativ erhöhten Kreatininwertes

3.2.2.11) Abhängigkeit von der Anzahl der präoperativ vorhandenen Risikofaktoren

Wie in Kap. 2.1.1 bereits erläutert, wurden die Patienten der besseren Übersichtlichkeit und Handhabung halber in eine Gruppe mit Patienten, die bis zu 2 Risikofaktoren und in eine Gruppe mit Patienten, die mehr als 2 Risikofaktoren aufwiesen, eingeteilt. Der ersten Gruppe konnten hier 102 Patienten (68,0 %) zugeordnet werden, der zweiten Gruppe 48 Patienten. Es zeigte sich jedoch bei einem p-Wert von 0,994 kein signifikantes Ergebnis. Die Präsenz von mehreren präoperativen Risikofaktoren hat offensichtlich keinen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. In Abb. 21 ist dieses Resultat nochmals dargestellt.

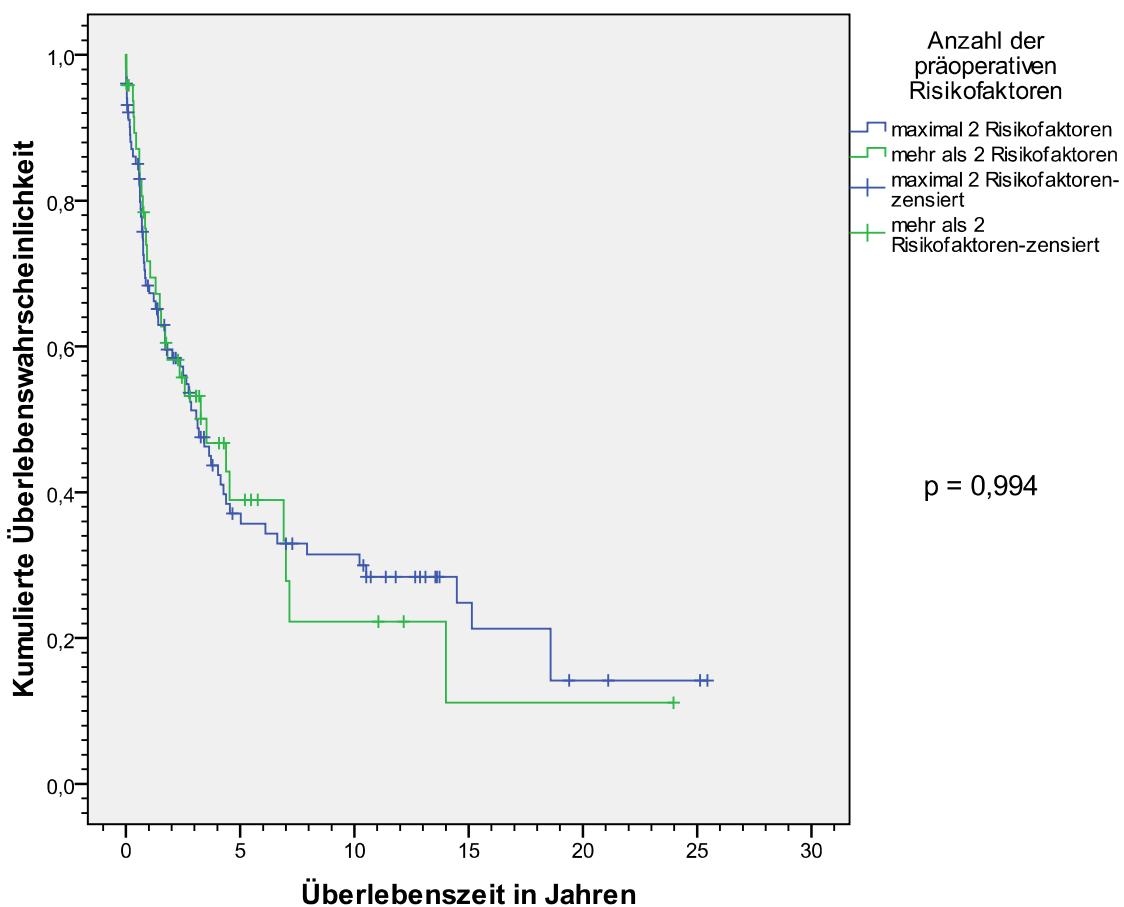


Abb. 21: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von der Anzahl der präoperativen Risikofaktoren

3.2.2.12) Abhängigkeit von den intraoperativen Komplikationen

Bei 85 Patienten (63,4 %) waren intraoperativ keine Komplikationen zu verzeichnen, während bei 15 Patienten (11,2 %) leichte und bei 34 Patienten (25,4 %) schwere Komplikationen, wie in Kap. 2.1.1 definiert, aufgetreten waren. Die Analyse der Überlebensfunktionen zeigte bei einem p-Wert von 0,407 kein signifikantes Ergebnis.

Das Auftreten von intraoperativen Komplikationen, unabhängig von deren Schweregrad, beeinflusst die Überlebenswahrscheinlichkeit demnach nicht. In Abb. 22 sind die zugehörigen Überlebenswahrscheinlichkeiten aufgezeigt.

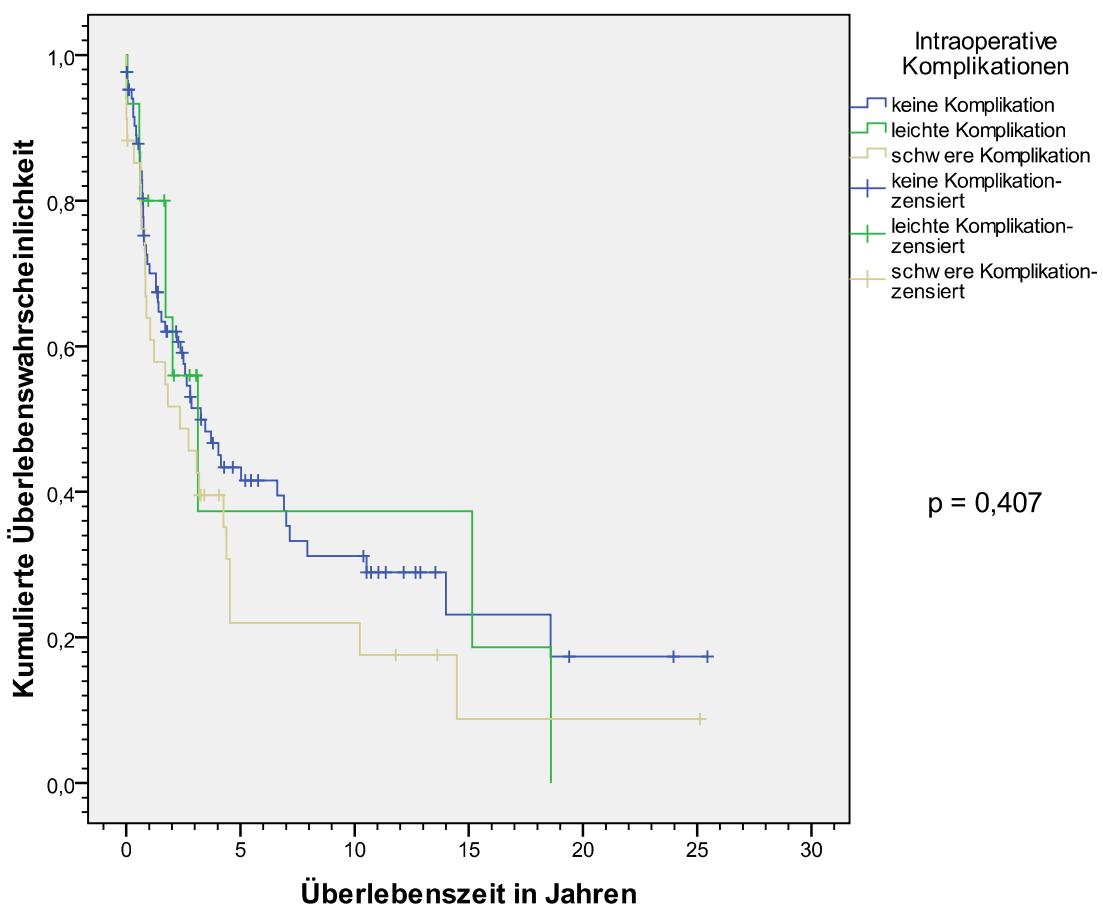


Abb. 22: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von den intraoperativen Komplikationen

3.2.2.13) Abhängigkeit von der Wandadhärenz des Tumorzapfens

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnten bezüglich der Wandadhärenz des Tumorzapfens leider nur in 49 Fällen verlässliche Angaben erhalten werden. Diese Patienten waren alle erst ab dem Jahr 1996 operiert worden. Davon war bei 24 Patienten (49,0 %) eine Wandadhärenz nachweisbar.

Hier zeigte sich mit einem p-Wert von 0,01 ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, bei denen der Tumorzapfen nicht wandadhärent war.

Auch die mit 7,4 Jahren etwa doppelt so hohe Überlebenszeit der Patienten ohne gegenüber den Patienten mit wandadhärentem Tumorzapfen bekräftigt dieses Resultat. (siehe Tab. 20)

Dies scheint auch plausibel, da bei einer Wandadhärenz mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass Tumoranteile nur ungenügend entfernt werden können und somit ein Lokalrezidiv begünstigt bzw. eine Metastasierung erleichtert werden könnte. Abb. 23 zeigt die jeweiligen kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten.

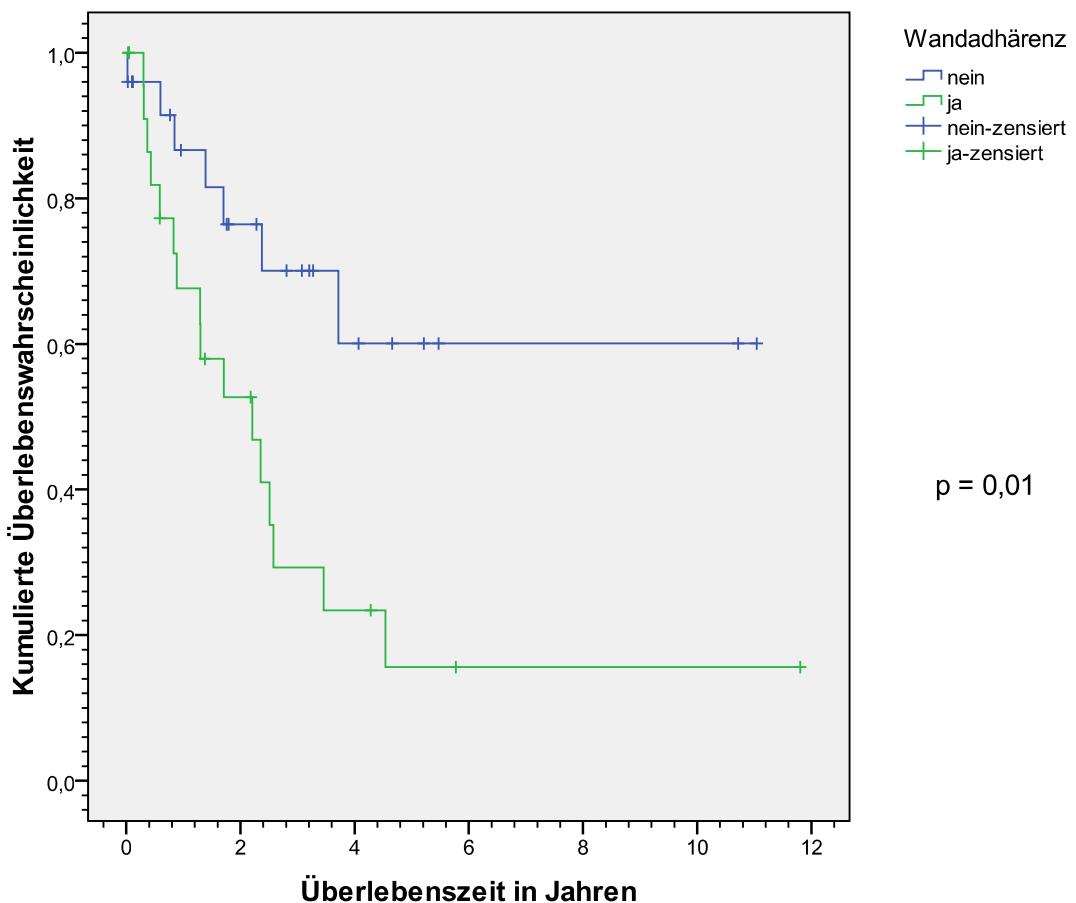


Abb. 23: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von der Wandadhärenz des Tumorzapfens

Die 5-JÜR bzw. 10-JÜR der Patienten ohne wandadhärentem Tumorzapfen waren mit 60 % deutlich oberhalb derer des Gesamtkollektivs angesiedelt, während die 5-JÜR bzw. 10-JÜR der Patienten mit wandadhärentem Tumorzapfen mit 16 % deutlich unterhalb lagen.

Wandadhärenz (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein (25)	7,382	1,133	5,161	9,603
Ja (24)	3,353	0,919	1,552	5,154	2,210	0,698	0,842	3,578
Gesamt (49)	5,429	0,858	3,748	7,110	2,581	0,771	1,069	4,092

Tab. 20: Statistische Daten in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Wandadhärenz des Tumorzapfens

3.2.3) Univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten getrennt für zwei Zeitintervalle

Während eines langen Untersuchungszeitraumes wie in dieser Arbeit sind natürlich auch Einflußgrößen enthalten, die sich im Laufe der Zeit verändern, wie z. B. die Verbesserung der Möglichkeiten in der intensivmedizinischen Behandlung, die Optimierung im Ablauf der Operation oder auch der Einsatz einer adjuvanten Therapie. Für eine sinnvolle statistische Auswertung kam aufgrund der doch begrenzten Patientenzahl nur eine Teilung in zwei Patientengruppen in Frage. Zunächst wurde erwogen, den routinemäßigen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine als Trennungspunkt zu setzen. Da dieser Einsatz jedoch bereits Ende der 1980er Jahre begann, wären hier beide Patientengruppen in ihrer Anzahl zu asymmetrisch geworden, so daß die statistische Auswertung darunter gelitten hätte. Zudem wäre sehr wahrscheinlich auch die Verteilung der Patienten bezüglich ihres Tumorstadiums nicht ausgewogen gewesen, da es durchaus denkbar ist, daß vor dem routinemäßigen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine Patienten mit einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium wegen eines zu großen Risikos für diejenigen Patienten gar nicht operiert worden sind. Auch bezüglich der Verbesserungen in der Anästhesie- und Intensivmedizin sowie der Optimierung des Operations-Ablaufs konnte ein Trennungspunkt nur schwer festgelegt werden, da diese Veränderungen nur langsam umgesetzt werden.

Als Trennungspunkt der beiden Zeitintervalle wurde hier daher der erstmalige Einsatz einer adjuvanten Therapie genommen, da hier zum einen eine Veränderung in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten angenommen werden konnte und zum anderen

dadurch ebenfalls auch eine einigermaßen ausgewogene Patientenzahl erreicht werden konnte. In der zweiten Patientengruppe (Juli 1994 – Juni 2006) wurden von den insgesamt 68 Patienten 20 (= 29,4 %, von denen 13 Patienten initial bereits metastasiert waren) adjuvant behandelt. Davon wurden 3 Patienten einer postoperativen Vakzinierung zugeführt, ein Patient erhielt eine Immunchemotherapie mit IFN- α und 5-FU, 7 Patienten erhielten eine Immunchemotherapie mit IFN- α , IL-2 und 5-FU (6 Patienten davon direkt postoperativ, ein Patient 8 Monate postoperativ wegen progredienter diffuser Metastasierung). Ein Patient bekam eine Immunmonotherapie mit IFN- α , während bei 7 weiteren Patienten sonstige Therapieverfahren zur Anwendung kamen (jeweils einmal Tamoxifen, Herceptin, Gemcitabine, primäre Hyperthermie, eine Chemotherapie nach Nephroblastomstudie mit Vincristin, Doxorubicin, Actinomycin D, sowie zweimal eine Chemotherapie, deren Zusammensetzung nicht mehr eruierbar war). Ein Patient wurde 2 Jahre postoperativ wegen progredienter Metastasierung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor behandelt. Zudem wurde bei 8 Patienten eine Resektion pulmonaler Metastasen durchgeführt (4 mal bei synchroner, 4 mal bei metachroner Metastasierung). 6 Patienten erhielten eine ossäre Strahlentherapie (2 mal bei synchroner, 4 mal bei metachroner Metastasierung), während bei 3 Patienten metachron aufgetretene Hirnmetastasen behandelt wurden (zweimal mittels Strahlentherapie und einmal Excision mit Hilfe des Gamma-knifes).

Demgegenüber wurden in der ersten Patientengruppe (Juli 1978 – Juni 1994) von den insgesamt 86 Patienten bei 5 Patienten pulmonale Metastasen reseziert (einmal bei synchroner, 4 mal bei metachroner Metastasierung), 2 Patienten wurden nach metachroner ossärer Metastasierung einer Strahlentherapie zugeführt. Zwei Patienten erhielten eine Schilddrüsenmetastasen-Resektion nach metachroner Metastasierung und bei einem Patienten fand eine Resektion der metachron aufgetretenen Hirnmetastase statt.

Dem Verfasser dieser Arbeit ist durchaus bewußt, daß der gewählte Trennungspunkt aufgrund der Vielfalt der angewendeten adjuvanten Therapieverfahren nicht hundertprozentig wissenschaftlich fundiert ist. Dennoch soll hier trotzdem der Versuch gewagt werden, auf diese Weise Veränderungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Zeitverlauf zu erkennen. Die Aufteilung in Subgruppen kann und soll daher auch nicht dazu dienen, die Wirksamkeit der verschiedenen adjuvanten Therapiemethoden explizit zu

untersuchen sondern kann allenfalls Hinweise dazu geben, ob eine adjuvante Therapie einen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten hat.

3.2.3.1) Abhängigkeit vom pT-Stadium

Im ersten Intervall des gesamten Untersuchungszeitraumes, von Juli 1978 bis Juni 1994 (1978 – 1994) konnten 84 Patienten erfasst werden, von denen sich 61 Patienten (72,6 %) im Stadium T3b, 13 (15,5 %) im Stadium T3c und 10 (11,9 %) im Stadium T4 befanden. Das zweite Intervall von Juli 1994 bis Juli 2006 (1994 – 2006) umfasste insgesamt 68 Patienten, von denen sich 51 (75,0 %) im Stadium T3b und 17 (25,0 %) im Stadium T3c befanden. Die gemeinsame Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten ergab mit einem p-Wert von 0,018 ein signifikantes Ergebnis für das erste Intervall des Untersuchungszeitraumes, während sich für die zweite Hälfte mit einem p-Wert von 0,368 kein signifikantes Ergebnis mehr finden ließ. Wie bei der Analyse über den gesamten Zeitraum ist die Signifikanz des Ergebnisses für das erste Zeitintervall höchstwahrscheinlich bedingt durch das Tumorstadium T4, da auch hier der paarweise Vergleich der Stadien T3b und T3c keinen signifikanten Überlebensvorteil für das Stadium T3b ergab. Dies wiederum entspricht auch dem Ergebnis für das zweite Zeitintervall, da hier letztlich auch nur das T3b- gegenüber dem T3c-Stadium untersucht wurde. Insgesamt sind die Ergebnisse der beiden Zeitintervalle daher konsistent mit dem Resultat aus dem gesamten Zeitraum. Die kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten sowie die berechneten statistischen Größen dazu sind in den Abb. 24 und 25 bzw. den Tab. 21 und 22 aufgeführt

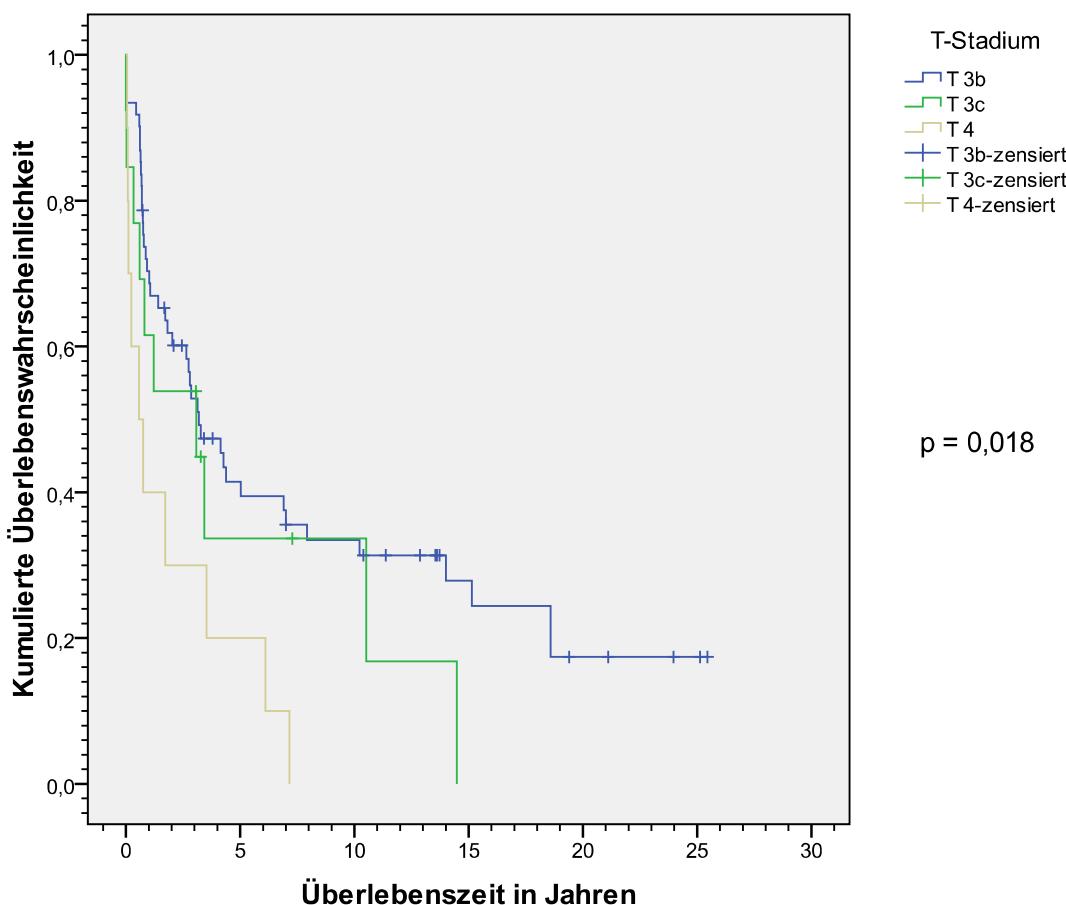


Abb. 24: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom T-Stadium für den Zeitraum 1978 - 1994

T-Stadium (n)	Mittelwert					Median				
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall			
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze		
T 3b (61)	8,443	1,310	5,875	11,010	3,197	0,768	1,692	4,702		
T 3c (13)	5,097	1,746	1,676	8,518	3,083	1,930	0,000	6,866		
T 4 (10)	2,032	0,841	0,384	3,679	0,572	0,404	0,000	1,364		
Gesamt (84)	7,178	1,036	5,147	9,210	3,083	0,654	1,802	4,365		

Tab. 21: Statistische Daten in Abhängigkeit vom T-Stadium für den Zeitraum 1978 - 1994

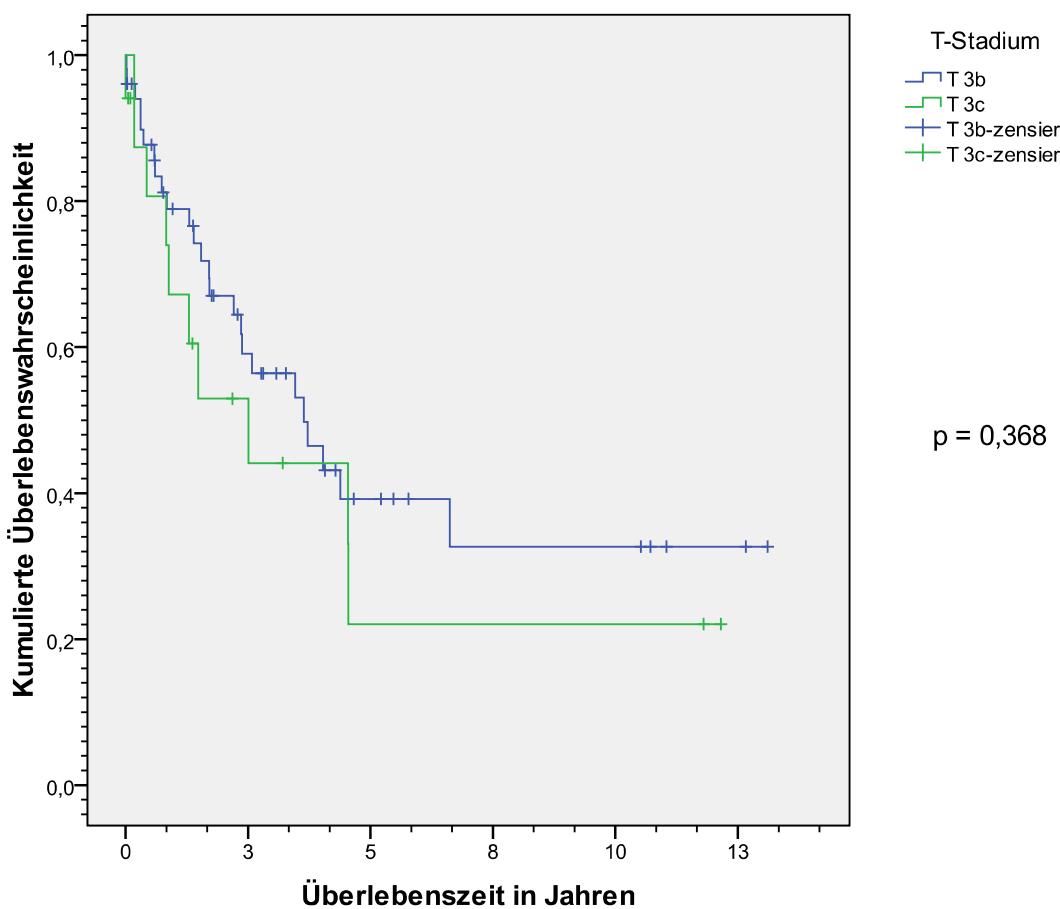


Abb. 25: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom T-Stadium für den Zeitraum 1994 – 2006

T-Stadium (n)	Mittelwert					Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze	
T 3b (68)	5,902	0,913	4,113	7,692	3,642	0,883	1,912	5,372	
T 3c (17)	4,259	1,296	1,720	6,799	2,508	1,005	0,539	4,478	
Gesamt (51)	5,546	0,773	4,032	7,061	3,642	0,869	1,938	5,346	

Tab. 22: Statistische Daten in Abhängigkeit vom T-Stadium für den Zeitraum 1994 -2006

3.2.3.2) Abhängigkeit vom pN-Stadium

Wegen der, in beiden Zeitintervallen, geringen Fallzahlen mit Lymphknotenstatus N1 wurde hier auf eine Analyse der einzelnen Stadien gegeneinander verzichtet und wie in Kap. 3.2.2.3 gleich beide Stadien N1 und N2 zum Stadium N+ zusammengefasst und gegen das Stadium N0 ausgewertet. Es konnten im ersten Zeitintervall insgesamt 82 Patienten, davon 59 lymphknotennegative (72,0 %) und 23 lymphknotenpositive und im zweiten Zeitintervall insgesamt 64 Patienten, davon 15 lymphknotenpositive (23,4 %) und 49 lymphknotennegative erfasst werden. Mit einem p-Wert < 0,001 für den Zeitraum von 1978 – 1994 konnte ein hochsignifikantes Ergebnis gefunden werden, während für den Zeitraum von 1994 – 2006 mit einem p-Wert von 0,498 kein signifikantes Resultat mehr erhalten werden konnte. Dargestellt ist dies in den Abb. 26 und 27 bzw. den Tab. 23 und 24.

N-Stadium (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
N0 (59)	9,841	1,355	7,185	12,497	6,900	2,312	2,368	11,432
N+ (23)	1,193	0,286	0,632	1,754	0,683	0,073	0,540	0,827
Gesamt (82)	7,299	1,061	5,220	9,378	3,083	0,648	1,814	4,353

Tab. 23: Statistische Daten in Abhängigkeit vom N-Status für den Zeitraum 1978 - 1994

N-Stadium (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
N0 (49)	5,953	0,891	4,208	7,699	3,717	0,622	2,497	4,936
N+ (15)	4,364	1,426	1,568	7,160	2,508	0,699	1,138	3,879
Gesamt (64)	5,786	0,796	4,226	7,347	3,717	0,963	1,829	5,605

Tab. 24: Statistische Daten in Abhängigkeit vom N-Status für den Zeitraum 1994 - 2006

Es fällt auf, daß die mittlere Überlebenszeit für Patienten ohne Lymphknotenbefall im Zeitraum von 1994 – 2006 mit knapp 6 Jahren deutlich gegenüber denen im Zeitraum von

1978 – 1994 mit fast 10 Jahren abgesunken ist, während sich die mittlere Überlebenszeit der lymphknotenpositiven Patienten in den selben Zeiträumen entgegengesetzt dazu entwickelt hat (1,2 Jahre gegen 4,4 Jahre) wie in den Tab. 23 und 24 zu erkennen ist. Eine ähnliche Entwicklung ist beim Betrachten der 5-JÜR zu erkennen. Diese ist für die lymphknotennegativen Patienten im Zeitraum von 1994 -2006 mit 38 % deutlich geringer als für den Zeitraum von 1978 -1994 mit 53 %. Demgegenüber steht eine 5-JÜR für jene Patienten mit Lymphknotenbefall von 27 % im Zeitraum von 1994 – 2006, während kein Patient im Zeitraum von 1978 – 1994 eine Überlebenszeit von 5 Jahren erreichte.

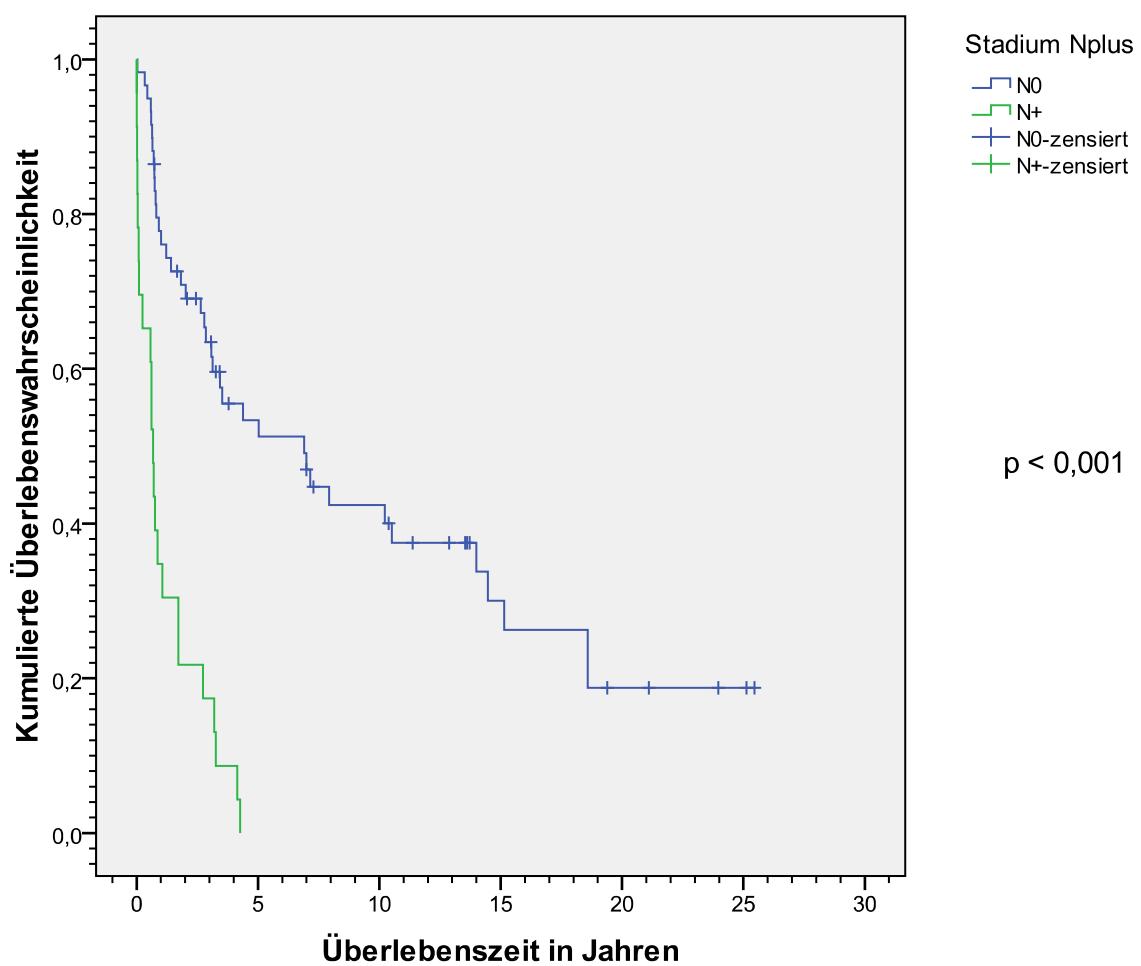


Abb. 26: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom N-Status für den Zeitraum von 1978 - 1994

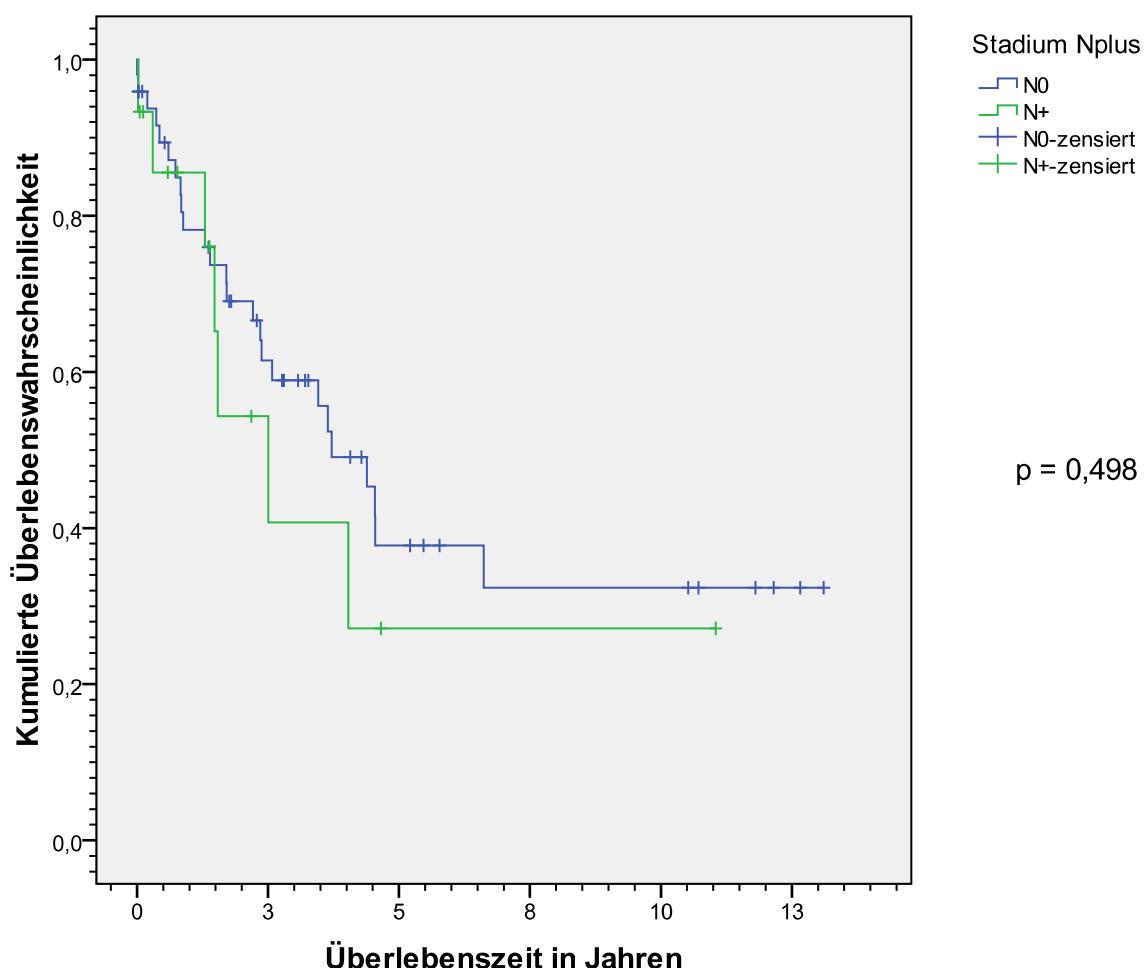


Abb. 27: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom N-Status für den Zeitraum von 1994 - 2006

Die Relevanz des N-Stadiums als Prognosefaktor für die Überlebenszeit der Patienten scheint somit nicht mehr zu zutreffen. Offenbar hat der Einfluß eines oder mehrerer bisher unbekannter Faktoren dazu geführt, dass die Signifikanz des Lymphknotenstatus verloren gegangen ist.

3.2.3.3) Abhängigkeit vom Staehler-Stadium

Bei der Analyse der Staehlerstadien konnten im ersten Untersuchungsintervall 86 Patienten berücksichtigt werden, von denen 21 (24,4 %) das Staehlerstadium 1, 25 (28,2 %) das Stadium 2, 27 (31,4 %) das Stadium 3 und 13 (15,1 %) das Stadium 4 aufwiesen. Mit einem p-Wert von 0,067 wurde hier ein knapp nicht signifikantes Ergebnis erhalten.

Im zweiten Untersuchungszeitraum wurden 65 Patienten betrachtet, von denen 6 (9,2 %) im Staehlerstadium 1, 18 (27,7 %) im Stadium 2, 23 (35,4 %) im Stadium 3 und 18 (26,7 %) im Stadium 4 waren. Hier ergab sich mit einem p-Wert von 0,302 deutlich ein nicht signifikantes Ergebnis. Auch die paarweise Auswertung zeigte in beiden Zeiträumen im Gegensatz zur Analyse über den Gesamtzeitraum keinerlei signifikante Resultate. Die Abb. 28 und 29 zeigen hierzu die jeweiligen kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten.

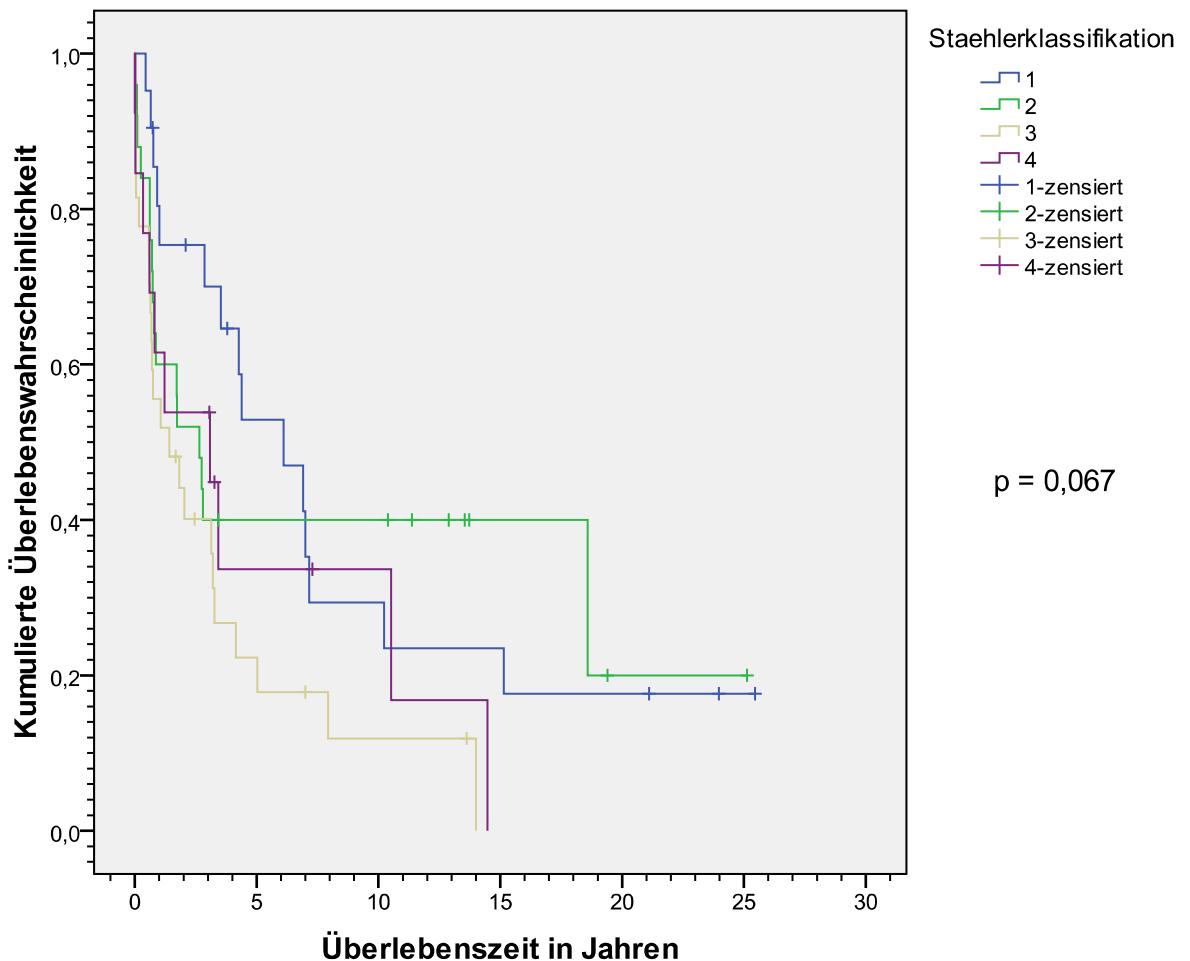


Abb. 28: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Staehler-Stadium für den Zeitraum 1978 - 1994

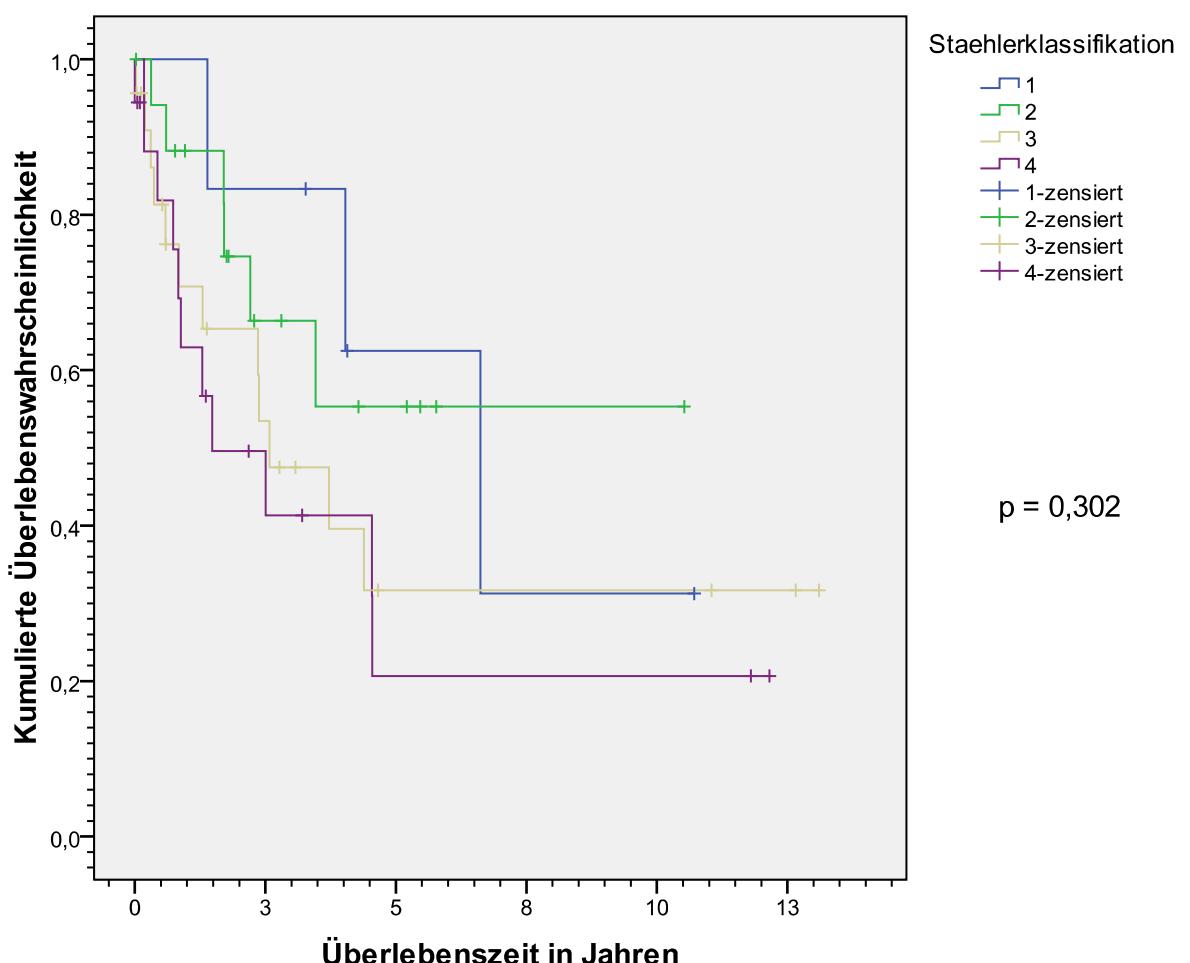


Abb. 29: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom lymphknoten-positiven Status für den Zeitraum 1994 - 2006

Die relativ unterschiedlichen p-Werte der beiden Zeiträume ließen den Verdacht aufkommen, dass die doch erhöhte, vor allem in den höheren Staehler-Stadien stattgehabte perioperative Mortalität in den ersten Jahren, wie in Kap. 3.1 beschrieben, hier einen Einfluß gehabt haben könnte. Eine erneute Analyse, diesmal unter Weglassung der perioperativ verstorbenen Patienten ergab dann auch für den ersten Untersuchungszeitraum mit einem p-Wert von 0,240 ein nicht signifikantes Ergebnis. Für das zweite Untersuchungsintervall konnte mit einem p-Wert von 0,412 das schon gefundene Verhalten bestätigt werden. Für den gesamten Zeitraum ergab sich damit unter Weglassung der perioperativ verstorbenen Patienten mit einem p-Wert von 0,137 ebenfalls ein nicht signifikantes Ergebnis. Es kann also somit mit hoher Wahrscheinlichkeit davon

ausgegangen werden, dass das Staehlerstadium keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat.

Nebenbei sei hier noch bemerkt, dass das Staehler-Stadium der einzige Untersuchungsparameter war, bei dem sich solch eine starke Abhängigkeit des Ergebnisses von der perioperativen Mortalität fand.

3.2.3.4) Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert

Bei der Analyse der Patienten mit einem präoperativen Kreatininwert im Normbereich gegenüber jenen mit präoperativ erhöhtem Kreatininwert ließ sich im ersten Beobachtungsintervall mit einem p-Wert von 0,036 noch ein signifikanter Überlebensvorteil beobachten (hier wurden 82 Patienten betrachtet, von denen 39 (47,6 %) einen erhöhten Kreatininwert hatten). Dem gegenüber wurden im zweiten Intervall 61 Patienten berücksichtigt, von denen 28 (45,9 %) einen erhöhten Kreatininwert aufwiesen. Bei einem p-Wert von 0,525 ergab sich hier jedoch kein Überlebensnachteil mehr für Patienten mit präoperativ erhöhtem Kreatininwert. Die Abb. 30 und 31 bzw. die Tab. 25 und 26 veranschaulichen diese Resultate.

Präoperativ erhöhtes Kreatinin (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein (43)	9,975	1,706	6,631	13,318	3,531	1,164	1,250	5,811
Ja (39)	4,470	0,852	2,800	6,141	2,736	0,961	0,854	4,619
Gesamt (82)	7,310	1,061	5,231	9,389	3,083	0,648	1,814	4,353

Tab. 25: Statistische Daten in Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert für den Zeitraum von 1978 - 1994

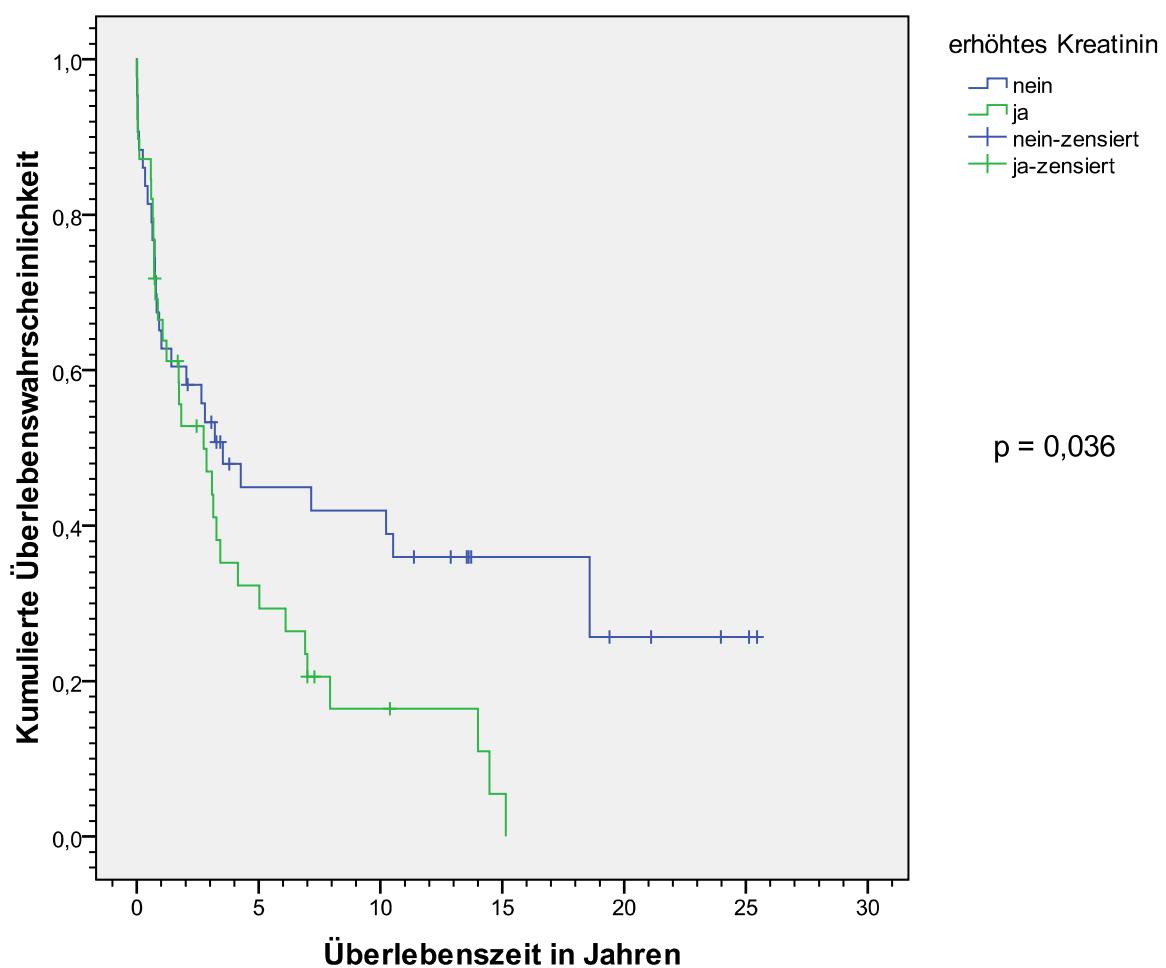


Abb. 30: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert im Zeitraum von 1978 - 1994

Präoperativ erhöhtes Kreatinin (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein (33)	6,393	1,152	4,135	8,652	4,031	0,542	2,968	5,093
Ja (28)	4,924	1,071	2,824	7,024	2,508	0,606	1,320	3,696
Gesamt (61)	5,854	0,828	4,231	7,476	3,460	0,739	2,012	4,908

Tab. 26: Statistische Daten in Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert für den Zeitraum 1994 - 2006

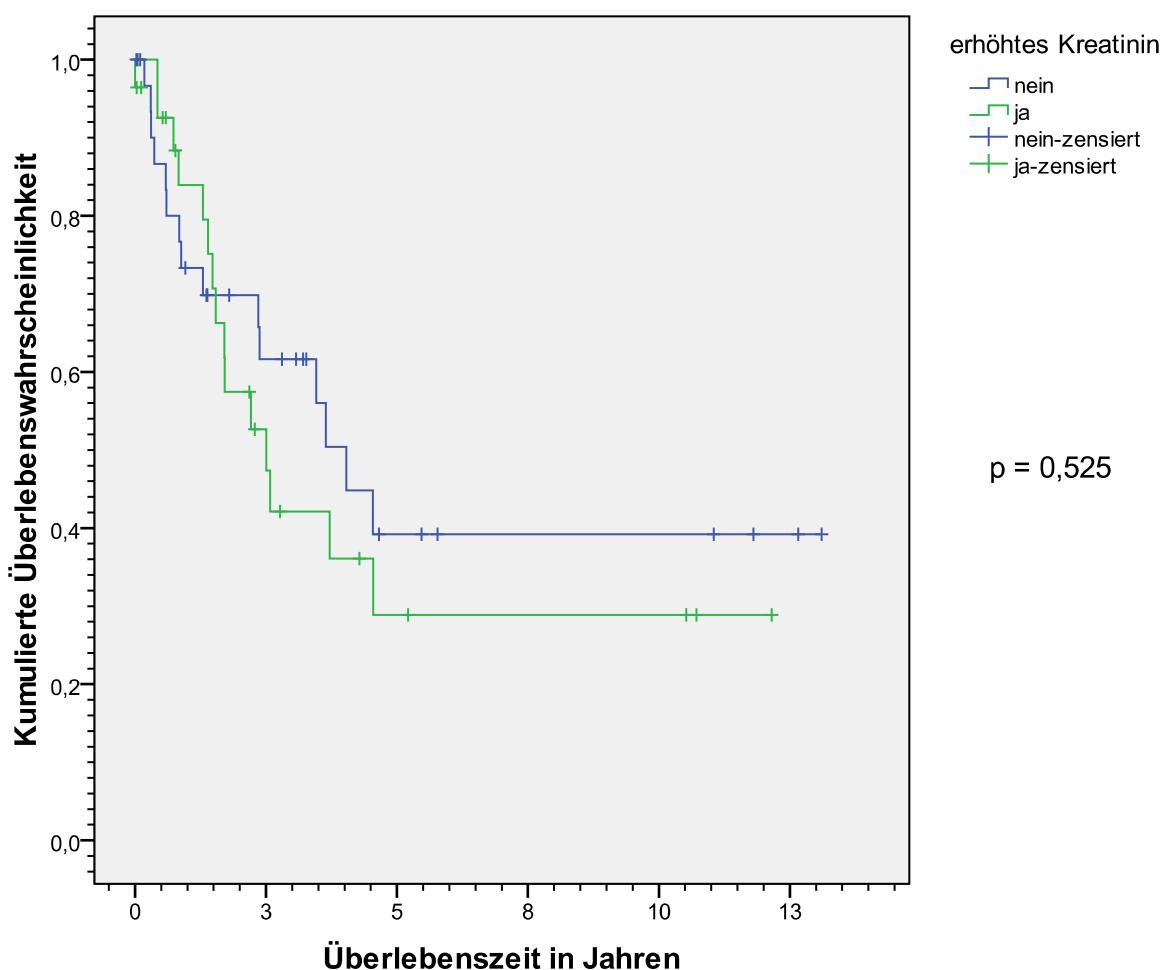


Abb. 31: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom präoperativ erhöhten Kreatininwert im Zeitraum von 1994 – 2006

Es fällt allerdings auf, daß die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit präoperativ nicht erhöhtem Kreatininwert im Zeitraum von 1978 -1994 mit fast 10 Jahren deutlich höher ermittelt werden konnte als für die entsprechenden Patienten im Zeitraum von 1994 – 2006 mit 6,4 Jahren, während die mittleren Überlebenszeiten der Patienten mit präoperativ erhöhtem Kreatininwert in etwa gleich geblieben sind, wie aus den Tab. 26 und 26 zu entnehmen ist.

Betrachtet man jedoch die nur wenig differierenden mittleren medianen Überlebenszeiten der erstgenannten Patienten, so kann man mutmaßen, daß im ersten Untersuchungsintervall offenbar einige Ausreißer zu einer erhöhten mittleren Überlebenszeit geführt haben müssen.

Bei der Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht, von der initialen Metastasierung, vom Grading-Stadium, vom histologischen Tumortyp, von der Tumorlokalisation, von den tumorassoziierten Folgeerscheinungen, von den intraoperativen Komplikationen und von der Anzahl der präoperativ vorhandenen Risikofaktoren ergaben sich hinsichtlich des Einflusses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten keine wesentlichen Unterschiede zu den Ergebnissen, die über den gesamten Zeitraum erhalten wurden.

Jedoch war der Anteil der initial metastasierten Patienten in der Gruppe von 1994 – 2006 mit 38 % mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe von 1978 -1994 mit 18,6 %. Umso überraschender war, daß sich die 5-JÜR der initial metastasierten Patienten mit 17 % in der Gruppe von 1994 – 2006 nahezu verdreifacht hatte gegenüber der Gruppe von 1978 – 1994 mit 6%. In Folge dessen waren auch die geschätzten mittleren Überlebenszeiten mit 3,5 Jahren gegenüber 1,6 Jahren mehr als verdoppelt. Die 5-JÜR der initial nicht metastasierten Patienten waren dagegen mit 44% in der Gruppe von 1994 – 2006, bzw. 46 % in der Gruppe von 1978 – 1994 nahezu unverändert gleich geblieben.

3.3) Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern

Nahe liegend war zunächst eine Überprüfung auf Abhängigkeiten zwischen den Parametern Tumorstadium, Lymphknotenbefall und initialer Metastasierung. Hierzu wurden jeweils Kreuztabellen für den gesamten Zeitraum sowie für die beiden getrennten Zeitintervalle angefertigt (Tab. 27, 28 und 29).

Nicht überraschend zeigte sich im gesamten Zeitraum für das Stadium T4 mit fast 78 % sehr deutlich eine erhöhte Rate an lymphknotenpositiven Patienten, während dieser Anteil an den Patienten im Stadium T3b bzw. T3c mit etwa 20 % ähnlich hoch war. Dagegen war der Anteil der Patienten, die bereits eine initiale Metastasierung aufzeigten, mit etwa 30 % in allen Tumorstadien ähnlich ausgeprägt.

Ein ähnliches Verhalten zeigte sich auch für den Zeitraum 1978 – 1994. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte daher auch beide Male mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,001 einen Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Lymphknotenstatus,

während zwischen dem Tumorstadium und der initialen Metastasierung kein Zusammenhang nach Pearson gefunden werden konnte.

Für den Zeitraum von 1994 – 2006 zeigte sich hier ebenfalls eine ähnliche Verteilung der lymphknotenpositiven Anteile sowie der Anteile an der initialen Metastasierung wie im gesamten Zeitraum auch. Ein Zusammenhang nach Pearson ergab sich hier aber nicht.

	N-Stadium		Gesamt	M-Stadium		Gesamt
	N0	N+		M0	M1	
T-Stadium T 3b Anzahl	84	26	110	81	30	111
% innerhalb von T	76,4%	23,6%	100,0%	73,0 %	27,0 %	100,0 %
T 3c Anzahl	24	5	29	21	9	30
% innerhalb von T	82,8%	17,2%	100,0%	70,0 %	30,0 %	100,0 %
T 4 Anzahl	2	7	9	7	3	10
% innerhalb von T	22,2%	77,8%	100,0%	70,0 %	30,0 %	100,0 %
Gesamt Anzahl	110	38	148	109	42	151
% innerhalb von T	72,2%	27,8%	100,0%	72,2 %	27,8 %	100,0 %

Tab. 27: Abhängigkeiten zwischen T-, N- und M-Stadium für den gesamten Zeitraum

	N-Stadium		Gesamt	M-Stadium		Gesamt
	N0	N+		M0	M1	
T-Stadium T 3b Anzahl	46	14	60	51	9	60
% innerhalb von T	76,7%	23,3%	100,0%	85,0 %	15,0 %	100,0 %
T 3c Anzahl	11	1	12	10	3	13
% innerhalb von T	91,7%	8,3%	100,0%	76,9 %	23,1 %	100,0 %
T 4 Anzahl	2	7	9	7	3	10
% innerhalb von T	22,2%	77,8%	100,0%	70,0 %	30,0 %	100,0 %
Gesamt Anzahl	59	22	81	68	15	83
% innerhalb von T	72,8%	27,2%	100,0%	72,2 %	27,8 %	100,0 %

Tab. 28: Abhängigkeiten zwischen T-, N- und M-Stadium für den Zeitraum von 1978 – 1994

	N-Stadium		Gesamt	M-Stadium		Gesamt		
	N0	N+		M0	M1			
T-Stadium	T 3b	Anzahl	38	12	50	30	21	51
		% innerhalb von T	76,0%	24,0%	100,0%	58,8 %	41,2 %	100,0 %
	T 3c	Anzahl	13	4	17	11	6	17
		% innerhalb von T	76,5%	23,5%	100,0%	64,7 %	35,3 %	100,0 %
	Gesamt	Anzahl	51	16	67	41	27	68
		% innerhalb von T	76,1%	23,9%	100,0%	60,3 %	39,7 %	100,0 %

Tab. 29: Abhängigkeiten zwischen T-, N- und M-Stadium für den Zeitraum von 1994 -2006

Beim Vergleich des Stadiums der initialen Metastasierung mit dem Lymphknotenstatus, dargestellt in Tab. 30 und 31, ist ebenfalls ein deutlicher Zusammenhang erkennbar, der sich im Zeitverlauf auch nicht wesentlich ändert. Ein lymphknotennegativer Zustand bedingt einen erheblich niedrigeren Anteil einer initialen Metastasierung, während ein lymphknotenpositiver Zustand in etwa 50 % der Fälle mit einer initialen Metastasierung vergesellschaftet ist. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab daher für den gesamten Zeitraum wie auch für das Zeitintervall von 1978-1994 einen Wert <0,0001. Im Zeitraum von 1994 -2006 ist mit einem Anteil von 26,7 % lymphknotenpositiver Patienten ohne initiale Metastasierung gegenüber 73,3 % lymphknotenpositiver Patienten mit initialer Metastasierung jedoch eine Tendenz zur Verschiebung der Verhältnisse erkennbar, wenngleich der Chi-Quadrat-Test immer noch einen Wert von 0,002 ergab.

	M		Gesamt		
	0	1			
N-Stadium	N0	Anzahl	89	19	108
		% innerhalb von N	82,4%	17,6%	100,0%
	N+	Anzahl	18	21	39
		% innerhalb von N	46,2%	53,8%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	107	40	147
		% innerhalb von N	72,8%	27,2%	100,0%

Tab. 30: Abhängigkeiten zwischen dem N- und M-Stadium für den gesamten Zeitraum

			1978 - 1994			1994 - 2006			
			M-Stadium		Gesamt	M-Stadium		Gesamt	
			M0	M1		M0	M1		
N-Stadium	N0	Anzahl	54	5	59	35	14	49	
		% innerhalb von N	91,5%	8,5%	100,0%	71,4 %	28,6 %	100,0 %	
	N+	Anzahl	13	10	23	4	11	15	
		% innerhalb von N	56,5%	43,5%	100,0%	26,7 %	73,3 %	100,0 %	
Gesamt		Anzahl	67	15	82	39	25	64	
		% innerhalb von N	81,7%	18,3%	100,0%	60,9 %	39,1 %	100,0 %	

Tab. 31: Abhängigkeiten zwischen dem N- und M-Stadium für beide Zeiträume getrennt

Im Hinblick auf den in Kap. 3.2.2.9 bzw. 3.2.2.10 gefundenen Zusammenhang zwischen tumorassoziierten Folgeerscheinungen bzw. präoperativ erhöhtem Kreatininwert und der Überlebenswahrscheinlichkeit war es unumgänglich, diese beiden Parameter auf ihre Abhängigkeit hin zu testen. Die Kreuztabellen hierzu sind in den Tab. 32 und 33 angeführt.

			erhöhtes Kreatinin		Gesamt	
			nein	ja		
Tumorassoziierte Folgeer- scheinungen	nein	Anzahl	33	16	49	
		% innerhalb von tumorassoz. Folgeersch.	67,3%	32,7%	100,0%	
	ja	Anzahl	44	50	94	
		% innerhalb von tumorassoz. Folgeersch.	46,8%	53,2%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	77	66	143	
		% innerhalb von tumorassoz. Folgeersch.	53,8%	46,2%	100,0%	

Tab. 32: Abhängigkeiten zwischen tumorassoz. Folgeersch. und präoperativ erhöhtem Kreatinin für den gesamten Zeitraum

		1978 - 1994			1994 - 2006		
		erh. Krea.		Gesamt	erh. Krea.		Gesamt
		nein	ja		nein	ja	
Tumorassoziierte Folgeerscheinungen	nein	Anzahl	19	24	14	11	25
		% innerhalb von t. F.	79,2%	20,8%	100,0%	56,0 %	44,0 %
	ja	Anzahl	24	58	20	16	36
		% innerhalb von t. F.	41,4%	58,6%	100,0%	55,6 %	44,4 %
Gesamt		Anzahl	43	82	34	27	61
		% innerhalb von t. F.	52,4%	47,6%	100,0%	55,7 %	44,3 %
							100,0 %

Tab. 33: Abhängigkeiten zwischen tumorassoz. Folgeersch. und präoperativ erhöhtem Kreatinin für beide Zeiträume getrennt

Aus der Tab. 32 ist ersichtlich, dass ein präoperativ erhöhter Kreatininwert mit einem höheren Anteil an Patienten, die bereits tumorassoziierte Folgeerscheinungen zeigten, vergesellschaftet ist, während Patienten mit einem präoperativ nicht erhöhten Kreatininwert mit einer größeren Häufigkeit auch noch keine tumorassoziierten Folgeerscheinungen aufzeigen. Dieses Verhalten findet sich in Tab. 33 jedoch nur noch für den Zeitraum von 1978 – 1994.

Mit einem Wert von 0,019 konnte folglich mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson für den gesamten Zeitraum ein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern gefunden werden. Für das Zeitintervall 1978-1994 war dieser Zusammenhang mit einem Wert von 0,002 sogar noch stärker ausgeprägt, während im Zeitintervall 1994-2006 mit einem Wert von 0,973 keinerlei Zusammenhang mehr gefunden werden konnte. Letzteres Verhalten könnte daher eine Erklärungsmöglichkeit dafür sein, daß sich in Kap. 3.2.3.4 für den Zeitraum von 1994-2006 kein signifikanter Überlebensnachteil mehr für Patienten mit präoperativ erhöhtem Kreatininwert ergab.

Der Zusammenhang zwischen beiden Parametern führte anscheinend dazu, daß sich für Patienten mit präoperativ erhöhtem Kreatininwert im ersten Zeitintervall und im gesamten Zeitraum ein signifikanter Überlebensnachteil errechnen ließ.

4. Diskussion

Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom mit Ausbildung eines Tumorzapfens in die Vena cava inferior ist eine Erkrankung des höheren Alters. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der operativen Behandlung wird angegeben zwischen 52,7 und 66,5 Jahren. [2-18] Dies konnte auch in dieser Untersuchung mit einem mittleren Alter von 61,3 Jahren bestätigt werden. Von dieser Tumorerkrankung sind durchwegs häufiger Männer betroffen. Ihr Anteil liegt im Bereich von 54,0 bis 83,3 %. [2-7, 9,11-18] In dieser Untersuchung betrug der Anteil der Männer 54,8 % und ist daher im Vergleich zur Literatur eher im unteren Bereich angesiedelt. Interessanterweise ist die rechte Niere mit einem Anteil von 63,6 bis 81,0 % wesentlich häufiger betroffen [2,3,5,6,7,9,11,13,14,16,17,18], was auch in dieser Studie mit einem Anteil von 78,2 % der betroffenen rechten Niere bestätigt werden konnte.

Die einzige Therapiemöglichkeit mit kurativer Option ist die radikale Nephrektomie mit Tumorzapfenentfernung und damit die Therapie der Wahl, soweit es die gesundheitlichen Voraussetzungen des Patienten zulassen. So fand Staehler et. al im Jahre 2000, daß Patienten, die sich einer radikalen Tumornephrektomie mit Zapfenentfernung unterzogen, einen hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber jenen Patienten, die nicht operiert wurden, hatten. Im Mittel lebten die nicht operierten Patienten nur noch 3,5 Monate nach Diagnosestellung. [18] Auch Haferkamp et al fand in seiner Studie von 2007 nur eine mittlere Überlebenszeit von 6,9 Monaten für die nicht operierten Patienten. [7]

Jedoch ist die chirurgische Behandlung eine anspruchsvolle Operation. Verbesserungen in mehreren Bereichen, wie in der operativen Technik, der Anästhesie mit Monitoring, der Intensivmedizin und nicht zuletzt der routinemäßige Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, haben zu einem verbesserten Überleben der Patienten geführt. Dennoch beträgt die perioperative Mortalität zwischen 3,5 und 10 %. [1-3,7,4,14,16,18,19]

In dieser Studie konnte eine perioperative Mortalität von insgesamt 7,6 % beobachtet werden.

Trotz aller Bemühungen und Verbesserungen sind die Langzeit-Überlebensraten der Patienten immer noch relativ klein. So finden sich in der Literatur 5-Jahres-Überlebensraten von 33,4 – 46 %. [2,3,6,9,13,14,17] Einzig Terakawa (2007) und Parra (2011) konnten über 5-JÜR von knapp über 50 % berichten. [5,11] Allerdings war bei Parra der, wie später noch

gezeigt wird, prognoserelevante Anteil der initial metastasierten Patienten im untersuchten Zeitraum von 1996 – 2006 mit 18,8 % relativ gering.

In dieser Untersuchung ergab sich eine 5-JÜR von 36 % über den gesamten Zeitraum und ebenso für das Zeitintervall von 1978 – 1994. Im Zeitintervall von 1994 – 2006 war mit einer 5-JÜR von 34,5 % ein leichter Rückgang zu ermitteln, jedoch bei einem deutlich erhöhten Anteil von initial metastasierten Patienten (38,0 % gegenüber 18,6 % im Zeitraum von 1978 – 1994).

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten bewegt sich im Bereich von 10,5 – 33 Monaten [2,7,10,11,14]. Blute (2004) gibt eine mittlere Überlebensdauer von 3,1 Jahren an, allerdings gehen in seine gesamte Auswertung durchwegs auch die Patienten mit ein, welche einen Tumorzapfen mit Ausdehnung nur bis in die Renalvenen (Staehler-Stadium 0) ausgebildet hatten. [1]

In dieser Untersuchung konnte sogar eine noch etwas höhere mittlere Überlebenszeit von 3,15 Jahren ermittelt werden.

Die gegenwärtige TNM-Klassifikation unterscheidet zwischen einer Tumorzapfenausdehnung bis unterhalb des Diaphragmas (T3b) und über das Diaphragma hinaus (T3c) in der Annahme, daß Patienten mit einer Tumorzapfenausdehnung bis oberhalb des Zwerchfells eine schlechtere Prognose haben.

In der Mehrzahl der Studien beläuft sich der Anteil der Patienten im Stadium T3b im Bereich zwischen 71 und 82,6 %, die hier durchgeführte Studie mit 72,8 % eingeschlossen. [2,5,6,11,14,16] Einige Untersuchungen weisen hier jedoch einen sehr hohen Anteil von über 90 % auf [1,8,9,10,18], was für die statistische Aussagekraft der Ergebnisse eine nicht unbedeutende Rolle spielt.

Blute (2004) fand hier mit einer 5-JÜR von 44,4 % für Patienten im Stadium T3b ein ähnliches Ergebnis wie in der hier vorgestellten Untersuchung mit einer 5-JÜR von 39 %, während sich für die 5-JÜR der Patienten im Stadium T3c und T4 mit 28 % bzw. 20% im Vergleich zu Blute mit 43,3 % bzw. 6,8 % doch ein deutlicher Unterschied zeigte. [1]

Hinsichtlich der prognostischen Signifikanz des Tumorstadiums gibt es nur sehr wenige Untersuchungen, die zudem auch keine einheitliche Meinung vertreten. Während Blute und Gettman (2003) eine prognostische Signifikanz feststellen konnten, fand Lambert (2007) dergleichen keine Hinweise. [1,17,13] Auch Terakawa (2007) konnte hier nur eine

Signifikanz des Tumorstadiums T3b gegenüber der Patientengruppe im Stadium T3c oder T4 ermitteln. [5] Auch in dieser Untersuchung konnte zunächst eine prognostische Signifikanz ermittelt werden, die sich aber bei genauerer Betrachtung dann nur für das Stadium T3b gegenüber dem Stadium T4 herauskristallisierte. Insbesondere für das Stadium T3b gegenüber dem Stadium T3c konnte keine Signifikanz herausgearbeitet werden.

Im Gegensatz dazu herrscht bezüglich der prognostischen Relevanz des Tumorzapfenlevels eine fast einheitliche Meinung vor. Leider werden in der Literatur zwei verschiedene Einteilungssysteme für die Ausdehnung des Tumorzapfens verwendet, so dass ein exakter direkter Vergleich der beiden Systeme zwar nicht möglich ist, die sich aus deren Analyse ergebenden wesentlichen Ergebnisse aber durchaus untereinander vergleichen lassen. In einem Teil der Studien wird die auch hier verwendete und anfangs erläuterte Klassifikation nach Staehler verwendet, der verbleibende Teil bedient sich der Klassifikation nach Neves, modifiziert nach Nesbitt. [20, 21] Dabei wird die Ausdehnung des Tumorzapfens ebenfalls in 4 Stadien eingeteilt, beginnend mit dem Stadium I, der infrahepatischen Ausbreitung des Tumorzapfens, dem Stadium II, der Ausdehnung des Zapfens bis in den intrahepatischen Bereich, sowie dem Stadium III, dem suprahepatischen, jedoch nicht bis in das Atrium reichenden Tumorzapfen und zuletzt dem Stadium IV, der Ausdehnung bis in das Atrium.

In den meisten Analysen konnte keine prognostische Relevanz des Tumorzapfenlevels festgestellt werden. [1,3,4,5,6,10,11,12,13,14,15,16,17,18] Lediglich Ciancio (2010) konnte eine prognostische Signifikanz finden, jedoch nur für den Staehler-Level I gegenüber dem Staehler-Level IV. [2]

In dieser Studie konnte zunächst eine prognostische Signifikanz über den gesamten Zeitraum ermittelt werden. Eine genauere Betrachtung ließ jedoch den Schluss zu, dass diese mit großer Wahrscheinlichkeit bedingt war durch eine vor allem in den Anfangsjahren hohe perioperative Mortalität vor allem bei den Tumorzapfen der Staehler-Stadien III und IV. Diese Vermutung konnte auch durch die Ergebnisse der getrennt betrachteten Zeitintervalle erhärtet werden, welche beim Vergleich über alle Staehler-Stadien keine prognostische Signifikanz des Tumorzapfenlevels mehr ergaben. Lediglich im Zeitraum von 1978 – 1994 ließ sich noch eine Signifikanz für den Staehler-Level I gegenüber III finden. Ljungberg (1995) und auch Hatcher (1991) berichteten hierzu über die

prognostische Signifikanz der Gefäßinvasion an sich nicht jedoch über eine prognostische Signifikanz der Tumorzapfenausdehnung. [12, 23] Blute (2004) und Gettman (2003) berichteten über einen hochsignifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit Tumorzapfenausdehnung nur bis in die Renalvenen gegenüber der Ausdehnung bis in die Vena cava inferior. [1,17]

Für die 5-JÜR in Abhängigkeit von den Staehler-Stadien werden für das Stadium I Werte zwischen 31,7 – 71 %, für das Stadium II 26,3 – 48%, für das Stadium III 30 – 40 % und schließlich für das Stadium IV 0 -50 % angegeben. [1,2,15,18] Hier lagen die 5-JÜR für den gesamten Untersuchungszeitraum mit aufsteigendem Staehler-Level bei 54, 46, 24 und 27 % und damit jeweils im mittleren Bereich der in anderen Studien gefundenen Werte.

Bei der unabhängigen Betrachtung der beiden Zeitintervalle konnte für die Staehler-Stadien I – III jeweils eine Steigerung der 5-JÜR für den Zeitraum von 1994 – 2006 gegenüber 1978 – 1994 festgestellt werden. Nur für das Staehler-Stadium IV ergab sich eine deutliche Absenkung von 34 auf 20,5 %. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten könnte allerdings sein, dass sich der Anteil der initial metastasierten Patienten mit Staehler-Stadium IV im Zeitintervall 2 merklich von 23,1 % auf 33,1 % erhöht hat. Da die initiale Metastasierung, wie im Anschluß erläutert wird, eine prognostische Signifikanz aufweist, wäre dies als Einflußfaktor für die gefundene Veränderung denkbar.

Häufig besteht bei Diagnosestellung schon eine Metastasierung. So wird der Anteil der präoperativ bereits metastasierten Patienten in der Literatur mit 10,3 – 45,7 % angegeben. [1-11,13,14,16-18] In dieser Studie lag der Anteil der initial metastasierten Patienten mit 28,6 % im mittleren Bereich. Die häufigsten Metastasenlokalisationen waren dabei in absteigender Reihenfolge Lunge, Leber und Knochen.

In Übereinstimmung mit den meisten Literaturergebnissen ergab sich auch in dieser Untersuchung eine hohe prognostische Signifikanz der initialen Metastasierung. [1,2,10,12,13,16,17,18] Jedoch finden sich hier auch Studien, die dies nicht bestätigen können. [3,5,6,14] Interessanterweise befindet sich darunter auch die von Tanaka 2008 durchgeführte Studie mit dem höchsten Anteil an initial metastasierten Patienten. [6]

In der Literatur finden sich 5-JÜR für initial nicht metastasierte Patienten von 34 – 60,3 %, während die 5-JÜR der initial metastasierten Patienten mit 0 – 13,2 % deutlich erniedrigt sind. [1,2,4,13,14,17,18] Die 5-JÜR unserer Studie für den gesamten Zeitraum liegen im

Vergleich dazu mit 45 % im mittleren bzw. 12 % im oberen Bereich. Während sich die 5-JÜR der nicht metastasierten Patienten mit etwa 45 % über beide Untersuchungszeiträume fast nicht verändert hat, ergab sich für die initial metastasierten Patienten eine Steigerung von 6 auf 17 %. Dieses Verhalten könnte zum einen durch den ab 1994 erfolgten Einsatz einer adjuvanten Therapie bedingt sein. So konnten Naitoh et al zeigen, daß durch den postoperativen Einsatz einer Immuntherapie mit Interleukin-2 eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden konnte. [24] Zisman et al fanden eine um 3 Monate erhöhte mittlere Überlebenszeit für Patienten, die eine postoperative Immuntherapie bekamen, obgleich das Ergebnis keine Signifikanz erreichte. [25] Aber auch die Verbesserungen in der Metastasenchirurgie könnten einen Beitrag zur Prognoseverbesserung geleistet haben. Alt et al fanden in ihrer Untersuchung von 2011 eine signifikante Verlängerung der mittleren tumorspezifischen Überlebenszeit auf 4,8 Jahre für Patienten, deren Metastasen komplett reseziert werden konnten, während die Patienten, deren Metastasen nicht vollständig entfernt werden konnten im Mittel nur 1,3 Jahre überlebten.[26]

Für die mittleren geschätzten Überlebenszeiten der initial metastasierten Patienten werden in verschiedenen Studien Zeiten zwischen 6,7 und 20 Monaten angegeben, während für die nicht metastasierten Patienten Zeiten zwischen 15,2 und 38 Monaten berichtet werden. [3,10,16] Mit einer geschätzten Überlebensdauer für den gesamten Untersuchungszeitraum von 31,2 Monaten für initial metastasierte und 108 Monaten für nicht metastasierte Patienten konnten in dieser Studie deutlich höhere Überlebenszeiten ermittelt werden. Für die mittleren geschätzten Überlebenszeiten der initial metastasierten Patienten aus der Gruppe von 1994 – 2006 konnte sogar eine Steigerung auf 3,5 Jahre im Vergleich zu 1,6 Jahren für die Patienten aus der Gruppe von 1978 – 1994 beobachtet werden.

Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten weist bereits einen Befall der regionären Lymphknoten auf. So wird der Anteil der lymphknotenpositiven Patienten mit 10,7 – 32,6 % angegeben. [1,2,3,5,6,7,8,10,11,13,14,16] Im hier untersuchten Patientengut betrug der Anteil der lymphknotenpositiven Patienten 25,9 % und ist damit im oberen Bereich angesiedelt.

Hinsichtlich der Relevanz des Lymphknotenstatus herrscht in der Literatur die einhellige Meinung der hohen prognostischen Signifikanz vor [1-5,13,14,16,17], was auch in dieser

Untersuchung bei Betrachtung des gesamten Untersuchungszeitraumes bestätigt werden konnte. Bei der Analyse beider getrennter Zeiträume ergab sich allerdings nur für das Zeitintervall von 1978 – 1994 ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für die lymphknotennegativen Patienten, während für das Zeitintervall von 1994 – 2006 keinerlei Zusammenhang mehr festgestellt werden konnte. Eine denkbare Erklärung für dieses Verhalten könnte in dem Umstand zu finden sein, dass sich der Anteil der lymphknotennegativen, aber bereits metastasierten Patienten im Zeitraum von 1994 – 2006 gegenüber dem Zeitraum von 1978 -1994 von 8,5 auf 28,6 % deutlich erhöht hat. Die prognostisch negative Signifikanz der initialen Metastasierung könnte somit die prognostisch positive Signifikanz des lymphknotennegativen Status überkompensiert haben. Diese Erklärungsmöglichkeit wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass sich die 5-JÜR für lymphknotennegative Patienten im Zeitraum von 1994 – 2006 mit 38 % deutlich gegenüber 53 % für den Zeitraum von 1978 – 1994 verringert hat. Im Gegensatz dazu konnte eine Steigerung der 5-JÜR von 0 % (alle lymphknotenpositiven Patienten verstarben im ersten Zeitintervall innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Operation) auf 27 % im zweiten Zeitintervall von 1994 – 2006 ermittelt werden. Eine zusätzliche Prognoseverbesserung für lymphknotenpositive Patienten könnte auch durch den ab 1994 durchgeführten Einsatz einer adjuvanten Therapie entstanden sein.

Letztendlich konnte jedoch kein beweisender Einflußfaktor für den Verlust der prognostischen Signifikanz des Lymphknotenstatus gefunden werden.

Im Vergleich zu Sweeney (2003), der für die mittleren geschätzten Überlebenszeiten 41 Monate für lymphknotennegative Patienten und 13 Monate für lymphknotenpositive fand, konnten in dieser Studie deutlich höhere Zeiten von 111,6 bzw. 25,2 Monaten ermittelt werden. [3]

Die prognostische Signifikanz des Tumor-Gradings wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Leider werden zudem zwei verschiedene Grading-Systeme verwendet, zum einen das nukleare Grading nach Fuhrman und zum anderen das Grading nach WHO/UICC.

Mit dem in dieser Studie angewendeten Grading nach WHO/UICC konnte keine prognostische Signifikanz weder bei einer gemeinsamen Analyse über alle Grading-Stadien noch bei der paarweisen Auswertung der Grading-Stadien 1 und 2 gegenüber dem Grading-

Stadium 3 festgestellt werden. Terakawa (2007) und Tanaka (2008) dagegen konnten hier ein hochsignifikantes Ergebnis erhalten. [5,6]

Die meisten Studien wenden jedoch das nukleare Grading nach Fuhrman an. In einigen Untersuchungen wird über eine prognostische Signifikanz des Fuhrman-Gradings berichtet [1,2,7,11,17], andere können dies nicht bestätigen [14-16].

Auch der Einfluß des histologischen Tumortyps auf das Überleben der Patienten wird kontrovers diskutiert. Da sich die überwiegende Mehrzahl der Tumoren als klarzellig darstellen, wird die prognostische Relevanz in der Regel nur zwischen den Gruppen der klarzelligen und nicht-klarzelligen Tumoren untersucht. Ciancio und Terakawa konnten hier eine prognostische Signifikanz feststellen, während Lambert und Tanaka diesbezüglich keine Hinweise fanden, obwohl die Verteilung der histologischen Tumortypen in diesen Studien ähnlich war. Terakawa hatte lediglich einen etwas höheren Anteil an nicht-klarzelligen Tumoren zu verzeichnen. [2,5,13,6]

In dieser Arbeit konnte diesbezüglich jedoch auch keine prognostische Signifikanz gefunden werden.

Ein hochsignifikant schlechteres Überleben wurde in dieser Untersuchung für Patienten gefunden, die bereits präoperativ tumorassoziierte Folgeerscheinungen zeigten. Ebenso konnte eine prognostische Signifikanz bei Auswertung des gesamten Zeitraumes bezüglich des präoperativ erhöhten Kreatininwertes festgestellt werden. Dieses Verhalten konnte jedoch in der Untersuchung des zweiten Zeitintervalls nicht bestätigt werden. Eine Analyse der Abhängigkeit zwischen den beiden Parametern „tumorassoziierte Folgeerscheinungen“ und „präoperativ erhöhtes Kreatinin“ ergab für diesen Zeitraum im Gegensatz zum ersten Zeitintervall und zum Gesamtzeitraum keine Abhängigkeit mehr. So kann höchstwahrscheinlich davon ausgegangen werden, daß die vermeintliche prognostische Signifikanz des Parameters „präoperativ erhöhtes Kreatinin“ für das erste sowie für das gesamte Zeitintervall nur durch die Korrelation zum Parameter „tumorassoziierte Folgeerscheinungen“ zustande gekommen ist. Die alleinige Bestimmung eines Laborwertes eignet sich daher offenbar nicht für eine Prognoseeinschätzung.

Grundsätzlich ist ein Vergleich der verschiedenen Studien untereinander nicht unproblematisch, da die Verteilung der Krankheitsmerkmale über die Patienten in den

verschiedenen Studien unterschiedlich ausgeprägt ist. Auch werden zum Teil nur Subgruppen in die Auswertung mit einbezogen. So wertet beispielsweise Blute nur Patienten mit klarzelligen Tumoren aus. Andererseits gehen in seine Untersuchung auch Patienten mit Ausdehnung des Tumorzapfens nur bis in die Renalvenen mit ein. [1] Einige Untersuchungen wiederum beziehen ihre Ergebnisse teilweise nur auf die Gruppe der initial nicht metastasierten Patienten. [15,17] Außerdem sind die Patientenzahlen in den meisten Studien nur relativ gering, so daß die statistische Aussagekraft doch eingeschränkt ist. Nur Blute, Haferkamp, Moinzadeh und Gettman erreichten mit mehr als hundert Patienten akzeptable Zahlen. [1,7,15,17] Dies wiederum bedingt jedoch meist eine Untersuchung über einen längeren Zeitraum, wodurch Veränderungen „weggemittelt“ werden können. Um dem wenigstens annähernd Rechnung tragen zu können, wurden in dieser Studie sowohl der Gesamtzeitraum, als auch eine Aufteilung in zwei Zeitintervalle ausgewertet.

Auch diese durchgeführte Studie hat Einschränkungen. Wie alle hier angeführten Untersuchungen ist sie retrospektiv. Auch konnte die in einigen Studien nachgewiesene prognostische Signifikanz der perinephritischen Fettinvasion aufgrund unzureichender Datenlage nicht untersucht werden. [1, 17]

Erwähnt werden muß letztendlich noch, daß die wichtige Frage nach der Lebensqualität der Patienten nach der Operation im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit leider nicht untersucht werden konnte, denn nicht nur die bloße Maximierung der Überlebensdauer, sondern auch die damit verbundene Lebensqualität sollte das Anliegen jeder Behandlung sein.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Prognosefaktoren zu finden, die eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Ausbildung eines Tumorzapfens bis in die Vena cava inferior ermöglichen können.

Dazu wurden aus dem Patientengut der urologischen Klinik des Klinikums der Universität München 157 Fälle von Tumornephrektomien mit Tumorzapfenentfernung über einen Zeitraum von Juli 1978 bis Juli 2006 retrospektiv analysiert, davon 71 Frauen und 86 Männer. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 61,3 Jahre, dabei erkrankten die Frauen mit im Mittel 63,5 Jahren etwas später als die Männer mit im Mittel 59,5 Jahren. Bei mehr als einem $\frac{3}{4}$ der Patienten war die rechte Niere befallen. Der histologische Tumortyp stellte sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als klarzellig heraus. Eine initiale Metastasierung, zumeist in der Lunge, konnte bei 28, 6 % der Patienten nachgewiesen werden. Zwei Drittel der Patienten zeigten bereits tumorassoziierte Folgeerscheinungen. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten betrug 3,15 Jahre, die mittlere Follow-up-Zeit war 7 Jahre.

Die univariate Analyse der Kaplan-Meyer-Überlebenswahrscheinlichkeiten über den gesamten Untersuchungszeitraum ergab eine prognostische Signifikanz für den lymphknotenpositiven Zustand, das Stadium der Fernmetastasierung sowie für das Vorhandensein von tumorassoziierten Folgeerscheinungen. Auch für die Wandadhärenz des Tumorzapfens konnte eine prognostische Aussagekraft ermittelt werden.

Konsekutiv waren die geschätzten mittleren Überlebenszeiten nach Kaplan-Meyer mit 2,6 Jahren für initial metastasierte Patienten gegenüber 9 Jahren für initial nicht metastasierte deutlich erniedrigt, ebenso wie die 5-JÜR mit 12 % gegen 45 %. Sehr ähnliche Werte fanden sich für lymphknotenpositive Patienten gegenüber den lymphknotennegativen Patienten. Für Patienten mit bereits vorhandenen tumorassoziierten Folgeerscheinungen ergab sich mit 5,4 Jahren nur weniger als die Hälfte der geschätzten Überlebenszeit wie für Patienten ohne tumorassoziierte Folgeerscheinungen. Dies wird auch durch die 5-JÜR beider Patientengruppen mit 25 % bzw. 63 % verdeutlicht. Für das Tumorstadium ergab sich nur eine prognostische Signifikanz für das Stadium T 4 gegenüber dem Stadium T 3b.

Keine prognostische Signifikanz hingegen ließ sich für das Grading-Stadium, den histologischen Tumortyp, die Lokalisation des Tumors wie auch für das Ausbreitungsstadium des Tumorzapfens nach Staehler finden.

Um mögliche Veränderungen der gefundenen Prognosefaktoren im Verlauf des großen Untersuchungszeitraumes von fast 30 Jahren erkennen zu können, wurden diese nochmals getrennt für zwei Zeiträume analysiert. Hierbei ließ sich für den Lymphknotenstatus im Zeitraum von 1994 bis 2006 jedoch keine prognostische Signifikanz mehr ermitteln. Zudem konnte eine Absenkung der mittleren geschätzten Überlebenszeit für lymphknotennegative Patienten für den Zeitraum von 1978 bis 1994 im Vergleich zum Zeitraum von 1994 bis 2006 ermittelt werden, während sich die Überlebenszeit für lymphknotenpositive Patienten im Zeitverlauf erhöht hat. Eine Erklärungsmöglichkeit für ersteres Verhalten könnte im Anstieg des Anteils der lymphknotennegativen, aber initial bereits metastasierten, und damit prognostisch benachteiligten, Patienten zu finden sein. Zweiteres Verhalten könnte durch den wirksamen Einsatz einer adjuvanten Therapie erklärt werden.

Während sich die 5-JÜR der nicht metastasierten Patienten über beide Untersuchungszeiträume fast nicht verändert hat, ergab sich für die initial metastasierten Patienten eine Steigerung von 6 auf 17 %. Dieses Verhalten könnte ebenfalls durch den ab 1994 erfolgten Einsatz einer adjuvanten Therapie bedingt sein, aber auch Verbesserungen in der Metastasenchirurgie könnten einen Beitrag zur Prognoseverbesserung geleistet haben.

Letztendlich kann aus all diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß es wohl zum einen keinen einzelnen isolierten Prognosefaktor gibt, zum anderen die Patienten von der aufwendigen operativen Behandlung profitieren und die Überlebenswahrscheinlichkeiten dadurch erhöht werden können.

6. Literaturliste

Einleitung:

- [1] Jemal A., Murray T., Samuels A. et al (2003) Cancer statistics 2003. CA Cancer J Clin 53: 5-26
- [2] Kirkali Z., Tuzel E., Mungan MU (2001) Recent advances in kidney cancer and metastatic disease BJU Int 88: 818-824
- [3] Greenle RT, Murray T., Bolden S. et al (2000) Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 40: 7-33
- [4] Landis SH, Murray T, Bolden S (1999) Cancer statistics 1999. CA Cancer J Clin 49: 8-31
- [5] Chow WH, S. DS, Warren JL et al (1999) Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 281: 1928-31
- [6] Chow WH, Devesa SS, Warren JL et al (2000) Epidemiology of renal cell carcinoma. In: Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Vogelzang NJ et al (eds) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 1011-15
- [7] Bui MH, Zisman A, Pantuck AJ, Han KR, Wieder J, Belldegrun AS (2001). Prognostic factors and molecular markers for renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2001 Dec;1(4):565-75
- [8] Daten vom Tumorzentrum München
- [9] Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al (2005) Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 173(6): 1853-62
- [10] Motzer RJ, Russo P (2000) Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 163: 408-17
- [11] Moore LE, Wilson RT, Campleman SL (2005) Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility and renal cell cancer risk: a review. Cancer Invest 23(3): 240-55
- [12] Belldegrun A, Abi-Aad AS, Figlin RA, de Kernion JB (1991) Renal cell carcinoma: basic biology and current approaches to therapy. Semin Oncol 1991 Oct;18 (5Suppl 7): 96-101
- [13] Malek RS, Omess PJ, Benson RC, Zincke H. Renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. Am J Med 1987 Feb;82(2): 236-38

- [14] Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al (1997) The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 183(2):131-3
- [15] Hoehn W, Hermanek P (1983) Invasion of veins in renal cell carcinoma – frequency, correlation and prognosis. *Eur Urol* 9: 276-81
- [16] Norvick AC, Cosgrove DM (1980) Surgical approach for removal of renal cell carcinoma extending into the vena cava and the right atrium. *J Urol* 123: 947-50
- [17] Staehler G, Brkovic D (1999) Die chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Der Urologe A* 38: 452-59
- [18] Staehler G, Brkovic D (1997) Nierenzellkarzinome mit V.-cava-Befall. *Der Urologe A* 36: 109-16
- [19] Tumormanual Urogenitale Tumoren, 4. Auflage 2008, Zuckerschwerdt-Verlag
- [20] Cohen HAT, McGovern FJ (2005) Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 353(23): 2477-90
- [21] Papadimitriou D, Pitoulias G et al (2006) Surgical treatment of renal neoplasmonic thrombi extending into the inferior vena cava. *Ann Vasc Surg* 20: 223-27
- [22] Ciancio G, Soloway M (2005) Renal cell carcinoma with tumour thrombus extending above diaphragm: avoiding cardiopulmonary bypass. *Urology* 66: 266-70
- [23] Chiappini B, Savini C et al (2002) Cavoatrial tumour thrombus: single-stage surgical approach with profound hypothermia and circulatory arrest, including a review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 684-88
- [24] Gallucci M, Borzomati D et al (2004) Liver harvesting surgical technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal cell carcinoma: perioperative and long-term results in 15 patients without mortality. *Eur Urol* 45:194-202
- [25] Gonzalez-Fajardo J, Fernandez E et al (2000) Transabdominal surgical approach in the management of renal tumours involving the retrohepatic inferior vena cava. *Ann Vasc Surg* 14:436-43 [27] Selli C, Barbatini G et al (1987) Caval extension of renal cell carcinoma. *Urology* 30:448-52
- [26] Marshall VF, Middleton RG et al (1970) Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. *J Urol* 103: 414-17

- [27] Heaney JP, Stanton WK et al (1966) An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann Surg* 163(2): 237-41
- [28] Sell C, Barbatini G et al (1987) Caval extension of renal cell carcinoma. *Urology* 30:448-52
- [29] Suggs WD, Smith RD et al (1991) Renal cell carcinoma with inferior vena cava involvement. *J Vasc Surg* 14:413-18
- [30] Staehler G, Liedl B et al (1987) Nierenkarzinom mit Cavazapfen: Einteilung, Operationsstrategie und Behandlungsergebnisse. *Der Urologe A* 26: 46-50
- [31] Jocham D, Richter A, Hoffmann L et al (2004) Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 363(9409): 594-99
- [32] Neidhart JA, Murphy SG et al (1980) Active specific immunotherapy of stage IV renal carcinoma with aggregated tumor antigen adjuvant. *Cancer* 46(5):1128-34
- [33] D'Hondt V, Gil T, Lalami Y et al (2005) Will the dark sky over renal cell carcinoma soon become brighter? *Eur J Cancer* 41(9):1246-53
- [34] Kirkwood JM, Ernstoff MS et al (1983) Parameters of interferon action: II. Immunological effects of recombinant leukocyte interferon (IFN-alpha 2) in phase I-II trials. *J Biol Response Mod.* 2(6):540-7
- [35] Brinkmann OA, Roigas J et al (2002) Systemische Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms und ihre Langzeitergebnisse. *Der Urologe [A]* 41:231-38
- [36] Hanninen EL, Kirchner H et al (1996) Interleukin-2 based tumor therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 155(1):19-25
- [37] Cerfolio RJ, Allen MS et al (1994) Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 7(2):339-44
- [38] Pogrebniak HW, Haas G (1992) Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg* 54(1):33-8. Review
- [39] Zantl N, Staehler M et al (2008) MANUAL Urogenitale Tumoren. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag, München

Material, Patienten und Methoden:

- [1] Spiessl B, Scheibe O, Wagner G Hrsg., TNM-Klassifikation der malignen Tumoren, 3. Aufl. (1979). Springer, Berlin Heidelberg New York.
- [2] Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G Hrsg., TNM-Klassifikation maligner Tumoren 4. Aufl. (1987). Springer, Berlin Heidelberg New York.
- [3] Wittekind Ch, Wagner G Hrsg., TNM-Klassifikation maligner Tumoren 5. Aufl. (1997). Springer, Berlin Heidelberg New York.
- [4] Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F Hrsg., TNM-Klassifikation maligner Tumoren 6. Aufl. (2002). Springer, Berlin Heidelberg New York.

Diskussion:

- [1] Blute M, Bradley C et al (2004) The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour Thrombus. *BJU Int.* 94, 33-41.
- [2] Ciancio G, Manoharan M et al (2010) Long-term Survival in Patients Undergoing Radical Nephrectomy and Inferior Vena Cava Thrombectomy: Single-Center Experience. *Eur Urol* 57: 667-72
- [3] Sweeney P, Wood C et al (2003). Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urologic Oncol.* 21: 327-33
- [4] Bissada N, Yakout H et al (2003) Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 61(1): 89-92
- [5] Terakawa T, Miyake H et al (2007) Clinical outcome of surgical management for patients with renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Int J Urol* 14: 781-84
- [6] Tanaka M, Fujimoto K et al (2008). Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava. *Int J Urol* 15: 394-98
- [7] Haferkamp A, Bastian P et al (2007) Renal cell carcinoma with tumour Thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow-up. *J Urol* Vol. 177, May 2007: 1703-08

- [8] Belgrano E, Trombetta C et al (2006) Surgical management of renal cell carcinoma (RCC) with vena cava tumour thrombus. *Eur Urol suppl* 5: 610-18
- [9] Ficarra V, Righetti R et al (2001) Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncol* 61:10,15
- [10] Bastian P, Haferkamp A et al (2005) Surgical outcome following radical nephrectomy in cases with inferior vena cava tumour thrombus extension. *J Cancer Surg* 31:420-23
- [11] Parra J, Drouin S et al (2011) Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience. *J Cancer Surg* 37: 422-28
- [12] Ljungberg B, Stenling R et al (1995) Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behaviour and survival. *J Urol* 154: 1681-84
- [13] Lambert E, Pierorazio P et al (2007) Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumour thrombus. *J Urol* 69: 1054-58
- [14] Rigaud J, Hetet J et al (2006) Surgical care, morbidity mortality and follow-up after nephrectomy for renal cancer with extension of tumour thrombus into the inferior vena cava: retrospective study since 1990s. *Eur Urol* 50:302-10
- [15] Moinzadeh A, Libertino J (2004) Prognostic significance of tumour thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 171: 598-601
- [16] Yazici S et al (2010) Renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus: The Haceteppe experience. *Urol Oncol* 28: 603-609
- [17] Gettman M, Boelter C et al (2003) Charlson Co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *J Urol* 169: 1282-86
- [18] Staehler G, Brkovic D (2000) The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol* 163: 1671-75
- [19] Wagner B, Patard JJ (2009) Prognostic value of renal vein and vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 55:452-60

- [20] Neves RJ, Zincke H (1987) Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *BJU* 59: 390-95
- [21] Nesbitt JC, Soltero ER et al (1997) Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumour thrombus. *Ann Thorac Surg* 63:1592-1600
- [23] Hatcher PA, Anderson EE et al (1991) Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 145:20-23, discussion 23-24
- [24] Naitoh J, Kaplan A et al (1999) Metastatic renal cell carcinoma with concurrent inferior vena caval invasion: long-term survival after combination therapy with radical nephrectomy, caval thrombectomy and postoperative immunotherapy. *J Urol* 162: 46-50
- [25] Zisman A, Wieder J et al (2003) Renal cell carcinoma with tumour thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 169: 909-16
- [26] Alt A, Boorjian S et al (2011) Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 117:2873-82

7. Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle meiner Doktormutter Frau Dr. med. habil. R. Waidelich für die Bereitstellung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. B. Liedl für die Hilfestellung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Des weiteren bedanke ich mich bei den Angestellten des medizinischen Archivs der Universität München, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und das Datenmaterial zur Verfügung gestellt haben.

Dank gebührt auch Herrn Dr. med. A. Buchner, der mir wichtige Anregungen bei der statistischen Auswertung der Daten gab.

Insbesondere möchte ich meiner Familie und Freunden für die Unterstützung in jeglicher Art danken, die diese Arbeit zum Erfolg gebracht haben.