

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

**Onkologische und chirurgische Ergebnisse  
beim  
Nierenzellkarzinom mit Veneninfiltration**

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

vorgelegt von  
Carolin Welter  
aus Nürtingen

**2019**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Karl

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:  
PD Dr. med. Alexander Buchner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2019

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Epidemiologie	5
1.2.	Ätiologie	6
1.3.	Pathologie mit Tumorklassifikation	7
1.4.	TNM-Klassifikation	8
1.4.1.	TNM-Klassifikation UICC 2009 mit Ergänzung 2012	8
1.5.	R-Klassifikation	10
1.6.	Grading-Klassifikation	10
1.7.	Scores und Klassifikationen	11
1.7.1.	ASA-Klassifikation	11
1.7.2.	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	12
1.7.3.	Charlson-Comorbidity-Index (CCI)	12
1.7.4.	Memorial Sloan Kettering Center Score (MSKCC)	14
1.7.5.	Clavien-Dindo-Klassifikation	14
1.7.6.	Staehler-Klassifikation	15
1.8.	Klinik	16
1.9.	Diagnostik	16
1.10	Therapie im Allgemeinen	18
2.	Fragestellung: onkologische und chirurgische Ergebnisse beim Nierenzellkarzinom mit Veneninfiltration	29
3.	Material und Methode	30
3.1.	Datenerhebung	30
3.1.1.	Einschlusskriterien	32
3.1.2.	Ausschlusskriterien	32
3.1.3.	Serumkreatininwert und Metastasenbestimmung	32
3.1.4.	Verfahren zur Datenerhebung und Datenauswertung	32
3.2.	Statistische Auswertung	33
3.2.1.	deskriptive Statistik	33
3.2.2.	Patientengut	33
4.	Ergebnisse	34
4.1.	patientenbezogene Daten	34
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	34
4.1.2.	Vergleich der Überlebenszeit für drei bzw. zwei getrennte Behandlungszeiträume	37
4.1.3.	Mortalität	38
4.1.4.	Scores und Klassifikationen	39
4.1.4.1.	ASA-Klassifikation	39
4.1.4.2.	ECOG-Klassifikation	42
4.1.4.3.	Charlson-Klassifikation	43
4.1.4.4.	MSKCC-Score	45
4.1.4.5.	Clavien-Dindo-Klassifikation	46
4.1.4.6.	Histologie	50

4.1.4.6.1.	Tumortyp	50
4.1.4.6.2.	Wandadhärenz	53
4.1.4.6.3.	Staeher-Klassifikation	54
4.1.4.6.4.	TNM-Klassifikation	57
4.1.4.6.5.	Tumordurchmesser	67
4.1.4.6.6.	Grading	69
4.1.4.6.7.	Resektionsrand	70
4.1.5.	Seitenlokalisierung	73
4.1.6.	Bestrahlung	74
4.1.7.	Laborergebnisse	74
4.1.7.1.	Kreatinin vor der OP	74
4.1.7.2.	Kreatinin nach der OP	75
4.1.7.3.	Calcium präoperativ	75
4.1.7.4.	LDH präoperativ	75
4.1.7.5.	CRP präoperativ	76
4.1.7.6.	Hämoglobin präoperativ	78
4.1.7.7.	γ-GT präoperativ	79
4.1.7.8.	GPT präoperativ	80
4.1.7.9.	GOT präoperativ	80
4.1.8.	perioperativer Verlauf	81
4.1.8.1.	Blutverluste in ml perioperativ	81
4.1.8.2.	Erythrozytenkonzentrate in ml perioperativ	81
4.1.8.3.	Bluttransfusionen	82
4.1.8.4.	Anzahl an Kristalloiden in ml bei der Operation	83
4.1.8.5.	Anzahl an Kolloiden in ml bei der Operation	83
4.1.8.6.	OP-Dauer	84
4.1.8.7.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Biopumpe und Herz-Lungenmaschine	85
4.1.8.8.	Operationstechniken zur Exzision des Tumorzapfen	87
4.1.8.9.	chir. Ergebnisse beim NZK mit Veneninfiltration	88
4.1.9.	stationäre Behandlungszeit	90
4.1.9.1.	Intensivzeit	90
4.1.9.2.	stationäre Verweildauer	91
4.2.	multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression	92
5.	Diskussion	94
6.	Zusammenfassung	122
7.	Abbildungsverzeichnis	123
8.	Tabellenverzeichnis	127
9.	Literaturverzeichnis	133
10.	Danksagung	143
11.	Widmung	143
12.	Erklärung	143

## **1. Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie**

Das Nierenzellkarzinom (NZK) wurde früher auch als Adenokarzinom der Niere bzw. als Hypernephrom oder Grawitz-Tumor bezeichnet. Das Nierenzellkarzinom hat einen Anteil von 80 bis 85 % an den Nierentumoren und stellt somit den häufigsten bösartigen Tumor im Nierenparenchym dar [1]. Für Männer beträgt das mittlere Erkrankungsalter 68 Jahre und für Frauen 71 Jahre [2]. Männer erkranken im Vergleich zu Frauen im Verhältnis 3:2 [3]. Der Altersgipfel der Inzidenz liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [4]. Dieser Tumor stellt 3 % aller bösartigen Tumorerkrankungen [5]. Er liegt an 10. Stelle aller Krebsarten des Menschen [6]. Der Tumor hat die höchste Inzidenz in den westlichen Ländern. In den vergangenen 20 Jahren stieg die Inzidenz etwa um 2% auf der ganzen Welt und in Europa, während in Dänemark und in Schweden eine kontinuierliche Abnahme beobachtet worden ist [7]. In der Europäischen Union wurden 2012 84.400 Neuerkrankungen an Nierenzellkarzinomen erfasst und 34.700 Todesfälle wurden auf das Nierenzellkarzinom zurückgeführt [8]. Bis 1990 nahmen überall in Europa die Mortalitätsraten für Nierenzellkarzinom zu. In den folgenden Jahren blieb die Mortalitätsrate gleich oder nahm sogar ab. Seit 1980 sank die Mortalität in den skandinavischen Ländern und seit 1990 auch in Deutschland, Österreich, Frankreich, Italien und Niederlande, während die Mortalitätsraten in einigen europäischen Ländern wie z.B. Griechenland zugenommen haben [9]. In Deutschland stieg seit Ende der 90er Jahre die absolute Zahl an Neuerkrankungen. 2010 waren es 14.520 Menschen, davon 8950 Männer und 5570 Frauen, und für das Jahr 2014 werden vom RKI 15.500 Neuerkrankungen mit 9500 Männern und 6000 Frauen prognostiziert [2].

Oft kommt das Nierenzellkarzinom sporadisch vor. Meist tritt der Tumor auf einer Seite auf. Nur in 1% wächst er bilateral [10]. Das NZK ist zu 90% im Nierenparenchym lokalisiert und der Rest entsteht im Nierenbecken [11].

Selten wächst der Tumor aus der Niere in die V. renalis und dann weiter in die V. cava inferior. Eine Rarität ist, dass der Tumorthrombus sich in der V. cava inferior über das Zwerchfell hinaus bis in den rechten Vorhof ausdehnen kann. Diese Cavazapfen sind eine seltene Manifestation eines fortgeschrittenen Nierenzell-karzinoms [12].

## **1.2 Ätiologie**

Rauchen, Übergewicht und arterielle Hypertonie sind die hauptsächlichen Risikofaktoren für ein Nierenzellkarzinom [13-16].

Weitere Einflussfaktoren für diesen Tumor sind jahrelange Einnahme von Diuretika, Analgetika und Medikamente gegen arterielle Hypertonie [17].

Einige Umwelteinflüsse wie Asbest, Blei, Cadmium und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe begünstigen ebenso die Entstehung des Tumors. Oft sind Patienten mit Zysten in der Niere auch von einem Tumor betroffen. Ebenso kann sich der Tumor bei Niereninsuffizienzpatienten, die eine Dialyse erhalten, bilden. Bei Immunsuppression, zum Beispiel nach einer Transplantation, ist das Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken ebenso erhöht [18, 19]. Das papilläre Nierenzellkarzinom kann durch Genmutation vermehrt auftreten [20]. Ebenso kann bei dem autosomal-dominant vererbten Von-Hippel-Lindau-Syndrom, bei der tuberösen Sklerose und beim Birt-Hogg-Dubé-Syndrom ein NZK auftreten [17].

## **1.3 Pathologie mit Tumorklassifikation**

Nierenzellkarzinome sind unterschiedliche, histopathologische Befunde, die in der WHO-Klassifikation von 2004 [21] beschrieben und in der ISUP-Vancouver Klassifikation von 2013 [22] modifiziert sind. Nach der WHO-Klassifikation 2004 gibt es drei Haupttypen, die mit der Gewebeherkunft zusammenhängen:

Aus dem proximalen Tubulusepithel entstehen das klarzellige NZK und das chromophile NZK und aus dem Sammelrohrsystem kann sich das chromophobe NZK und das Ductus-Bellini-Karzinom entwickeln [21]. Das klarzellige NZK ist mit 70-80% das häufigste NZK [23]. Seine Oberfläche ist gold-gelb und besteht aus Hämorrhagien und Nekrosen. Oft werden beim klarzelligen NZK genetische Veränderungen wie eine Deletion auf dem Chromosom 3p und eine Mutation auf dem von Hippel-Lindau-Gen (Chromosom 3p25) festgestellt [24]. Nach Keegan et al. 2012 hat das klarzellige NZK eine schlechtere Prognose als das papilläre Karzinom und auch als das chromophobe Karzinom [25]. Die 5-Jahres-Überlebensrate eines Grawitz-Tumors beträgt im Stadium I 91%, Stadium II 74%, Stadium III 67% und im Stadium IV sind es 32% Überlebenswahrscheinlichkeit [26]. In 4% der klarzelligen Nierenzellkarzinome handelt es sich um ein zystisches NZK [22]. Diese Variante hat eine geringere Wachstumsrate und infolgedessen eine bessere Prognose verbunden mit einem längeren Überleben [27].

Zwischen 10% und 20% von allen Nierenzellkarzinomen kann ein papilläres NZK als zweithäufigster Subtyp auftreten [28]. Es wird durch eine Pseudokapsel begrenzt. Man erkennt es makroskopisch an der gelben oder braunen Farbe. Oft zeigen sich Trisomien des Chromosoms 7 und 17 und ein Verlust des y- Chromosoms [29]. Die genetische Ursache des papillären NZK ist auf dem Chromosom 7 lokalisiert und beinhaltet eine Kodierung einer Rezeptortyrosinkinase MET, die üblicherweise ihre Aktivität durch den Hepatozytenwachstumsfaktor erhält [30]. Außerdem liegt in 75% aller Fälle eines sporadisch auftretenden papillären NZK eine Verdopplung des Chromosoms 7 vor [31]. Man unterscheidet zwei verschiedene

Subtypen eines papillären NZK [32, 33]. Typ 1 ist gekennzeichnet durch wenig Zytoplasma und kleine Zellen, während Typ 2 eosinophiles Zytoplasma und relativ große Zellen besitzt [34]. Typ 2 hat eine schlechtere Prognose als Typ 1 [35-37].

Nur zu 5,9% gibt es einen chromophoben Grawitz-Tumor [38].

Er ist homogen und hat keine Kapsel [39, 40]. Die typischen genetischen Veränderungen beinhalten einen Verlust der Chromosomen 2, 10,13,17 und 21 [41]. Man hat bei diesem Tumor eine relativ gute Prognose festgestellt [42].

Ein sehr seltener histologischer Typ eines NZKs ist das Ductus-Bellini-Karzinom. Es tritt im Vergleich zu allen anderen Grawitz-Tumoren nur zu 1% auf. Es hat eine sehr schlechte Prognose, da häufig Lymphknotenmetastasen und infiltrierendes Wachstum ins perirenale Fettgewebe auftauchen [43].

Bis zu 5 % werden als nicht klassifizierbares NZK bezeichnet, da die konventionelle morphologische Diagnostik keine Zuordnung ermöglicht [44].

#### **1.4. TNM-Klassifikation:**

Das Nierenzellkarzinom wurde nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC aus dem Jahre 2009 in Stadien eingeteilt und im Jahr 2012 ergänzt.

##### **1.4.1 TNM-Klassifikation nach UICC 2009 mit Ergänzung 2012**

###### T-Klassifikation (Primärtumor)

- TX Primärtumor nicht beurteilbar
- T0 kein Primärtumor nachweisbar
- T1 Tumor  $\leq$  7cm in größter Ausdehnung,  
auf die Niere begrenzt
  - T1a Tumor  $\leq$  4cm
  - T1b Tumor  $>$  4cm und  $\leq$  7 cm
- T2 Tumor  $>$  7cm in größter Ausdehnung, auf die Niere begrenzt
  - T2a Tumor  $>$  7cm und  $\leq$  10cm

- T2b Tumor >10cm
- T3 Ausdehnung des Tumors in größere Venen oder direkte Infiltration in perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus.
- T3a Ausbreitung des Tumors in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärem Wandbefall) oder mit Infiltration des perirenal und / oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
- T3b Befall der V. cava unterhalb des Zwerchfells
- T3c Ausdehnung des Tumors in die V. cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der V. cava.
- T4 Infiltration des Tumors über die Gerota-Faszie hinaus mit kontinuierlicher Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere

#### N – Klassifikation (Regionäre Lymphknoten)

- NX Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten

#### M – Klassifikation (Fernmetastasen)

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden

#### TNM - Stadien - Gruppierung

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3,	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	jedes T	N2	M0

jedes T      jedes N      M1

**Tabelle 1:** TNM – Klassifikation 2009 [45]  
TNM – Ergänzung 2012 [46]

Nierenzellkarzinome metastasieren zu 50-60% in die Lunge, zu 35% in Lymphknoten und zu etwa 30% in die Knochen und/oder in die Leber. Zu je 5% werden Metastasen auch in der Nebenniere und im zentralen Nervensystem gefunden [47]. Noch seltener findet eine Metastasierung in andere Organe wie Schilddrüse, Pankreas, Haut oder Skelettmuskulatur statt [48].

### **1.5. R-Klassifikation**

Unter der von der UICC 1987 festgelegten R-Klassifikation versteht man die Beurteilung des Resektionsrandes mit Angabe der Entfernung der pathologischen Zellen vom Resektionsrand.

RX: Resttumor nicht beurteilbar.

R0: Tumor mikroskopisch und makroskopisch entfernt.

R1: Tumor makroskopisch nicht mehr erkennbar,  
aber mikroskopisch noch vorhanden.

R2: Tumor auch makroskopisch nicht total entfernt [49, 50].

### **1.6. Grading-Klassifikation:**

Es gibt zwei verschiedene Unterteilungen des Gradings. Im Jahre 1982 führte Fuhrman das nukleäre Grading für verschiedene Nierentumore ein. Es stellt die Struktur der Zellkerne dar. Dabei werden Kernform, -größe und die Prominenz der Nukleoli beschrieben [51, 52].

Nach dem Gradierungssystem der International Society of Urological Pathology (ISUP), das von der WHO 2012 empfohlen wurde, wird das Grading in drei Stufen eingeteilt. Es unterteilt das Tumorgewebe aufgrund des Differenzierungsgrads.

G1 bezeichnet gut differenziertes bösartiges Gewebe („low grade“).  
Es hat eine hohe Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe.  
G2 ist ein mäßig differenziertes bösartiges Gewebe.  
G3 ist ein schlecht differenziertes bösartiges Gewebe [53-55].

### **1.7. Scores und Klassifikationen:**

Über den Gesundheitszustand des Patienten machen der ASA-Score, ECOG und Charlson-Klassifikation eine Aussage. Die weiteren Scores dienen zur Vorhersage der Überlebenszeit bei NZK-Patienten (MSKCC und Clavien-Dindo-Klassifikation). Sie sind wichtig für die Beratung und für die Wahl der nachfolgenden Therapie [56]. Die Staehler-Klassifikation dient zur Beurteilung der Tumorzapfenbildung [57].

#### **1.7.1. ASA-Klassifikation**

Eine weitere Einteilung der Patienten erfolgt nach der ASA-Klassifikation, die Vorerkrankungen der Patienten berücksichtigt und daraus den Gesundheitsstatus ableitet.

ASA I beinhaltet einen gesunden Patienten ohne irgendeine Erkrankung.

ASA II besagt, dass der Patient eine leichte systemische Erkrankung besitzt, jedoch überhaupt keine funktionelle körperliche Einschränkung.

Bei ASA III besteht eine teilweise funktionelle Einschränkung, wenn der Patient eine mittelgradige systemische Erkrankung besitzt.

Der Patient hat bei ASA IV eine schwere und starke Allgemeinerkrankung. Er befindet sich ständig in Lebensgefahr.

ASA V besagt, dass der Patient sehr morbid und so schwer krank ist, dass er ohne eine Operation nicht überleben kann.

Bei ASA VI ist der Patient hirntot. Man kann seine Organe für eine Organspende freigeben [58].

ASA V und ASA VI entfallen bei der vorliegenden Studie und dienen als Ausschlusskriterien.

### **1.7.2. ECOG- Stadien (Eastern Cooperative Oncology Group)**

Der ECOG-Status entspricht dem Karnowsky-Index und macht eine Aussage über den allgemeinen Gesundheitszustand.

ECOG 0 besagt, dass der Patient gesund ist ohne körperliche Einschränkung.

ECOG 1 beinhaltet eine mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität. Die Arbeitsfähigkeit des Patienten ist vermindert. Er ist jedoch nicht bettlägerig.

ECOG 2: Der Patient kann nicht mehr arbeiten, jedoch kann er seinen Lebensalltag einigermaßen selbst gestalten. Weniger als 50% des Tages ist er bettlägerig und braucht immer mehr Hilfe bei der Pflege.

ECOG 3: Der Patient kann sich nicht mehr selbst versorgen. Er braucht ständig Hilfe bei der Pflege zu Hause oder im Heim. Mehr als 50% des Tages ist er bettlägerig.

ECOG 4: Der Patient ist bettlägerig und benötigt Pflege [59, 60].

### **1.7.3. Charlson-Comorbidity-Index (CCI)**

Dieser Index wurde 1987 von Charlson für 604 allgemein internistische Patienten verwendet. Er testete eine 10-Jahres-Mortalität für Brustkrebspatienten. Die präoperativen Risiken werden in einem Punktesystem aufgelistet. Je höher die Anzahl der Punkte ist, desto größer ist das Risiko an Komorbiditäten zu versterben.

Zu den präoperativen Risiken zählen:

- Herzinfarkt →1Punkt
- Herzinsuffizienz →1 Punkt
- periphere arterielle Verschlusskrankheit →1Punkt
- cerebrovaskuläre Erkrankungen = Apoplex oder TIA →1 Punkt
- Demenz = chron. kognitives Defizit →1 Punkt
- Chronische Lungenerkrankung wie Asthma, COPD →1 Punkt
- Kollagenose →1 Punkt
- Ulkuskrankheit →1 Punkt
- Leichte Lebererkrankung →1 Punkt
- Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) →1 Punkt

- Hemiplegie →2Punkte
- Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung →2Punkte
- Diabetes mellitus mit Endorganschäden →2Punkte
- Tumorerkrankung →2Punkte
- Leukämie →2Punkte
- Lymphom →2Punkte
- Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung →3Punkte
- Metastasierter solider Tumor →6Punkte
- AIDS →6Punkte

Man rechnet zusätzlich das Alter mit ein. Ab dem 50. Lebensjahr gibt es einen Punkt dazu, ab dem 60. Lebensjahr werden 2 Punkte dazugerechnet, ab dem 70. Lebensjahr 3 Punkte und so wird weiter in jedem Lebensjahrzehnt ein Punkt dazugezählt.

Es gibt 20 Komorbiditäten und mit dem Alterszuschlag können maximal 33 Punkte berechnet werden.

Man unterteilt den Charlson-Komorbiditätsindex modifiziert nach Staehler in 4 verschiedene Gruppen, die den Allgemeinzustand des Patienten beschreiben.

Die erste Gruppe hat die Punktzahl 0 bis 0,9 und beinhaltet „sehr guter AZ“. Die zweite Gruppe hat Punkte von 1 bis 1,9 und wird mit „guter AZ“ bezeichnet. Die dritte Gruppe enthält die Punkte von 2 bis 3 und wird mit „mäßiger AZ“ benannt. Die vierte Gruppe enthält alle Punkte, die sich über drei Punkten befinden. Die Patienten, die zur Gruppe 4 zählen, haben somit einen „schlechten AZ“ Komorbiditätsindex [61].

#### **1.7.4. Memorial Sloan Kettering Center Score (MSKCC)**

Der MSKCC-Score aus dem Jahre 1999 ist der erste Score, der etwas über die Prognose des metastasierten NZKs aussagt. Wegen seiner grundlegenden Bedeutung bei klinischen Studien ist er auch der am weitesten verbreitete Score. Das Modell wurde entwickelt aus den Ergebnissen verschiedener Studien bei 670 Patienten aus den 1980er Jahren. Es wurden fünf unabhängige Risikofaktoren als Score zusammengefasst. Hierzu gehören:

1. LDH-Erhöhung sollte über 1,5 des Normwertes sein.
2. Erhöhtes korrigiertes Serum-Calcium (mehr als 10mg /dl).
3. Hämoglobin sollte unter dem Normwert sein.
4. Karnofsky- Index sollte weniger als 80% betragen,  
80% bis 100% entsprechen ECOC 0 und 70%-80% ECOC 1.
5. Freies Erkrankungsintervall sollte weniger als 12 Monate betragen.

Nach Motzer ergibt jeder vorliegende Risikofaktor einen Punkt.

Die Anzahl der Punkte entsprechen den Risikofaktoren der Patienten, die drei verschiedenen Gruppen zugeordnet werden.

1. Die Gruppe „niedriges Risiko“ hat 0 Punkte und dementsprechend eine relativ gute Prognose.
2. Die Gruppe „intermediäres Risiko“ hat ein bis zwei Punkte und eine mittelmäßige Prognose.
3. Die Gruppe „hohes Risiko“ hat drei bis fünf Punkte und beinhaltet eine schlechte Prognose [62].

#### **1.7.5. Clavien-Dindo-Klassifikation**

Die Clavien-Dindo-Klassifikation dient der Beurteilung des postoperativen Verlaufs und der postoperativen Komplikationen [63]. Stadium 1 beinhaltet, dass es keine Abweichung von dem normalen postoperativen Verlauf gibt. Man benötigt keine pharmakologische, operative oder endoskopische Therapie. Zusätzlich können Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte verabreicht und Physiotherapie durchgeführt werden. Bei Stadium 2

sind weitere pharmakologische Medikamente, die bei Stadium 1 noch nicht erlaubt sind, zulässig. Hierzu zählen Bluttransfusion und totale parenterale Ernährung. Im Stadium 3 wird postoperativ eine chirurgische, endoskopische und radiologische Intervention erforderlich. 3a beinhaltet eine Intervention, die nicht unter Vollnarkose durchgeführt wird.

3b beschreibt die Intervention unter Vollnarkose. Das Stadium 4 beinhaltet lebensbedrohliche Komplikationen auch des zentralen Nervensystems, sodass eine Intensivtherapie erforderlich sein kann.

4a besagt, dass ein Organ sehr stark eingeschränkt ist.

4b beinhaltet ein Multiorganversagen.

Stadium 5 beschreibt den postoperativen Tod des Patienten.

Suffix d bezeichnet die Lage eines Patienten, der zur Zeit der Entlassung unter einer Komplikation leidet. Das „d“ wird zu dem zutreffenden Grad der Komplikation hinzugefügt.

#### **1.7.6. Staehler-Klassifikation**

Die Staehler-Klassifikation ist eine Stadien-Einteilung für die Tumorzapfenbildung aus der V. renalis in die V. cava inferior [12, 57, 64, 65].

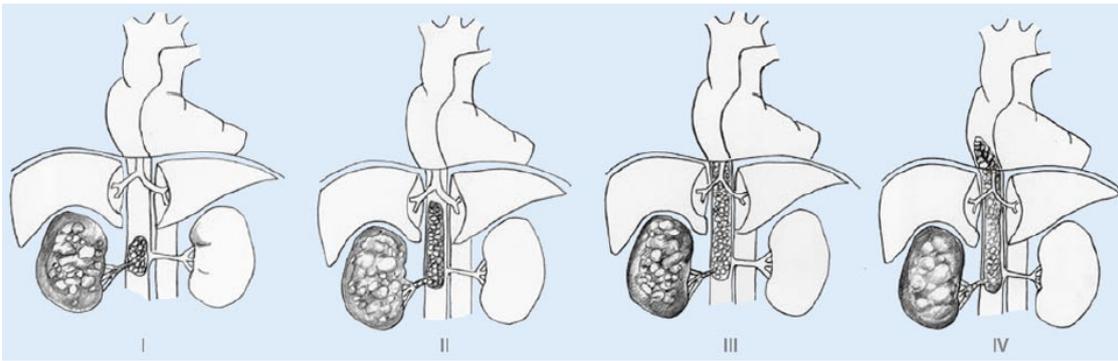
Staehler 1: Tumorthrombus wächst in die V. renalis und reicht maximal 5 cm in die V. cava inferior.

Staehler 2: Tumorthrombus reicht mehr als 5 cm in die V. cava inferior, jedoch unterhalb der Lebervenen.

Staehler 3: Tumorthrombus wandert weiter in der V. cava über die Einmündung der Lebervenen hinaus, jedoch verbleibt unterhalb des Zwerchfells.

Staehler 4: Der Cavazapfen wandert über die Höhe des Zwerchfells bis in den rechten Vorhof.

Zu beachten ist, dass man ab Staehler-Stadium 3 eine Herz-Lungen-Maschine für die operative Versorgung auf jeden Fall bereitstellen soll (Abb. 1).



**Abbildung 1:**  
Nierentumoren mit V.-cava-Tumorzapfen:  
Stadien-Einteilung nach Staehler [57]

### 1.8. Klinik

Das Nierenzellkarzinom wächst meist ohne klinische Beschwerden. Die drei typischen Symptome wie Makrohämaturie, tastbare Raumforderung und Flankenschmerz auf der erkrankten Seite fehlen meistens. In den fortgeschrittenen Stadien leidet der Patient häufig unter Gewichtsabnahme, Fieber, Müdigkeit, Anämie und unter paraneoplastischen Symptomen wie Neuropathie, Hyperkalzämie und Polyzythämie. Bei Metastasierung des NZKs kommen weitere Beschwerden hinzu. Lungenmetastasen führen zu Dyspnoe und Husten, Skelettmastasen verursachen Knochenschmerzen und Gehirnmastasen lösen neurologische Ausfälle aus [17].

### 1.9. Diagnostik

Bei der Primärdiagnose des NZKs sind bereits 30% metastasiert und etwa bei 30% der Patienten treten erst im Verlauf Metastasen auf. In der ambulanten Routinesonographie des Abdomens ist das NZK oft ein Zufallsbefund und befindet sich dadurch häufig noch in den Frühstadien. Wegen der häufigeren Vorsorgekontrollen und den besseren technischen Möglichkeiten ist in den letzten 30 Jahren die Inzidenz an NZK gestiegen [66]. Somit ist die Sonographie sehr wichtig für die Früherkennung dieses Tumors [17].

Die Sonographie ist kostengünstig, schnell verfügbar und strahlungsfrei. Neben der Sonographie sind die Schnittbildverfahren

wie Multidetektorcomputertomographie (MDCT) und Magnetresonanztomographie (MRT) unter Einsatz von i. v. Kontrastmittel die leitenden Verfahren, um den Nierentumor diagnostisch festzustellen und die Raumforderung der Niere zu differenzieren. MDCT und MRT sind aktuell die führenden Untersuchungsmethoden wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität zur Detektion, Charakterisierung und Ausbreitungsdiagnostik von Nierentumoren. Durch den Einsatz von radiologischen Untersuchungsmethoden konnte man in den letzten Jahren viel früher das NZK als Zufallsbefund entdecken. Der Standard ist das CT momentan. MRT verwendet man bei Patienten mit vorhandener Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz und bei jungen Patienten wegen der Strahlengefahr durch das CT [67]. Durch CT und MRT kann man Zysten, Abszesse und Pseudotumore diagnostizieren und dadurch ein NZK besser ausschließen [17]. Unklare Befunde, die nicht im CT oder im MRT mit Kontrastmittel exakt abgeklärt werden können, können durch eine Sonographie mit Kontrastmittel näher bestimmt werden. Somit stellt die Sonographie eine wichtige Ergänzung von CT und MRT dar [67]. Eine präoperative Bildgebung beim NZK ermöglicht eine genaue Bestimmung der Tumorgöße und der Ausdehnung des Tumors. Der Tumor wird durch diese radiologische Untersuchung lokalisiert und das Verhältnis zum umliegenden Gewebe beurteilt. Außerdem wird eine Unterscheidung von benignen und malignen Raumforderungen angestrebt und der Metastasierungsstatus und ein eventueller Befall von Lymphknotenstationen abgeklärt [68]. Auch ein Tumorthrombus in der V. cava inferior kann zuverlässig entdeckt werden [69].

Selten ist eine Nierenbiopsie indiziert. Sie wird nur gemacht, wenn dann dadurch ein therapeutisches Vorgehen beeinflusst wird wie z.B. vor lokal ablativen Verfahren oder vor neoadjuvanter Chemotherapie bei primär metastasierter Erkrankung [17].

### **1.10. Therapie im Allgemeinen**

In den letzten Jahrzehnten änderten sich die Therapievorstellungen. Durch die Früherkennung des Nierentumors in der Sonographie werden heutzutage kleine Tumore durch die Nierenteilresektion entfernt. Die Entfernung des erkrankten Teils der Niere ermöglicht den Erhalt der Nierenfunktion und reduziert somit das Auftreten von chronischen Niereninsuffizienzen, die zur Dialysepflichtigkeit führen können [66]. Nach den europäischen urologischen Leitlinien von 2010 wird die Nierenteilresektion bei lokalisierten Tumoren, die kleiner als 7 cm sind, als Standard vorgeschlagen [70]. Wenn aufgrund anatomischer Fehlanlage oder funktionell nur eine Einzelniere vorliegt, dann wird auch eine Nierenteilresektion empfohlen. Ziel ist es bei Patienten mit Einzelnieren die Dialysepflicht zu vermeiden. Die radikale Nephrektomie ist als Standardtherapie indiziert bei lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen mit oder ohne Metastasen, bei gesundheitlich stark eingeschränkten Patienten und bei Patienten, bei denen eine Nierenteilresektion nicht möglich ist [66]. Das Ziel der radikalen Tumornephrektomie bei fortgeschrittenem NZK bzw. auch bei metastasierten Tumoren ist, dass man versucht die Tumorgöße zu reduzieren. Ebenso bemüht man sich, eine Spontanremission zu erzielen und die assoziierten Symptome günstig zu beeinflussen. Patienten im fortgeschrittenem Stadium mit radikaler Tumornephrektomie benötigen oft nach der Operation eine systemische adjuvante Chemotherapie unter Verwendung z.B. von Interferon alpha oder Interleukin 2 [71]. Die adjuvante Therapie strebt an, die Rezidivrate zu senken, da ohne diese Therapie bei lokal fortgeschrittenen NZK nach Tumornephrektomie eine bis zu 50%ige Rezidivrate zu befürchten ist [21].

Die Methode der Wahl im TNM-Stadium T1a und T1b des NZKs ist die minimal invasive laparoskopische oder offene Tumorexzision bzw. partielle Nephrektomie [72]. Ab TNM-Stadium T2 oder lokal fortgeschrittenen Tumoren findet meist eine offene Operation statt, wenn die Niere nicht in toto laparoskopisch entfernt werden kann. Die

chirurgische Entfernung der Nebenniere ist erforderlich, wenn durch die Bildgebung eine Tumordinfiltration, Metastasen oder lokale Symptome vorliegen [17].

1987 wurde von Staehler ein System zur Einteilung der Venenzapfen mit vier Stadien vorgeschlagen. Dieses berücksichtigt die operativen Erfordernisse und hat sich auch im Laufe der folgenden Jahre bei der operativen Vorgehensweise und Planung als günstig erwiesen.

Im Staehler-Stadium I wird ein Oberbauchschnitt durchgeführt. Unter Berücksichtigung der No-touch-Isolationstechnik wird die A. renalis ligiert. Danach wird die V. cava inferior mit einer Satinsky-Klemme ausgeklemmt und die Niere vollständig entfernt.

Im Staehler-Stadium II wird die V. cava inferior seitlich vom Kolon nach Abpräparieren des die Niere bedeckenden Peritoneums von der Bifurkation bis zur Leber freigelegt. Nach vorsichtigem Anschlingen der V. cava oberhalb des Thrombus wird die V. cava abgeklemmt mit Hilfe von Gefäßklemmen oder Tourniquets. Es erfolgt eine Kavotomie mit Entfernung des Zapfens unter Einbeziehung der ipsilateralen V. renalis.

Im Staehler-Stadium III gibt es die Möglichkeit, dass zur Entfernung des Thrombus eventuell ein extrakorporaler Kreislauf benötigt wird, sodass bei der OP-Planung an die Herz-Lungen-Maschine und an das dazugehörige OP-Team gedacht werden muss. In diesem Stadium wird der Schnitt verlängert bis zum Xyphoid. Nach Inzision des Zwerchfells in Längsrichtung wird das Perikard eröffnet. Danach wird mit Hilfe eines Tourniquets die intraperikardiale V. cava oberhalb des Zwerchfells (Heaney-procedure) gedrosselt. Nach Unterführung der intraperikardialen V. cava inferior mit einem Overholt werden Tourniquets an intraperikardialer und infrarenaler V. cava inferior sowie an kontralateraler Nierenvene angelegt. Danach wird an den Leberstiel eine weiche Klemme (Pringle-Manöver) angebracht. Nach Abklemmung der Leberpforte wird der Cavazapfen innerhalb der warmen Ischämietoleranz einer gesunden Leber (20 bis 40 Minuten) ausgeräumt. Im Falle von Wandadhärenzen des Tumors dauert der

operative Aufwand zur Entfernung des Tumors länger als die angegebene Zeit der Ischämietoleranz. Deshalb wird in diesem Falle entweder eine Biopumpe (venöser Bypass zwischen V. femoralis und Axillarvene) oder ein extrakorporaler Kreislauf unter Hypothermie und Kreislaufstillstand durchgeführt. Trotz verbesserter Diagnostik kann präoperativ keine sichere Aussage gemacht werden, ob eine Wandadhärenz vorliegt oder nicht [73]. Von Marshall wurde schon 1970 gefordert, dass die V. cava inferior oberhalb des Thrombus grundsätzlich vor der Kavotomie mit Torniquets umschlungen werden soll [74]. Der Thrombus kann wie von Selli et al. und Suggs et al. beschrieben durch einen Foley- oder einen Fogarty-Katheter entfernt werden [75, 76]. Eine weitere Möglichkeit war früher die primäre Sternotomie, bei der ein Sarnskatheter eingelegt wurde. Mit Hilfe des Sarnskatheter wurde das thrombotische Material wie durch ein Sieb in der V. cava inferior zurückgehalten, um eine Thromboembolie zu verhindern und um gleichzeitig den venösen Rückfluss zum Herzen zu sichern. Im Staehler-Stadium IV wird der atriale Tumorzapfen meist in Hypothermie (18°C bis 20°C) und extrakorporalem Kreislauf mit Herzstillstand entfernt. Nach Eröffnen des Bauchraumes nach medianer Laparotomie werden V. cava inferior, kontralaterale Nierenvene und Leberhilus mit einem Faden umschlungen. Nach medianer Sternotomie wird das Perikard eröffnet und die großen Gefäße durch einen Herzchirurgen kanüliert. Nach Cavotomie wird der infrahepatische bzw. retrohepatische Zapfenanteil mobilisiert und die Niere entfernt. Danach wird das Atrium eröffnet und der atriale Zapfenanteil ausgeräumt. Nach Tumorthrombusentfernung und Nephrektomie wird das Operationsgebiet wieder verschlossen und die Hypothermie wieder aufgehoben. Durch die beim extrakorporalen Kreislauf erforderliche Vollheparinisierung entstehen Gerinnungsstörungen, die erhebliche Blutungen bei großer Wundfläche verursachen können [73].

Die Komplikationsraten der Nephrektomien hängen von der Ausdehnung des Tumorthrombus ab. In Level I und II unterscheidet

sich die Operation nicht von der normalen Nephrektomie. Operationen im Level III und IV sind komplikationsreicher. Hauptkomplikationen sind Herzinfarkt mit 1-2%, Lungenembolie mit 1-2% und zerebrale Ischämie mit 1-2%. Die Mortalitätsrate während der Operation beträgt bis zu 2%. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt in Abhängigkeit vom Tumorwachstum 30% bis 72%, wenn keine Metastasierung vorliegt. Die Prognose ist eindeutig schlechter, wenn der Tumor metastasiert ist bzw. ein Cavathrombus vorliegt. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt dann 13% bis 17%. Die Indikation zur radikalen Tumorchirurgie wird wegen der schlechten Prognose zurückhaltend gestellt [69].

Laut Staehler et al. im Jahre 2006 ist bei den radikalen Tumornephrektomien die regionale Lymphadenektomie fester Bestandteil geworden, jedoch bleiben die Lymphknoten bei der partiellen Tumornephrektomie erhalten [77].

In den letzten Jahren wurden neben der minimal invasiven Laparoskopie und der offen chirurgischen Operationstechnik die perkutane organerhaltende Ablationsverfahren wie die Radiofrequenzablation [78] und die Kyroablation durchgeführt [79].

Es gibt wenige Daten für die Metastasen Chirurgie. Nach Staehler et al. haben 30% durch die Entfernung von Metastasen ein verbessertes Langzeitüberleben. Man muss zwischen metachronen und synchronen Metastasen unterscheiden. Die metachronen Metastasen treten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten auf und haben dadurch eine bessere Prognose als die synchronen Metastasen, die zum gleichen Zeitpunkt auftreten [77]. Es ist statistisch belegt, dass die Entfernung von Lokalrezidiven, Pankreas-, Nebennieren- und Leberfiliae die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert [80-84].

Bei ossären Metastasen wird bei kompletter Entfernung der ossären Filiae in 15% eine Überlebenswahrscheinlichkeit erzielt. Wenn

singuläre Metastasen entfernt werden, kann sogar eine Heilung erzeugt werden [85].

Lungenmetastasen haben eine Sonderstellung in der Metastasenchirurgie. Eine ungünstige Prognose liegt bei mehr als 7 pulmonalen Filiae vor. Bei 191 Patienten ergab sich bei vollständiger Entfernung der Metastasen eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 41,5% und bei teilweise ausgeräumten Metastasen lag sie bei 36,9% [86, 87]. Die Entfernung von viszeralen Metastasen führte häufig ebenfalls zu Langzeitremissionen. Dementsprechend empfehlen Staehler et al. 2006 diese Entfernung [77]. Da das NZK wenig strahlensensibel ist, spielt die Radiotherapie nur eine geringe Rolle bei der Therapie des NZK. Bei Knochenmetastasen wirkt sich die Radiotherapie bei gleichzeitiger Gabe einer Immunchemotherapie positiv aus. Es entsteht ein synergistischer Effekt [88].

Die Radiotherapie ist vor allem in der Palliativmedizin indiziert, um die Schmerzen bei ossären Metastasen zu lindern.

In 4-18 % kann das NZK in das Gehirn metastasieren. Ohne weitere Therapiemaßnahmen beträgt die Prognose bei diesen Patienten 3 bis 6 Monate. [77]. Ein weiteres Verfahren ist die Gamma-Knife-Radiochirurgie. Dadurch kann eine lokale Tumorkontrollrate von etwa 94% erreicht werden und so eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu 15% erzielen [89-91]. Aus diesem Grund wird die Gamma-Knife-Therapie bei inoperablen Patienten als Standard eingesetzt [77].

Patienten im fortgeschrittenen metastasierten Stadium nach radikaler Tumornephrektomie und Ausschöpfung aller operativen Maßnahmen benötigen eine systemische Therapie [92]. Das metastasierte klarzellige NZK ist überwiegend resistent gegenüber den üblichen zytotoxischen bzw. zytostatischen Substanzen. Es wird von einer Kombinationstherapie von Chemotherapeutika wie zum Beispiel Vinblastin und Fluorouracil wegen höherer Nebenwirkungsrate ohne Verbesserung der Ansprechrate im Vergleich zur Monotherapie

abgeraten [93]. Auch neuere Medikamente, die bei Darmkrebs angewendet werden, zeigten keinen therapeutischen Effekt. Zu diesen Medikamenten gehören das FOLFOX-4-Regime mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin oder Capecitabin, Gemcitabin, Topotecan, Taxan und Irinotecan [94]. Dies bedeutet, dass derzeit die Chemotherapie keine Besserung für die Patienten mit metastasiertem NZK verspricht [70, 93, 95]. Auf der Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten wurde seit 1970 versucht, das metastasierte NZK durch unspezifische Immuntherapie zu behandeln [96]. Zu den bevorzugten Substanzen gehörten Interferon-alpha und Interleukin 2 (IL-2), wobei IFN-alpha noch heute zugelassen ist. Als Monotherapeutikum eingesetzt, wurden bei IL-2 oder IFN-alpha Ansprechraten von 10-15% erreicht, bei kombiniertem Einsatz bis 20% [97, 98].

Bei Lungen- und Weichteilmetastasen wie auch bei Patienten mit kleinen Tumoren in gutem Allgemeinzustand wurde die beste Ansprechrate gefunden [97]. Die Erstlinientherapie wurde vor Einführung der Targettherapie mit hochdosiertem IL-2 intravenös durchgeführt. In einer Studie von Yang lag bei einer Hochdosistherapie die Ansprechrate mit 21% signifikant höher als bei einer Gruppe von Patienten mit niedriger IL-2 Dosierung, jedoch bei der Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich kein signifikanter Vorteil bei der Höherdosierung und die Nebenwirkungen waren signifikant höher [98]. In einer Übersichtsarbeit von Coppin wurden 2005 alle randomisierten Studien mit Immuntherapie beim metastasierten NZK analysiert. Bei 12,9% der Patienten wurden signifikante Remissionen beobachtet. Die mittlere Überlebenszeit betrug 13,3 Monate unter Immuntherapie. Unter IFN-alpha wurde die Überlebenszeit um 4,8 Monate verlängert [96].

Bei der Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms wurden früher häufig IL-2 subcutan, IFN-alpha subcutan und 5-FU intravenös bzw. IFN-alpha subcutan und Vinblastin intravenös benützt. Hierunter gab es Ansprechraten von 20% bis 30% [99, 100].

Die erreichten Remissionen waren jedoch größtenteils partielle Remissionen [97, 99]. Im Jahr 2010 veröffentlichte Gore die Ergebnisse einer Studie, in der die Behandlungsergebnisse einer Chemoimmuntherapie (IFN-alpha/IL-2-5FU) mit denen einer IFN-alpha Monotherapie verglichen wurden. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens von 18,6 Monaten und auch nicht des progressionsfreien Überlebens (5,3 gegenüber 5,5 Monate). Die Toxizität war jedoch bei der Kombinationstherapie deutlich höher und führte vermehrt zu Behandlungsunterbrechungen [101]. In der Behandlung des fortgeschrittenen und des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurden durch die Einführung der zielgerichteten Therapeutika, die ab 2005 zur Verfügung standen, in den letzten 10 Jahren entscheidende Fortschritte erreicht [102]. Mit der zielgerichteten Therapie (Targettherapie) wurde aufgrund einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und einem Gesamtüberleben von ca. 29 Monaten gegenüber 13,3 Monaten unter Immuntherapie diese zunehmend verlassen [103-105].

Grundlage dieser zielgerichteten Therapie sind pathophysiologische Erkenntnisse der Tumorphogenese des Nierenzellkarzinoms auf molekularer Ebene. Bei 60-75% des klarzelligen Nierenzellkarzinoms kommt es zur Mutation des von Hippel Lindau-Gens, das als Tumorsuppressorgen den hypoxieinduzierten Faktor1alpha (HIF1alpha) beeinflusst. Unter normaler Sauerstoffversorgung des Gewebes wird HIF („hypoxia-inducible factor“), das die Angiogenesebildung reguliert, durch Proteosomen abgebaut. Unter Hypoxie vermittelt es die Zunahme verschiedener Wachstumsfaktoren wie des „vascular endothelial growth factors“ (VEGF), des „platelet derived growth factors“ (PDGF), des „basic fibroblast growth factors“ (BFGF), des „transforming growth factors alpha (TGF-alpha) und von Erythropoetin [31].

Diese Wachstumsfaktoren gehen eine Bindung mit ihren Rezeptoren ein, wodurch Rezeptortyrosinkinasen aktiviert werden. Dies führt zu

Proliferation und Angiogenese. Beim „Angiogenesepathway“ werden 3 Rezeptoruntertypen (VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3) durch VEGF-Liganden stimuliert. Hierdurch kommt es zur Anregung der Zellproliferation, Migration, Überlebensfähigkeit und vaskulären Permeabilität und zur Freisetzung von endothelialen Progenitorzellen (EPC) und myeloischen Stammzellen im Knochenmark. Diese regen die Gefäßneubildung im Tumorbereich sowie die Lymphangiogenese an [106, 107]. Das Signal wird über einen Wachstumsfaktorrezeptor durch Tyrosinkinase in den Zellkern übertragen [108]. Bei urologischen Tumoren wird vermehrt VEGFR freigesetzt, das als ungünstiger Prognosefaktor angesehen wird. Häufig ist sein Nachweis mit dem Auftreten von Metastasen, dem fortgeschrittenem TNM-Stadium und dem Überleben verbunden [109, 110].

Grundlage der neuen zielgerichteten Substanzgruppen ist die Hemmung dieser zwei verschiedenen Stoffwechselwege, nämlich des Angiogenese-Pathways und zum anderen des mTOR-Pathways [106]. Zur Targettherapie gehören verschiedene Substanzen wie antiangiogenetisch wirksame VEGF-Inhibitoren und m-TOR-Hemmer. Zu den VEGF-Inhibitoren gehören Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Axinitib und Pazopanib, zu den m-TOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus [102]. Ergänzt werden diese Medikamente durch neuere Therapeutika Nivolumab (monoklonaler Antikörper) und Cabozantinib (ein Multi-Tyrosinkinaseinhibitor) [111]. Durch die neuen zielgerichteten Medikamente haben sich die systemischen Therapiemöglichkeiten grundlegend geändert und auch neue Erkenntnisse über die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten wurden gesammelt [106].

In den Leitlinien 2010 wurden folgende Therapieempfehlungen ausgesprochen: Als Antikörper gegen VEGF wird Bevcizumab eingesetzt und mit Interferon-alpha zur Erstlinientherapie kombiniert. Als Tyrosinkinasehemmer werden Sunitinib, Sorafenib und seit 2010 Pazopanib eingesetzt [106].

2015 veröffentlichten Powles und Staehler et al. neue Guidelines für das klarzellige Nierenzellkarzinom.

Als Erstlinientherapie gilt Sunitinib und Pazopanib, als Zweitlinientherapie gilt Nivolumab, Cabozantinib, Axitinib und Everolimus, als Drittlinientherapie gilt Cabozantinib, Nivolumab Everolimus oder Axitinib und als Viertlinientherapie werden als Reservetherapeutika Nivolumab oder Cabozantinib empfohlen [111]. Nach Staehler et al. wurden im Jahre 2010 die zugelassenen Substanzen über die Indikationen zur Therapie des Nierenzellkarzinoms näher beschrieben:

Sunitinib wird ohne Einschränkung zur Behandlung fortgeschrittener oder metastasierter Nierenzellkarzinome angewandt [106]. Das Medikament Sunitinib zeigt mit 26,4 Monaten beim medianen Gesamtüberleben das beste Patientenüberleben [112].

Sorafenib dient zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom oder zur Behandlung von Patienten, die schon Zytokine erhielten [106, 113].

Zur Zweitlinientherapie und Drittlinientherapie wird Axitinib empfohlen. Dieses Medikament soll ein weiteres Fortschreiten des Tumors verhindern [111, 114].

Zur Gruppe der mTOR-Inhibitoren, die ein Schlüsselmolekül für die Zellproliferation und des Zellüberlebens darstellen, gehören Temsirolimus und Everolimus. Temsirolimus dient zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Hochrisikopatienten.

Als Hochrisiko wird bei einem Patienten gewertet, wenn mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren nachgewiesen werden: weniger als 1 Jahr von der ersten RCC-Diagnose bis zur Therapie, Karnofsky-Performance-Status 60 oder 70, Hämoglobinwert unter der unteren Grenze des Normwertes, korrigierter Kalziumwert von mehr als 10

mg/dl, Lactatdehydrogenase mehr als das 1,5 fache der oberen Grenze des Normwertes und mehr als ein von Metastasen befallenes Organ [106].

Everolimus wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach VEGF-Therapie zur Zweitlinientherapie verwendet [106, 115].

Wenn Angiogeneseinhibitoren als Therapeutika eingesetzt werden, sollten sie nicht abgesetzt werden, da Sauerstoffmangel die Angiogenese fördert und ein Absetzen zu einem Rebound-Phänomen mit vermehrter Gefäßliberation und schnellem Wachsen der Metastasen führen kann. Infolgedessen sollte ein Angiogeneseinhibitor trotz leichter Nebenwirkungen und geringer Progression bevorzugt beibehalten werden.

In der Regel führen Angiogeneseinhibitoren nicht zu einer kompletten Remission und somit nicht zu einer Heilung. Infolgedessen muss die systemische Therapie im Sinne einer palliativen Behandlung aufrechterhalten werden. Wichtig bei der Beurteilung der Effektivität der Behandlung ist vor allem die Einschätzung des Gesundheitszustands und einer eventuellen Wachstumsdynamik von Metastasen, da es davon abhängt, ob die gewählte Therapie fortgesetzt wird oder ob ein Therapiewechsel stattfinden soll. Auch ist es bei diesen Überlegungen wichtig, darauf zu achten, ob neue Metastasen aufgetreten sind, da dies konsequenterweise meist zu einem Therapiewechsel führt [106].

In den Leitlinien stehen zwar verschiedene Therapiesequenzen zur Verfügung [116]. Nach Staehler ist jedoch eine Therapieplanung zu Beginn meist nicht möglich, da das Folgepräparat nach einer ersten Therapie meist von persönlichen Gegebenheiten abhängt, und zwar von der Dauer der Erstlinientherapie, der Verträglichkeit und von Komorbiditäten [106, 117, 118].

Bezüglich der neoadjuvanten Therapie mit der Gabe von Angiogeneseinhibitoren vor der Operation wurde in einzelnen Studien festgestellt, dass es nur in 10-20% zur Verkleinerung des Tumors und

somit zu einer Verbesserung der Operabilität oder des Überlebens gekommen ist [106, 119-121]. Somit spielt die neoadjuvante Therapie keine Rolle in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [106].

## **2. Fragestellung: onkologische und chirurgische Ergebnisse beim Nierenzellkarzinom mit Veneninfiltration**

In der vorliegenden Arbeit werden für das Nierenzellkarzinom in T3a-, T3b-, T3c- und T4-Stadium onkologische und chirurgische Fragen anhand einer Datenbank retrospektiv analysiert.

Anhand des Patientenkollektivs der urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Großhadern der LMU München wurden Daten im Zeitraum von 1978 bis 2015 erhoben und ausgewertet.

Es wird geprüft, welchen Einfluss die Klassifikationen nach MSKCC, ASA, ECOG, Charlson, MSKCC, Clavien-Dindo, Staehler, TNM, Grading und die R-Klassifikation auf das Überleben haben. Ebenso wird ermittelt, ob es klinische Prognoseparameter bei den Laborwerten GPT, GOT, CRP,  $\gamma$ -GT, LDH, Calcium, Kreatinin, Hämoglobin-Wert sowie Blutverluste, Erythrozytenkonzentrate, OP-Dauer, Intensivzeit, stationäre Verweildauer, Tumortyp, Seitenlokalisation, Bestrahlung, Biopumpe, HLM und OP-Techniken gibt.

### **3. Material und Methode**

#### **3.1. Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch Einsicht in das Operationsverzeichnis mit der Suche nach Nierenzellkarzinomen.

Nachdem die Patienten mit Nierenzellkarzinomen herausgesucht worden sind, erfolgte die weitere Recherche in der Pathologie der Ludwig-Maximilians-Universität Großhadern. Dort wurden die Patienten dieser Studie mit NZK mit T3a, T3b, T3c und T4 recherchiert. Nach Kenntnis des Patientengutes wurden im Archiv weitere Aktenrecherchen durchgeführt. Ebenso wurden Informationen aus Mikrofilmen aus den Jahren 1978 bis 1992 im Archiv herausgesucht.

Die postoperative Krankengeschichte der Patienten wurde aus Ambulanzakten der Poliklinik, aus den Sterbedaten vom Tumorzentrum München und durch Nachfragen bei den Hausärzten bzw. den Angehörigen ermittelt. Gemäß den Datenschutzrichtlinien erfolgte die Datenerfassung in anonymisierter Form.

#### **Patientenbezogene Daten:**

- Alter
- Geschlecht
- Kreatinin prä- und postoperativ
- MSKCC-Score
- ECOG-Klassifikation
- Clavien-Dindo-Klassifikation
- Charlson-Komorbiditätsindex
- ASA- Klassifikation
- Präoperativ: CRP, Hb,  $\gamma$ -GT, GOT, GPT, LDH, Calcium, Kreatinin

#### **Operationsbezogene Daten:**

- OP-Datum
- OP-Alter

- OP-Dauer
- OP-Methode
- Partielle oder radikale Nephrektomie
- OP-Zugangsweg
- Blutverlust
- Adrenalektomie, Lymphadenektomie, Nierenbeckeneröffnung
- Eingriff mit Herz-Lungen-Maschine
- Intraoperative Komplikationen

### **Perioperative Verlaufsdaten:**

- Vollblut
- Erythrozytenkonzentrate
- Kristalloide
- Kolloide
- Intensivzeit
- Stationäre Liegedauer

### **Tumorbezogene Daten:**

- betroffene Nierenseite (links, rechts, beidseits)
- vorhandener Cavazapfen
- Lage des Tumors
- Tumordurchmesser
- Tumordurchmesser gruppiert  
(T1:  $\leq 4,0\text{cm}$ , T2: 4,1 bis  $\leq 7\text{cm}$ ,  
T3: 7,1 bis  $\leq 10\text{cm}$ , T4:  $> 10\text{cm}$ )
- Histologie und TNM-Klassifikation
- Resektionsstatus
- Grading nach ISUP
- Metastase vor OP vorhanden oder keine vorhanden
- Staehler-Klassifikation u. Staehler-Klassifikation gruppiert

### **3.1.1. Einschlusskriterien**

- Nierenzellkarzinom im T3a-, T3b-, T3c- oder T4- Stadium
- Partielle oder radikale Nephrektomie
- OP-Zeitraum von 1978 bis 2015
- Patienten mit Tumorthrombus Staehler-Stadium 1 bis 4
- Patienten, die operabel sind und sich im ECOG-Stadium 0 bzw. ECOG-Stadium 1 befinden

### **3.1.2. Ausschlusskriterien**

- Patient befindet sich im T1- oder T2-Stadium
- Patient ist im ECOG-Stadium 3, 4 oder 5 und somit nicht operabel
- ASA-Stadien 5 und 6
- Patient befindet sich vor bzw. nach dem Operationszeitraum
- Patient ohne auffälliges diagnostiziertes NZK

### **3.1.3. Serumkreatininwert und Metastasenbestimmung**

Der Serumwert des Kreatinins wurde präoperativ im Krankenhaus und der letztmögliche Wert über eine hausärztliche Praxis bestimmt.

Ebenso wurde geprüft, ob der Patient vor der Operation Metastasen hatte und bevor der Patient starb oder zum letztmöglichen Zeitpunkt.

### **3.1.4. Verfahren zur Datenerhebung und Datenauswertung**

Die Daten wurden retrospektiv mittels EDV Windows 2007 professional erfasst und mit IBM SPSS Statistik 25 bearbeitet und ausgewertet.

## **3.2. Statistische Auswertung**

### **3.2.1. Deskriptive Statistik**

Die Daten in der SPSS-Tabelle wurden aufgearbeitet und analysiert. Um die Daten in Überlebenskurven darstellen und vergleichen zu können, wurden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Zensierungen durch den Log-Rank-Test ermittelt. Die Überlebenszeit gibt den Zeitraum zwischen OP und Todeszeitpunkt bzw. letzter Information an. Durch die Coxregression wurde die Hazard Ratio (HR), das 95%-Konfidenzintervall (CI95% XX-XX) und der p-Wert bestimmt. Die kontinuierlichen Variablen stellen das Mediane Überleben dar. Die Häufigkeitsverteilung wird mit Histogrammen analysiert. Das Signifikanzniveau bei der univariaten Analyse liegt bei 5% ( $p < 0,05$ ). Die Hazard Ratio von 1 ( $HR = 1$ ) beinhaltet, dass zwei Gruppen sich nicht unterscheiden.

### **3.2.2. Patientengut**

Zwischen 1978 und 2015 wurden in der Klinik für Urologie des Klinikums Großhadern der LMU München 251 Patienten wegen eines Nierenzellkarzinoms mit Tumorthrombus im Bereich der Niere teilnephrektomiert oder radikal nephrektomiert und bei vorhandenem Tumorthrombus eine Tumorthrombektomie durchgeführt.

Die Patienten dieser retrospektiven Studie erhielt man aus den Operationsakten der Klinik für Urologie von Herrn Prof. Dr. Staehler. In der Pathologie bekam man die Informationen, welche Patienten mit Nierenzellkarzinomen und Tumorthrombus sich im T3a-, T3b-, T3c- und T4-Stadium befanden. Im Archiv sammelte man die präoperativen und postoperativen Daten aus den Akten. Durch Nachfragen bei hausärztlichen Praxen erfuhr man, ob der Patient noch lebt oder verstorben ist, was der letztmögliche Kreatininwert war und ob der Patient seit der Operation noch neue Metastasen dazubekommen hat.

## **4. Ergebnisse**

## 4.1. Patientenbezogene Daten

### 4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

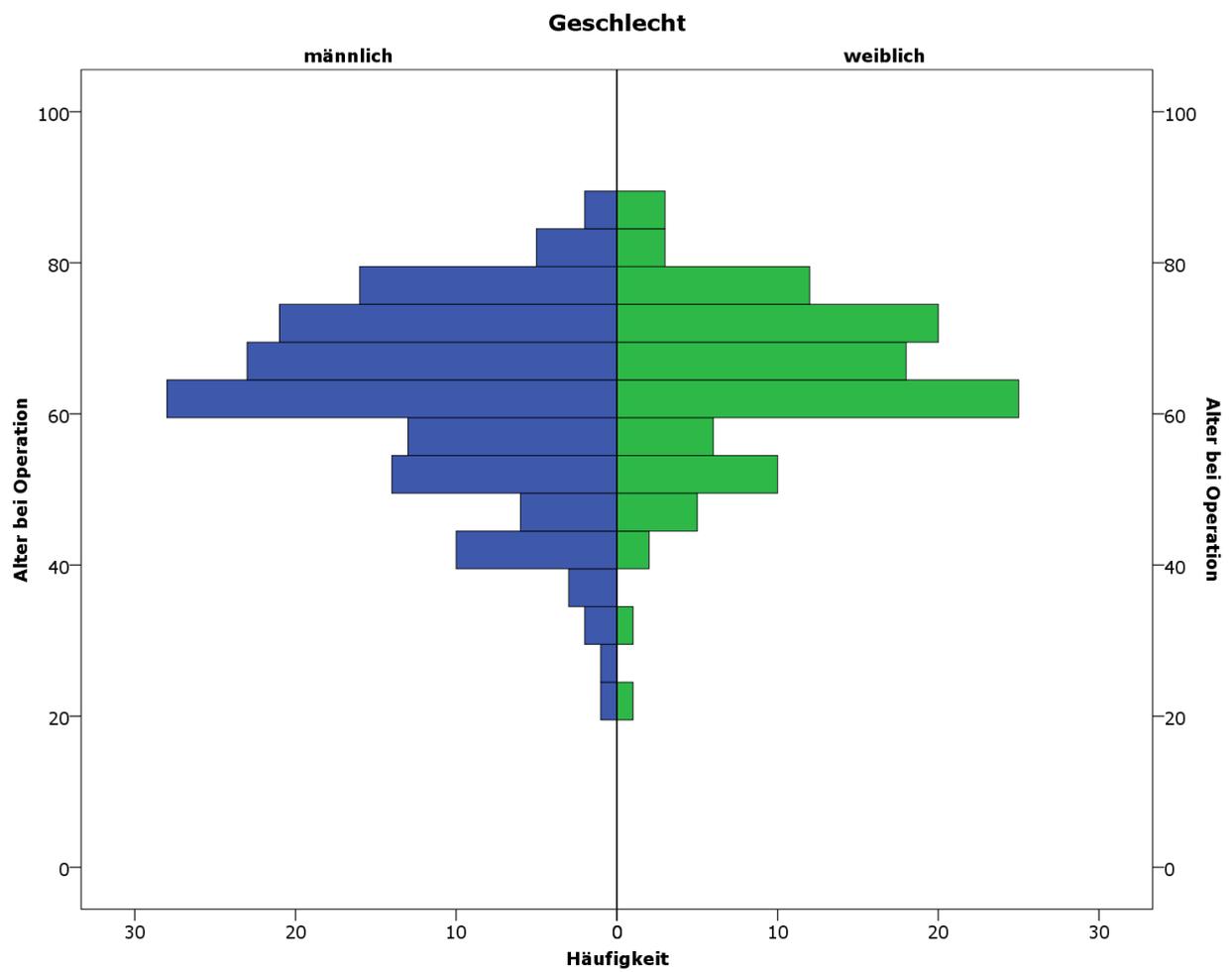
Die Tumorerkrankung der 251 Patienten wurde zwischen dem 22. und dem 89. Lebensjahr erstmals festgestellt. Das mittlere Alter beträgt 73 Jahre zum Zeitpunkt der Operation. Von 249 Patienten sind 143 Patienten (57,4%) männlich mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren zum Zeitpunkt der Operation und 106 Patienten (42,6%) weiblich mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren. Somit sind Männer häufiger vom NZK betroffen und zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich zwei Jahre jünger als Frauen.

Das mediane Überleben liegt bei Männern bei 38 Monaten und bei Frauen bei 35 Monaten. Die Hazard Ratio liegt bei 1,25. Es ist eine 25% höhere Wahrscheinlichkeit, dass Frauen früher sterben als die Referenzgruppe der Männer. Es liegt mit 0,179 kein statistisches Signifikanzniveau vor. Die Überlebenszeit von der OP bis zum Tod bzw. bis zur letzten Information sind 42 Monate

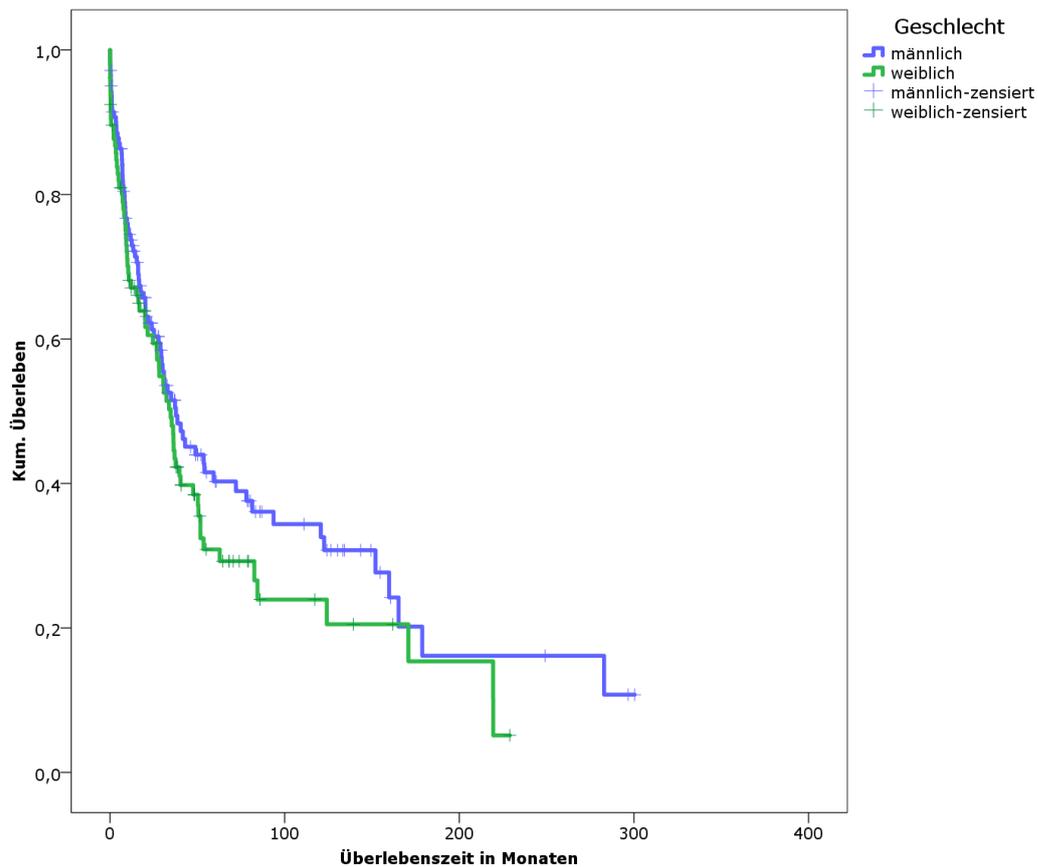
(Tab. 2, Abb. 2, Abb. 3).

<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monate</b>	<b>Range XX- YY</b>
gesamt	249						
männlich	143	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	38	0-300
weiblich	106	1,25	0,90	1,71	0,179	35	0-229

**Tabelle 2:** Geschlecht



**Abbildung 2:** geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung des Operationsalters



**Abbildung 3:** geschlechtsspezifische Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Von 133 Patienten starben 122 Patienten (91,7%) an den Folgen des Nierenzellkarzinoms. 11 Patienten (8,2%) starben an anderen Erkrankungen. Das mediane Überleben bei Patienten, die aufgrund des NZKs starben, lag bei 15 Monaten. Die Patienten, die an anderen Erkrankungen starben, hatten ein medianes Überleben von 16 Monaten. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Überlebens (Tab. 3).

Tod durch NZK	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	133						
Tod durch NZK	122	1,46	0,76	2,8	0,26	15	0-219
Tod durch andere Erkrankungen	11	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	16	0-183

**Tabelle 3 :** Tod durch NZK

#### 4.1.2. Vergleich der Überlebenszeit für drei bzw. zwei getrennte Behandlungszeiträume

Der Behandlungszeitraum von 1978 bis 2015 wurde in drei bzw. zwei Gruppen eingeteilt, um eine eventuelle Veränderung der Überlebenszeit der Patienten aufgrund der weiterentwickelten Behandlungsmöglichkeiten feststellen zu können. Von 249 Patienten waren 58 Patienten (23,3%) in der Gruppe 1 von 1978 bis 1989 mit einem medianen Überleben von 20 Monaten, 78 Patienten (31,3%) in der Gruppe 2 von 1990 bis 2004 mit einem medianen Überleben von 36 Monaten und 113 Patienten (45,4%) in der Gruppe 3 von 2005 bis 2015 mit einem medianen Überleben von 51 Monaten. Im Vergleich der Gruppe 3 mit der Gruppe 1 ergibt sich eine signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Gruppe 3 hat eine HR von 0,64. Das Sterberisiko ist um 36% geringer als bei der Referenzgruppe 1. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit (Tab. 4).

OP-Zeitpunkte im Vergleich	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	249						
Gr. 1 1978 - 1989	58	Referenz	Referenz	Referenz	0,082	20	0-300
Gr. 2 1990 - 2004	78	0,94	0,63	1,39	0,746	36	0-171
Gr. 3 2005 - 2015	113	0,64	0,42	0,98	0,041	51	0-111

**Tabelle 4:** Unterteilung der OP-Zeitpunkte in drei Gruppen zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit

Ein weiterer Vergleich findet zwischen Gruppe 1 von 1978 bis 2004 und Gruppe 2 von 2005 bis 2015 statt.

Von 249 Patienten sind 136 Patienten (54,6%) in der Gruppe 1, die als Referenzgruppe gilt. Sie haben ein medianes Überleben von 30 Monaten. 113 Patienten (45,4%) sind in der Gruppe 2 und haben ein medianes Überleben von 51 Monaten. Im Vergleich der Gruppe 2 mit der Gruppe 1 ergibt sich eine signifikante Verbesserung der

Überlebenswahrscheinlichkeit mit einem p-Wert von 0,027. Die Hazard Ratio von 0,67 in der Gruppe 2 beschreibt, dass die Patienten ein um 33% geringeres Sterberisiko haben als die Referenzgruppe (Tab. 5).

OP-Zeitpunkte im Vergleich	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	249						
Gr. 1 1978 - 2004	136	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	30	0-300
Gr. 2 2005 - 2015	113	0,67	0,47	0,96	0,027	51	0-111

**Tabelle 5:** Unterteilung der OP-Zeitpunkte in zwei Gruppen zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit

#### 4.1.3. Mortalität

Bei unseren Patienten mit den Staehler-Stadien 1 bis 3 ergab sich für den OP-Tag und die ersten zwei Tage nach der Operation eine Mortalität von 1,97%. Dagegen lag die Mortalität im Staehler-Stadium 4 innerhalb der ersten zwei Tage nach der Operation bei 9,09%. Ein Vergleich der Mortalität 10 Tage nach der Operation ergab bei den Patienten im Staehler-Stadium 1 bis 3 eine Mortalitätsrate von 4,43% und bei den Patienten im Stadium 4 eine Mortalitätsrate von 9,10%. Beim Vergleich der Mortalitätsraten innerhalb von 6 Monaten nach der Operation ergab sich für die Patienten im Staehler-Stadium 1 bis 3 eine Mortalitätsrate von 18,22% und für Patienten im Staehler-Stadium 4 von 29,55%. Ein Jahr nach der Operation hatten die Patienten im Staehler-Stadium 1 bis 3 eine Mortalitätsrate von 33,49% und im Stadium 4 eine Mortalitätsrate von 43,18%. Die Ergebnisse zeigen, dass die Mortalitätsrate im Stadium 4 im Vergleich zu Stadium 1 bis 3 deutlich erhöht ist (Tab. 6).

Mortalität	2 Tage nach OP	10 Tage nach OP	6 Monate nach OP	1 Jahr nach OP
Staehler-Stadium 1 bis 3	1,97%	4,43%	18,22%	33,49%
Staehler-Stadium 4	9,09%	9,10%	29,55%	43,18%

**Tabelle 6:** Mortalität postoperativ

#### 4.1.4. Scores und Klassifikationen

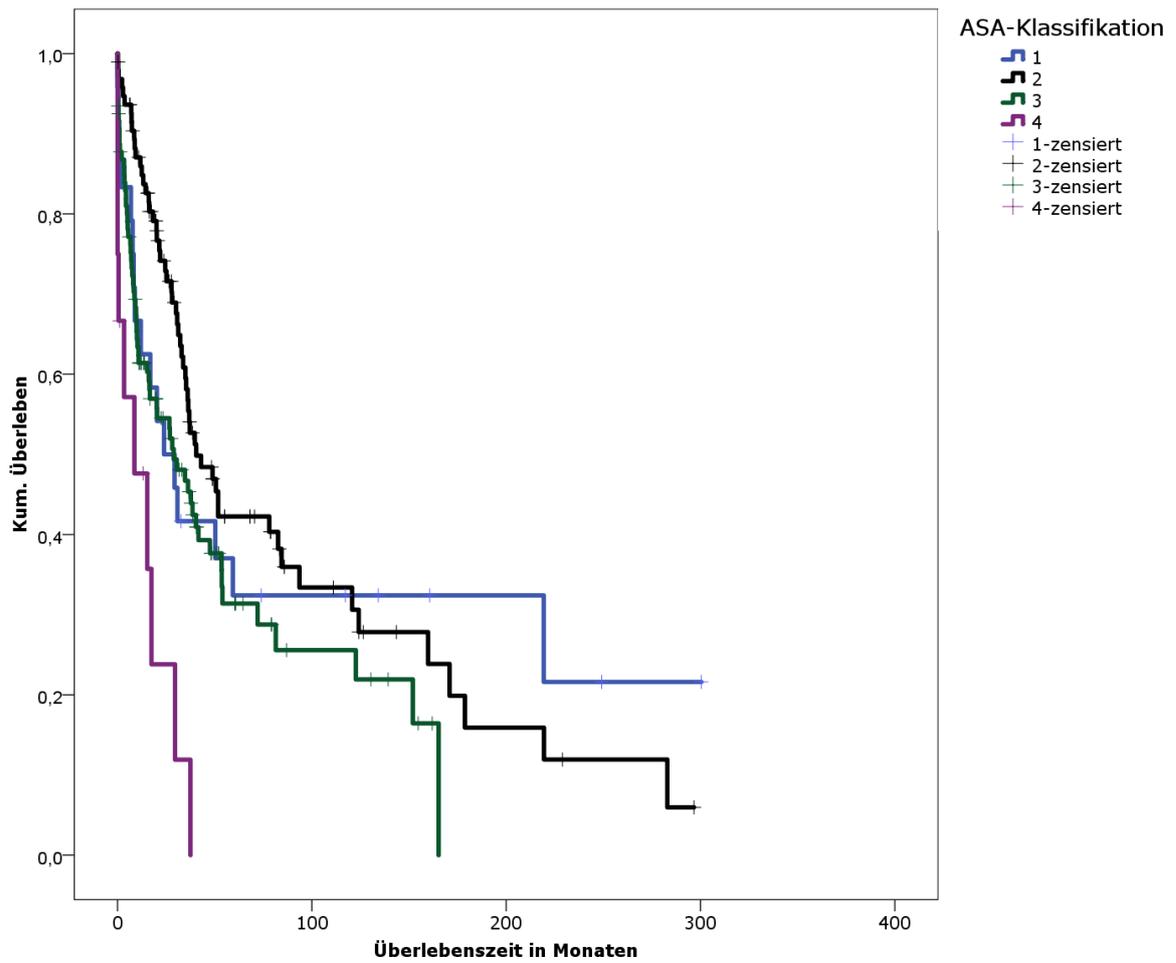
##### 4.1.4.1. ASA-Klassifikation

Die Patienten werden in ASA-Stadien 1 bis 4 eingeteilt.

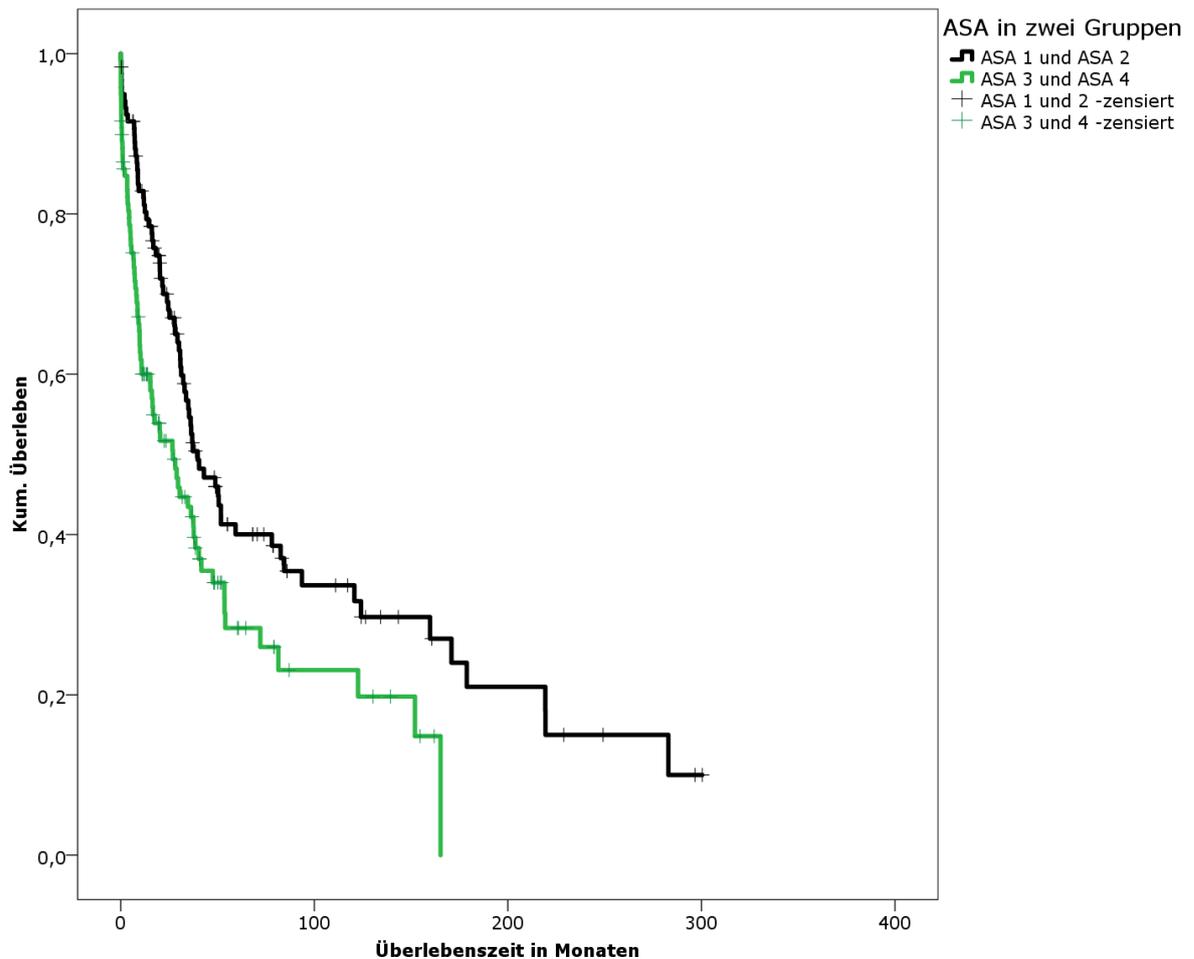
Von 240 Patienten sind 24 Patienten im ASA-Stadium 1 (10,0%), 95 Patienten im ASA-Stadium 2 (39,6%), 109 Patienten (45,4%) im ASA-Stadium 3 und 12 Patienten (5,0%) im ASA-Stadium 4. Der Median von ASA 1 beträgt 24 Monate, von ASA 2 40 Monate, von ASA 3 29 Monate und von ASA 4 sind es 9 Monate. Patienten mit ASA 4 haben eine signifikant schlechtere Überlebens-wahrscheinlichkeit als solche mit ASA 1 (Tab. 7, Abb. 4, Abb. 5).

ASA	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)			p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	240							
ASA 1	24	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	24	0-300	
ASA 2	95	0,88	0,51	1,52	0,653	40	0-297	
ASA 3	109	1,35	0,78	2,33	0,289	29	0-165	
ASA 4	12	3,68	1,65	8,21	0,001	9	0-38	

**Tabelle 7:** Häufigkeitsverteilung nach ASA-Klassifikation



**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurven der ASA-Gruppen 1 bis 4



**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurven von den ASA-Stadien in zwei Gruppen

Zur besseren Übersicht werden die ASA-Stadien in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 besteht aus ASA 1 und 2, Gruppe 2 setzt sich aus ASA 3 und 4 zusammen. Das mediane Überleben liegt in der Gruppe 1 bei 40 Monaten und in der Gruppe 2 bei 27 Monaten. Patienten in der Gruppe 2 haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als solche in Gruppe 1 (Tab. 8).

ASA in Gruppen	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p - Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	240						
ASA 1 und 2	119	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	40	0-300
ASA 3 und 4	121	1,61	1,16	2,24	0,004	27	0-165

**Tabelle 8:** ASA-Stadien in 2 Gruppen

#### 4.1.4.2. ECOG-Klassifikation

Die ECOG-Klassifikation bezieht sich auf den Gesundheits- und Pflegezustand des Patienten und vermittelt die Erkenntnis, in welchen ECOG-Stadien sich die operierten Patienten befanden. Nur Patienten im ECOG-Stadium 0 und 1 waren operabel und wurden in dieser Studie erfasst.

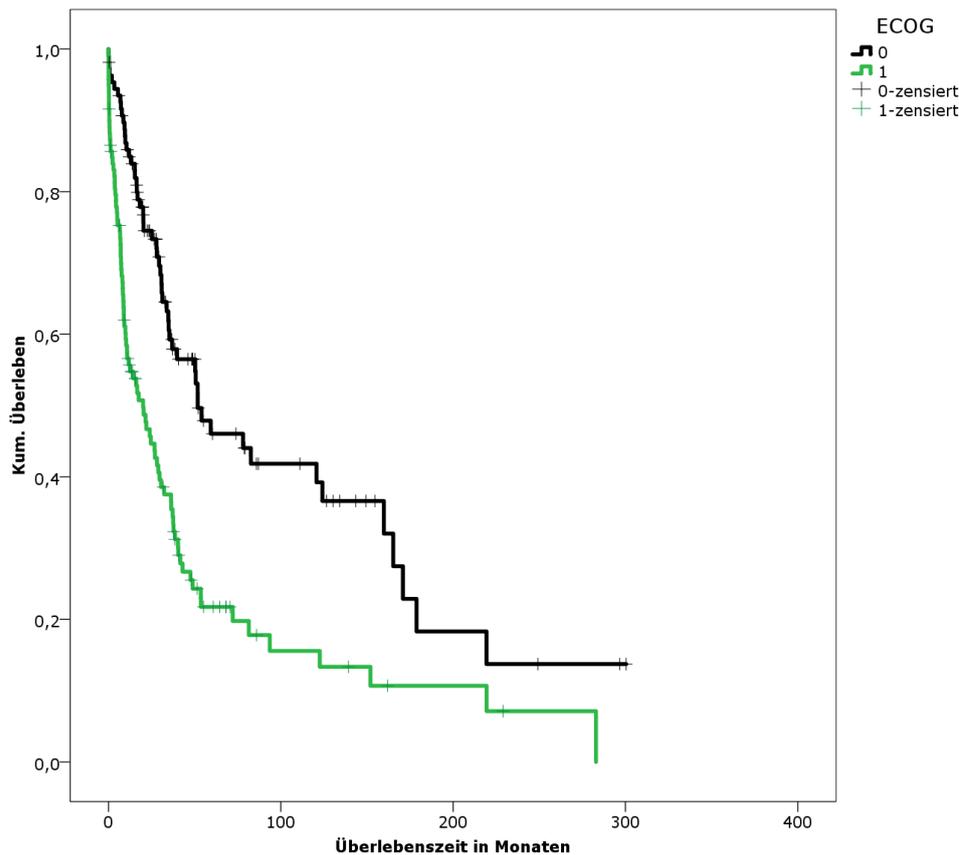
Es befinden sich von 229 Patienten 109 Patienten (47,6%) im ECOG-Stadium 0 und 120 Patienten (52,4%) im ECOG-Stadium 1.

Die Hazard Ratio mit 2,19 drückt aus, dass Patienten im ECOG-Stadium 1 ein noch höheres als doppelt so häufiges Risiko haben zu versterben als ihre Vergleichsgruppe im ECOG-Stadium 0.

Das mediane Überleben von ECOG 0 beträgt 52 Monate und das von ECOG 1 beträgt 20 Monate. Die Patienten mit ECOG 1 haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als solche mit ECOG 0 (Tab. 9, Abb. 6).

ECOG	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p- Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	229						
ECOG 0	109	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	52	0-300
ECOG 1	120	2,19	1,56	3,07	0,001	20	0-283

**Tabelle 9:** ECOG-Stadien



**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurven von ECOG-Stadium 0 und 1

#### 4.1.4.3. Charlson-Komorbiditätsindex

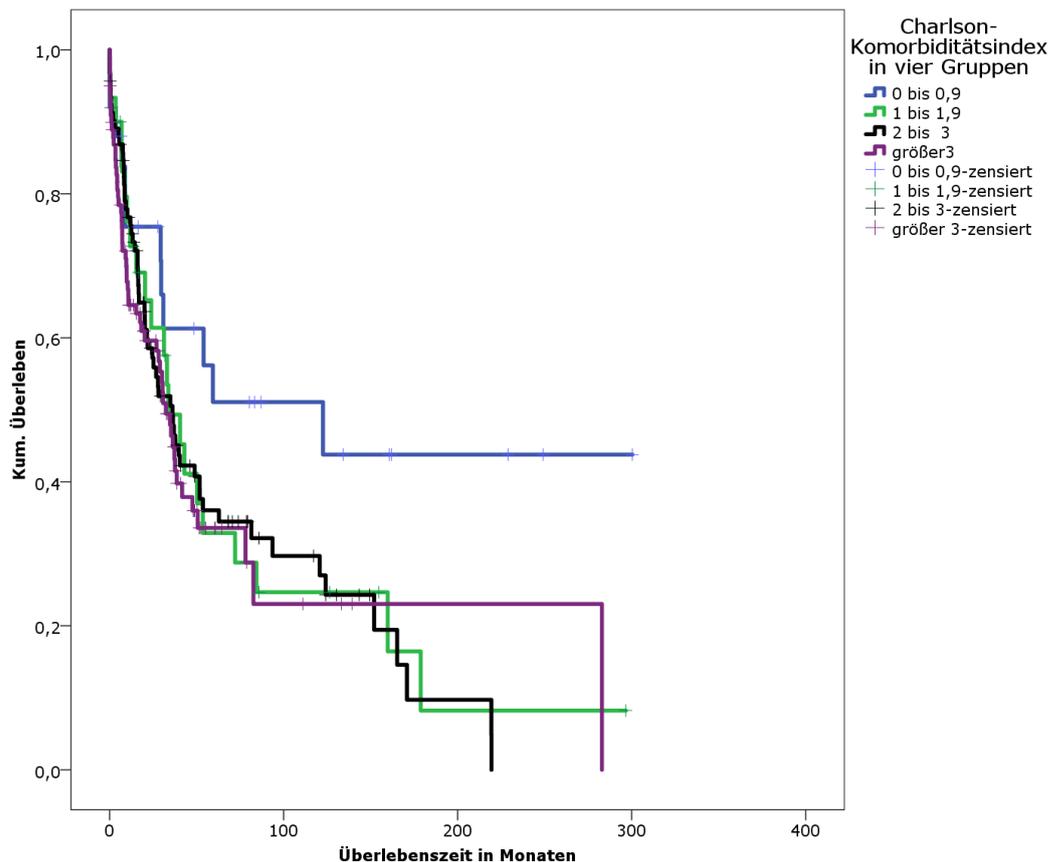
Der Charlson-Komorbiditätsindex beschreibt durch ein Punktesystem, wie viele präoperative Risiken der Patient gehabt hat.

In der Gruppe 1 werden Punkte von 0 bis 0,9 vergeben. In diese Gruppe „sehr guter AZ“ fallen von den 249 Patienten 25 Patienten (10,0%). Zur Gruppe 2 mit der Punktzahl 1 bis 1,9 mit dem Namen „guter AZ“ gehören 30 Patienten (12,0%). Unter die dritte Gruppe „mäßiger AZ“ mit der Punktzahl 2 bis 3 fallen 92 Patienten (36,9%). In die vierte Gruppe „schlechter AZ“ mit mehr als 3 Punkten gehören 102 Patienten (41,0%). Patienten in Gruppe „gut“ und „mäßig“ haben eine signifikant schlechtere Überlebens-wahrscheinlichkeit als die Gruppe „sehr gut“.

Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe „sehr gut“ 123 Monate, in der Gruppe „gut“ beträgt es 34 Monate und bei der Gruppe „mäßig“ beträgt es 36 Monate und in der Gruppe „schlecht“ beträgt das mediane Überleben 32 Monate. Hazard Ratio hat in allen drei Gruppen „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ ein etwa doppelt so hohes Risiko zu sterben als die Referenzgruppe „sehr gut“. Die Patienten in Gruppe „mäßig“ und in Gruppe „schlecht“ haben eine signifikant schlechtere Überlebenschancen als die Patienten in Gruppe „sehr gut“ (Tab. 10, Abb. 7).

<b>Charlson-Komorbidity-Index</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	249						
0 bis 0,9 „sehr gut“	25	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	123	0-300
1 bis 1,9 „gut“	30	1,91	0,94	3,86	0,073	34	0-297
2 bis 3 „mäßig“	92	2,01	1,07	3,75	0,029	36	0-219
> 3 „schlecht“	102	2,18	1,15	4,11	0,016	32	0-283

**Tabelle 10:** Charlson-Komorbidity-Index



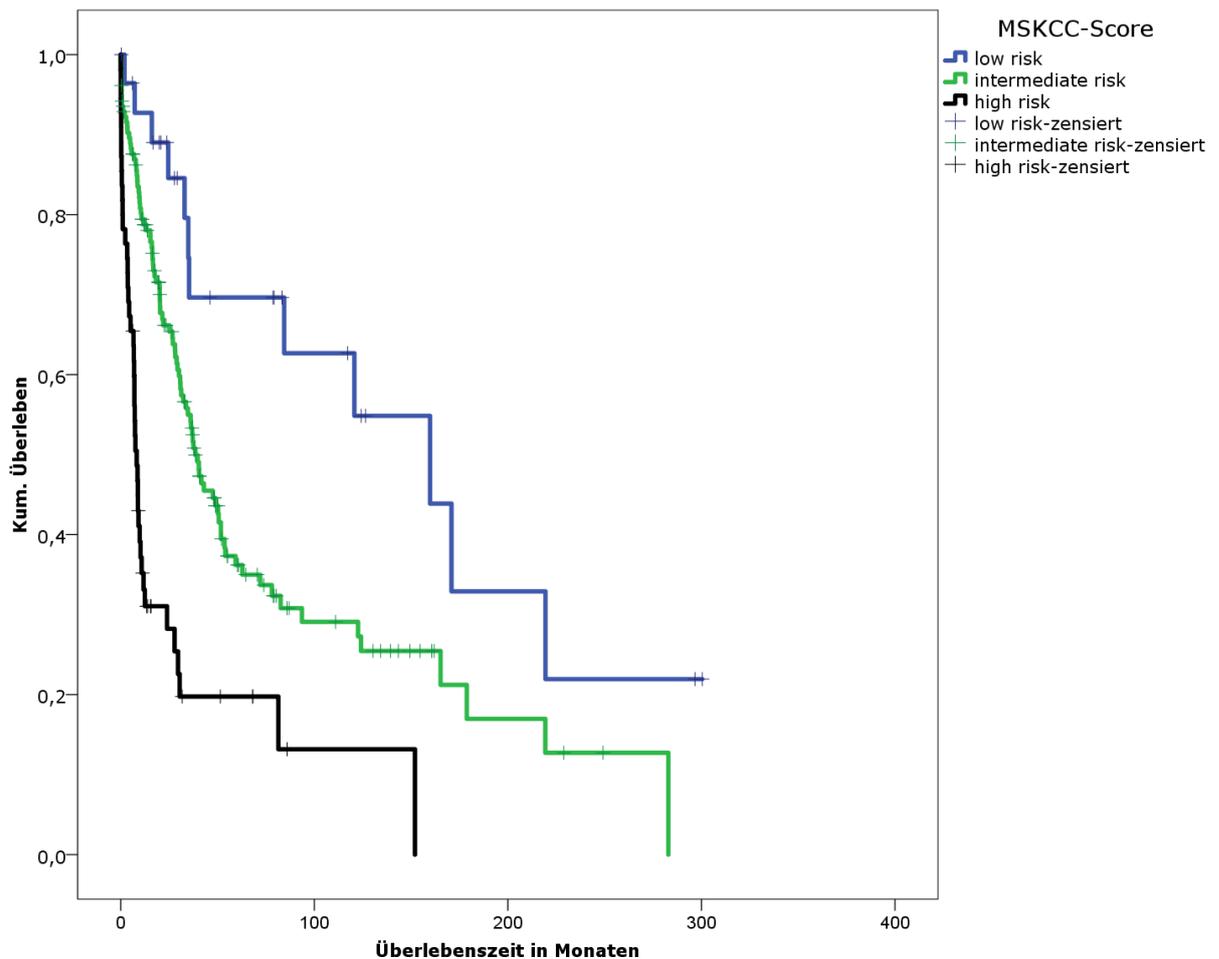
**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurven für Charlson-Komorbidity-Index

#### 4.1.4.4. MSKCC-Score

Der MSKCC-Score unterteilt die Patienten in Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko aufgrund präoperativ erhobener Daten. Von 241 Patienten haben 30 Patienten (12,4%) das „low risk“ Stadium, 156 Patienten (64,7%) das „intermediate risk“ Stadium und 55 Patienten (22,8%) das „high risk“ Stadium erreicht. Die Patienten mit „intermediate risk“ und „high risk“ haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als solche mit „low risk“. Das mediane Überleben liegt bei „low risk“ bei 160 Monaten, im „intermediate risk“ Stadium sind es 39 Monate und im „high risk“ Stadium sind es 8 Monate. Die Patienten in der „intermediate risk“ Gruppe und in der „high risk“ Gruppe haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als solche in der „low risk“ Gruppe (Tab. 11, Abb. 8).

MSKCC-Score	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	241						
low risk	30	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	160	0-300
intermediate risk	156	2,19	1,19	4,02	0,012	39	0-283
high risk	55	6,03	3,11	11,71	0,001	8	0-152

**Tabelle 11:** MSKCC-Score



**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurven des MSKCC-Score

#### 4.1.4.5. Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Clavien-Dindo-Klassifikation beschreibt die postoperativen Komplikationen.

Von 162 Patienten hatten 24 Patienten (14,7%) im Grad 1 einen unauffälligen postoperativen Verlauf mit einem medianen Überleben von 152 Monaten, 42 Patienten (25,9%) im Grad 2 bekamen nach der Operation Bluttransfusionen und parenterale Ernährung mit einem medianen Überleben von 31 Monaten, 8 Patienten (4,9%) bekamen

im Grad 3a eine Intervention ohne Vollnarkose mit einem medianen Überleben von 8 Monaten und 11 Patienten (6,8%) im Grad 3b erhielten eine Intervention mit Vollnarkose mit einem medianem Überleben von 22 Monaten. Im Grad 4a lag bei 33 Patienten (20,4%) ein lokalisiertes Organversagen mit einem medianen Überleben von 41 Monaten vor. Im Grad 4b hatten 28 Patienten (17,3%) ein Multiorganversagen mit einem medianen Überleben von 14 Monaten. Im Grad 5 starben 9 Patienten (5,6%) nach der Operation. Bei 3 Patienten der Grade 2 und 3 wurde wegen einer Komplikation bei Entlassung das „suffix d“ hinzugefügt. Bei den Patienten mit einer ernsthaften Komplikation des Organversagens, die zu der Gruppe Grad 4 gezählt wurden, hatten 4 Patienten (2,5%) das „suffix d“ wegen einer Komplikation bei Entlassung. Entsprechend der Definition des Grades 5 lag der Median des Überlebens bei 0 Monaten. Grad 4b mit Patienten mit Multiorganversagen und Grad 5 mit Patienten, die postoperativ verstorben sind, sind signifikant im Vergleich zu Grad 1 bei keiner Abweichung zum postoperativen Verlauf. Bei den restlichen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Überlebenswahrscheinlichkeit (Tab. 12).

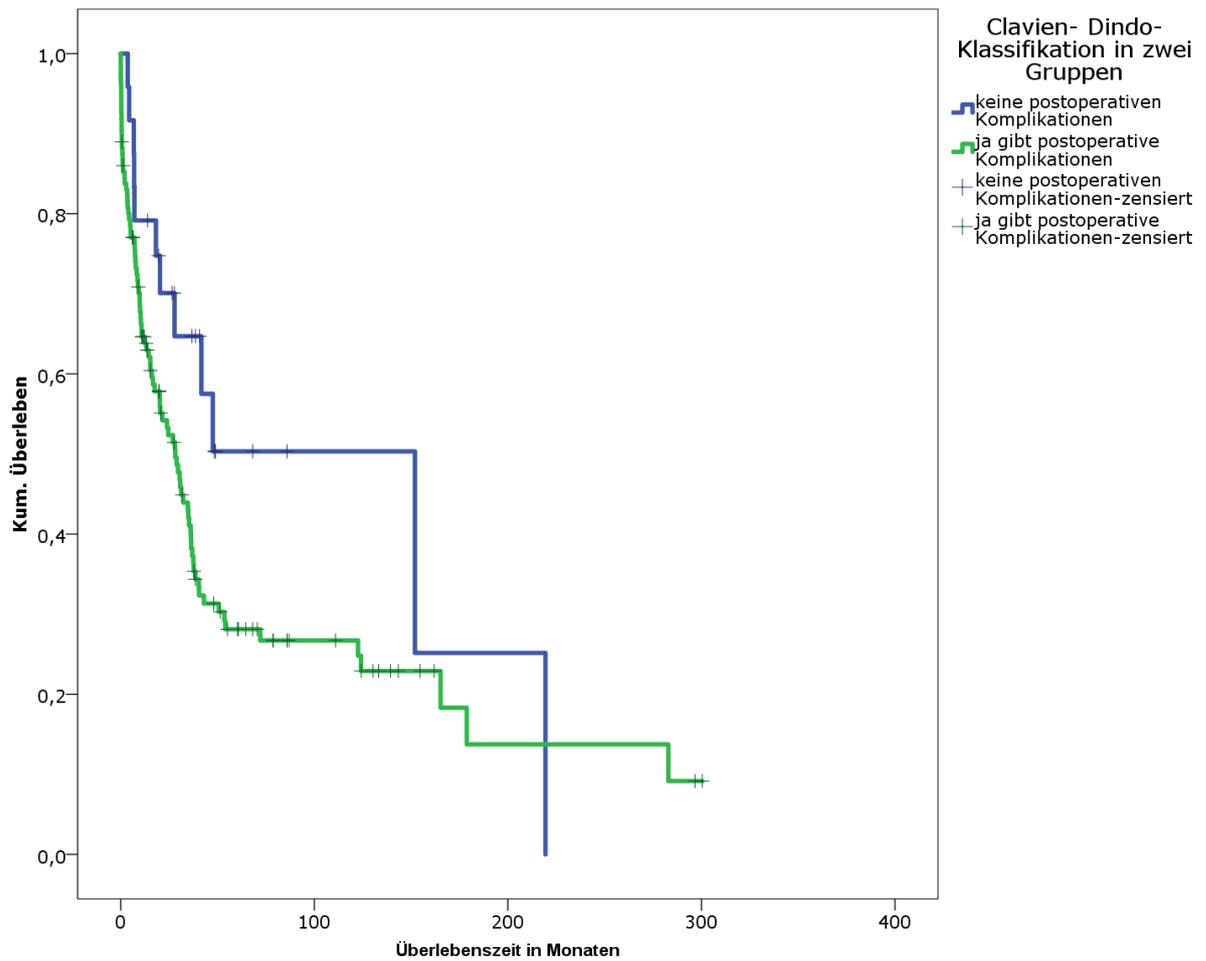
<b>Clavien-Dindo-Klassifikation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	162						
<b>Grad 1:</b> keine Abweichung vom postoperativen Verlauf	24	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	152	4-219
<b>Grad 2:</b> Gabe von Bluttransfusion und parenteraler Ernährung	42	1,45	0,74	2,84	0,28	31	1-300
<b>Grad 3a:</b> Intervention ohne Vollnarkose	8	2,13	0,80	5,70	0,131	8	1-155
<b>Grad 3b:</b> Intervention unter Vollnarkose	11	1,97	0,83	4,70	0,127	22	0-165
<b>Grad 4a:</b> lokalisiertes Organversagen	33	1,08	0,50	2,34	0,849	41	0-162
<b>Grad 4b:</b> Multiorganversagen	28	2,30	1,10	4,80	0,027	14	0-87
<b>suffix d</b>	3	1,92	0,54	6,84	0,313	38	27-39
<b>Grad 4a oder 4b mit Suffix d</b>	4	0,93	0,21	4,17	0,927	37	5-139
<b>Grad 5:</b> Tod des Patienten	9	44,09	15,16	128,24	0,001	0	0-1

**Tabelle 12:** Clavien-Dindo-Klassifikation

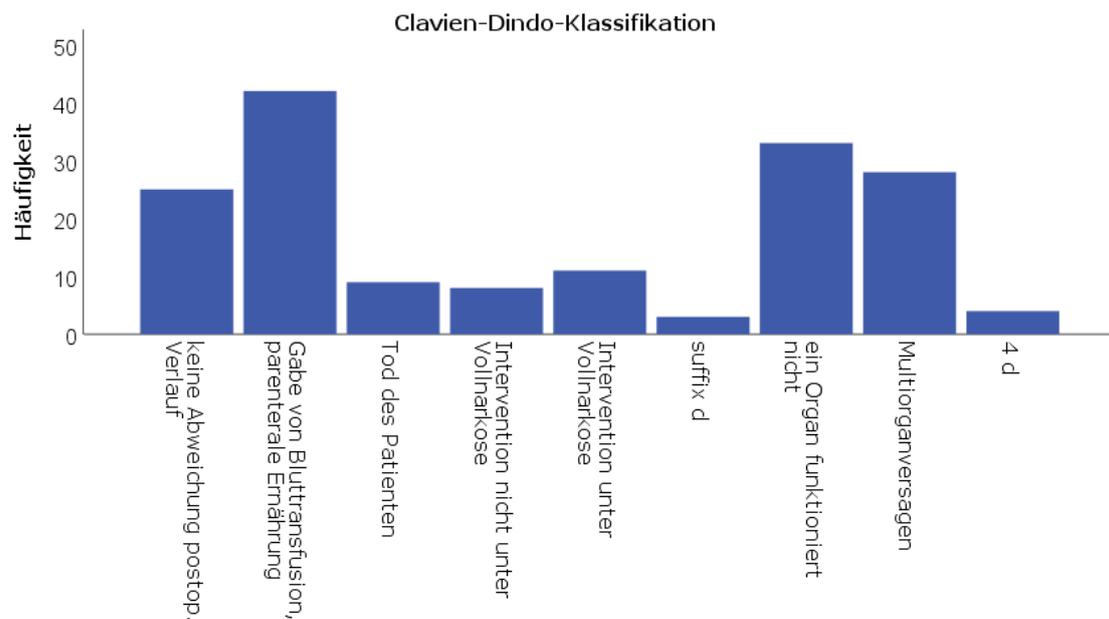
Von 162 Patienten hatten 24 Patienten (14,8%) keine postoperativen Komplikationen und besaßen ein medianes Überleben von 152 Monaten. Patienten mit postoperativen Komplikationen hatten ein medianes Überleben von 28 Monaten. Davon waren von den 162 Patienten 138 (85,2%) betroffen (Tab.13, Abb. 9 und Abb. 10).

<b>Clavien-Dindo-Klassifikation gruppiert</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	162						
keine postoperativen Komplikationen	24	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	152	3-219
postoperative Komplikationen	138	1,69	0,93	3,10	0,087	28	0-300

**Tabelle 13:** Clavien-Dindo-Klassifikation gruppiert



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurven von Clavien-Dindo-Klassifikation in zwei Gruppen



**Abbildung 10:** Clavien-Dindo-Klassifikation

#### 4.1.4.6. Histologie

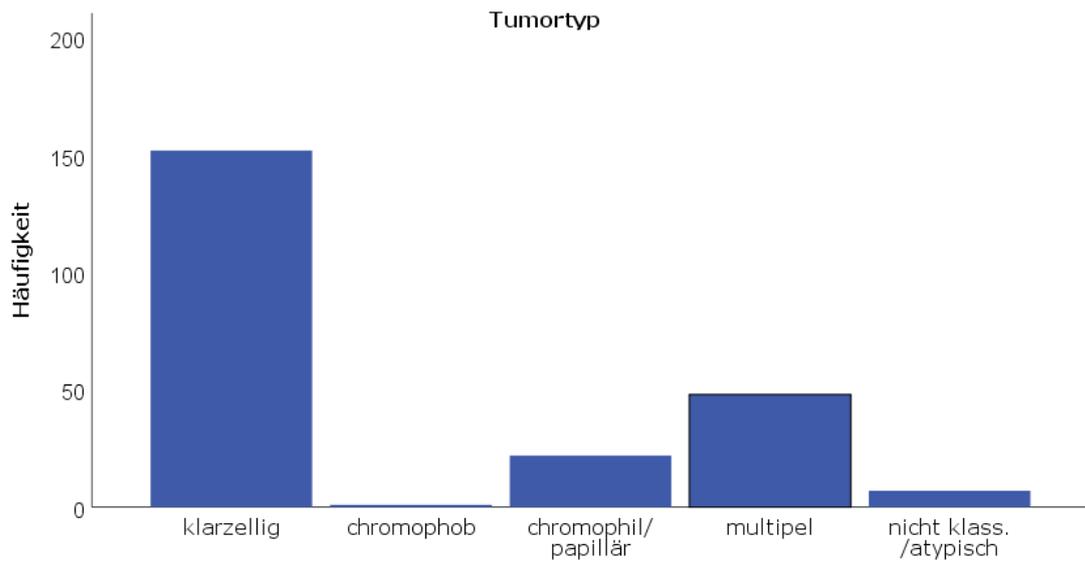
##### 4.1.4.6.1. Tumortyp

Beim Nierenzellkarzinom stehen zahlenmäßig das klarzellige, das papilläre und das chromophobe NZK im Vordergrund.

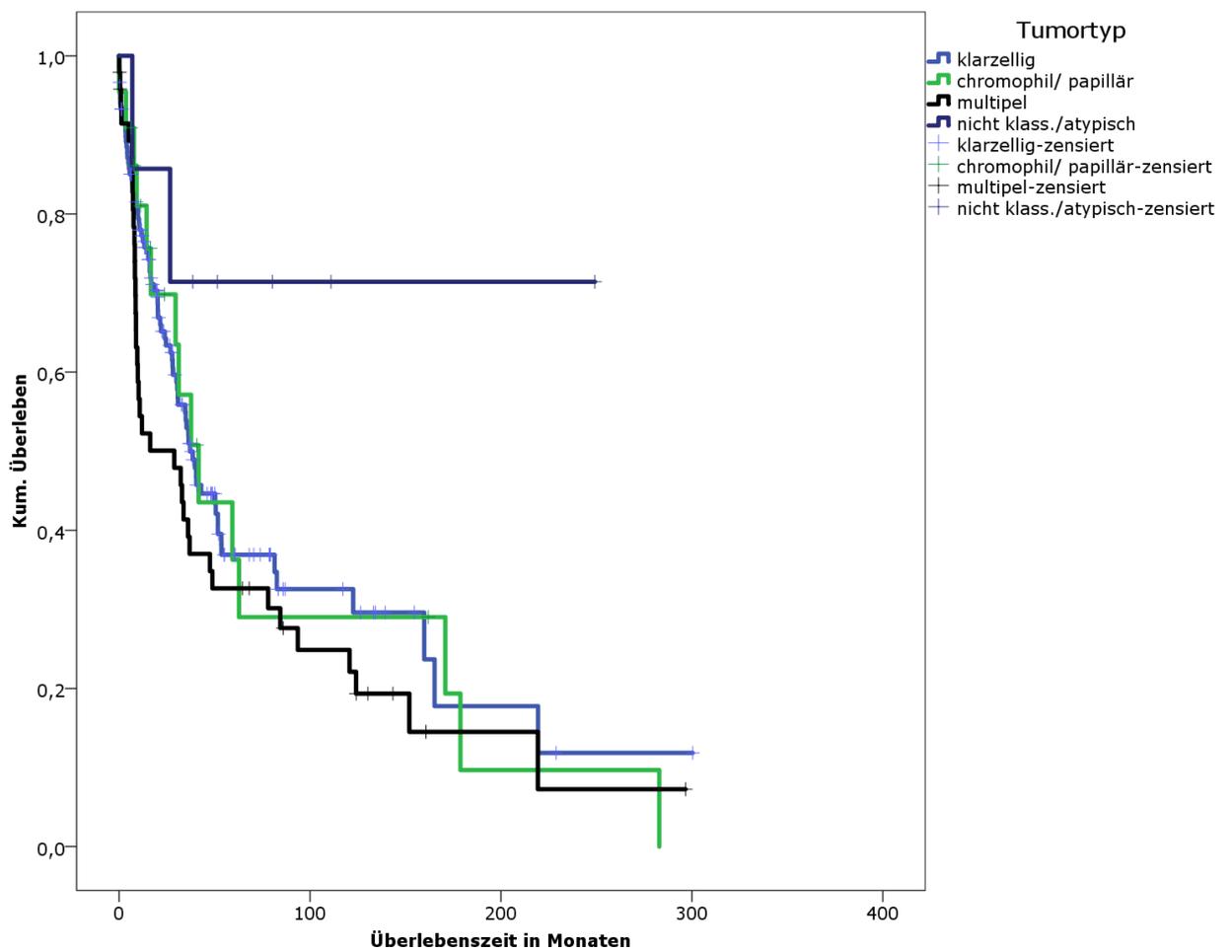
Von 229 Patienten besitzen 151 Patienten (65,9%) ein klarzelliges NZK, 1 Patient (0,4%) hat ein chromophobes NZK, 22 Patienten (9,6%) haben ein chromophiles, papilläres NZK und 48 Patienten (21,0%) haben multiple verschiedene histologische Arten in ihrem NZK und als Referenzgruppe besitzen 7 Patienten (3,1%) einen nicht klassisch/atypischen histologischen Tumortyp. Bei dem klarzelligen NZK liegt das mediane Überleben bei 37 Monaten, beim papillären NZK sind es 42 Monate und bei dem multiplen Tumortyp sind es 29 Monate. Patienten mit multipltem Tumortyp haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit nicht klassisch atypischem Tumortyp (Tab. 14, Abb. 11 und Abb. 12).

<b>Tumortyp</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	229						
klarzellig	151	3,11	0,76	12,68	0,114	37	0-300
chromophob	1						
chromophil/ papillär	22	3,18	0,73	13,92	0,125	42	0-283
multipel	48	4,17	1,00	17,32	0,049	29	0-297
nicht klassisch/ atypisch	7	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz		7-249

**Tabelle 14:** Tumortyp



**Abbildung 11:** Häufigkeitsverteilung der Tumortypen

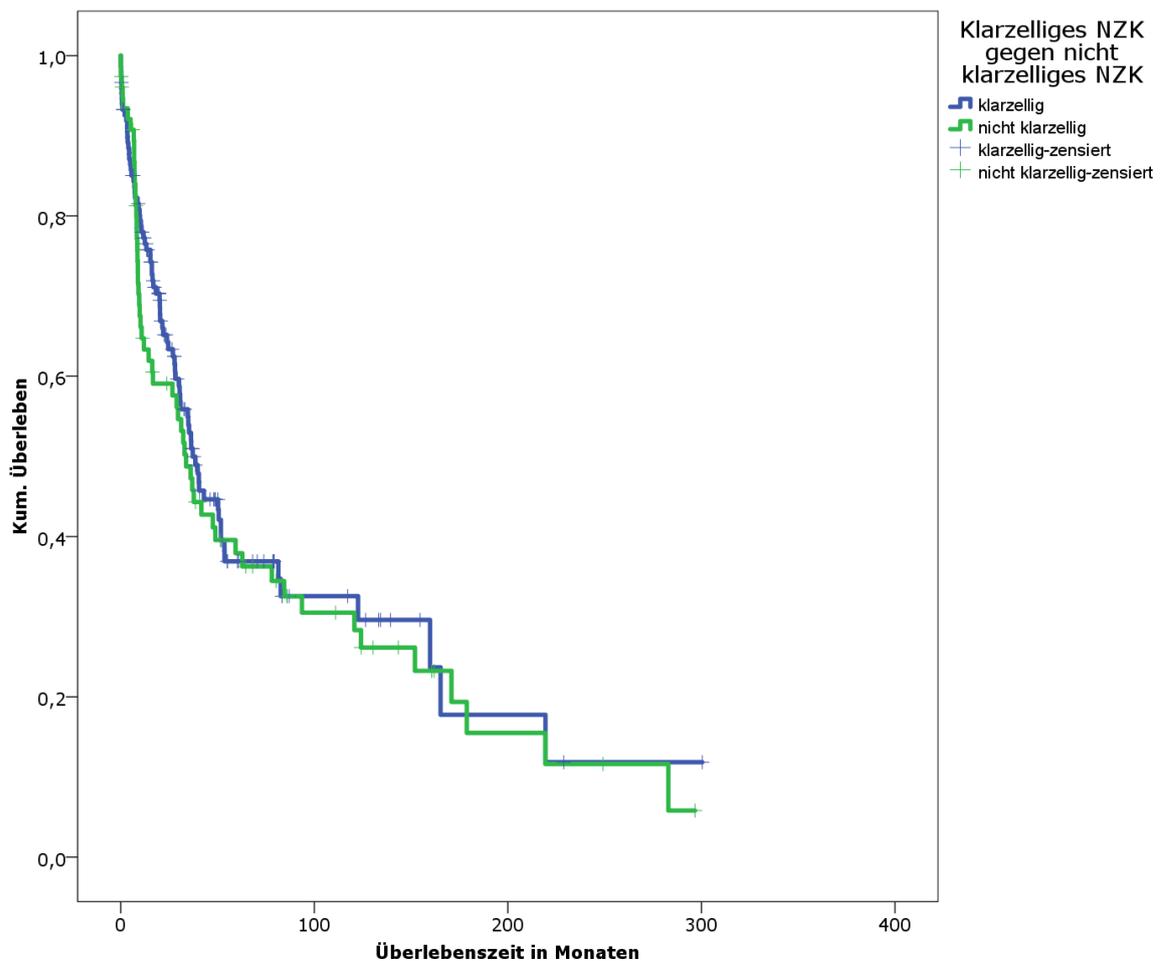


**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurven der Tumortypen

Um einen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen klarzelligem NZK und den restlichen Tumortypen feststellen zu können, wird das klarzellige NZK den restlichen Tumortypen gegenübergestellt. Von 229 NZK-Patienten haben 151 Patienten (65,9%) einen klarzelligen Tumortyp und 78 Patienten (34,1%) keinen klarzelligen Tumortyp. Das mediane Überleben beträgt beim klarzelligen NZK 37 Monate und beim nicht klarzelligen NZK 34 Monate. Es gibt keinen signifikanten Unterschied auf das Überleben zwischen den beiden Gruppen. Anhand der beiden Kaplan-Meier-Kurven erkennt man, dass der Tumortyp keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat (Tab. 15, Abb. 13).

<b>klarzellige NZK gegen Rest</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	229						
klarzellige NZK	151	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	37	0-300
nicht klarzellige NZK	78	1,12	0,79	1,58	0,525	34	0-297

**Tabelle 15:** Tumortyp gruppiert klarzellig gegen Rest



**Abbildung 13:** Überlebenskurven des klarzelligen NZK gegen nicht klarzelliges NZK

#### 4.1.4.6.2. Wandadhärenz

Die Wandadhärenz beschreibt, ob der Tumorthrombus an der Gefäßwand wächst und verbleibt oder nicht. Oft ist es schwierig, operativ den ganzen Tumor zu entfernen, wenn er tief mit der Gefäßwand verbacken ist. Von 201 Patienten haben 107 Patienten (53,2%) einen Tumorthrombus ohne Wandadhärenz und bei 94 Patienten (46,8%) hat der Tumorthrombus eine feste Verbindung zur Gefäßwand. Zwischen den beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Hazard Ratio von 1,16 bedeutet, dass Patienten ein um 16% höheres Risiko haben zu versterben als Patienten ohne eine Wandadhärenz. Das mediane Überleben bei Patienten ohne eine Wandadhärenz beträgt 36 Monate und bei Patienten mit einer Wandadhärenz 32 Monate (Tab. 16).

Wand-adhärenz	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	201						
Nein	107	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	36	0-300
Ja	94	1,16	0,82	1,64	0,431	32	0-297

**Tabelle 16:** Wandadhärenz

#### 4.1.4.6.3. Staehler-Klassifikation

Nach der Staehler-Klassifikation werden die Tumorthromben je nach ihrem Wachstum in 4 verschiedene Stadien eingeteilt (Tab. 16).

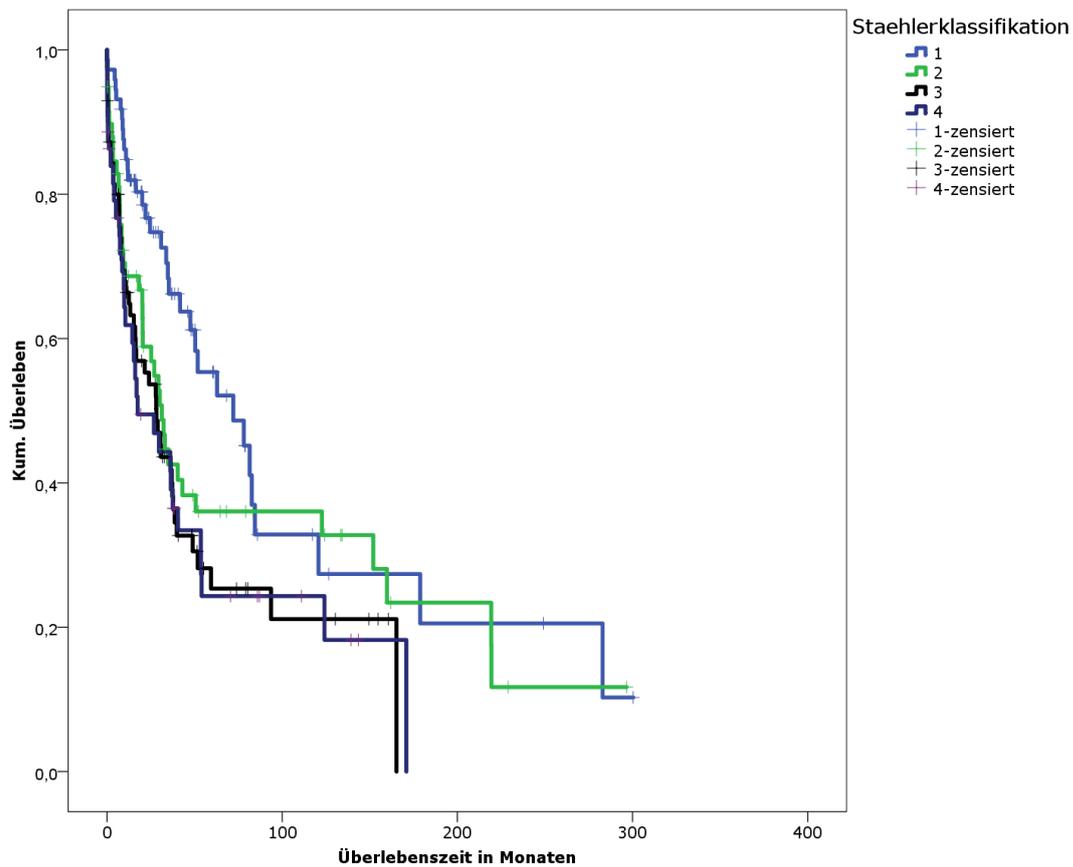
73 Patienten (29,3%) von 249 Patienten befinden sich im Staehler-Stadium 1, in dem der Tumorthrombus nur in der V. renalis wächst.

59 Patienten (23,7%) zählen zum Stadium 2. Der Cavazapfen wächst in der V. cava inferior unterhalb der Leber. 73 Patienten (29,3%) gehören zum Staehler-Stadium 3, in dem der Cavazapfen bis zur Einmündung der V. hepatica unterhalb des Zwerchfells sich befindet.

Bei 44 Patienten (17,7%) wächst der Tumorthrombus über das Zwerchfell bis in den rechten Vorhof. Sie werden zum Staehler-Stadium 4 gerechnet. Die Patienten mit Staehler-Stadium 3 und 4 haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als solche in Staehler-Stadium 1. Das mediane Überleben im Staehler-Stadium 1 beträgt 72 Monate, im Stadium 2 31 Monate, im Stadium 3 28 Monate und im Stadium 4 17 Monate. Die Hazard Ratio von 2 im Staehler-Stadium 3 und 4 bedeutet, dass das Risiko zu versterben in diesen zwei Stadien verdoppelt ist (Tab. 17, Abb. 14).

Staehler-Klassifikation	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	249						
1	73	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	72	0-300
2	59	1,50	0,94	2,38	0,087	31	0-297
3	73	2,00	1,26	3,06	0,003	28	0-165
4	44	2,05	1,26	3,34	0,004	17	0-171

**Tabelle 17:** Staehler-Klassifikation

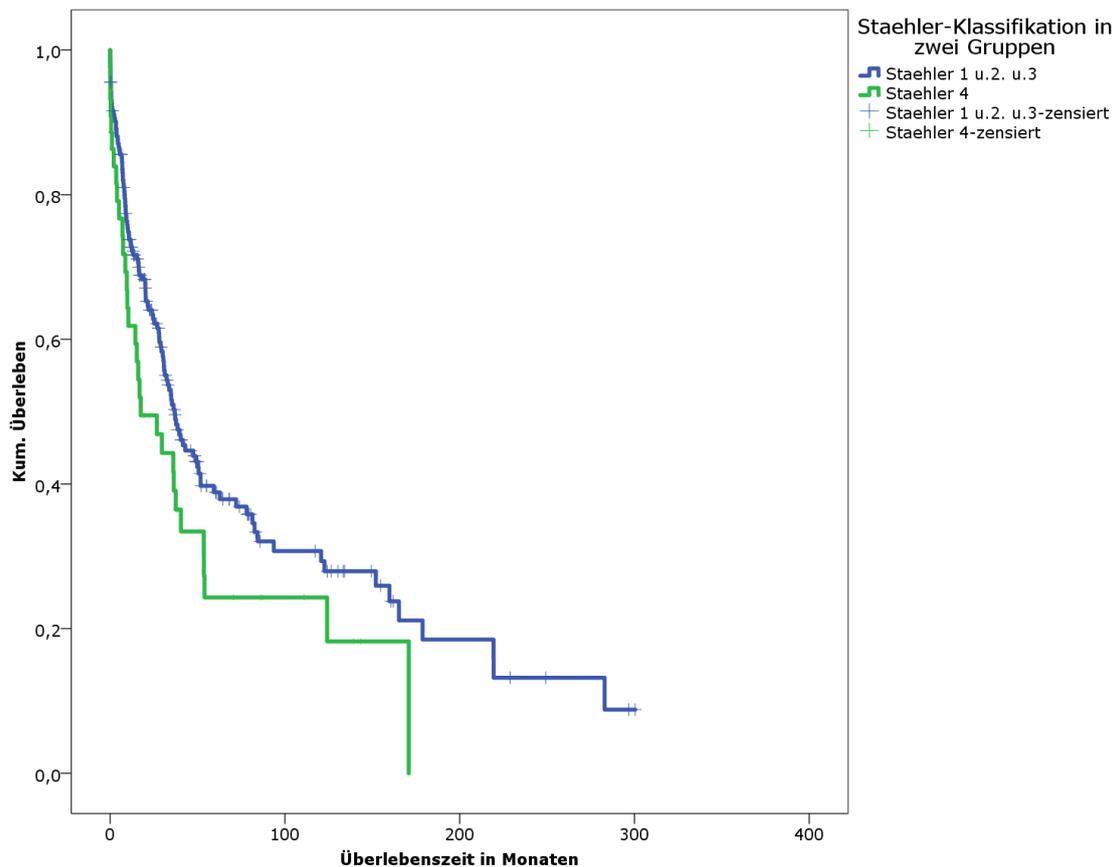


**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurven nach Staehler-Klassifikation

Es werden die Stadien 1, 2 und 3 in einer Gruppe zusammengefasst und verglichen mit dem Stadium 4. 205 Patienten (82,3%) sind in den Stadien 1 bis 3 und im Stadium 4 sind 44 Patienten (17,7%) enthalten. Das mediane Überleben beträgt in den Stadien 1 bis 3 37 Monate und im Stadium 4 17 Monate. Es gibt keinen signifikanten Unterschied bei der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen beiden Gruppen (Tab. 18, Abb. 15).

Staehler-Stadium 1-3 gegen 4	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	249						
Staehler 1-3	205	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	37	0-300
Staehler- Stadium 4	44	1,43	0,96	2,11	0,076	17	0-171

**Tabelle 18:** Gruppierung der Staehler-Stadien 1, 2 und 3 gegen 4



**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurven von der Gruppierung der Stahler-Stadien 1, 2, 3 gegen 4

Durch Gruppierung werden die Stadien 1 und 2 den Stadien 3 und 4 gegenübergestellt. Insgesamt sind es 249 Patienten. In Stadien 1 und 2 sind 132 Patienten (53,0%) und in Stadien 3 und 4 sind 115 Patienten (46,2%) beteiligt. Das mediane Überleben beträgt bei Stahlerstadien 1 und 2 50 Monate, bei Stahlerstadien 3 und 4 28 Monate. Es gibt es einen signifikanten Unterschied bei der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen beiden Gruppen (Tab. 19).

Stahler-stadium gegen	1+2 3+4	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)	p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt		249					
Stahler 1+2		132	Referenz	Referenz	Referenz	50	0-300
Stahler-Stadium 3+4		117	1,65	1,19	2,28	0,002	28

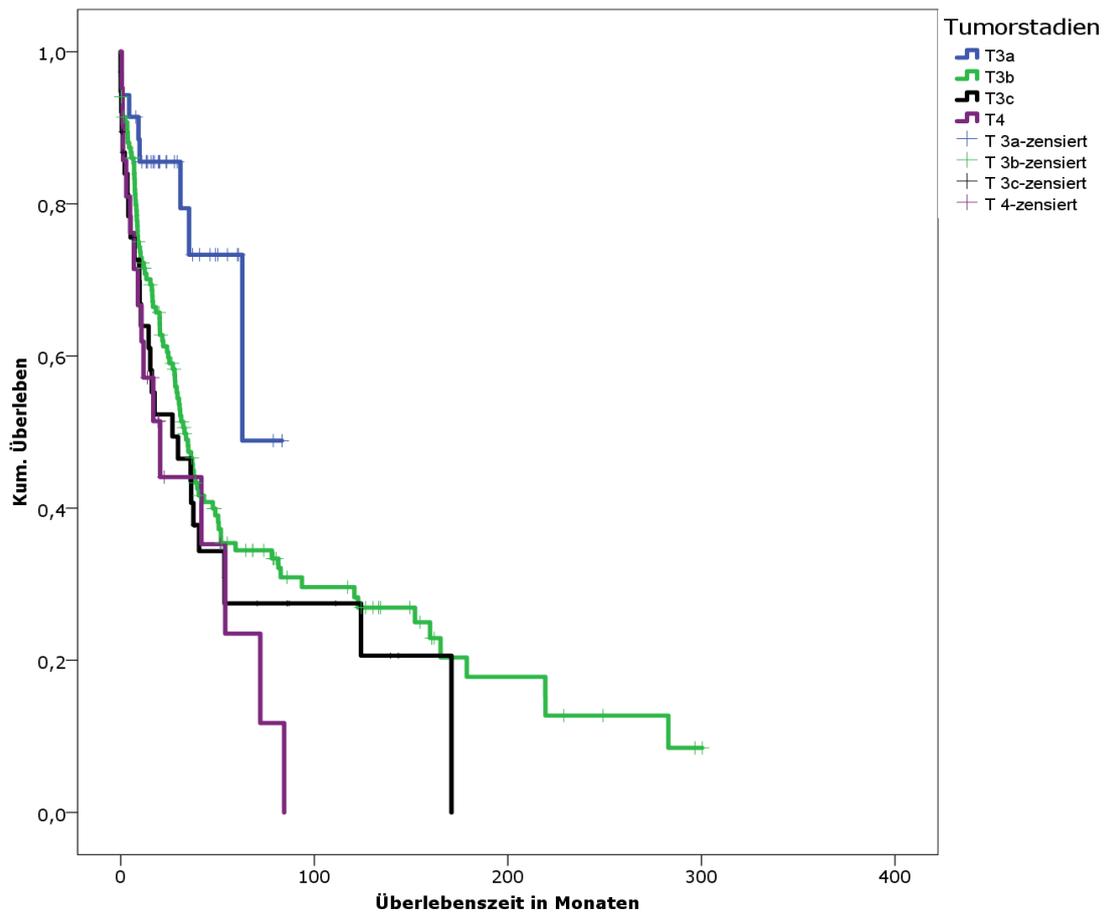
**Tabelle 19:** Gruppierung der Stahler-Stadien 1 und 2 gegen 3 und 4

#### 4.1.4.6.4. TMN-Klassifikation

Die TMN-Klassifikation beschreibt die Tumorgröße, ob und wie viele Metastasen beim Patienten vorhanden sind und ob eine lymphatische Metastasierung vorliegt. Von 248 Patienten befinden sich 35 Patienten (14,1%) im T3a-Stadium, 153 Patienten (61,7%) im T3b-Stadium, 38 Patienten (15,3%) im T3c-Stadium und 22 Patienten (8,9%) im T4-Stadium. Das mediane Überleben in T3a beträgt 63 Monate, in T3b 33 Monate, in T3c 27 Monate und im T4-Stadium sind es 20 Monate. Die Stadien T3b, T3c und T4 haben eine signifikant schlechtere Überlebenschancen als T3a (Tab. 20 und Abb. 16).

<b>Tumor-stadium</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	248						
T3a	35	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	63	0-83
T3b	153	2,54	1,23	5,24	0,012	33	0-300
T3c	38	3,15	1,43	6,95	0,004	27	0-171
T4	22	3,93	1,67	9,28	0,002	20	0-84

**Tabelle 20:** TMN-Klassifikation

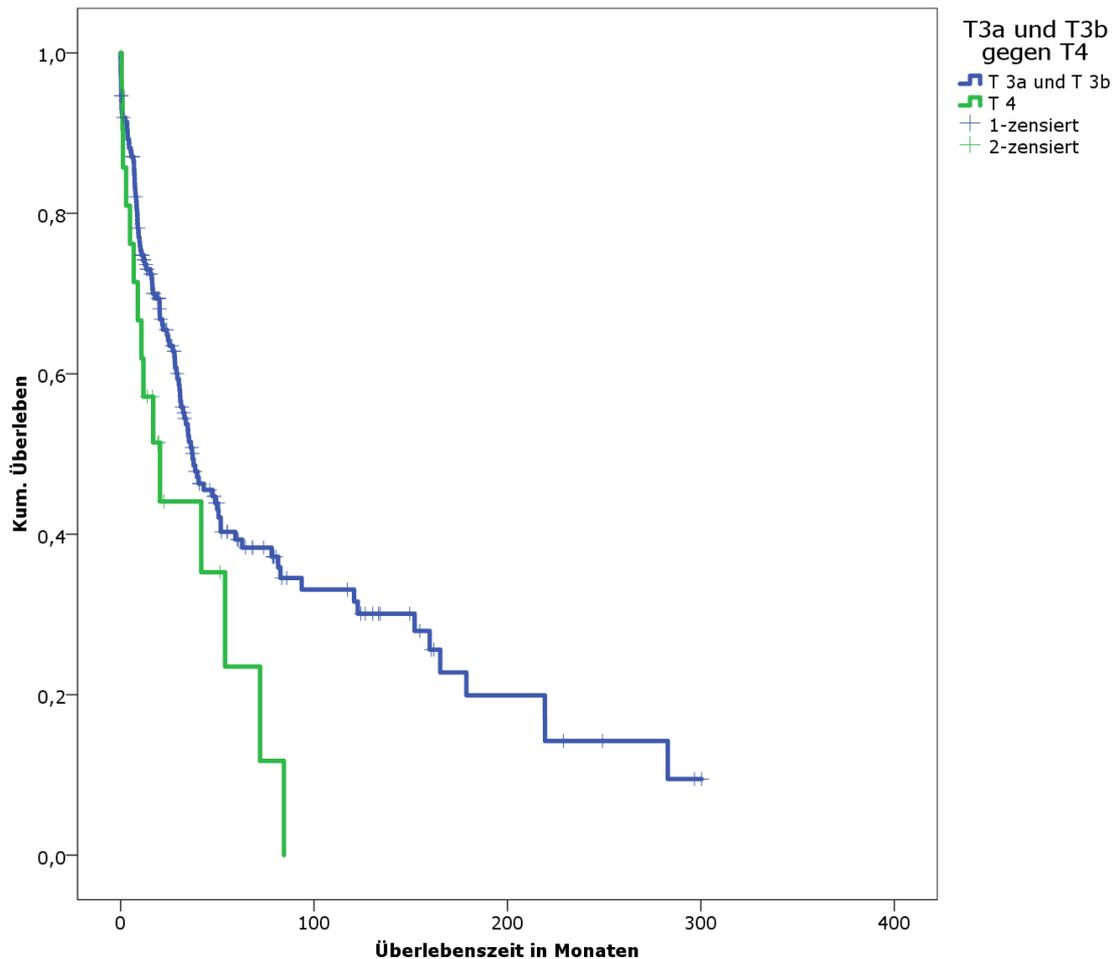


**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurven der Tumorstadien T3a, b, c und T4

Eine weitere Gruppierung ergibt sich durch den Vergleich T3a und T3b als Referenz gegenüber T4. Es befinden sich von 210 Patienten 188 Patienten (89,5%) im T3a- und T3b-Stadium, die als Referenzgruppe dienen. 22 Patienten (10,5%) sind im T4-Stadium. Die Patienten im T4-Stadium haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten im T3a- und T3b-Stadium. Bei Hazard Ratio von 1,76 haben die Patienten im T4-Stadium ein 76% höheres Risiko zu versterben als Patienten im T3a- und T3b-Stadium. Das mediane Überleben bei Patienten im T3a- und T3b-Stadium beträgt 37 Monate und bei Patienten im T4-Stadium 20 Monate (Tab. 21, Abb. 17).

T3a und b gegen T4	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	210						
T3a und T3b	188	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	37	0-300
T4	22	1,76	1,02	3,04	0,042	20	0-84

**Tabelle 21:** Vergleich der Tumorstadien T3a und T3b gegen T4



**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurven der Tumorstadien T3a und T3b gegen T4

Ein weiterer Vergleich wird zwischen den Stadien T3a, T3b und T3c mit T4 durchgeführt. Die Anzahl der Patienten ist in jedem Stadium gleich geblieben, jedoch die Referenzgruppe wird durch das T4-Stadium dargestellt. Bei dieser Aufschlüsselung haben Patienten im T3a-Stadium eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten im T4-Stadium. Die Hazard Ratio beträgt im T3a-Stadium 0,25. Bei  $HR=0,25$  ist das Sterberisiko um 75% geringer als

bei T4. Die Hazard Ratio im T3b-Stadium beträgt 0,65. Somit ist das Sterberisiko um 35% geringer als bei T4. Die Hazard Ratio im T3-Stadium ergibt 0,80. Folglich ist das Sterberisiko um 20% niedriger als bei T4 (Tab. 22).

<b>T4 gegen T3a,b,c</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	248						
T3a	35	0,25	0,11	0,60	0,002	63	0-83
T3b	153	0,65	0,37	1,12	0,118	33	0-300
T3c	38	0,80	0,43	1,51	0,494	27	0-171
T4	22	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	20	0-84

**Tabelle 22:** Vergleich der Tumorstadien T4 gegen T3a, T3b und T3c

Ein weiterer Vergleich wird zwischen den Patienten im Stadium T3a gegenüber den Patienten im Stadium T4 gezogen. Das mediane Überleben liegt bei T3a bei 63 Monaten und bei T4 bei 20 Monaten. Bei HR=0,30 bei T3a liegt das Sterberisiko um 70% niedriger als bei T4. T3a hat eine signifikant bessere Überlebenschance als T4 (Tab. 23).

<b>T3a gegen T4</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	57						
T3a	35	0,30	0,12	0,71	0,006	63	0-83
T4	22	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	20	0-84

**Tabelle 23:** Vergleich der Tumorstadien T3a und T4

Dementsprechend wird ein weiterer Vergleich zwischen den Tumorstadien T3b und T4 gezogen. Das mediane Überleben liegt bei T3b bei 33 Monaten und bei T4 bei 20 Monaten. Die Hazard Ratio beträgt 0,64. Um 36% ist das Risiko zu versterben geringer als bei T4. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede auf das Überleben (Tab. 24).

<b>T3b gegen T4</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	175						
T3b	153	0,64	0,37	1,11	0,111	33	0-300
T4	22	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	20	0-84

**Tabelle 24:** Vergleich der Tumorstadien T3b und T4

Ein weiterer Vergleich findet zwischen dem Tumorstadium T3c und T4 statt. Das mediane Überleben liegt bei T3c bei 27 Monaten und bei T4 bei 20 Monaten. Die Hazard Ratio beträgt 0,81. Das Risiko zu versterben ist um 19 % geringer bei T3c als bei T4. Es liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den beiden Stadien vor (Tab. 25).

<b>T3c gegen T4</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	60						
T3c	38	0,81	0,42	1,54	0,515	27	0-171
T4	22	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	20	0-84

**Tabelle 25:** Vergleich der Tumorstadien T3c und T4

Im TMN-System werden nach Beurteilung der Tumorstadien die Metastasen ausgewertet. In dem Patientengut dieser Studie mit 249 Patienten metastasiert das NZK bei 46 Patienten in die Lunge, bei 15 Patienten in die Knochen, bei 13 Patienten in die Nebenniere, bei 9 Patienten in die Leber, bei 4 Patienten in das Gehirn, bei je 2 Patienten in das Weichteilgewebe und in das Zwerchfell und bei je einem Patienten in Hoden, Pankreas oder Fettgewebe. Bei einem Patienten wurde im Bauchraum ein Konglomerattumor nachgewiesen. Beim Vergleich der Metastasen in verschiedenen Organe der Patienten stehen Metastasen in Lunge, Knochen und Nebenniere im Vordergrund.

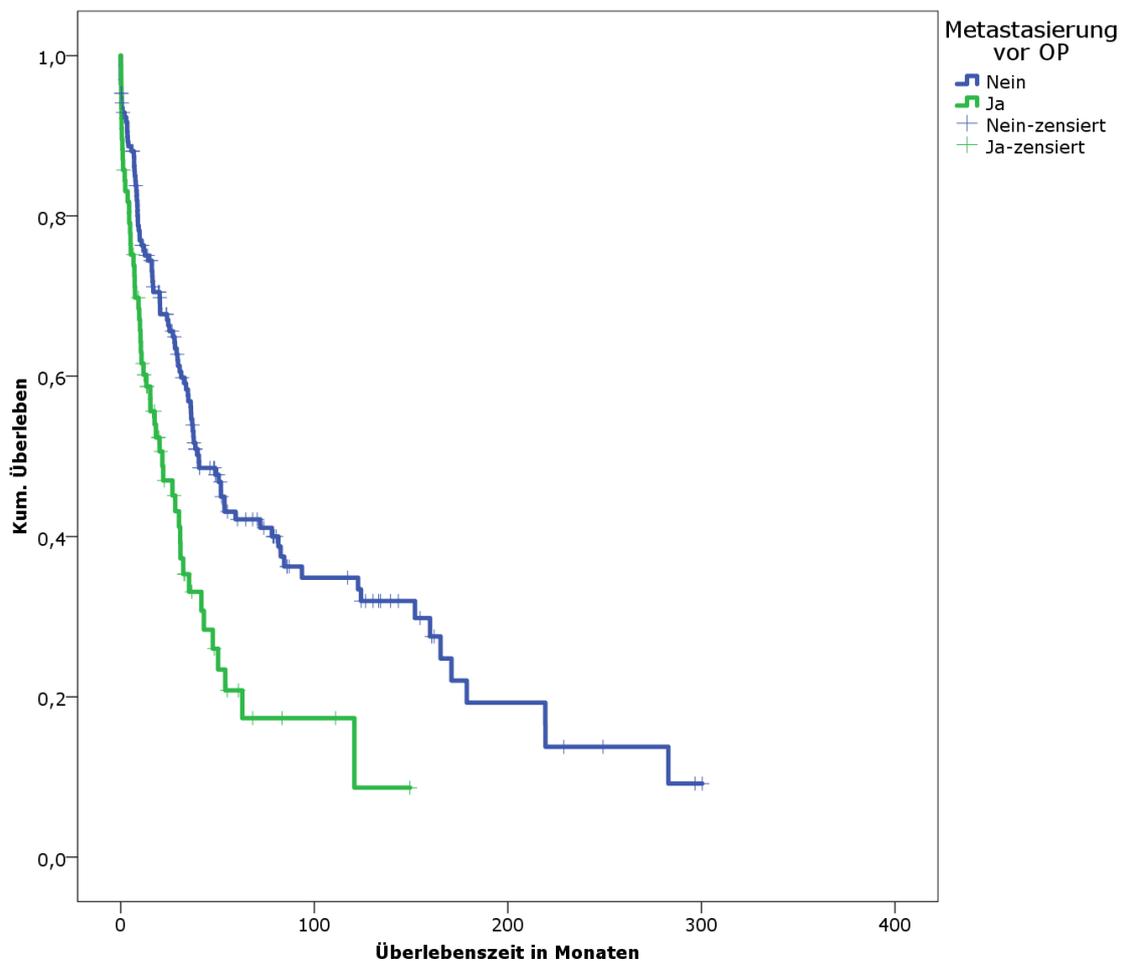
Es findet ein Vergleich zwischen den Patienten mit einer Metastasierung vor der Operation und Patienten ohne Metastasen vor der Operation statt.

Von 249 Patienten haben 171 Patienten (68,67%) vor der Operation keine Metastasierung gehabt. 78 Patienten (31,33%) hatten eine Metastasierung in die oben genannten Organe. Das mediane

Überleben liegt bei Patienten ohne Metastasierung bei 40 Monaten und bei Patienten mit Metastasierung bei 22 Monaten. Patienten mit Metastasen vor der Operation haben eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten ohne Metastasierung. Die Hazard Ratio beträgt 1,85. Das bedeutet, die Patienten mit Metastasierung haben ein um 85% höheres Risiko zu versterben als Patienten ohne Metastasierung (Tab. 26, Abb. 18).

<b>Metastasen vor OP</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	249						
keine Metastasen vor OP	171	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	40	0-300
Metastasen vor OP	78	1,85	1,31	2,61	0,001	22	0-149

**Tabelle 26:** Metastasierung vor Operation Gruppe 1 „Nein“, Gruppe 2 „Ja“

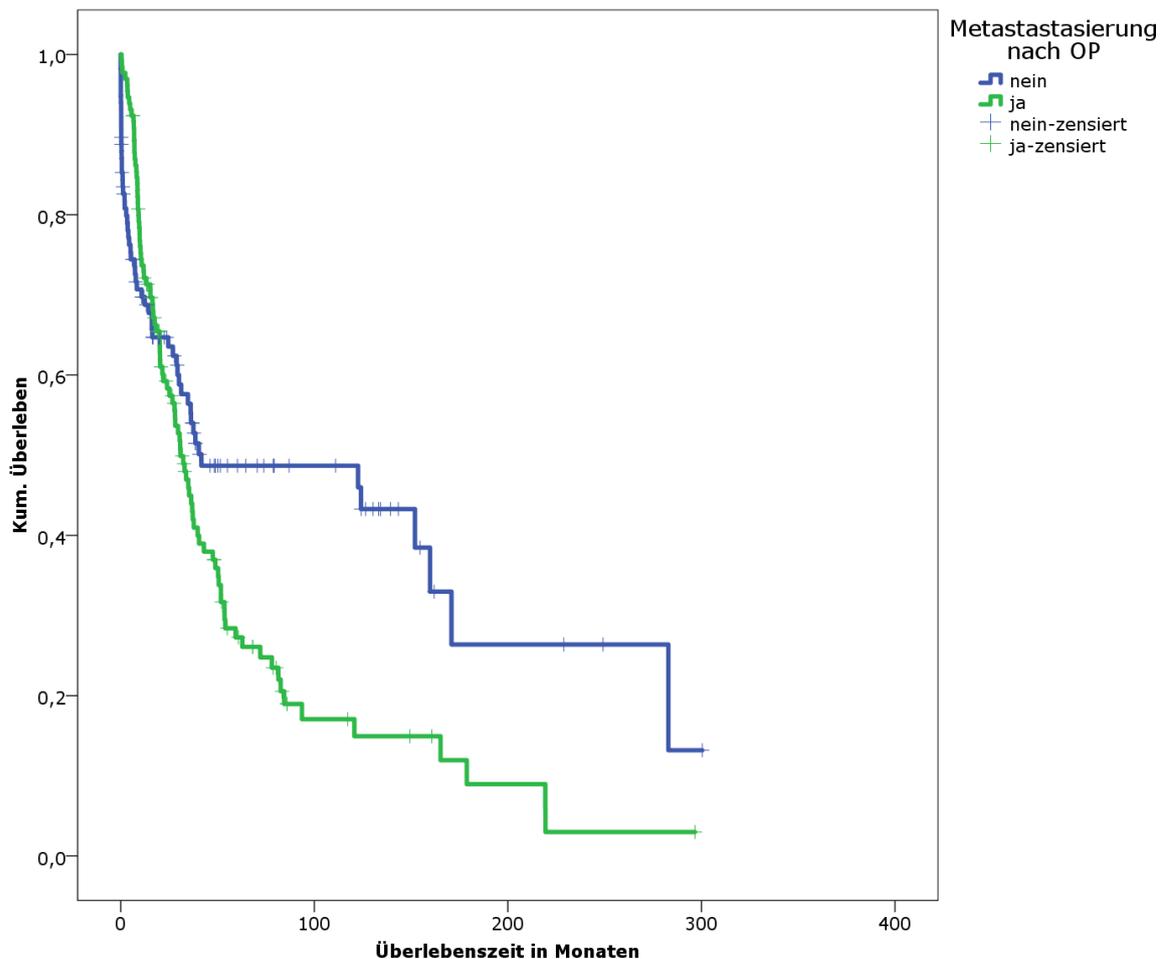


**Abbildung 18:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten ohne Metastasen und mit Metastasen vor der Operation

Ein weiterer Vergleich findet statt zwischen den Patienten, die nach der Operation Metastasen bekamen und den Patienten, bei denen postoperativ keine Metastasierung auftrat. Von 249 Patienten hatten 117 Patienten (47,0%) auch nach der OP keine weiteren Metastasen. Von 132 Patienten (53,0%), bei denen nach der Operation Metastasen nachgewiesen werden konnten, hatten 78 (59,1%) bereits eine Metastasierung vor der OP. Bei 54 Patienten (40,9%) trat eine Metastasierung postoperativ auf. Das mediane Überleben beträgt bei den Patienten ohne Metastasen 42 Monate und bei Patienten mit Metastasen 31 Monate. Die Patienten mit Metastasen nach der OP haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Metastasen (Tab. 27, Abb. 19).

Metastasen nach OP	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	249						
keine Metastasen nach OP	117	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	42	0-300
Metastasen nach OP	132	1,43	1,03	2,00	0,033	31	1-297

**Tabelle 27:** Metastasen nach der Operation Gruppe 1 „Nein“ und Gruppe 2 „Ja“



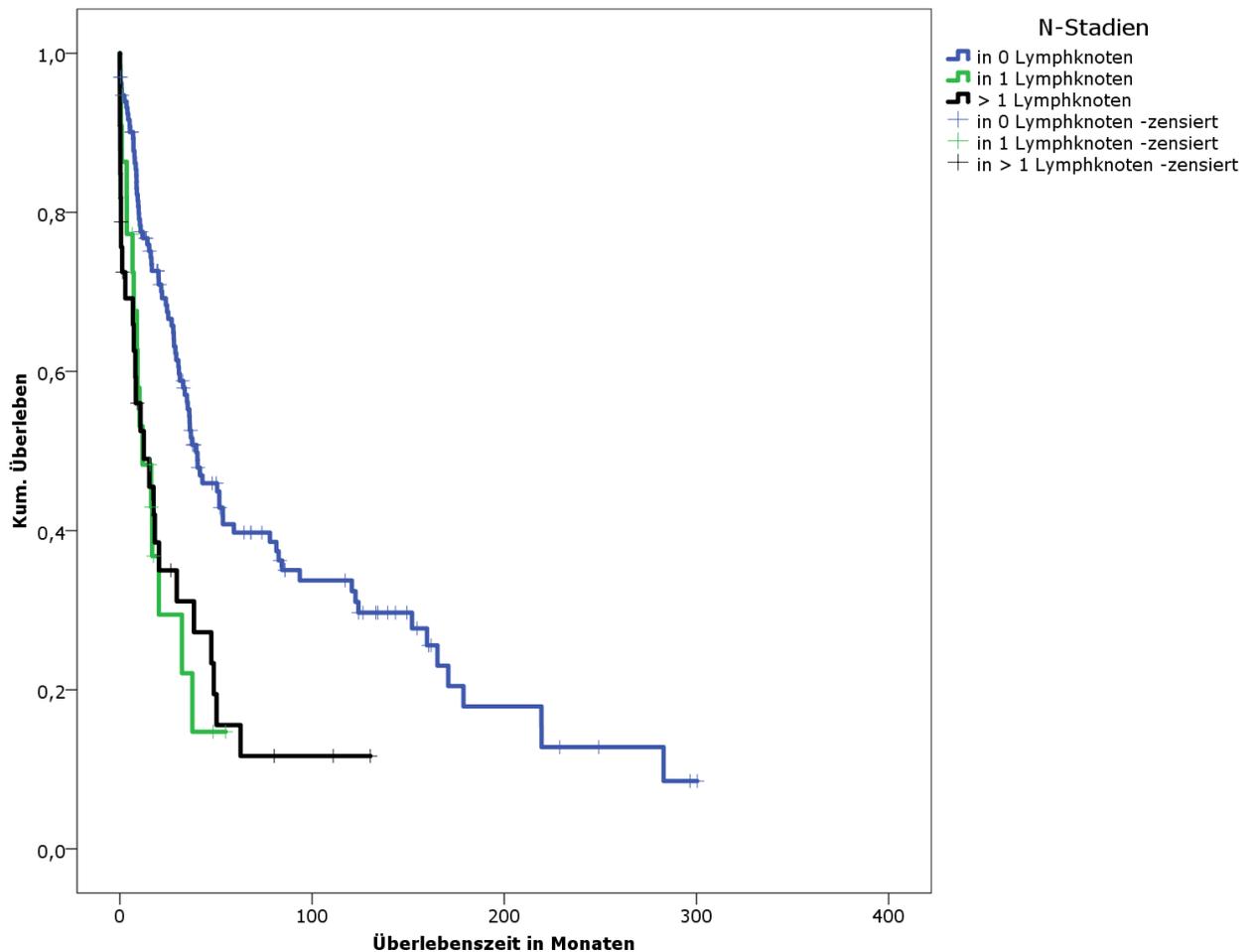
**Abbildung 19:** Kaplan-Meier-Kurven von Metastasen nach der OP Gruppe 1 „Ja“ und Gruppe 2 „Nein“

Nach Beurteilung der Tumorstadien und der Metastasierung werden die Lymphknotenmetastasen statistisch ausgewertet. Von 189 Patienten besitzen 133 Patienten (70,37%) keine regionären Lymphknotenmetastasen und befinden sich somit im N0-Stadium. Im N1-Stadium haben 22 Patienten (11,64%) einen regionären LK-Befall

und 34 Patienten (17,99%) sind im N2-Stadium, haben also mehr als eine regionäre Lymphknotenmetastasierung. Das mediane Überleben liegt bei N0 bei 40 Monaten, bei N1 und N2 bei 12 Monaten. Die Patienten, die sich im N1- und N2-Stadium befinden, haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten, die sich im N0-Stadium befinden. Bei N1 ist die HR 2,47 und bei N2 2,29. Dies bedeutet, dass bei N1 und N2 das Risiko zu versterben mehr als doppelt so hoch ist als bei Patienten im N0-Stadium (Tab. 28, Abb. 20).

<b>N-Stadium (LK-Stadium)</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	189						
N0	133	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	40	0-300
N1	22	2,47	1,42	4,28	0,001	12	0-55
N2	34	2,29	1,47	3,59	0,001	12	0-130

**Tabelle 28:** Vergleich der Lymphknotenstadien N0 zu N1 und N2

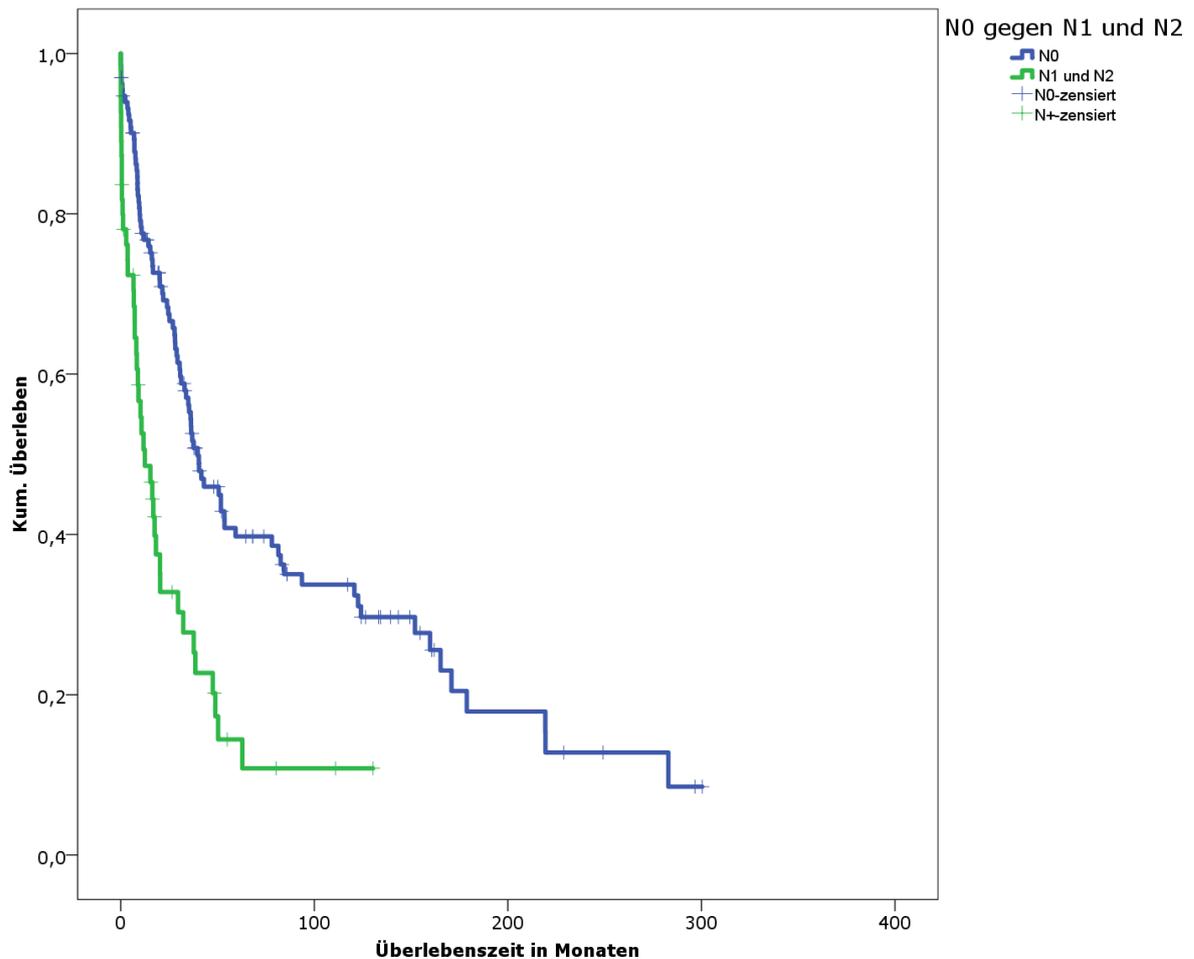


**Abbildung 20:** Kaplan-Meier-Kurven Gruppe N0, N1 und N2

Von insgesamt 189 Patienten wird N1 und N2 in einer Gruppe mit 56 Patienten (29,63%) zusammengefasst und N0 mit 133 Patienten (70,37%) gegenübergestellt. Das mediane Überleben liegt bei N0 bei 40 Monaten und bei der Gruppe N1 und N2 bei 12 Monaten. Die Gruppe N1 und N2 hat ein signifikant schlechteres Überleben als N0. Die HR von der Gruppe N1 und N2 beträgt 2,35. Das bedeutet, dass das Sterberisiko bei den Patienten in dieser Gruppe um das 2,35 fache höher ist als bei N0. Somit kann man daraus schließen, dass eine Lymphknotenmetastasierung einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit besitzt (Tab. 29, Abb. 21).

N-Stadium (LK-Stadium)	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	189						
N0	133	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	40	0-300
N1 und N2	56	2,35	1,61	3,45	0,001	12	0-130

**Tabelle 29:** Vergleich des Lymphknotenstadiums  
N0 gegen Gruppe N1 und N2



**Abbildung 21:** Kaplan-Meier-Kurven Gruppe N0 und Gruppe N1 und N2

#### 4.1.4.6.5. Tumordurchmesser

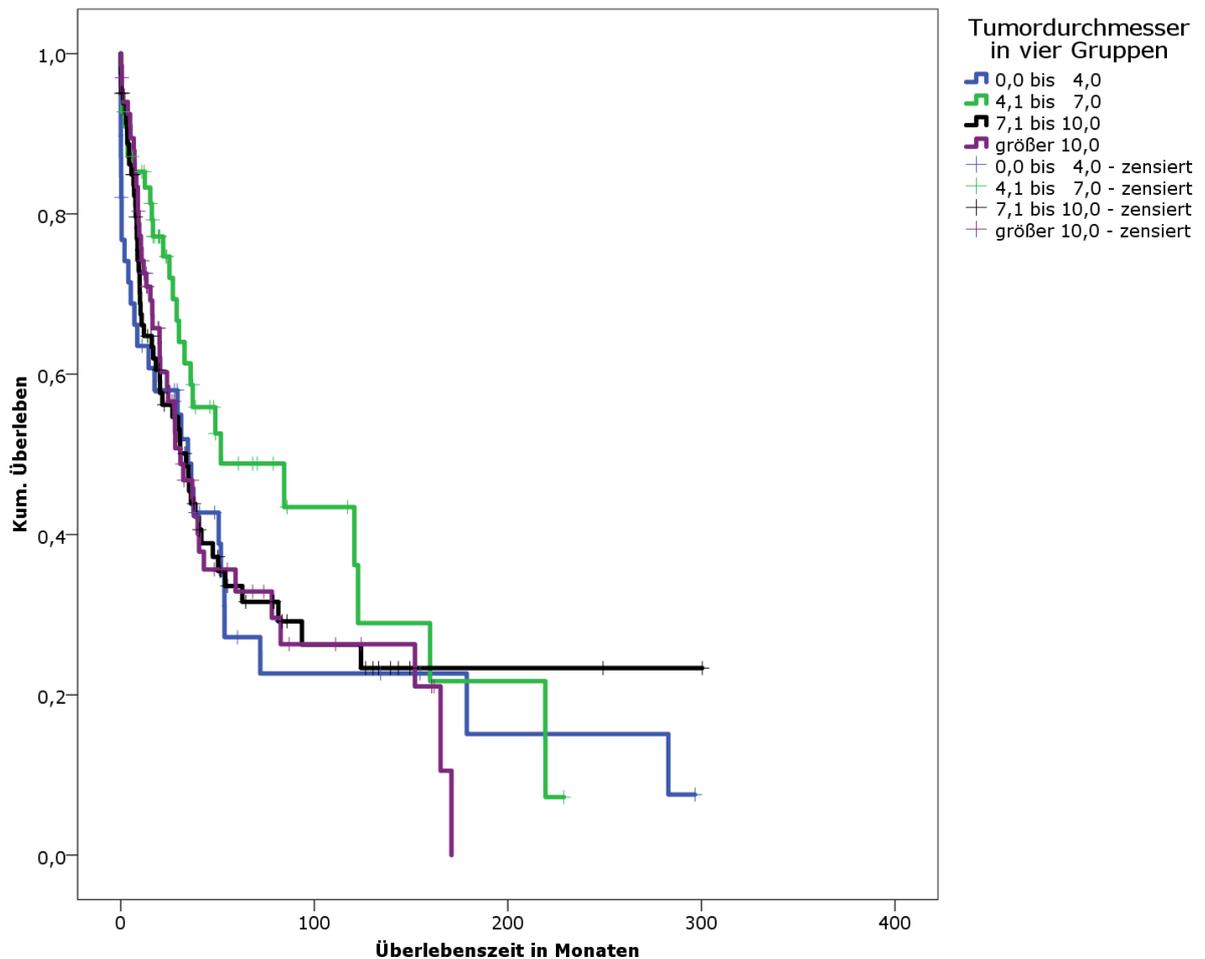
Aufgrund des Tumordurchmessers werden die Tumoren in verschiedene Tumorgrößenstadien eingeteilt.

Von 244 Patienten haben 39 Patienten (16,0%) eine Tumorgröße zwischen 0 und 4cm (Stadium 1a), 55 Patienten (22,5%) eine Tumorgröße zwischen 4,01cm und 7,0cm (Stadium 1b), 81 Patienten

(33,2%) eine Tumorgöße zwischen 7,01 und 10cm (Stadium 2a) und 69 Patienten (28,3%) einen Tumordurchmesser größer als 10cm (Stadium 2b). Die mittlere Tumorgöße beträgt 8,23cm. Das mediane Überleben liegt im Stadium 1a bei 35 Monaten, im Stadium 1b bei 51 Monaten, im Stadium 2a bei 34 Monaten und im Stadium 2b bei 31 Monaten. Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den einzelnen Tumorgößen (Tab. 30, Abb. 22).

<b>Tumordurchmesser in Gruppen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	244						
<b>1 a</b> > 0 - 4,0cm	39	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	35	0-297
<b>1b</b> 4,01 - 7,0cm	55	0,66	0,39	1,12	0,125	51	0-229
<b>2a</b> 7,01 - 10cm	81	0,92	0,58	1,46	0,718	34	0-300
<b>2b</b> > 10cm	69	0,95	0,59	1,54	0,835	31	0-171

**Tabelle 30:** Tumordurchmesser gruppiert  
in Gruppe 1a, 1b, 2a und 2b



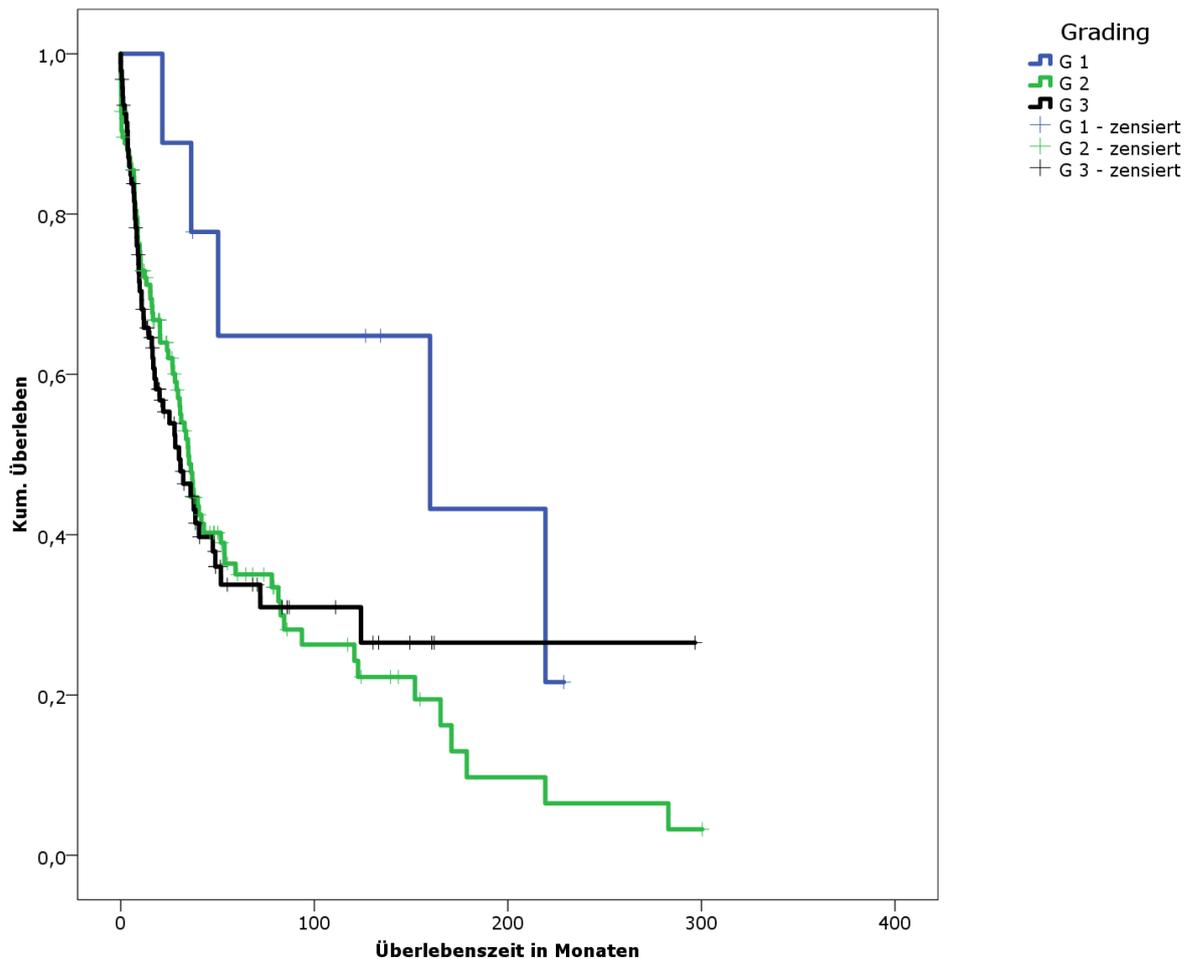
**Abbildung 22:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit verschiedenen Tumordurchmessern: gruppiert in Gruppe 1a, 1b, 2a und 2b

#### 4.1.4.6.6. Grading

Von 229 Patienten befinden sich 9 Patienten (3,9%) im G1-Stadium, 125 Patienten (54,59%) im G2-Stadium und 95 Patienten (41,5%) im G3-Stadium. Das mediane Überleben beträgt bei Patienten im G1-Stadium 160 Monate, im G2-Stadium 35 Monate und im G3-Stadium 30 Monate. Das G2- und G3-Stadium hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Die Patienten haben im G2- und G3-Stadium eine Hazard Ratio von 2,5. Das bedeutet, dass diese Patienten ein 2,5fach höheres Risiko zu versterben haben als Patienten im G1-Stadium (Tab. 31, Abb. 23).

Grading	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	229						
G1	9	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	160	22-229
G2	125	2,47	0,99	6,16	0,052	35	0-300
G3	95	2,50	0,99	6,33	0,053	30	0-297

**Tabelle 31:** Grading in Gruppe G1, G2 und G3



**Abbildung 23:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven vom Grading in Gruppe G1, G2 und G3

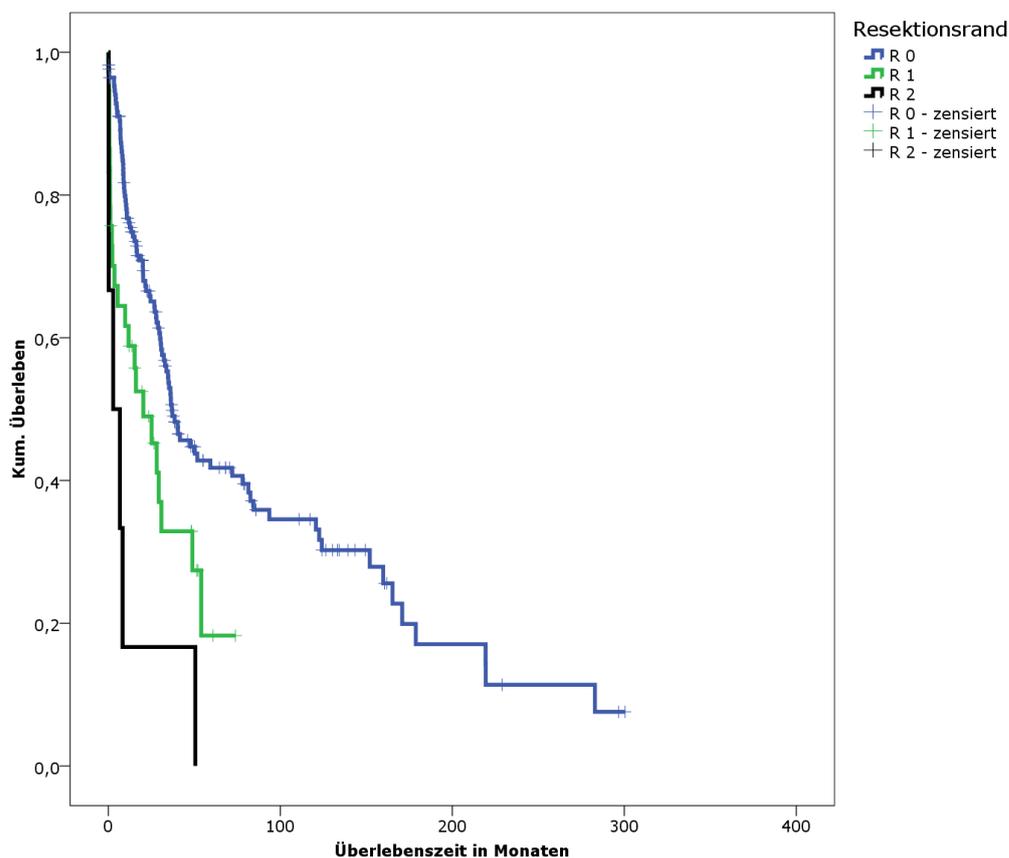
#### 4.1.4.6.7. Resektionsrand

Von 213 Patienten haben 170 Patienten (79,8%) einen tumorfreien Resektionsrand (R0), 37 Patienten (17,4%) einen mikroskopisch sichtbaren tumorösen Resektionsrand (R1) und 6 Patienten (2,8%) haben einen makroskopisch sichtbaren tumorösen Resektionsrand (R2). Das mediane Überleben bei Patienten ohne einen Resektionsrand (R0) beträgt 37 Monate, bei Patienten mit einem

mikroskopisch sichtbarem Tumor (R1) 20 Monaten und bei Patienten im R2-Stadium 3 Monate. Die Patienten im R1- und R2-Stadium haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten im R0-Stadium (Tab. 32, Abb. 24).

Resektionsrand	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	213						
R0 Resektionsrand	170	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	37	0-300
R1 Resektionsrand	37	1,86	1,18	2,93	0,007	20	0-74
R2 Resektionsrand	6	4,80	2,09	11,04	<0,001	3	0-51

**Tabelle 32:** Resektionsrand R0, R1 und R2



**Abbildung 24:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit einem Resektionsrand von R0, R1 und R2

Von 213 Patienten haben 170 Patienten (79,8%) einen tumorfreien Resektionsrand (R0) und 43 Patienten (20,2%) einen mikroskopisch

(R1) und makroskopisch (R2) sichtbaren tumorösen Resektionsrand. Das mediane Überleben bei Patienten ohne einen Resektionsrand (R0) beträgt 37 Monate, bei Patienten mit einem mikroskopisch und makroskopischen sichtbarem Resektionsrand 16 Monate. Die Patienten im R1- und R2-Stadium haben eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten im R0-Stadium (Tab. 33).

<b>Resektionsrand</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	213						
R0 Resektionsrand	170	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	37	0-300
R1 und R2 Resektionsrand	43	2,12	1,39	3,22	<0,001	16	0-74

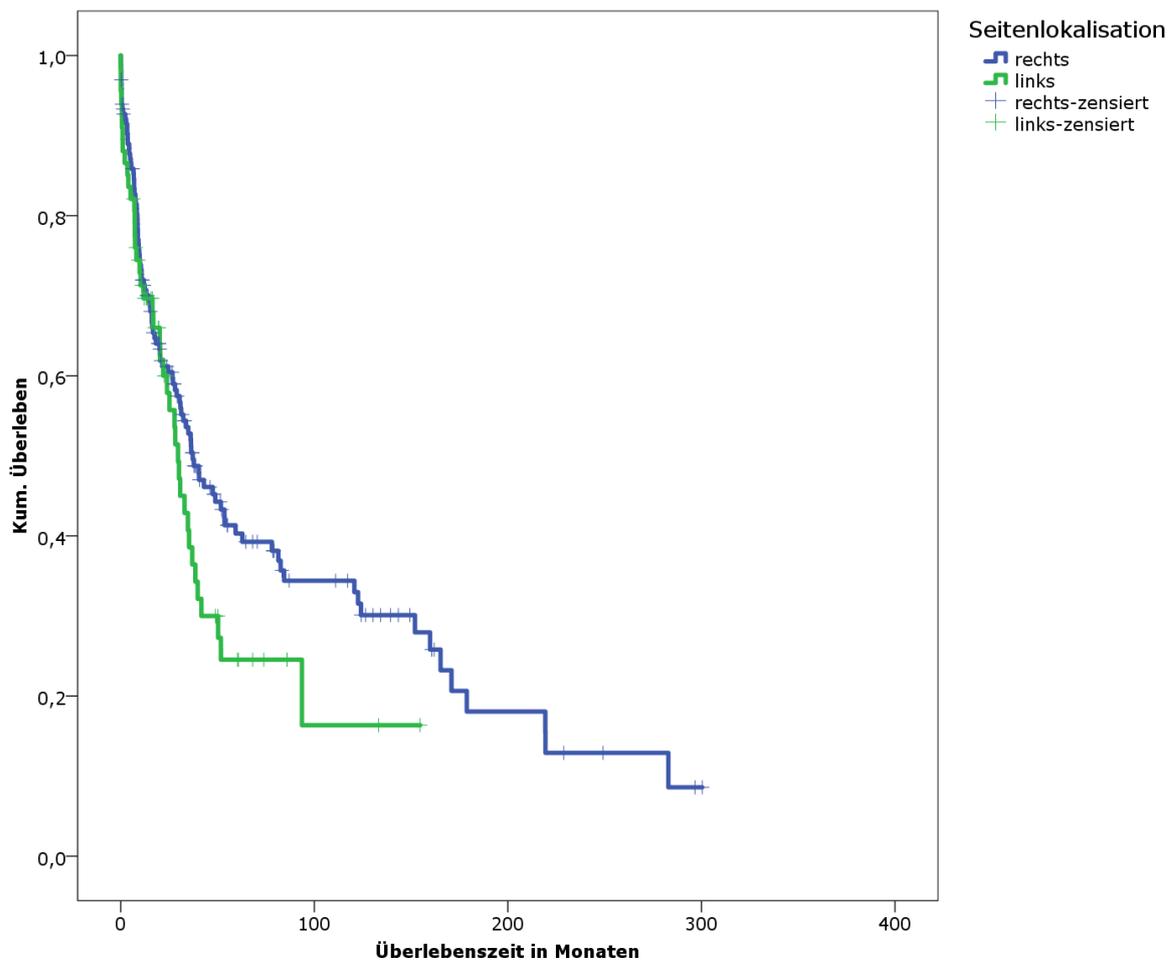
**Tabelle 33:** Resektionsrand frei (R0) gegen positiv (R1/R2)

#### 4.1.5. Seitenlokalisierung

Bei 165 Patienten (70,8%) von 233 Patienten ist die rechte Niere betroffen und bei 68 Patienten (29,2%) die linke Niere. Das mediane Überleben liegt bei Patienten, bei denen die rechte Niere betroffen ist, bei 37 Monaten und bei Patienten, bei denen die linke Niere betroffen ist, bei 30 Monaten. Es liegt kein signifikanter Unterschied bei der Überlebenswahrscheinlichkeit vor (Tab. 34, Abb. 25).

Seitenlokalisierung	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	233						
rechts	165	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	37	0-300
links	68	1,33	0,92	1,92	0,127	30	0-155

**Tabelle 34:** Seitenlokalisierung Gruppe 1 „rechts“ und Gruppe 2 „links“



**Abbildung 25:** Seitenlokalisierung Gruppe 1 „rechts“ und Gruppe 2 „links“

#### 4.1.6. Bestrahlung

Von 154 Patienten gibt es 126 Patienten (81,8%) ohne Bestrahlung, 15 Patienten (9,7%) sind vorbestrahlt, 3 Patienten (1,9%) sind nachbestrahlt und 10 Patienten haben eine Vor- und eine Nachbestrahlung. Das mediane Überleben bei Patienten ohne Bestrahlung beträgt 33 Monate, bei Patienten mit Vorbestrahlung 54 Monate, bei Patienten ohne Nachbestrahlung 20 Monate und bei Patienten mit Vor- und Nachbestrahlung 31 Monate. Es liegt kein signifikanter Unterschied bei der Überlebenswahrscheinlichkeit vor, ob Patienten bestrahlt worden sind oder nicht (Tab. 35).

Bestrahlung	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	154						
keine Bestrahlung	126	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	33	0-300
vorbestrahlt	15	0,92	0,49	1,73	0,794	54	1-219
nachbestrahlt	3	1,92	0,60	6,10	0,269	20	9-40
beides	10	1,20	0,62	2,33	0,581	31	8-283

**Tabelle 35:** Bestrahlung

#### 4.1.7. Laborergebnisse

##### 4.1.7.1. Kreatinin vor der OP

Von 242 Patienten haben 128 Patienten (52,9%) einen Kreatininwert im Normbereich und 114 Patienten (47,1%) liegen mit ihrem Kreatininwert darüber. Die Patienten mit einem normalen Kreatininwert haben ein medianes Überleben von 38 Monaten und die Patienten mit einem pathologischen Kreatininwert ein medianes Überleben von 31 Monaten. Ein pathologischer Kreatininwert präoperativ hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten (Tab. 36).

Kreatinin in mg/dl vor OP	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	242						
Kreatinin ≤ 1,20	128	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	38	0-300
Kreatinin > 1,20	114	1,26	0,91	1,75	0,163	31	0-179

**Tabelle 36:** Kreatinin vor OP

#### 4.1.7.2. Kreatinin nach der OP

Von 229 Patienten haben postoperativ 127 Patienten (55,5%) einen Kreatininwert im Normbereich und 102 Patienten (44,5%) liegen mit ihrem Kreatininwert darüber. Die Patienten mit einem normalen Kreatininwert haben ein medianes Überleben von 36 Monaten und die Patienten mit einem pathologischen Kreatininwert ein medianes Überleben von 32 Monaten. Ein pathologischer Kreatininwert nach der Operation hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenschancen des Patienten (Tab. 37)

Kreatinin in mg/dl nach OP	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	229						
Kreatinin ≤ 1,20	127	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	36	0-300
Kreatinin > 1,20	102	1,10	0,79	1,53	0,563	32	0-249

**Tabelle 37:** Kreatinin nach OP

#### 4.1.7.3. Calcium präoperativ

Von 112 Patienten war der Calciumwert bei 76 Patienten (67,9%) im Normbereich (2,20mmol/l bis 2,60mmol/l) und das mediane Überleben betrug 25 Monate. Bei 12 Patienten (10,7%) lag eine Hypocalciämie vor und sie hatten ein medianes Überleben von 20 Monaten. Eine Hypercalciämie trat bei 24 Patienten auf und ihr medianes Überleben lag bei 41 Monaten. Der Calciumwert hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenschancen des Patienten (Tab. 38).

Calcium in mmol/l präop.	Anzahl	HR	CI95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	112						
2,20 - 2,60 mmol/l	76	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	25	0-249
< 2,20 mmol/l	12	1,40	0,71	2,75	0,327	20	0-124
> 2,60 mmol/l	24	0,60	0,35	1,03	0,063	41	8-300

**Tabelle 38:** Calcium präoperativ

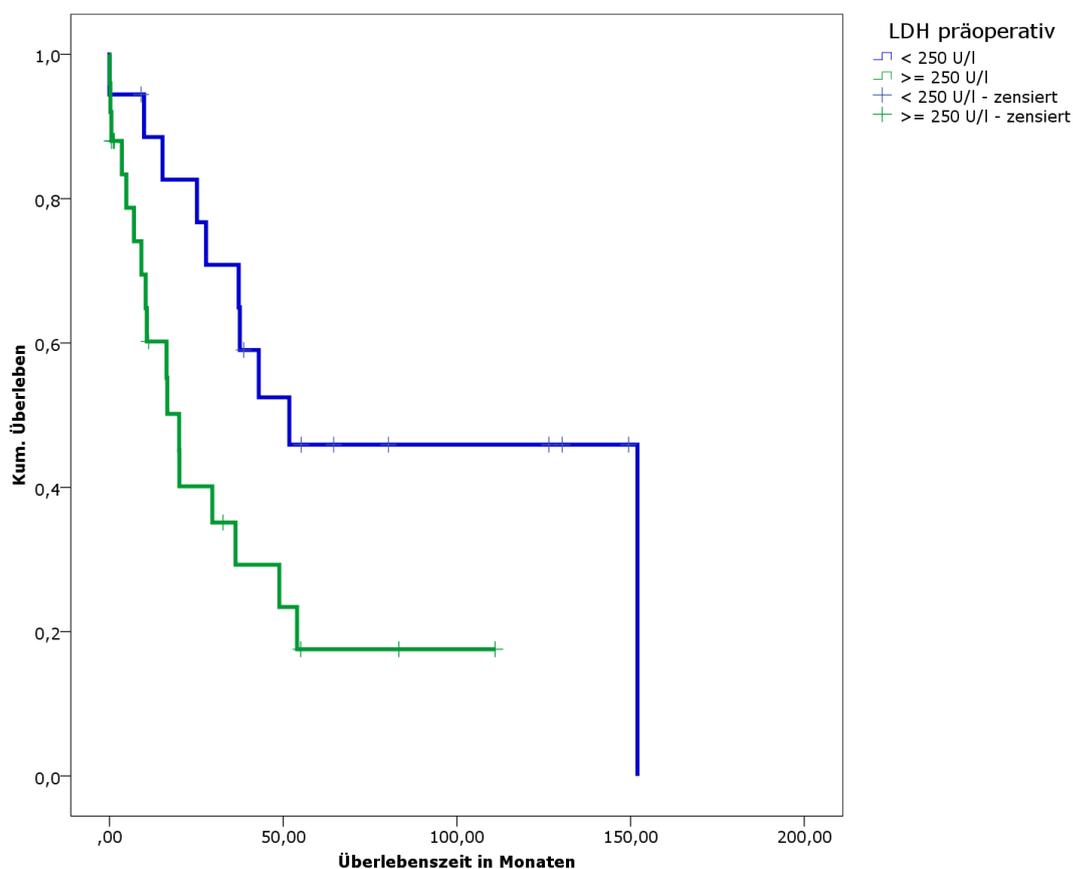
#### 4.1.7.4. LDH präoperativ

Von 44 Patienten haben 19 Patienten (43,18%) einen normalen LDH-Wert weniger als 250U/l und das mediane Überleben beträgt 52

Monate. Bei 25 Patienten (56,8%) liegt ein erhöhter LDH-Wert vor. Diese Patienten überleben 20 Monate. Patienten mit einem LDH-Wert von  $\geq 250$  U/l haben eine signifikant schlechtere Überlebenschancen als die Patienten, die einen LDH-Wert im Normbereich haben (Tab. 39, Abb. 26).

LDH in U/l präoperativ	Anzahl	HR	CI 95%(XX-YY)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	44						
< 250 U/l	19	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	52	0-152
$\geq 250$ U/l	25	2,44	1,08	5,54	0,033	20	0-111

**Tabelle 39:** LDH präoperativ



**Abbildung 26:** LDH in zwei Gruppen

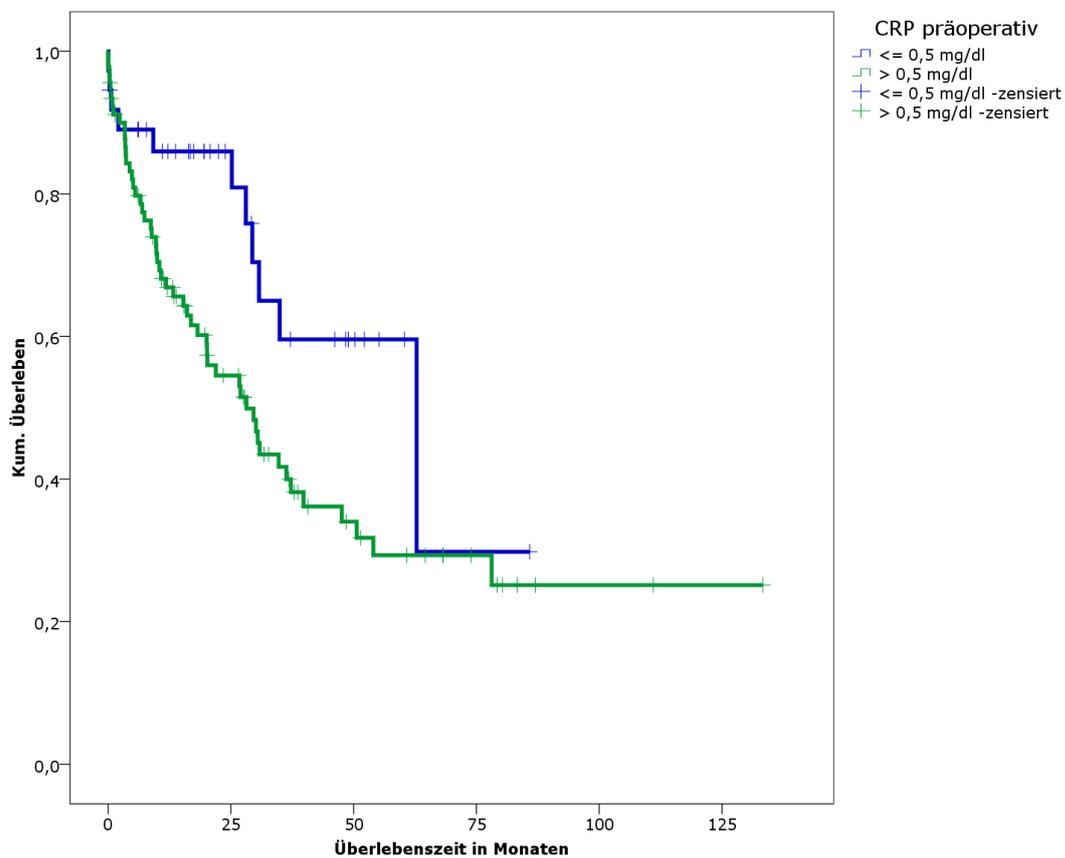
#### 4.1.7.5. CRP präoperativ

Von 130 Patienten haben 38 Patienten (29,2%) einen CRP-Wert im Normbereich von  $\leq 0,50$  mg/dl und 92 Patienten (70,8%) ihren CRP-Wert darüber. Die Patienten mit einem normalen CRP-Wert haben ein medianes Überleben von 63 Monaten und die Patienten mit einem

pathologischen CRP-Wert ein medianes Überleben von 28 Monaten. Patienten mit pathologischem CRP haben eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten mit einem normalen CRP. Bei  $HR=2,09$  ist das Sterberisiko bei den Patienten mit pathologischem CRP-Wert doppelt so groß wie bei den Patienten mit einem normalen CRP-Wert (Tab. 40, Abb. 27).

CRP in mg/dl präoperativ	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	130						
≤ 0,50 mg/dl	38	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	63	0-86
> 0,50mg/dl	92	2,09	1,09	4,01	0,026	28	0-133

**Tabelle 40:** CRP präoperativ



**Abbildung 27:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven vom präoperativen CRP-Wert

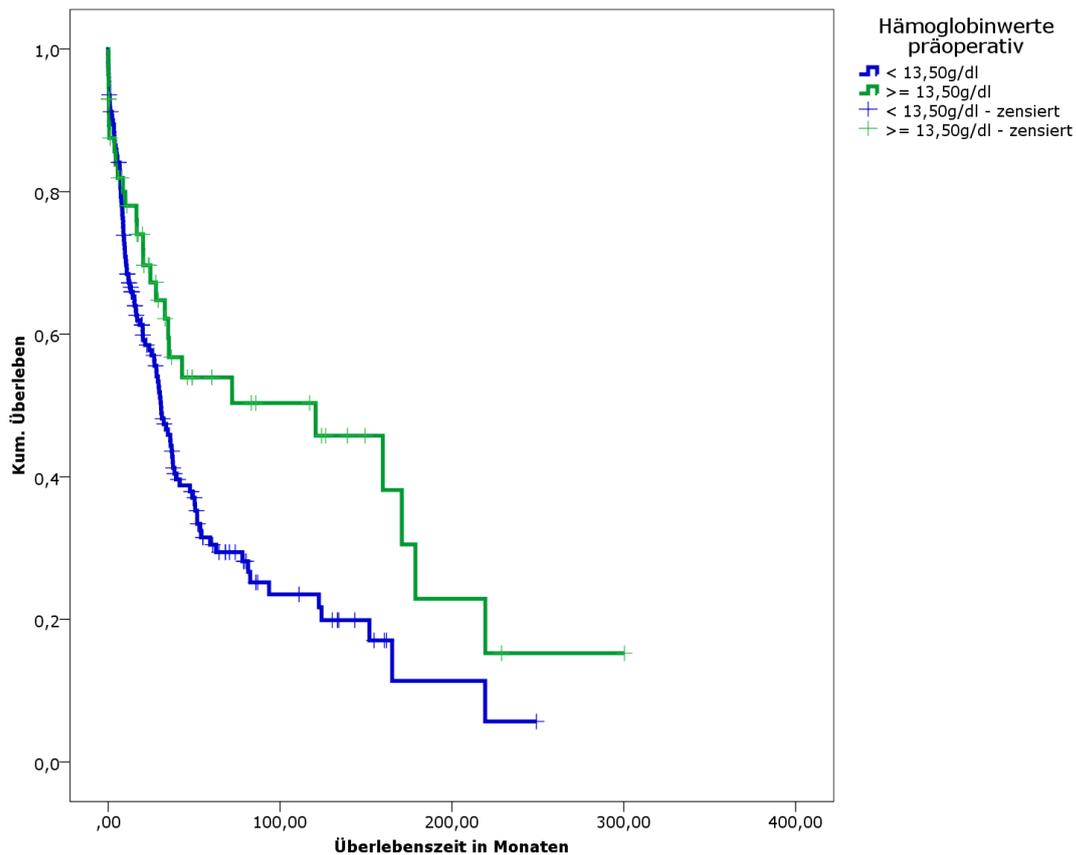
#### 4.1.7.6. Hämoglobin präoperativ

Von 230 Patienten haben 58 Patienten (25,2%) einen Hb-Wert im Normbereich zwischen 13,50g/dl und 17,50g/dl und 172 Patienten (74,8%) liegen mit ihrem Hb-Wert darunter. Die Patienten mit einem normalen Hb-Wert haben ein medianes Überleben von 121 Monaten und die Patienten mit einem pathologischen Hb-Wert ein medianes Überleben von 31 Monaten.

Patienten mit einem niedrigeren Hämoglobinwert als dem Normwert haben eine signifikant schlechtere Überlebenschance als solche mit einem normwertigen Hämoglobinwert. HR=1,67 bedeutet, dass die Patienten mit niedrigerem Hämoglobinwert eine um 67% höhere Wahrscheinlichkeit haben zu versterben als die Patienten mit einem normalen Hämoglobinwert (Tab. 41, Abb. 28).

Hb-Wert in g/dl präoperativ	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	230						
Hb < 13,50 g/dl	172	1,67	1,09	2,55	0,018	31	0-249
Hb ≥ 13,50 g/dl	58	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	121	0-300

**Tabelle 41:** Hämoglobinwerte präoperativ



**Abbildung 28:** Hämoglobinwerte

#### 4.1.7.7. $\gamma$ -GT präoperativ

Von 180 Patienten haben 110 Patienten (61,1%) einen  $\gamma$ -GT-Wert im Normbereich von 0 bis 37,99 U/l und 70 Patienten (38,9%) liegen mit ihrem  $\gamma$ -GT-Wert darüber. Die Patienten mit einem normalen  $\gamma$ -GT-Wert haben ein medianes Überleben von 30 Monaten und die Patienten mit einem pathologischen  $\gamma$ -GT-Wert ein medianes Überleben von 36 Monaten. Es liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit vor (Tab. 42).

$\gamma$ -GT in U/l präoperativ	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	180						
< 38,0 U/l	110	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	30	0-300
$\geq$ 38,0 U/l	70	0,94	0,66	1,35	0,732	36	0-249

**Tabelle 42:**  $\gamma$ -GT präoperativ

#### 4.1.7.8. GPT präoperativ

Von 227 Patienten haben 199 Patienten (87,7%) einen GPT-Wert im Normbereich im Bereich von 0 bis 34,99 U/l und 28 Patienten (12,3%) liegen mit ihrem GPT-Wert darüber. Die Patienten mit einem normalen GPT-Wert haben ein medianes Überleben von 35 Monaten und die Patienten mit einem pathologischen GPT-Wert ein medianes Überleben von 27 Monaten. Es liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenschance vor (Tab. 43).

GPT in U/l präoperativ	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	227						
< 35 U/l	199	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	35	0-300
≥ 35 U/l	28	1,12	0,66	1,89	0,676	27	0-121

**Tabelle 43:** GPT präoperativ

#### 4.1.7.9. GOT präoperativ

Von 225 Patienten haben 199 Patienten (88,4%) einen GOT-Wert im Normbereich im Bereich von 0 bis 32,99 U/l und 26 Patienten (11,6%) liegen mit ihrem GOT-Wert darüber. Die Patienten mit einem normalen GOT-Wert haben ein medianes Überleben von 35 Monaten und die Patienten mit einem pathologischen GOT-Wert ein medianes Überleben von 15 Monaten. Es liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenschance vor (Tab. 44).

GOT in U/l	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	225						
< 33 U/l	199	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	35	0-300
≥ 33 U/l	26	1,41	0,83	2,37	0,204	15	0-84

**Tabelle 44:** GOT präoperativ

#### 4.1.8. Perioperativer Verlauf

##### 4.1.8.1. Blutverluste in ml perioperativ

Der Maximumwert liegt bei 11000ml. Von 192 Patienten gibt es 128 Patienten (66,7%) mit einem Blutverlust bis zu 923ml und 64 Patienten (33,3%), die einen größeren Blutverlust als 923ml haben. Die Patienten, die weniger als 924ml Blut verloren haben, überleben median 38 Monate, während Patienten mit einem größeren Blutverlust als 923ml 36 Monate überleben. Zwischen beiden Patientengruppen liegt kein signifikanter Unterschied der Überlebenschance vor (Tab. 45).

Blutverluste	Anzahl	HR	CI 95% (XX-XX)			p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	192							
< 924 ml	128	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	38	0-283
≥ 924 ml	64	1,07	0,72	1,58	0,746		36	0-300

**Tabelle 45:** Blutverluste mit Mittelwertsgrenze

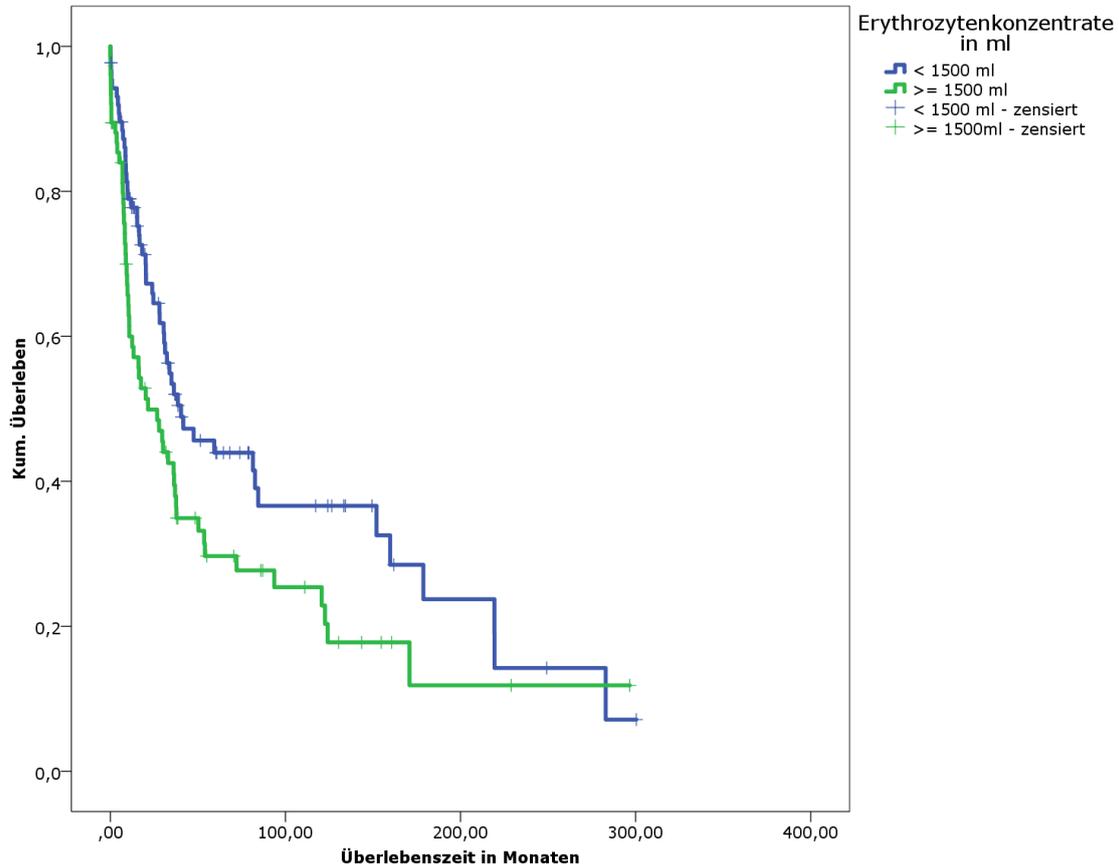
##### 4.1.8.2. Erythrozytenkonzentrate in ml perioperativ

Der Maximumwert des Erythrozytenkonzentratvolumens liegt bei 14500 ml. Von 164 Patienten gibt es 88 Patienten (53,7%), die eine Menge von Erythrozytenkonzentraten (EK) bis in die Höhe des Medians 1500 ml benötigt haben, und 76 Patienten (46,3%), die mehr als 1500ml an EKs während der Operation erhielten.

Das mediane Überleben bei Patienten, die ≤ 1500ml EKs benötigt haben, beträgt 40 Monate und bei Patienten, die mehr als 1500ml EKs benötigt haben, beträgt das mediane Überleben nach der Operation nur 22 Monate. Die Patienten, die mehr als 1500ml EKs benötigten, haben eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten, die ≤ 1500ml EKs erhielten. Bei HR=1,50 ist das Sterberisiko bei Patienten, die mehr als 1500ml an EKs benötigten, um 50% höher als bei der Referenzgruppe, die ≤ 1500ml EKs transfundiert bekamen (Tab. 46, Abb. 29).

Erythrozytenkonzentrate in ml	Anzahl	HR	CI 95% (XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	164						
≤ 1500 ml	88	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	40	0-300
> 1500 ml	76	1,50	1,02	2,19	0,037	22	0-296

**Tabelle 46:** Erythrozytenkonzentrate in ml perioperativ



**Abbildung 29:** Erythrozytenkonzentrate in ml

#### 4.1.8.3. Bluttransfusionen

Von 164 Patienten hatten 37 Patienten (22,6%) keine Bluttransfusion und 127 Patienten (77,4%) bekamen eine Bluttransfusion. Das mediane Überleben bei Patienten mit Bluttransfusionen beträgt 36 Monate und bei Patienten ohne Bluttransfusionen 34 Monate. Die Patienten haben mit Bluttransfusionen somit keine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Bluttransfusion (Tab. 47).

<b>Bluttransfusion</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95% (XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	164						
keine Bluttransfusion	37	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	34	0-300
mit Bluttransfusion	127	0,90	0,59	1,38	0,634	36	0-297

**Tabelle 47:** Bluttransfusionen

#### **4.1.8.4. Anzahl an Kristalloiden in ml bei der Operation**

Der Maximumwert an kristalloider Flüssigkeitsmenge liegt bei 15500ml. Von 172 Patienten gibt es 95 Patienten (55,2%), die eine Menge von Kristalloiden bis in die Höhe des Medians 4000ml benötigt haben und 77 Patienten (44,80%), die mehr als 4000ml an Kristalloiden während der Operation erhielten. Das mediane Überleben bei Patienten, die  $\leq$  4000ml Kristalloide benötigt haben, beträgt 51 Monate und Patienten, die mehr als 4000ml Kristalloide erhielten, überlebten nach der Operation nur 36 Monate. Es liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenschance vor (Tab. 48).

<b>Kristalloide in ml</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95% (XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	172						
$\leq$ 4000ml	95	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	51	0-297
$>$ 4000ml	77	1,17	0,79	1,73	0,426	36	0-300

**Tabelle 48:** Anzahl an Kristalloiden in ml bei der OP

#### **4.1.8.5. Anzahl an Kolloiden in ml bei der Operation**

Der Maximumwert an kolloidaler Flüssigkeitsmenge liegt bei 4500ml. Von 164 Patienten gibt es 110 Patienten (67,1%), die eine Menge von Kolloiden bis in Höhe des Medians 1000 ml benötigten und 54 Patienten (32,9%), die mehr als 1000ml an Kolloiden während der Operation erhielten. Das mediane Überleben bei Patienten, die weniger als 1000ml Kolloide benötigt haben, beträgt 35 Monate und bei Patienten, die mehr als 1000ml Kolloide erhielten, beträgt das mediane Überleben nach der Operation 38 Monate. Es liegt kein

signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit vor (Tab. 49).

Kolloide	Anzahl	HR	CI 95% (XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	164						
≤ 1000ml	110	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	35	0-300
> 1000ml	54	0,96	0,62	1,48	0,856	38	0-130

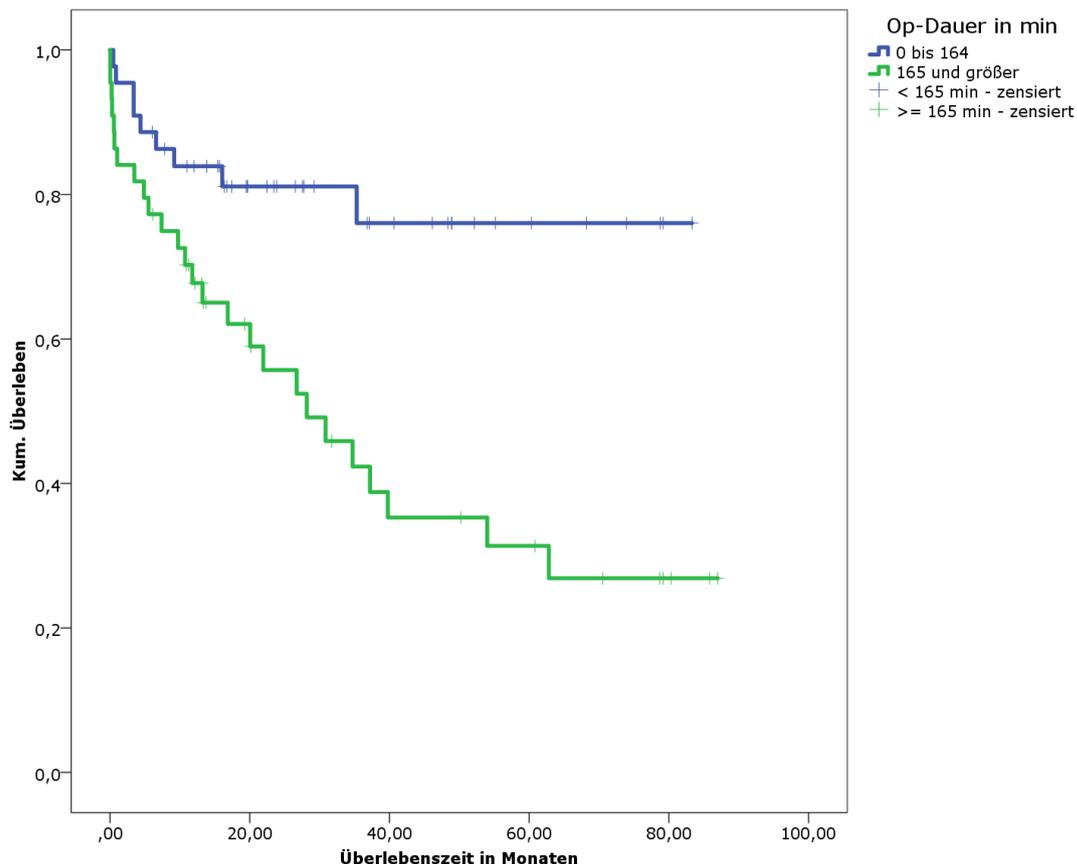
**Tabelle 49:** Anzahl an Kolloiden in ml bei der Operation

#### 4.1.8.6. OP-Dauer

Die maximale OP-Zeit liegt bei 575 min (9h 35min) und die geringste OP-Zeit liegt bei 58 min. Der Median liegt bei 165 min (2h 45min). Von 90 Patienten haben 45 Patienten (50,0%) eine Operationsdauer unter 165 Minuten und 45 Patienten (50,0%) eine Operationsdauer von 165 Minuten und länger. Bei Patienten, die länger als 164 min operiert wurden, liegt das mediane Überleben bei 28 Monaten, jedoch bei Patienten, die eine geringere Operationszeit als 165 min benötigten, ist das mediane Überleben nicht erreicht. Die Patienten mit einer längeren Operationszeit haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einer kürzeren Operationszeit (Tab. 50, Abb. 30).

OP-Dauer	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	90						
< 165 min	45	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz		1-83
≥ 165 min	45	3,21	1,50	6,86	0,003	28	0-87

**Tabelle 50:** OP-Dauer



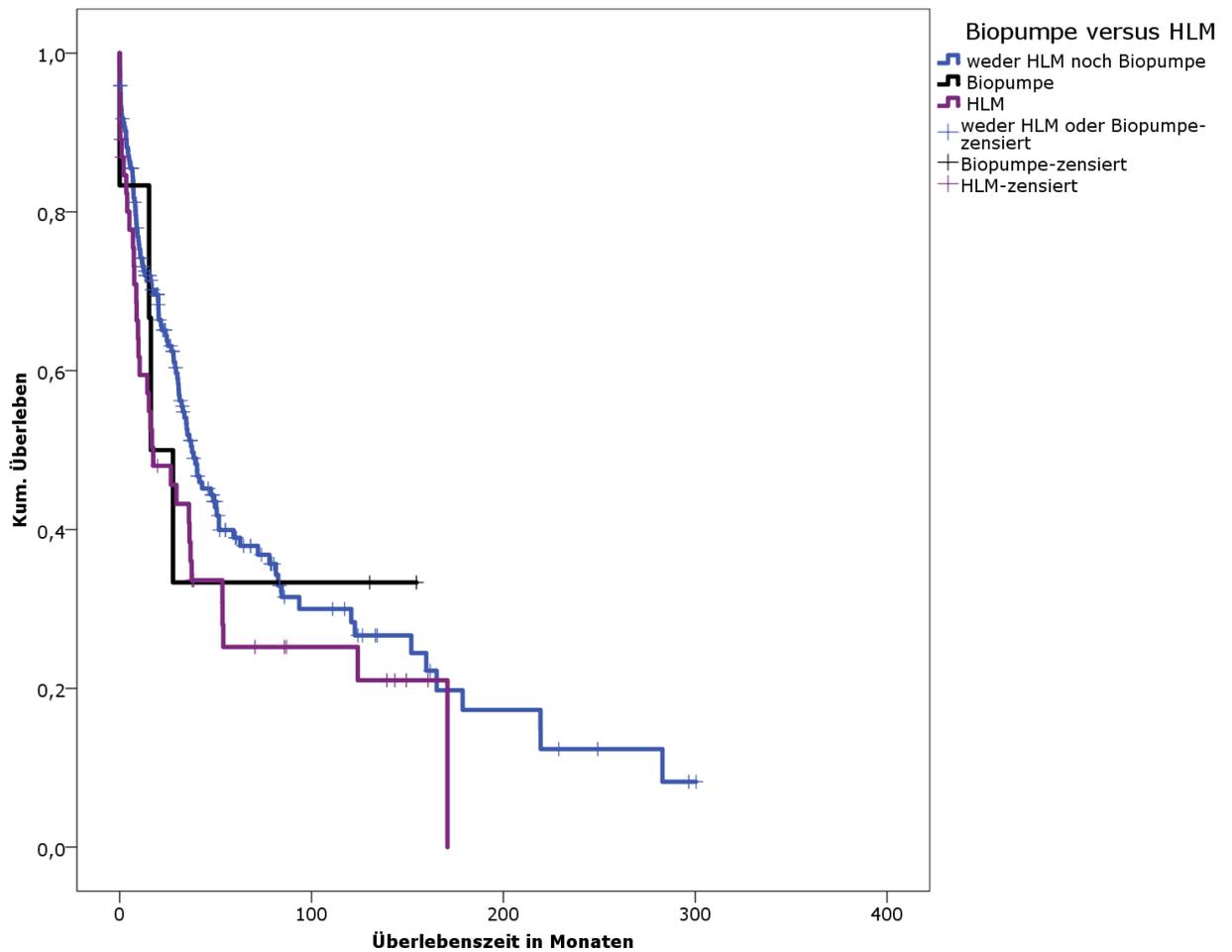
**Abbildung 30:** OP-Dauer

#### **4.1.8.7. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Biopumpe und Herz-Lungenmaschine**

Von 249 Patienten hatten 197 Patienten (79,1%) weder eine Biopumpe noch eine Herz-Lungenmaschine (HLM), 6 Patienten (2,4%) hatten während der Operation eine Biopumpe und 46 Patienten (18,5%) bekamen eine Herz-Lungenmaschine. Das mediane Überleben ist bei Patienten, die weder eine Biopumpe noch eine HLM bekamen, 38 Monate. Bei Patienten mit Biopumpe beträgt das mediane Überleben 16 Monate und bei Patienten mit HLM 18 Monate. Bei beiden Gruppen wird kein Signifikanzniveau erreicht. Die Hazard Ratio in Gruppe 1 ist 1,07 und in Gruppe 2 1,42. Somit ist das Risiko zu versterben bei Gruppe 1 um 7% höher und bei Gruppe 2 um 42% höher als bei der Referenzgruppe (Tab. 51 und Abb. 31).

Biopumpe versus HLM	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	249						
weder Biopumpe noch HLM	197	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	38	0-300
Biopumpe	6	1,07	0,39	2,90	0,898	16	0-155
HLM	46	1,42	0,96	2,08	0,077	18	0-171

**Tabelle 51:** keine Biopumpe und keine HLM versus Biopumpe und versus HLM



**Abbildung 31:** Kaplan-Meier-Kurven keine HLM und keine Biopumpe versus Biopumpe vorhanden versus HLM vorhanden

#### **4.1.8.8. Operationstechniken zur Exzision des Tumorzapfens**

Wenn der Cavazapfen bis in den rechten Vorhof reichte, konnte es erforderlich werden, dass die Operation durch den Einsatz von Hypothermie, Herz-Lungenmaschine bzw. Biopumpe ermöglicht wurde. Von 251 Patienten bekamen 136 Patienten (54,2%) eine Ausklemmung des Zapfens kaudal der Lebervenen und hatten ein medianes Überleben von 50 Monaten. 39 Patienten (15,5%) erhielten eine Ausklemmung des Zapfens kranial der Lebervenen, jedoch infradiaphragmal und das mediane Überleben lag bei 37 Monaten. 8 Patienten (3,2%) hatten eine Ausklemmung des Zapfens supradiaphragmal und ein medianes Überleben von 17 Monaten. 4 Patienten (1,6%) hatten eine Perikardiotomie im Staehler-Stadium 3 und eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 22 Monaten. Bei 5 Patienten (2,0%) wurde der Zapfen mit Fogarty-Katheter-Technik entfernt und die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 7 Monaten. Bei 7 Patienten (2,8%) wurde der Zapfen mit Sarns-Katheter-Technik entfernt und das mediane Überleben betrug ebenso 7 Monate. 43 Patienten (17,1%) waren in tiefer Hypothermie mit Herz-Lungenmaschine operiert worden und das mediane Überleben betrug 18 Monate. Bei sechs Patienten (2,4%) fand keine Hypothermie statt, jedoch wurde eine Biomedicus-Pumpe verwendet. Diese Patienten hatten eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 16 Monaten. Drei Patienten (1,2%) hatten keine Hypothermie, jedoch eine HLM aufgrund von intraoperativen Komplikationen. Sie überlebten 8 Monate. Bei den Patienten, bei denen eine Zapfenentfernung mit Fogarty-Katheter beziehungsweise Sarns-Katheter durchgeführt worden ist, liegt ein signifikant schlechteres Überleben vor als bei den Patienten, bei denen der Zapfen kaudal der Lebervenen ausgeklemmt wurde. Bei den Patienten, die mit anderen Operationstechniken behandelt worden sind, liegen keine signifikanten Unterschiede bei der Überlebenswahrscheinlichkeit vor (Tab. 52).

<b>OP-Techniken</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	251						
Zapfen kaudal der Lebervenen ausgeklemmt	136	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	50	0-300
Zapfen kranial der. Lebervenen (infradiaphragmal) ausgeklemmt	39	1,41	0,87	2,29	0,163	37	0-80
Zapfen supra-diaphragmal ausgeklemmt	8	1,96	0,79	4,87	0,147	17	1-111
Perikardiotomie im Staehler Stadium 3	4	1,52	0,55	4,19	0,416	22	0-165
Zapfen-entfernung mit Fogartykatheter	5	5,28	2,11	13,25	0,001	7	0-24
Zapfen-entfernung mit Sarnskatheter	7	5,63	2,56	12,37	0,001	7	0-41
in tiefer Hypothermie mit HLM	43	1,58	1,03	2,44	0,038	18	0-171
mit Biomedicus-pumpe ohne Hypothermie	6	1,25	0,46	3,44	0,660	16	0-155
mit HLM-Einsatz (ungeplant) ohne Hypothermie	3	1,43	0,35	5,87	0,620	8	0-161

**Tabelle 52:** OP-Techniken

#### **4.1.8.9. chirurgische Ergebnisse beim NZK mit Veneninfiltration**

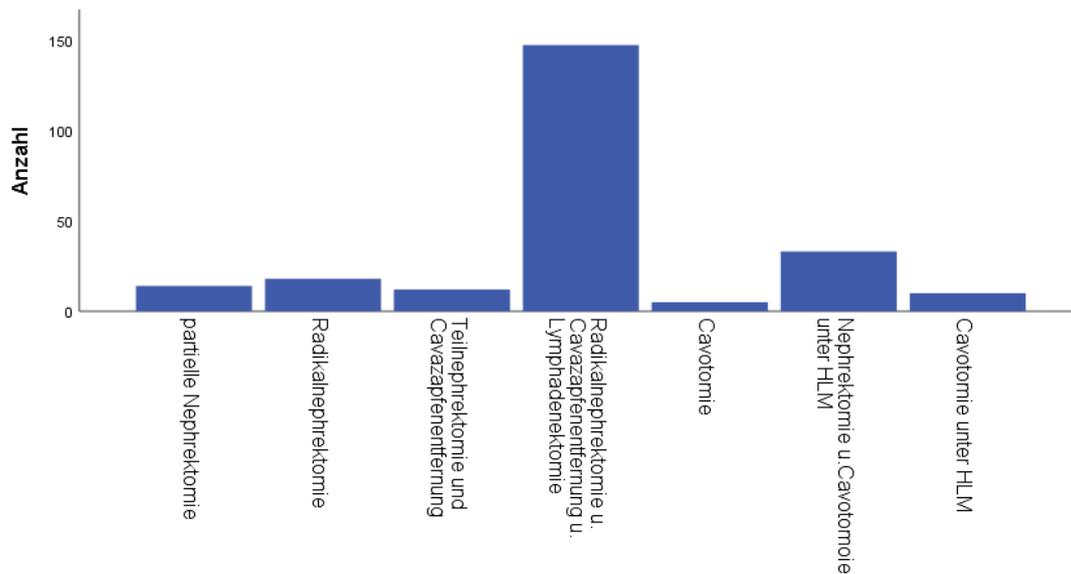
Zur Entfernung des Tumorzapfens wurden die obigen Operationstechniken entsprechend den jeweiligen operativen Bedingungen angewandt. Im Rahmen der Tumorentfernung wurden hierzu verschiedene Operationsmethoden verwendet.

Von 237 Patienten bekamen 13 Patienten (5,5%) eine partielle Nephrektomie, 18 (7,6%) eine radikale Nephrektomie, 12 (5,1%) eine Teilnephrektomie und Cavazapfenentfernung, 146 (61,6%) eine Radikalnephrektomie mit Cavazapfenentfernung und einer Lymphadenektomie, 5 (2,1%) eine Cavotomie, 30 (12,7%) eine Nephrektomie und Cavotomie unter HLM und 13 Patienten (5,5%) eine Cavotomie unter HLM. Die Patienten mit einer partiellen

Nephrektomie überlebten 81 Monate postoperativ, mit einer radikalen Nephrektomie 42 Monate, mit einer Teilnephrektomie und Cavazapfenentfernung 72 Monate, mit einer Radikalnephrektomie, Cavotomie und Lymphadenektomie 32 Monate, mit einer Cavotomie 15 Monate, mit einer Cavotomie unter HLM 36 Monate und bei einer Nephrektomie und Cavotomie unter HLM 36 Monate. Bei den Patienten, die mit unterschiedlichen oben genannten Operationstechniken behandelt worden sind, liegen keine signifikanten Unterschiede bei der Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der partiellen Nephrektomie, die die Referenz darstellt, vor (Tab. 53, Abb. 32).

<b>chirurgische Ergebnisse</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	237						
partielle Nephrektomie	13	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	81	1-81
radikale Nephrektomie	18	1,18	0,31	4,45	0,811	42	0-160
Teilnephrektomie Cavazapfen- entfernung	12	0,69	0,15	3,11	0,631	72	0-297
Radikalnephrek- tomie, Cavazapfen- entfernung Lymphaden- ektomie	146	1,73	0,55	5,48	0,353	32	0-300
Cavotomie von Rezidiven nach Nephrektomie	5	1,21	0,20	7,27	0,835	15	0-155
Nephrektomie und Cavotomie unter HLM	33	2,16	0,64	7,21	0,213	36	0-171
Cavotomie von Rezidiven nach Nephrektomie unter HLM	10	2,30	0,62	8,53	0,213	36	0-144

**Tabelle 53:** chirurgische Ergebnisse



**Abbildung 32:** operatives Vorgehen bei Nephrektomie

#### **4.1.9. stationäre Behandlungszeit**

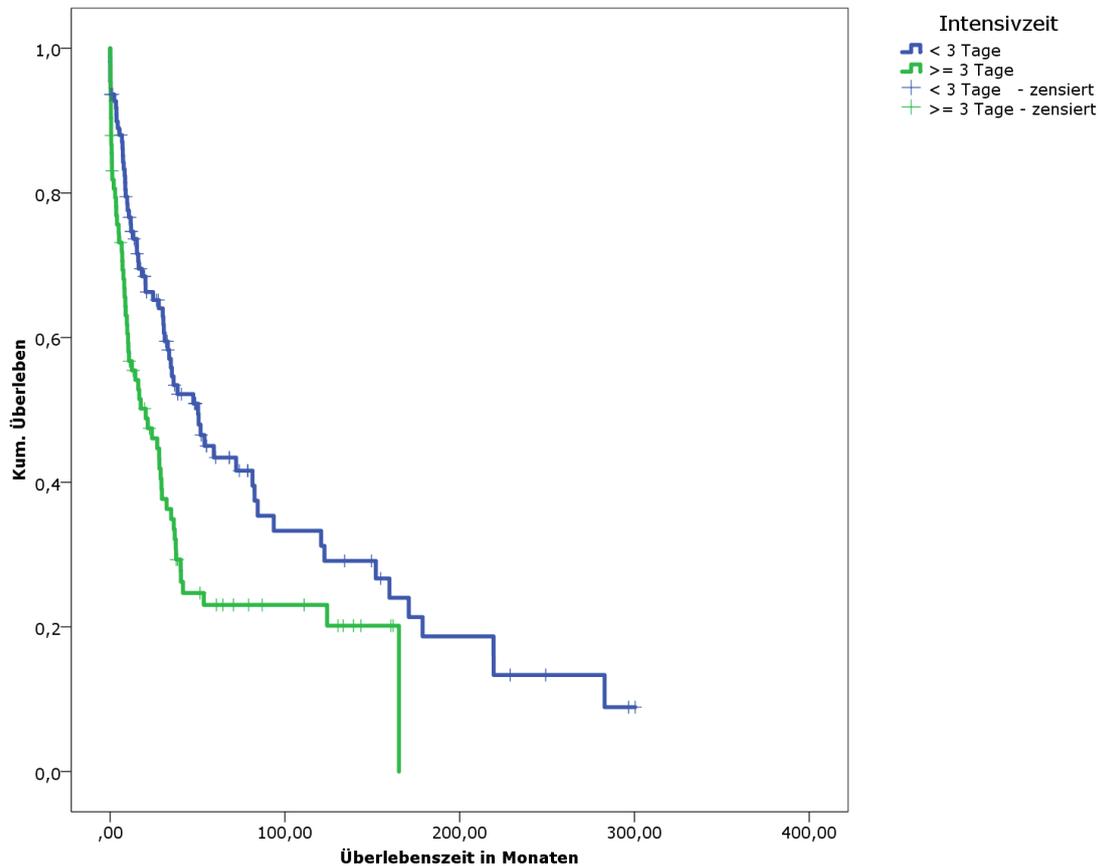
##### **4.1.9.1. Intensivzeit**

Ein Patient war intraoperativ und 13 Patienten waren auf der Intensivstation verstorben.

Das Minimum an Liegezeit auf der Intensivstation lag bei keinem Tag und die längste Liegezeit betrug 71 Tage. Von 189 Patienten lagen 106 Patienten (56,1%) kürzer als drei Tage und 83 Patienten (43,9%) drei Tage und länger auf der Intensivstation. Die Hazard Ratio von 1,84 bedeutet, dass Patienten mit einer Liegezeit, die länger als zwei Tage auf der Intensivstation lagen, ein 84 % höheres Risiko zu sterben haben als die Patienten mit einer Liegezeit, die kürzer als drei Tage war. Das mediane Überleben beträgt bei Patienten, die bis zu zwei Tagen auf der Intensivstation lagen, 50 Monate und bei Patienten, die länger als zwei Tage auf der Intensivstation lagen, 20 Monate. Die Patienten mit einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation haben ein signifikant schlechteres Überleben als die Patienten mit einer kürzeren Liegedauer auf der Intensivstation (Tab. 54, Abb. 33).

Intensivzeit	Anzahl	HR	CI 95%(XX-XX)		p-Wert	Median in Monaten	Range XX-YY
gesamt	189						
<3 Tage	106	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	50	0-300
≥3 Tage	83	1,84	1,28	2,64	0,001	20	0-165

**Tabelle 54:** Intensivzeit



**Abbildung 33:** Intensivzeit

#### 4.1.9.2. stationäre Verweildauer

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Intensivzeit in die stationäre Behandlungszeit eingeschlossen ist. Von 227 Patienten lagen 88 Patienten (38,77%) kürzer als 14 Tage und 139 Patienten (61,23%) 14 Tage und länger auf der Intensivstation. Bei einem Patienten lag die Verweildauer bei keinem Tag, da ein Patient intraoperativ verstorben war. Die längste Liegezeit betrug 142 Tage. Die Hazard Ratio von 1,59 bedeutet, dass Patienten mit einer Liegezeit von 14 oder länger als 14 Tagen auf der Intensivstation ein 59 % höheres Risiko zu sterben haben als Patienten mit einer Liegezeit von kürzer als 14 Tagen. Das mediane Überleben betrug bei Patienten, die eine

stationäre Verweildauer bis zu 13 Tagen hatten, 48 Monate und bei Patienten, die länger als 13 Tage stationär behandelt wurden, 29 Monate. Es liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit vor (Tab. 55).

<b>stationäre Verweildauer</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>Median in Monaten</b>	<b>Range XX-YY</b>
gesamt	227						
< 14 Tage auf Station	88	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	48	0-283
≥ 14 Tage auf Station	139	1,59	1,10	2,29	0,014	29	0-300

**Tabelle 55:** stationäre Verweildauer

#### **4.2. Multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression**

Von 251 Patienten stehen 127 Patienten für die Berechnung der multivariaten Analyse zur Verfügung. Es wurden die Parameter verglichen, die ein Signifikanzniveau  $p < 0,01$  haben (Tab. 56).

Dabei wurde die ASA-Klassifikation nicht in die multivariate Analyse mit einbezogen, da sie praktisch eine redundante Information liefert zur ECOG-Stadieneinteilung. Obwohl die OP-Dauer in der univariaten Analyse sich signifikant auf die Überlebenszeit auswirkt, kann die OP-Dauer in der multivariaten Analyse nicht verwertet werden, da die OP-Zeit wegen zahlreicher nicht dokumentierter Einträge bei lange zurückliegenden Fällen nicht in die multivariate Analyse einbezogen wurde, um eine unnötige Reduktion der Anzahl auswertbarer Fälle zu verhindern.

<b>Cox- Regression Multivariate Analyse</b>	<b>Anzahl</b>	<b>HR</b>	<b>CI95%(XX-XX)</b>		<b>p-Wert</b>
	127				
ECOG 0		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
ECOG 1		1,53	0,89	2,63	0,124
keine Metastasierung vor OP		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
Metastasierung vor OP vorhanden		1,66	1,02	2,69	0,042
Stahlerklassifikation 1 und 2		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
Stahlerklassifikation 3 und 4		1,77	1,06	2,96	0,031
T 3a		3,12	0,57	16,98	0,189
T3b		0,77	0,34	1,77	0,540
T3c		0,44	0,15	1,29	0,136
T4		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
N0		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
N1 und N2		1,60	0,97	2,62	0,064
Absetzungsrand frei R0		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
Absetzungsrand mikroskopisch R1 und makroskopisch befallen R2		2,69	1,53	4,73	0,001
MSKCC low risk		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
MSKCC intermediate risk		1,19	0,48	2,96	0,714
MSKCC high risk		3,56	1,24	10,20	0,018
Intensivzeit 0 bis 2 Tage		Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
Intensivzeit mehr als 2 Tage		2,12	1,28	3,50	0,003

**Tabelle 56:** multivariate Analyse mittels Cox-Regression

In der multivariaten Analyse sind von den acht genannten Prognosefaktoren fünf signifikant: Metastasierung vor der OP, Stahlerklassifikation 3 und 4, ein positiver Resektionsrand, MSKCC high risk und eine Intensivzeit von mehr als 2 Tagen. Sie stellen somit unabhängige Prognosefaktoren dar.

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankheitsverläufe von 251 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit Veneninfiltration von 1978 bis 2015 erfasst, also über einen Zeitraum von 37 Jahren. Während dieses Zeitraums haben sich Diagnostik und Behandlungsverfahren, aber auch Scores und Klassifikationen verändert, wie aus der vergleichenden Literatur ersichtlich ist.

In einer Untersuchung von Schiavina et al. von 2015 wurden 185 Patienten erfasst, die zwischen Juli 2000 und Dezember 2013 wegen eines Nierenzellkarzinoms mit Stadium T3a der TNM-Klassifikation nephrektomiert wurden. Das mediane Überleben betrug 32 Monate und die mittlere Tumorgöße war 7,5cm [122].

In dieser Studie ist das mediane Überleben im Zeitraum von 1978 bis 2004 mit 30 Monate dem medianem Überleben von Schiavina mit 32 Monaten vergleichbar. Jedoch im Zeitraum von 2005 bis 2015 betrug das mediane Überleben in diesem Patientenkollektiv 51 Monate. Hierbei verlängerte sich das mediane Überleben signifikant um 21 Monate. In dieser Studie beträgt die mittlere Tumorgöße 8,23cm. Somit befindet sich die mittlere Tumorgöße in beiden Arbeiten im T2a-Stadium.

Die Beobachtung, dass die Überlebenszeit sich im Laufe der Jahre bei steigender Inzidenz verbessert hat, führen Capitanio et al. 2016 darauf zurück, dass häufiger kleine nicht schmerzhaft Nierentumore durch verbesserte radiologische Diagnostik und Vorsorgekontrollen gefunden werden. Hinzu kommen roboter-assistierte, Nierengewebe sparende chirurgische Techniken und minimal invasive Vorgehensweisen sowie Hitzeablation [123].

Nach Bazzi et al. haben 802 Patienten mit NZK, die eine Nephrektomie erhielten, im T3 M0- oder im T4 M0-Stadium ein medianes Überleben im Zeitraum von 1989 bis 2012 von 55 Monaten. Das mediane Erkrankungsalter lag zum Operationszeitpunkt bei 64 Jahren. Von 802 Patienten starben 273 Patienten am Tumor. Bei 529 Patienten gab es

kein Fortschreiten der Nierentumorerkrankung. Bei 189 Patienten wuchs der Tumor. Bei diesen Patienten war das mediane Überleben 50 Monate. Bazzi et al. kommen zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit NZK, die ein T3-Stadium ohne Symptome, wenige Komorbiditäten und keine Lymphknoten haben, eine günstigere Überlebensprognose haben im Vergleich zu den Patienten mit Symptomen, die sich im T4-Stadium befinden [124]. In dieser Studie hatten die 251 Patienten von 1978 bis 2015 ein medianes Alter von 73 Jahren und die Überlebenszeit von der OP bis zum Tod bzw. bis zur letzten Information betrug 42 Monate. Von 133 Patienten sind 122 Patienten an Nierenzellkarzinom gestorben und 11 Patienten starben an anderen Erkrankungen.

Motzer et al. führten eine Studie durch, die 251 Patienten mit metastasierendem NCC von 1975 bis 2002 erfasste. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug 10,2 Monate. Er hob besonders hervor, dass die Patienten, die nach 1990 behandelt wurden, länger überlebten mit einem medianen Überleben von 12,7 Monaten [125]. In dieser Studie gab es von 249 Patienten 171 Patienten, die vor der Operation noch keine Metastasen hatten und ein medianes Überleben von 40 Monaten aufwiesen. Die restlichen 78 Patienten, die schon vor der Operation Metastasen besaßen, hatten ein medianes Überleben von 22 Monaten und somit eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Außerdem hatten von 249 Patienten 117 Patienten nach der Operation keine Metastasen und ein medianes Überleben von 42 Monaten. Bei den restlichen 132 Patienten traten nach der Operation Metastasen auf. Sie hatten ein medianes Überleben von 31 Monaten und somit eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten, die nach der Operation keine Metastasen besaßen.

Ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Metastasen der Motzer et al.-Studie, die Patienten von 1975 bis 2002 erfasst, mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der hier ausgewerteten

Patienten mit Metastasen zeigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Metastasen, die schon vor der Operation aufgetreten waren, mit 22 Monaten und das mediane Überleben der Patienten dieser Studie mit Metastasen, die erst nach der Operation aufgetreten waren, jeweils deutlich höher ist als bei Motzer et al. mit 10,2 Monaten [125].

Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten der vorliegenden Studie bis 2015 behandelt wurden und somit der medizinische Fortschritt sich bemerkbar machte. Einer der Gründe hierfür könnte die verbesserte Diagnostik sein, die das Erkennen von kleinen symptomfreien Tumoren des NZKs als Zufallsbefunde ermöglicht. Die Behandlung in einem frühen Tumorstadium führt sicherlich zu einer Verlängerung der Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Patienten, bei denen der Tumor in einem Spätstadium entdeckt wird. Somit ist die These von Capitanio et al. bestätigt, dass eine frühere Diagnostik die Überlebenszeit verlängert [123]. Nun kann man daraus schlussfolgern, dass die Patienten dieser Studie trotz Metastasen eine längere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als die Patienten in Motzers Studie. Um dieses Ergebnis des verlängerten Überlebens näher analysieren zu können, orientierten sich Motzer et al. an Prognosefaktoren wie zum Beispiel: Karnofsky-Index, Hämoglobin-Wert und Serum-Calciumspiegel [125].

Auch Tan et al. äußerten die Auffassung, dass beim Krankheits- und Therapieverlauf beim NZK multifaktorielle Modelle zur Prognose herangezogen werden können. Diese zuverlässigen Ansätze wären in der Lage, eine genaue Aussage zu machen und seien genauer als die Analyse einzelner Tumoreigenschaften [126]. Motzer et al. stellten fest, dass die Patienten mit kürzerer Überlebenszeit einen niedrigen Karnofsky-Index, einen niedrigen Hämoglobinwert und eine Hypercalciämie aufwiesen [125].

Der Karnofsky-Index entspricht dem in dieser Studie verwendeten ECOG-Status und macht eine Aussage über den allgemeinen Gesundheitszustand bei Patienten mit bösartigen Tumoren. ECOG 0

entspricht einem Karnofsky-Index von 90 bis 100% und ECOG 1 einem Karnofsky-Index von 70 bis 90% [59, 60].

Nach einer Studie von Young et al. aus dem Jahre 2015 wird ECOG in der Chirurgie bei Krebspatienten als Prognosefaktor verwendet [127]. ECOG wird auch als Prognosefaktor bei der Bewertung von verschiedenen Behandlungsmethoden eingesetzt. Mathieu et al. verwendeten die ECOG-Klassifikation bei der Beurteilung der Behandlungsmethode mit zytoreduktiver Nephrektomie bei Patienten mit metastasiertem NZK und kamen zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit ECOG 0 bis 1 eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebens-wahrscheinlichkeit erfuhren, während bei Patienten mit ECOG von 2 bis 3 keine signifikante Überlebensverbesserung erreicht werden konnte [128]. Diese Studie erfasst Patienten mit einem ECOG-Stadium von 0 und 1, da nur diese operabel waren. Das mediane Überleben lag bei ECOG 0 bei 52 Monaten und bei ECOG 1 bei 20 Monaten. Somit liegt eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit bei ECOG 1 als bei ECOG 0 vor.

Von Karakiewicz et al. wurden bei Patienten mit Nierenzellkarzinom getestet, ob es eine Verbesserung der prognostischen Aussagekraft im Zusammenhang mit ECOG und den nierenzellkarzinomtypischen Symptomen gibt. Karakiewicz et al. kamen zum Ergebnis, dass weder ECOG noch die Symptomklassifizierung die Möglichkeit verbessern, etwas über die Prognose aussagen zu können [60].

In dieser Studie beeinflusst ECOG 0 und ECOG 1, wie oben erwähnt, signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit in dem Sinne, dass Patienten mit ECOG 0 länger leben.

Von Assi et al. wurde eine multivariante retrospektive Analyse für metastasierte Patienten durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einem Hämoglobinwert unter der Norm eine kürzere Überlebenszeit aufweisen. Bei diesen Patienten durften jedoch keine

vorherige Nierenentfernung und keine Behandlung des Nierenzellkarzinoms innerhalb eines Jahres durchgeführt worden sein [129].

Syed et al. untersuchten 60 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und stellten fest, dass 48 Patienten (80%) länger als vier Monate überlebten und 10 (16,7%) weniger als vier Monate. Um eine adäquate Behandlung dieser schwerkranken Patienten durchführen zu können, versuchten sie durch ein dreidimensionales Modell Prognosefaktoren für einen ungünstigen Ausgang zu erkunden. Sie stellten fest, dass ein niedriges Hämoglobin, erhöhte Laktatdehydrogenase und eine mangelnde systemische Therapie eine ungünstige Prognose darstellten und die Patienten bei dieser Konstellation weniger als vier Monate überlebten [130]. Dieses Ergebnis kann mit dieser Studie nicht direkt verglichen werden, da nicht festgehalten wurde, welche Patienten systemisch behandelt wurden.

Auch bei Escudier et al. erscheint ein niedriger Hämoglobinwert in Verbindung mit einem abnormalen Calciumwert bei erhöhter Laktatdehydrogenase bei Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom als signifikant ungünstiger Prognosefaktor [131].

In dieser Studie beträgt der Normwert von Hämoglobin 13,5 g/dl bis 17,50 g/dl. Von 230 Patienten lagen 172 Patienten unter dem normalen Hämoglobinwert. 58 Patienten lagen im Normbereich und hatten ein medianes Überleben von 121 Monaten. Die Patienten, deren Hämoglobinwert sich unter dem Normbereich befand, hatten ein medianes Überleben von 31 Monaten und somit eine signifikant schlechtere Überlebenschance. Mit einer Übereinstimmung mit den vorliegenden Studien kann ein niedriger Hämoglobinwert als ungünstiger Prognosefaktor angesehen werden.

Die Wertung des Hämoglobins als Prognosefaktor wird auch in dem Memorial Sloan-Ketterin Cancer Center Score (MSKCC) aufgenommen, der von Motzer et al. entwickelt wurde, um unabhängige prognostische Indikatoren in einem Score zu integrieren. Es nahmen 394 Patienten an seiner Studie teil. 10 Monate war die mediane Überlebensrate. Es stellte sich heraus, dass die Patienten, die einen erniedrigten Hämoglobinwert, erhöhte Laktatdehydrogenase, erhöhten Calciumwert, erniedrigten Karnofsky-Index und keine Nephrektomie hatten, eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten. Eine Unterteilung in arme, mittel und günstige Risikogruppen fand in der Motzer et al. Studie statt. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten ohne Risikofaktoren ein medianes Überleben von 20 Monaten hatten und Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren ein medianes Überleben von vier Monaten besaßen [132].

In der hier vorliegenden Studie ergab sich, dass die Patientengruppe mit intermediärem Risiko und die Gruppe mit hohem Risiko eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit besitzen als die Patienten mit einem niedrigen Risiko. Die mediane Überlebensrate ist bei Patienten mit niedrigem Risiko bei 160 Monaten, mit intermediärem Risiko bei 39 Monaten und mit hohem Risiko bei 8 Monaten. Somit gibt es vergleichende Anhaltspunkte zwischen Motzer et al. und dieser Studie, nämlich dass die Patienten, die sich in der hohen Risikogruppe mit drei bis fünf Risikofaktoren befinden, signifikant kürzer überleben als Patienten mit weniger als drei Risikofaktoren.

Im MSKCC-Score sind weiterhin LDH und Serumcalcium enthalten. In einer Übersichtsarbeit wurde von Shen et al. 2016 die Bedeutung des Serum Laktat-Dehydrogenase-Spiegels als prognostischer Faktor des Nierenzellkarzinoms dargestellt. Es wurden 29 Studien mit insgesamt 6629 Patienten durch eine Meta-Analyse ausgewertet. Dies ergab, dass ein erhöhter Serum-LDH-Spiegel eine signifikant schlechtere

Prognose für Patienten mit allen Stadien des NZKs verbunden war. In allen Stadien des NZKs bei Patienten mit erhöhtem Serum-LDH wurde das 95%-Konfidenzintervall für das Gesamtüberleben 1,09 bis 5,33 und eine Hazard Ratio von 2,41 bestimmt [133]. In einer weiteren Studie von Armstrong et al. wird ebenso bestätigt, dass Patienten mit einer erhöhten LDH eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben [134].

Die Aussagen über eine signifikant schlechtere Prognose bei Patienten mit NCC und erhöhtem LDH entsprechen den Ergebnissen der Auswertung von 44 Patienten bei dieser Studie. 19 Patienten mit normgerechtem LDH unter 250 U/l hatten eine Überlebensrate von 52 Monaten und 25 Patienten mit einem LDH-Wert ab  $\geq 250$  U/l hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 20 Monaten. Somit liegt eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit bei höherem LDH im Vergleich zur Referenzgruppe mit normgerechten LDH-Werten vor. Das 95%-Konfidenzintervall beträgt 1,08 bis 5,54 und die Hazard Ratio liegt bei 2,44. Die Werte sind somit sehr ähnlich wie die Werte von Shen et al.

Im MSKCC-Score ist als weiterer Prognosefaktor bei Patienten mit NZK die Hyperkalzämie aufgeführt. Walther et al. stellten 1997 fest, dass drei bis 17% der Patienten mit NZK eine Hyperkalzämie haben. NZK-Patienten mit normgerechtem Calciumwert überlebten 286 Tage und NZK-Patienten mit Hyperkalzämie 45 Tage [135].

Die Hyperkalziämie wird von Pepper et al. als paraneoplastisches Syndrom bei Nierenzellkarzinom gedeutet. Von den paraneoplastischen Syndromen des Nierenzellkarzinoms tritt die Hyperkalziämie als häufigste Komplikation bei bis zu 17% aller Patienten während ihrer Erkrankung auf [136]. Bei den hier ausgewerteten Patienten konnte kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit Hyperkalziämie und Patienten mit Normokalziämie festgestellt werden.

Neben dem MSKCC-Score wird auch die ASA-Klassifikation als Prognosefaktor verwendet, um aufgrund der Bewertung von Komorbiditäten eine Aussage über die perioperative Sterblichkeit und über das Gesamtüberleben machen zu können [137].

Zequi et al. führten eine Studie bei 145 Patienten mit NZK durch, die von 1980 bis 2005 mit einer radikalen oder partiellen Nephrektomie behandelt wurden. Im Unterschied zu meiner Arbeit, in der nur Patienten mit der TNM-Klassifikation T3 und T4 berücksichtigt wurden, sind in dieser Studie Patienten mit T1 bis T4 enthalten. Sie untersuchten, wie sich die ASA-Klassifikation auf das krebspezifische Überleben und das Gesamtüberleben auswirkten. Bei ihrem Patientengut waren von den 145 Patienten keine Patienten in ASA 4 und ASA 5 vorhanden. 27 Patienten (18,6%) gehörten zu ASA 1, 90 Patienten (62,1%) zu ASA 2 und 28 Patienten zu ASA 3 (19,3%). Das mittlere Gesamtüberleben lag bei 124 Monaten, bei ASA 1 bei 162 Monaten, bei ASA 2 bei 108 Monaten und bei ASA 3 bei 65 Monaten. Zequi et al. fanden heraus, dass das Gesamtüberleben der Patienten mit ASA 3 signifikant niedriger war als bei ASA 1 und 2 [138]. In dieser Studie war die Überlebenswahrscheinlichkeit eindeutig geringer, da das Patientenkollektiv nur T3 und T4-Stadien der TNM-Klassifikation beinhaltete. Ebenso ist zu vergleichen, dass in dieser Studie Patienten mit ASA 4-Stadium mit 9 Monaten Überlebenszeit postoperativ eine signifikante schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als die Patienten im ASA 1- Stadium, die 24 Monate nach Operation überlebten. Bei Zequi et al. wurden keine Patienten mit ASA 4-Stadium behandelt und er berichtete in seinen Ergebnissen, dass Patienten im ASA 3-Stadium eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als in ASA 1.

In einer weiteren Studie von Berdjis et al. wurden 1023 Patienten mit NZK erfasst, die im Zeitraum von 1993 bis 2003 radikal bzw. teilnephrektomiert wurden. 115 Patienten waren  $\geq 75$  Jahre alt und 908 Patienten unter 75 Jahren. Von den Patienten unter 75 Jahren

gehörten 85,5% zu den ASA-Gruppen 1 und 2 und 18,5% zu den ASA-Gruppen 3 und 4. Bei den Patienten  $\geq 75$  Jahren gehörten 47,3% zu den Gruppen ASA 1 und 2 und 52,7% zu den Gruppen ASA 3 und 4. Die Untersuchung ergab, dass Patienten mit höherem Alter vermehrt Komorbiditäten hatten und dementsprechend auf eine höhere Punktzahl des ASA-Scores kamen. Es stellte sich in der Studie heraus, dass bei Patienten, die eine höhere ASA-Punktzahl besaßen, eine signifikant höhere Mortalität und Morbidität vorlag [139]. In dieser Auswertung werden die Aussagen von Berdjis bestätigt. Ebenso bekamen Patienten dieser Auswertung bei höherer Anzahl an Komorbiditäten eine höhere ASA-Punktzahl. Diese Patienten hatten öfters Herzprobleme und die Operation wurde dadurch erschwert. Es stellte sich heraus, dass diese Patienten mit höherer ASA-Punktzahl und dementsprechend mehr Komorbiditäten postoperativ eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit geringerer ASA-Punktzahl. Bei der Zusammenfassung der ASA-Gruppen 1 und 2 und der ASA-Gruppen 3 und 4 stellte sich heraus, dass die ASA-Gruppen 3 und 4 eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit mit 27 Monaten haben als die ASA-Gruppen 1 und 2 mit 40 Monaten Überlebenswahrscheinlichkeit.

Eine weitere Möglichkeit, die Komorbiditäten der Patienten und deren Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erfassen, besteht im Charlson-Komorbiditätsindex. Dieser wird verwendet in einer Studie von Arrontes et al., der die Auswirkungen des Charlson-Komorbiditätsindex auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 232 Patienten mit NZK untersuchte. Diese Patienten wurden in einem Zeitraum von 1983 bis 2006 mit einer offenen radikalen Nephrektomie operiert. Ausgewertet wurden 192 Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom.

78 Patienten waren Frauen und 114 Patienten Männer. Das Durchschnittsalter betrug bei Frauen 61 Jahre und bei den Männern

59,6 Jahre. Es gab keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede bei Alter, Stadium und Charlson-Index.

Patienten mit metastasierten Tumorstadien 3 und 4 zeigen eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Patienten mit lokalisierten Tumorstadien 1 und 2. Patienten mit einem Charlson-Index größer 2 haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit Charlson-Index kleiner 2.

Bei Verwendung des Charlson-Index bei Patienten, die sich im lokalisierten Stadium befinden, haben die Patienten mit Charlson-Index größer 2 eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einem Charlson-Index kleiner 2.

Bei Patienten mit metastasierten Tumorstadien 3 und 4 wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich des Charlson-Index festgestellt.

Arrontes et al. kamen zur Schlussfolgerung, dass Patienten im frühen Tumorstadium mit einem Charlson-Index größer 2 eine schlechtere Prognose bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit einem Charlson-Index kleiner 2. Jedoch zeigen Patienten im Stadium 3 und 4 keinen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich des Charlson-Index [140].

Zu dieser Aussage kamen auch Gettman et al. bei Patienten in den Tumorstadien 3 und 4 beim klarzelligem NZK [141].

Zu berücksichtigen ist, dass in dieser Studie nur Tumorstadien T3a, b, c und T4 behandelt wurden und somit keine Aussagen über Tumorstadien 1 und 2 gemacht werden können. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einem Charlson-Index größer 2 eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit einem Komorbiditätsindex kleiner 1. Die Patienten mit Komorbiditätsindex größer zwei haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 36 Monaten. Die Patienten mit Komorbiditätsindex größer 3 haben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit Komorbiditätsindex

kleiner 1. Die Patienten mit einem Index größer 3 haben ein medianes Überleben von 32 Monaten. Die Referenzgruppe mit einem Komorbiditätsindex kleiner 1 haben ein medianes Überleben von 123 Monaten. Gettman et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass aus dem Charlson-Index die Prognose im Stadien 3 und 4 nicht vorhergesagt werden kann [141]. Aufgrund dieser Studie kann man sich dieser Aussage von Arrontes und Gettman anschließen.

Die eingeschränkte Bedeutung des Charlson-Komorbiditätsindexes könnte damit zusammenhängen, dass alle Patienten Tumorstadien 3 oder 4 haben und retrospektiv nach der Operation analysiert wurden. Eine prospektive Studie würde sicherlich aussagefähiger sein, ist jedoch aus ethischen Gründen nicht durchführbar, da in diesem Falle dem Zufall überlassen wäre, ob Patienten operiert oder kontrolliert überwacht würden [140].

Neben dem Komorbiditätsindex und anderen Prognosefaktoren ist das Staging des Tumors mit der TNM-Klassifikation von 2009 mit Ergänzung von 2012 ausschlaggebend für die therapeutische Vorgehensweise und letztendlich für das Überleben des Patienten.

Tsui et al. machten im Jahr 2000 eine Studie über 633 Patienten mit Nierenzellkarzinom, die von 1987 bis 1998 eine radikale Nephrektomie bzw. eine partielle Nephrektomie bekamen. 538 Patienten hatten Symptome und bei ihnen wurde das Nierenzellkarzinom sekundär festgestellt. Bei 95 Patienten wurde der Nierentumor zufällig entdeckt. Von diesen Patienten waren im Tumorstadium 1 62% symptomlos und 23% hatten Symptome. Im Tumorstadium 4 hatten 54% der Patienten Symptome und bei 27% der Patienten wurde das Nierenzellkarzinom zufällig entdeckt. Tsui et al. stellten in ihrer Studie dar, dass Patienten mit zufällig neu entdecktem Nierenzellkarzinom ohne Symptome im Tumorstadium 1 bis 3 eine signifikant höhere Überlebenschance haben als Patienten im T4-Stadium, bei denen schon Symptome des Tumors aufgetreten sind. Sie folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die zufällig

entdeckten Tumoren von niedrigerem Stadium histologisch weniger aggressiv sind und die Patienten seltener ein Rezidiv bekommen als Patienten mit Tumoren, die in höherem Stadium auftreten und symptomatisch sind [142].

In der Auswertung dieser Studie wird auf die unterschiedliche Auswirkung des Auftretens von Symptomen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht eingegangen.

Doehn et al. stellten in einer im Jahr 2014 stattgefundenen Literaturrecherche über 15500 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom fest, dass die relative 5-JÜR im Tumorstadium 1 97%, im Stadium 2 87% und im Stadium 3 69 % beträgt, während sie im Tumorstadium 4 jedoch bei 14 % liegt.

Daraus folgerten sie, dass die Prognose der Tumorerkrankung vom Tumorstadium abhängig ist und die Patienten in höherem Stadium früher sterben [102]. In dieser Studie beträgt das mediane Überleben im T3a-Stadium 63 Monate, im T3b-Stadium 33 Monate, im T3c-Stadium 27 Monate und im T4-Stadium nur 20 Monate. Dieses Ergebnis stimmt mit der Aussage von Doehn et al. [102] überein, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit mit Voranschreiten des Tumorstadiums verschlechtert.

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen haben die Patienten mit V. renalis-Befall im T3a-Stadium eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten im T4-Stadium mit Infiltration des Tumors über die Gerota-Faszie hinaus mit kontinuierlicher Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere. Die Patienten mit einer Tumorausbreitung unterhalb des Zwerchfells (T3b) und oberhalb des Zwerchfells (T3c) in der V. cava inferior haben keine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit T4-Stadium.

Um eine Aussage über die prognostische Bedeutung der Tumorgröße auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhalten, untersuchten Schiavina et al. 185 Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2013 an

einem Nierenzellkarzinom mit dem Stadium T3a erkrankten. Sie unterteilten die Patienten in zwei Gruppen mit Tumorgröße  $\leq 8$ cm und  $> 8$ cm. Das mediane Überleben in der Nachsorge war durchschnittlich 32 Monate (18-62 Monate). Patienten mit einer Tumorgröße  $> 8$ cm hatten eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten mit einer Tumorgröße von  $\leq 8$  cm [122]. Die Auswertung dieser Studie ergab, dass die Tumorgröße sich nicht signifikant auf die Überlebenschance ausgewirkt hat.

Herrmann et al. untersuchten das papilläre Nierenzellkarzinom bezüglich der Überlebenschance und dem Risiko, Metastasen zu bekommen, durch Vergleich der einzelnen Tumorstadien. Sie stellten in ihren Ergebnissen fest, dass Patienten mit T1b eine signifikant schlechtere Überlebenschance haben als Patienten mit T1a, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen T2 und T1b. Patienten, die ein Tumorstadium von T3 oder T4 besaßen, hatten ein höheres Risiko in seiner univariaten Analyse Metastasen zu bekommen als Patienten mit einem T2-Stadium [143]. In dieser vorliegenden Studie mit Patienten im T3- und T4-Stadium gab es von 249 Patienten 171 Patienten, die präoperativ keine Metastasen besaßen mit einer medianen Überlebenschance von 40 Monaten und 78 Patienten hatten präoperativ Metastasen mit einem medianen Überleben von 22 Monaten. Die Patienten, die präoperativ Metastasen besaßen, hatten eine signifikante schlechtere Überlebenschance als Patienten ohne Metastasen. Nach der Operation hatten von 249 Patienten 117 keine Metastasen mit einem medianen Überleben von 42 Monaten und 132 Patienten hatten Metastasen nach der Operation mit einem medianen Überleben von 31 Monaten. Die Patienten mit postoperativ aufgetretenen Metastasen hatten eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten ohne Metastasen. In dieser Studie werden nur Patienten mit T3 und T4

analysiert, sodass kein Vergleich mit Patienten mit T1- und T2-Stadien gezogen werden kann.

Chevinsky et al. untersuchten zwischen 2006 und 2013 1809 Patienten mit Nierenzellkarzinom, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Auftreten eines Rezidivs abzuklären. Sie stellten in ihrer Studie fest, dass Patienten im T3a-Stadium ein viermal höheres Erkrankungsrisiko haben, ein Rezidiv zu bekommen als Patienten im T1 oder T2-Stadium. Dementsprechend gilt das Stadium T3a als ein schlechter prognostischer Faktor [144]. Zum Stadium T3a gehören Fettinfiltration und bzw. oder Nierenvenenthrombose. Baccos et al. differenzieren diese Patienten und stellen fest, dass Patienten mit Fettinvasion und gleichzeitiger Nierenvenenthrombose eine schlechtere Prognose haben als Patienten, die entweder eine Fettinvasion oder eine Nierenvenenthrombose haben [145].

Ein weiterer prognostischer Faktor könnte die Thrombusausdehnung des Nierenzellkarzinoms in V. renalis , V. cava inferior unterhalb des Zwerchfells und V. cava inferior oberhalb des Zwerchfells sein.

Klatte et al. untersuchten 2007 321 Patienten mit Nierenzellkarzinom und Thrombuswachstum in die V. renalis bis zur V. cava. Die operative Behandlung ergab, dass der Tumorthrombus bei 166 Patienten in die Nierenvene, bei 137 Patienten in die untere Hohlvene und bei 18 Patienten in den rechten Vorhof hineinwuchs.

In den Ergebnissen stellten Klatte et al. fest, dass das Ausmaß des Thrombuswachstums sich nicht statistisch signifikant auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkt, jedoch wird die perioperative Mortalität und Morbidität durch die kraniale Ausdehnung des Tumorthrombus erhöht [146]. Zu einer ähnlichen Aussage kommen Miyake et al. über die Bedeutung des Ausmaßes des Thrombuswachstums, die den postoperativen Verlauf von 135 Patienten mit Nierenzellkarzinom mit einem venösen Tumorthrombus auswerteten. Diese Patienten wurden zwischen 1985 und 2009

operiert. Sie wurden eingeteilt in drei Gruppen: Gruppe 1 enthält 65 Patienten mit Tumorthrombus in der Nierenvene, Gruppe 2 49 Patienten mit Tumorthrombus infradiaphragmatisch in V. cava inferior und 21 Patienten in Gruppe 3 mit Tumorthrombus supradiaphragmatisch in V. cava inferior. Neben der Tumorgröße findet Miyake et al. in seinen Ergebnissen, dass das Ausmaß des Tumorthrombus bei einer univariaten Analyse nicht signifikant mit der Überlebenswahrscheinlichkeit zusammenhängt [147].

Von Moinzadeh et al. wurde eine Studie über einen Zeitraum von 1970 bis 2000 über 153 Patienten mit Nierenzellkarzinom durchgeführt, in der sie feststellten, dass die Patienten mit Tumorthrombusbefall in der Nierenvene eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als die Patienten, die einen Tumorthrombusbefall in der V. cava inferior hatten. In ihrer Studie versuchten sie, dieses Ergebnis zu erklären. Zum Zeitpunkt der Nephrektomie könnte eine okkulte Metastase vorhanden sein, die zu einem erneuten Auftreten des Tumorleidens führt. Sie vertraten die Ansicht, dass ein Tumorthrombus in der V. cava inferior dafür sprechen würde, dass der Tumor schon länger besteht als ein Nierenzellkarzinom mit einem Tumorthrombus in der Nierenvene. Moinzadeh et al. folgerten daraus, dass ein länger bestehender Tumor das Risiko für Metastasenausbreitung erhöht. Ein weiterer Gesichtspunkt für die signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Tumorthrombus in der Nierenvene gegenüber einem Tumorthrombus in der V. cava, sei ihrer Meinung nach der Verschluss der Nierenvene durch einen Thrombus, sodass das Blut in der Nierenvene nicht mehr weiter fließen kann und somit keine Tumorzellen ausgeschwemmt werden, während bei einem Tumorthrombus in der V. cava Tumorzellen in die Umgebung gelangen können. Außerdem stellten sie in ihren Ergebnissen fest, dass die Patienten mit einem Tumorthrombus in der V. cava unterhalb des Zwerchfells keine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als die Patienten mit einem

Tumorthrombus oberhalb des Zwerchfells. Ein weiteres Argument war, dass der Tumorthrombus die V. cava Wand mehr infiltriert als der Tumorthrombus in der V. renalis [148]. Diesen Fragen, ob die Lokalisierung des Tumorthrombus in der Nierenvene oder in der V. cava inferior und ob sich der Ort des Tumorthrombus in der V. cava inferior auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken würde, gingen auch Wagner et al. [149] nach. Sie veröffentlichten 2009 eine Studie über insgesamt 1192 Patienten mit Nierenzellkarzinom aus 13 europäischen Institutionen über einen Zeitraum von 1982 bis 2003. Sie teilten die Patienten in drei Gruppen ein.

In der Gruppe 1 waren 933 Patienten mit einem Tumorthrombus in der Nierenvene, in der Gruppe 2 waren 196 Patienten mit einem Tumorthrombus unterhalb des Zwerchfells und in der Gruppe 3 waren 63 Patienten, bei denen der Tumorthrombus in der V. cava inferior bis oberhalb des Zwerchfells reichte.

Gruppe 1 hatte ein medianes Überleben von 52 Monaten, Gruppe 2 von 26 Monaten und Gruppe 3 von 18 Monaten. In der univariaten Analyse ergab sich für die Gruppe 1 eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den Gruppen 2 und 3.

Hiermit bestätigen Wagner et al. [149] die Ergebnisse von Moinzadeh et al. [148], dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit gibt, ob der Tumorthrombus sich unterhalb des Zwerchfells oder oberhalb des Zwerchfells befindet, jedoch haben Patienten mit einem Tumorthrombus in der V. renalis eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit [149]. Bei Klatte et al. [146] und Miyake et al. [147] wird bei der Lokalisierung des Tumorthrombus nicht unterschieden zwischen Tumorthrombus in der V. renalis und Tumorthrombus in der V. cava inferior. Sie folgerten allgemein aus ihren Studien, dass die Lokalisierung des Tumorthrombus keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat.

Diese Aussage entspricht auch den Feststellungen von Staehler G. und Brkovic. Sie machten eine Studie von 1987 bis 1998 mit 93 Patienten mit Nierenzellkarzinomen und Vena-cava-Zapfen. In ihren Ergebnissen stellten sie fest, dass es keinen signifikanten Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit unter den Patienten mit Cavazapfen der Staehler-Stadien 1 bis 4 gab. Die schlechtere Prognose im Stadium 4 wurde von ihnen auf die hohe perioperative Mortalität zurückgeführt [64]. In einer weiteren Studie von Brkovic und Staehler G. wurden 66 Patienten mit Nierenzellkarzinom erfasst. Für das Staehler-Stadium 3 ergab sich eine 5-JÜR von 40% gegenüber 42% im Stadium 1 und 50% im Stadium 2. Im Stadium 4 lag die 5-JÜR bei 22%. Diese signifikant schlechtere Überlebensrate führten sie auf eine hohe perioperative Mortalitätsrate von 50% zurück. In den Stadien 1 bis 3 wirkte sich die Cavazapfenausdehnung nicht signifikant auf die Überlebenswahrscheinlichkeit aus [65]. Zur gleichen Aussage kam Swierzewski in seiner Studie mit insgesamt 88 Patienten [150].

Wegen der fraglichen Bedeutung des Tumorthrombuswachstums auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wird in dieser Studie neben der TNM-Klassifikation die Staehler-Klassifikation angewandt.

Um die Auswirkung der Lokalisierung des Tumorthrombus zu überprüfen, fand in dieser Studie eine Gruppenbildung Staehler 1 bis 3 versus Staehler 4 statt. Hierbei ergab sich, dass wenn bei Patienten der Tumorzapfen über das Zwerchfell bis zum rechten Vorhof wandert (Staehler 4), keine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit vorliegt als bei Patienten, bei denen der Tumorzapfen in die Nierenvene oder bis in die V. cava inferior unterhalb des Zwerchfells wächst (Staehler 1 bis 3). Diese Patienten dienten als Referenzgruppe. Bei der Gegenüberstellung der Patienten mit Staehler 4 und der Patienten mit Staehler 1, 2 und 3 ergab sich keine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen beiden Gruppen. Hieraus kann gefolgert werden, dass die

Lokalisierung des Tumorthrombus sich nicht auf die Überlebenschancen auswirkt.

Bei einer von Lambert et al. durchgeführten Differenzierung zwischen Patienten mit Metastasen und ohne Metastasen wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60,3% bei Patienten ohne Metastasen und 10% bei Patienten mit Metastasen berichtet [151].

In der Untersuchung von Miyake et al. wird unterschieden, ob die Patienten präoperativ Metastasen haben oder nicht. Dabei stellten sie fest, dass das Vorhandensein von Metastasen signifikant mit der Überlebenschancen zusammenhängt. Miyake et al. fanden heraus, dass Patienten mit Metastasen eine sehr schlechte Prognose fürs Überleben haben. Die Patienten ohne Metastasen in Gruppe 2 und Gruppe 3 mit infra- und supradiaphragmatischem Befall des Tumorthrombus in der V. cava inferior haben eine signifikant schlechtere Überlebenschancen als Patienten der Gruppe 1 mit V. renalis-Befall [147].

Kuczyk et al. machten eine Studie über Patienten mit NZK mit Cavazapfen, die von 1977 bis 1993 in ihrer Klinik behandelt wurden. Im Rahmen ihrer Veröffentlichung dieser Studie teilten sie mit, dass jährlich 14.000 Patienten an NZK versterben, von denen 40% bereits bei Erstdiagnose hämatogene Metastasen und/oder regionale Lymphknotenmetastasen haben. Sie stellten fest, dass 32% der Patienten mit NZK Fernmetastasen aufwiesen. Die häufigsten Fernmetastasen traten in Lunge, Leber und Knochen auf. In 26% der Fälle fand eine Lymphknotenmetastasierung statt und in 17% der Fälle lag neben dem Lymphknotenbefall gleichzeitig eine hämatogene Metastasierung vor. In ihren Ergebnissen stellten sie bei Patienten mit Cavazapfen und ebenso bei Patienten ohne Cavazapfen fest, dass die Patienten mit Lymphknoten-metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Patienten, die bei der Operation hämatogene Metastasen hatten, eine signifikant schlechtere

Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten, die keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen besaßen. Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit und ohne Tumorthrombus in der V. cava inferior.

In ihrer Studie hatten Patienten mit Cavazapfen und ohne Lymphknoten- bzw. hämatogene Metastasierung eine postoperative Überlebenszeit von 42 Monaten (4-147 Monate). Das durchschnittliche Langzeitüberleben wurde postoperativ bei Patienten mit oder ohne Tumorthrombus in der V. cava inferior bei nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung auf 11 Monate und bei hämatogener Metastasierung auf 19 Monate verkürzt.

Folglich haben Patienten mit Lymphknoten- und/oder hämatogener Metastasierung eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Metastasen. Es wurde mit Hilfe der Kaplan-Meyer-Analysen bewiesen, dass die Cavazapfen keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben, sondern die Lymphknotenmetastasierung den entscheidenden prognostischen Faktor darstellt. Nach Angaben von Kuczyk et al. betrug die perioperative Mortalität in Übereinstimmung mit verfügbaren Literaturdaten bei seinen Patienten 13%. Aufgrund der deutlich verkürzten Überlebenszeit bei Patienten mit Lymphknoten- oder hämatogener Metastasierung sollte ihrer Meinung nach die Operationsindikation überdacht werden [152].

Kuczyk et al. veröffentlichten 2005 eine weitere Studie über 648 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1981 bis 2000 ein NZK auftrat. 339 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation regionale Lymphknotenmetastasierung oder eine hämatogene Metastasierung. Postoperativ hatten von seinen 648 Patienten 475 Patienten keine Lymphknotenmetastasen (N0-Stadium) und ein medianes Überleben von 115 Monaten. 113 Patienten mit N1 bis N2 hatten ein medianes Überleben von 8 Monaten. 407 Patienten ohne Fernmetastasen hatten ein medianes Überleben von 140 Monaten. 225 Patienten mit

hämatogenen Metastasen hatten ein medianes Überleben von 14 Monaten. 13 Patienten mit isolierter Nebennierenmetastase hatten ein medianes Überleben von 121 Monaten. Kuczky et al. bestätigen in dieser Studie, dass Patienten mit Befall von Lymphknoten- oder hämatogenen Metastasen eine signifikant verkürzte Überlebenschance haben gegenüber Patienten ohne Metastasen [153].

In der EORTC-Studie 2009 haben nur 4% der cN0 Patienten positive LK in der Pathologie. Daraus wird gefolgert, dass eine Lymphadenektomie meistens eine Überbehandlung darstellt. Dementsprechend wird in den europäischen Guidelines von 2015 beschrieben, dass die Lymphadenektomie keinen Überlebensvorteil gibt bei Patienten mit einer lokalisierten Erkrankung ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen und infolgedessen wird diese Therapie auch nicht empfohlen [154]. Eine Resektion der Lymphknoten hat also anscheinend keinen Einfluss auf die Prognose [155]. Nach Ausschöpfung aller operativen Maßnahmen, auch im Rahmen der Metastasen Chirurgie, wird dem Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine Target-Therapie empfohlen, um das Fortschreiten des Tumors zu verhindern [92].

In dieser Studie hatten von 189 Patienten 133 Patienten postoperativ keine Lymphknotenmetastasen (N0-Stadium) und ein medianes Überleben von 40 Monaten. 56 Patienten waren im N1 bzw. N2 Stadium und hatten ein medianes Überleben von 12 Monaten. Die Patienten im N1- bzw. N2-Stadium hatten eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten im N0-Stadium. Ebenso verglich man in dieser univariaten Studie 132 Patienten mit postoperativen Metastasen mit 117 Patienten, die postoperativ bis zum letzten „follow up“ bzw. bis zum Tod keine Metastasen bekamen. Die Patienten mit postoperativen Metastasen hatten eine mediane Überlebenschance von 31 Monaten und die Patienten ohne

postoperative Metastasen hatten ein medianes Überleben von 42 Monaten. Somit hatten die Patienten mit postoperativen Metastasen eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten ohne postoperative Metastasen. In unserer univariaten Studie wurden 78 Patienten mit präoperativ bekannten Metastasen mit 171 Patienten ohne präoperativen Metastasen verglichen. Das mediane Überleben lag bei Patienten mit präoperativen Metastasen bei 22 Monaten und ohne präoperative Metastasen bei 40 Monaten. Die Patienten mit präoperativen Metastasen hatten eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten ohne präoperative Metastasen. Somit bestätigt meine Studie die Aussagen von Miyake et al. [147] und Kuczyk et al. [152, 153].

In der Literatur werden zwei verschiedene Gradingssysteme wie das nukleäre Gradingssystem nach Fuhrman und das Gradingssystem nach WHO/ISUP-Richtlinien verwendet. Einige Autoren stellten eine prognostische Signifikanz bezüglich des Grading nach Fuhrman [156-158] fest, die von anderen Autoren jedoch nicht bestätigt wurde [148, 159, 160]. Bei dem von uns verwendeten WHO /ISUP-Gradingssystem wurde von Tanaka [161] und von Terakawa [162] ein signifikantes Ergebnis festgestellt, während unsere Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Grading 1 und 3 ergab.

Ein weiterer Prognosefaktor stellt der Resektionsrand dar.

Moch erwähnt in der S3-Leitlinie, dass das Ziel bei der Nephrektomie eine R0-Resektion sein sollte. In der S3-Leitlinie ist folgende Empfehlung enthalten, dass ein tumorspezifisches Überleben durch das Vorliegen von R1-Befunden nicht signifikant beeinflusst wird, jedoch wird festgestellt, dass Patienten mit einem R1-Resektionsrand ein erhöhtes lokales Rezidivrisiko haben. Es wird vorgeschlagen, dass bei einem R1-Befund keine Nachresektion erfolgen sollte, sondern eine systemische Überwachung [53]. Auch nach Weber et. al. ist der

bei der Operation erreichte R0-Resektionsstatus für die Prognose mit ausschlaggebend [12]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Patienten mit R1- oder R2-Resektionsrand in der univariaten Analyse eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit R0-Resektionsrand. In der multivariaten Analyse ergibt sich bei R1 und R2 zusammengefasst ebenfalls eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als bei Patienten mit R0-Resektionsrand.

Ein weiterer Prognosefaktor stellt die Gabe von Bluttransfusionen dar. Linder et al. veröffentlichten 2014 eine Studie über 2318 Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2006 eine partielle oder radikale Nephrektomie bei vorhandenem nicht metastasiertem NZK bekamen. 498 Patienten erhielten intraoperativ oder nach der Operation Bluttransfusionen. Sie wollten in ihrer Studie herausfinden, ob Bluttransfusionen einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Transfundierte Patienten mit Rezidivfreiheit hatten eine signifikant geringere 5-JÜR mit 63 % als nicht transfundierte Patienten mit einer 5-JÜR von 88%. Transfundierte Patienten mit Rezidiverkrankungen hatten eine 5-JÜR von 68% gegenüber nicht-transfundierten Patienten mit einer 5-JÜR von 92%. Von diesen 498 Patienten mit Bluttransfusion starben 10 Patienten (2%) innerhalb von 30 Tagen postoperativ und nur vier Patienten (0,2%) von 1820 Patienten ohne Bluttransfusion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Sie stellten fest, dass die Patienten mit Bluttransfusion ein signifikant höheres Risiko der Gesamtmortalität nach Nephrektomie hatten. Die Patienten, die eine Bluttransfusion erhielten, hatten zusätzlich signifikante Merkmale wie weibliches Geschlecht, höheres Alter, schlechterer ECOG, vermehrte Tumorsymptomatik und häufiger unerwünschte pathologische Merkmale wie erhöhtes Tumorstadium, Lymphknoteninvasion und höheres Grading. Linder et al. stellten in ihren Daten fest, dass Bluttransfusionen einen nicht signifikanten

Einfluss auf das Tumorrezidiv beim NZK haben [163]. In anderen Studien wurde berichtet, dass Patienten mit Leberkrebs [164], mit Darmkrebs [165] oder mit ösophagealen Tumoren [166] ein höheres Rezidivrisiko haben, wenn sie während oder nach der Operation eine Bluttransfusion bekamen. Bei Patienten mit Prostatakrebs gab es nach Bluttransfusionen kein schlechteres onkologisches Ergebnis [167-169]. Ein schlechteres Outcome wird bei transfundierten Patienten bei Pankreaskarzinom [170] und Darmkrebs [171] aufgezeigt. Hieraus wurde gefolgert, dass Patienten mit Bluttransfusionen eine Unterdrückung des Immunsystems erlitten haben, jedoch wurde dieser Verdacht nicht endgültig bestätigt [172-174]. Ein weiteres Argument für das schlechtere Outcome durch eine Bluttransfusion kann sein, dass die Patienten Allergien, Gerinnungsstörungen oder eine Übertragung von Infektionserregern durch die Bluttransfusionen bekommen [174, 175]. Moffat et al. machten eine Studie von 126 Patienten, die von 1973 bis 1985 wegen eines NZKs eine Nephrektomie erhielten, und stellten fest, dass die Patienten mit Bluttransfusion im Vergleich zu den Patienten ohne Bluttransfusion keine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten [176]. Abu-Ghanem veröffentlichte eine Studie 2017 über 1159 Patienten mit NZK, die in einem Zeitraum von 1987 bis 2013 nephrektomiert wurden. Transfundierte Patienten hatten ein kürzeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben. Folglich hatten transfundierte Patienten eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Bluttransfusion [177].

Buchner et al. veröffentlichten 2017 eine Studie mit 722 Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2014 eine radikale Zystektomie bei Blasenkarzinom erhielten. Das 5-Jahres-karzinomspezifische Überleben (CSS) für Patienten mit einer Bluttransfusion war mit 48% signifikant erniedrigt gegenüber Patienten ohne Bluttransfusion mit einem 5-Jahres-CSS von 63% [178].

In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass Patienten mit Bluttransfusionen mit >1500 ml eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit weniger als 1500ml. Das mediane Überleben lag bei Patienten mit  $\leq 1500$ ml bei 40 Monaten und bei  $\leq 1500$ ml bei 22 Monaten.

Dies stimmt mit den Ergebnissen von Linder et al. [163] und Abu-Ghanem et al. [177] überein, dass das Gesamtüberleben durch Bluttransfusionen beeinträchtigt ist. Von Upil wird eine Hypothese geäußert, dass durch Bluttransfusionen Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel Gefäßendothelwachstumsfaktoren das Tumorwachstum nach Bluttransfusionen anregen könnten [173]. Dies könnte eine Begründung für die schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit sein.

In dieser Studie haben die Patienten mit Bluttransfusionen keine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Bluttransfusion. Diese beiden Ergebnisse stimmen mit den Aussagen von Buchner et al. [178] und Linder et al. [163] überein, dass es widersprüchliche Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit bei nephrektomierten Nierenzellkarzinompatienten mit Bluttransfusionen gibt.

Ein weiterer Prognosefaktor ist das C-reaktive Protein (CRP). Es ist ein Akute-Phaseprotein, das in der Leber hergestellt wird. Das CRP kann durch Infektionen, Infarkte, Traumata, Autoimmun- oder bösartige Krankheiten erhöht sein. Ebenso kann das CRP durch Krebs oder durch eine Gewebeentzündung, die durch Tumorwachstum bedingt ist, entstehen. Steffens et al. veröffentlichten 2012 eine Studie über Patienten mit NZK, die von 1990 bis 2010 behandelt wurden. Es wurden die CRP-Werte in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 CRP  $\leq 4$ mg/l, Gruppe 2 CRP 4-10mg/l und Gruppe 3 CRP  $> 10$ mg/l. Die 5-JÜR lag in der ersten Gruppe bei 89,4%, in der zweiten Gruppe bei 77,9% und in der dritten Gruppe bei 49,5%. Somit haben Patienten mit einem höheren CRP-Wert eine signifikant schlechtere

Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit normwertigem oder niedrigem CRP-Wert.

In der Studie wurde festgestellt, dass der CRP-Spiegel signifikant mit dem Tumorstadium zusammenhängt und dementsprechend höher ist im fortgeschrittenen Stadium T3-T4 als im lokalisierten Tumorstadium T1-T2. Ebenso war bei den Patienten mit erhöhtem CRP-Spiegel das Risiko einer Lymphknoten- oder Fernmetastasierung signifikant höher. Patienten mit erhöhten CRP-Werten waren signifikant älter und hatten signifikant oft höhere CRP-Werte bei einem BMI <25 kg/m<sup>2</sup> als solche mit einem

BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. Steffens et al. schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass Patienten mit einem hohen präoperativen CRP-Spiegel eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben bei lokalisiertem oder fortgeschrittenem NZK [179].

Von Saito et al. wurde eine Studie 2008 veröffentlicht über Patienten, die in einem Zeitraum von 1994 bis 2007 mit metastasiertem NZK behandelt worden sind. Es wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 CRP <5 mg/l, Gruppe 2 CRP <5mg/l vor der Behandlung und mindestens einmal während der Behandlung im Normbereich und Gruppe 3 CRP >5mg/l ohne Normalisierung. Die Gesamtüberlebensrate in Gruppe 1 lag bei 69%, in Gruppe 2 bei 55% und in Gruppe 3 bei 4%. Somit lag ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gesamtüberlebensraten vor. Saito et al. wie auch andere Autoren zeigten auf, dass Patienten mit lokalisiertem oder metastasiertem NZK mit einem erhöhten CRP eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit normalem CRP [180-185]. Saito et al. schlussfolgerten in ihrer Studie, dass eine Normalisierung des CRP-Wertes im Rahmen der Behandlung ein günstiger Prognosefaktor darstellt [180]. Zum gleichen Ergebnis kamen Wang et al. in einer 2017 veröffentlichten Studie über 1199 Patienten mit Nierenzellkarzinom [186].

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit den Aussagen der genannten Autoren überein, dass ein erhöhter CRP-Wert eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt. Es ist zu empfehlen, den CRP-Wert während der Behandlung mehrmals zu bestimmen, da es ein wichtiger Prognosefaktor für den Behandlungserfolg des NZKs darstellt.

Weitere Prognosefaktoren könnten die Operations- bzw. Bypassdauer sein. Von Parra et al. wurde 2011 bei 32 operativ behandelten Patienten mit NZK und V.-Cava-Zapfen die mittlere Operationsdauer nach TNM-Stadien ermittelt. Im Stadium 1 waren es 205 min, im Stadium 2 165 min, im Stadium 3 203 min und im Stadium 4 369 min. In seiner Studie war die mittlere Operationsdauer 240min + oder - 108 min (zwischen 100 und 540 min) [156]. Nach Simon et al. wurde im Jahre 2015 eine Studie veröffentlicht über 21 Patienten, die in einem Zeitraum von 1990 bis 2011 mit Tumorzapfen bei NZK nephrektomiert wurden und eine Tumorthrombektomie erhielten. 5 Patienten mit einem veno-venösen Bypass hatten eine Operationszeit von 362 min und 16 Patienten mit cardio-pulmonalem Bypass hatten durchschnittlich eine Operationszeit von 403 min. Die Bypasszeit bei veno-venösem Bypass war bei 34 min und bei cardio-pulmonalem Bypass bei 64 min. Für diese Studie wurde das Clavien-Dindo-Klassifizierungssystem für perioperative Komplikationen verwendet. In der Komplikationsrate gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Operationszeit bezüglich des veno-venösen Bypasses war im Vergleich zum kardiopulmonalen Bypass kürzer, jedoch hatte es keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Bypass-Zeit war signifikant kürzer bei veno-venösem Bypass im Vergleich zum kardiopulmonalen Bypass. Es wird empfohlen, dass beide Methoden nach dem Ermessen des interdisziplinären chirurgischen Teams angewendet werden können bei Patienten mit NCC und mit Tumorthromben im Stadium 3 oder 4 [187].

In dieser Studie wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation bei 163 Patienten angewendet und es gab zwischen den 138 Patienten mit perioperativen Komplikationen und den 25 Patienten ohne perioperative Komplikationen keinen signifikanten Unterschied. Von 90 Patienten hatten 45 Patienten mit einer Operationszeit  $\geq 165$  min eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit kürzerer Operationszeit.

Neben der Operationszeit spielen auch die Operationstechniken als Prognosefaktoren eine wichtige Rolle. Laut Staehler et al. wird die Verwendung von Fogarty-Katheter und Foley-Katheter als gefährlich eingestuft, da wandständige Thromben partiell abgerissen werden und zu einer Lungenembolie führen können [73]. Diese Erkenntnis wird durch diese Studie bestätigt, da Patienten, bei denen ein Tumorthrombus durch einen von diesen Kathetern entfernt wurde, eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten, deren Tumorzapfen kaudal der Lebervenen ausgeklemmt werden.

Ebenso wird von Staehler et al. mitgeteilt, dass der Sarns-Katheter nicht mehr verwendet wird, da der venöse Rückfluss zum Herzen nicht ausreichend sei [73]. In dieser Studie haben Patienten, bei denen noch ein Sarnskatheter verwendet wurde, ein signifikant niedrigeres Überleben. Dies entspricht der Aussage von Staehler.

Laut Staehler et al. stellt eine Zapfenentfernung in tiefer Hypothermie mit Herzlungenmaschine eine gefährliche Operation dar, da aus der Vollheparinisierung Gerinnungsstörungen sich entwickeln können und an den großen Wundflächen es zu starken Blutungen kommen kann [73]. In dieser Studie hatten Patienten bei Zapfenentfernung in tiefer Hypothermie mit Herzlungenmaschine eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten, deren Tumorzapfen kaudal der Lebervenen ausgeklemmt wurden.

Ein weiterer Prognosefaktor war die durchschnittliche Verweildauer des Patienten postoperativ auf der Intensivstation. Nach Parra et al. war die durchschnittliche stationäre Verweildauer 14 + oder – 8 Tage. Davon lagen die Patienten 4 Tage + oder – 5 Tage auf der Intensivstation. Vier von 32 Patienten verstarben auf der Intensivstation.

Nach Ebbing et al. hatten Patienten mit Nierenzellkarzinom und V.-Cava-Zapfen mit längerer Verweildauer auf Intensivstation eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patienten mit kürzerer Intensivzeit [188]. In dieser Studie wurde in der univariaten Analyse und multivariaten Analyse dieses Ergebnis bestätigt, da Patienten mit einer Verweildauer auf der Intensivstation von mehr als 2 Tagen eine signifikant schlechtere Überlebenschance hatten als Patienten, die bis zu 2 Tagen intensiv behandelt wurden.

In der multivariaten Analyse waren die Metastasierung vor der OP, Staehlerklassifikation 3 und 4, ein positiver Resektionsrand, MSKCC high risk und eine Intensivzeit größer als 2 Tage unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben.

## **6. Zusammenfassung**

Diese Studie wertet die prae-, intra- und postoperativ gesammelten Daten von 251 Patienten mit Nierenzellkarzinom mit Vena-Cava-Zapfen aus, die zwischen 1978 und 2015 in der Klinik für Urologie des Klinikums Großhadern der LMU München von Herrn Prof. Dr. M. Staehler wegen eines Nierenzellkarzinoms nephrektomiert oder teilnephrektomiert wurden.

Die Patientengruppe, die zwischen 2005 und 2015 behandelt wurde, hatte mit 51 Monaten ein signifikant längeres Überleben als die zwischen 1978 bis 2005 behandelten Patienten. Neben verbesserter Diagnostik und weiterentwickelter operativer und intensivmedizinischer Möglichkeiten spielt sehr wahrscheinlich die Entwicklung zielgerichteter Medikamente (Targettherapie) durch ihre molekularbiologischen Angriffspunkte eine entscheidende Rolle.

In der univariaten Analyse hatten einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit die OP-Zeitvergleiche von 1978 bis 2004 und 2005 bis 2015, ASA, ECOG, Charlson-Komorbiditätsindex, MSKCC-Score, Clavien-Dindo-Klassifikation, Staehler-Klassifikation, T-Stadien, Metastasen vor bzw. nach der Operation, N-Stadien, Resektionsrand, CRP in mg/dl präoperativ, Hämoglobinwert in g/dl, Erythrozytenkonzentration in ml, OP-Dauer, OP-Technik, Zapfenentfernung mit Fogartykatheter oder Sarnskatheter und Intensivzeit.

In der multivariaten Analyse konnten die Metastasierung vor der OP, Staehlerklassifikation 3 und 4, ein positiver Resektionsrand, MSKCC high risk und eine Intensivzeit größer als 2 Tage als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Vena-Cava-Zapfen identifiziert werden.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	16
Nierentumoren mit V.-Cava-Tumorzapfen Stadien-Einteilung nach Staehler. Staehler, G., et al., [ <i>Kidney cancer with invasion of the vena cava: classification, surgical strategy and results of treatment</i> ]. Urologe A, 1987. <b>26</b> (2): p. 46-50.	
Abbildung 2:	35
geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung des Operationsalters	
Abbildung 3:	36
geschlechtsspezifische Kaplan-Meier-Überlebenskurve	
Abbildung 4:	40
Kaplan-Meier-Kurven der ASA-Gruppen 1 bis 4	
Abbildung 5:	41
Kaplan-Meier-Kurven von den ASA-Stadien in zwei Gruppen	
Abbildung 6:	43
Kaplan-Meier-Kurven von ECOG Stadium 0 und 1	
Abbildung 7:	45
Kaplan-Meier-Kurven für Charlson-Komorbiditätsindex	

Abbildung 8:	46
Kaplan-Meier-Kurven des MSKCC-Score	
Abbildung 9:	49
Kaplan-Meier-Kurven von Clavien-Dindo-Klassifikation in zwei Gruppen	
Abbildung 10:	49
Clavien-Dindo-Klassifikation	
Abbildung 11:	51
Häufigkeitsverteilung der Tumortypen	
Abbildung 12:	51
Kaplan-Meier-Kurven der Tumortypen	
Abbildung 13:	53
Überlebenskurven des klarzelligen NZK gegen nicht klarzelligen NZK	
Abbildung 14:	55
Kaplan-Meier-Kurven nach Staehler-Klassifikation	
Abbildung 15:	56
Kaplan-Meier-Kurven von der Gruppierung der Staehler-Stadien 1, 2, 3 gegen 4	
Abbildung 16:	58
Kaplan-Meier-Kurven der Tumorstadien T3a, b, c und T4	
Abbildung 17:	59
Kaplan-Meier-Kurven der Tumorstadien T3a und T3b gegen T4	

Abbildung 18:	63
Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten ohne Metastasen und mit Metastasen vor der Operation	
Abbildung 19:	64
Kaplan-Meier-Kurven von Metastasen nach der OP Gruppe 1 „Ja“ und Gruppe 2 „Nein“	
Abbildung 20:	66
Kaplan-Meier-Kurven Gruppe N0, N1 und N2	
Abbildung 21:	67
Kaplan-Meier-Kurven Gruppe N0 und Gruppe N1 und N2	
Abbildung 22:	69
Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit verschiedenen Tumordurchmessern: gruppiert in Gruppe 1a, 1b, 2a und 2b	
Abbildung 23:	70
Kaplan-Meier-Überlebenskurven vom Grading in Gruppe G1, G2 und G3	
Abbildung 24:	71
Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit einem Resektionsrand von R0, R1 und R2	
Abbildung 25:	73
Seitenlokalisation Gruppe 1 „rechts“ und Gruppe 2 „links“	
Abbildung 26:	76
LDH in zwei Gruppen	

Abbildung 27:	77
Kaplan-Meier-Überlebenskurven vom präoperativen CRP-Wert	
Abbildung 28:	79
Hämoglobinwerte	
Abbildung 29:	82
Erythrozytenkonzentrate in ml	
Abbildung 30:	85
OP-Dauer	
Abbildung 31:	86
Kaplan-Meier-Kurven keine HLM und keine Biopumpe Versus Biopumpe vorhanden versus HLM vorhanden	
Abbildung 32:	90
Operatives Vorgehen bei Nephrektomie	
Abbildung 33:	91
Intensivzeit	

## **8. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	10
TNM-Klassifikation 2009 [45] und TNM-Ergänzung 2012 [46]	
Tabelle 2:	34
Geschlecht	
Tabelle 3:	36
Tod durch NZK	
Tabelle 4:	37
Unterteilung der OP-Zeitpunkte in drei Gruppen zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit	
Tabelle 5:	38
Unterteilung der OP-Zeitpunkte in zwei Gruppen zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit	
Tabelle 6:	38
Mortalität postoperativ	
Tabelle 7:	39
Häufigkeitsverteilung nach ASA-Klassifikation	
Tabelle 8:	41
ASA-Stadien in 2 Gruppen	
Tabelle 9:	42
ECOG-Stadien	
Tabelle 10:	44
Charlson-Komorbiditätsindex	

Tabelle 11: MSKCC-Score	46
Tabelle 12: Clavien-Dindo-Klassifikation	48
Tabelle 13: Clavien-Dindo-Klassifikation gruppiert	48
Tabelle 14: Tumortyp	50
Tabelle 15: Tumortyp gruppiert klarzellig gegen Rest	52
Tabelle 16: Wandadhärenz	54
Tabelle 17: Staehler-Klassifikation	54
Tabelle 18: Gruppierung der Staehler-Stadien 1, 2 und 3 gegen 4	55
Tabelle 19: Gruppierung der Staehler-Stadien 1 und 2 gegen 3 und 4	56
Tabelle 20: TMN-Klassifikation	57
Tabelle 21: Vergleich der Tumorstadien T3a und T3b gegen T4	59

Tabelle 22:	60
Vergleich der Tumorstadien T4 gegen T3a, T3b und T3c	
Tabelle 23:	60
Vergleich der Tumorstadien T3a und T4	
Tabelle 24:	61
Vergleich der Tumorstadien T3b und T4	
Tabelle 25:	61
Vergleich der Tumorstadien T3c und T4	
Tabelle 26:	62
Metastasierung vor Operation Gruppe 1 „Nein“, Gruppe 2 „Ja“	
Tabelle 27:	64
Metastasen nach der Operation Gruppe 1 „Nein“ und Gruppe 2 „Ja“	
Tabelle 28:	65
Vergleich der Lymphknotenstadien N0 zu N1 und N2	
Tabelle 29:	67
Vergleich des Lymphknotenstadiums N0 gegen Gruppe N1 und N2	
Tabelle 30:	68
Tumordurchmesser gruppiert in Gruppe 1a, 1b, 2a und 2b	
Tabelle 31:	70
Grading in Gruppe G1, G2 und G3	
Tabelle 32:	71
Resektionsrand R0, R1 und R2	

Tabelle 33: Resektionsrand frei (R0) gegen positiv (R1 / R2)	72
Tabelle 34: Seitenlokalisierung Gruppe 1 „rechts“ und Gruppe 2 „links“	73
Tabelle 35: Bestrahlung	74
Tabelle 36: Kreatinin vor OP	74
Tabelle 37: Kreatinin nach OP	75
Tabelle 38: Calcium präoperativ	75
Tabelle 39: LDH präoperativ	76
Tabelle 40: CRP präoperativ	77
Tabelle 41: Hämoglobinwerte präoperativ	78
Tabelle 42: γ-GT präoperativ	79
Tabelle 43: GPT präoperativ	80

Tabelle 44: GOT präoperativ	80
Tabelle 45: Blutverluste mit Mittelwertsgrenze	81
Tabelle 46: Erythrozytenkonzentrate in ml perioperativ	82
Tabelle 47: Bluttransfusionen	83
Tabelle 48: Anzahl an Kristalloiden in ml bei der OP	83
Tabelle 49: Anzahl an Kolloiden in ml bei der Operation	84
Tabelle 50: OP-Dauer	84
Tabelle 51: Keine Biopumpe und keine HLM versus Biopumpe und versus HLM	86
Tabelle 52: OP-Techniken	88
Tabelle 53: chirurgische Ergebnisse	89
Tabelle 54: Intensivzeit	91

Tabelle 55:	92
Stationäre Verweildauer	
Tabelle 56:	93
multivariante Analyse mittels Cox-Regression	

## 9. Literaturverzeichnis

1. Kovacs, G., et al., *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J Pathol, 1997. **183**(2): p. 131-3.
2. *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe*. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). 2015, Berlin.
3. Landis, S.H., et al., *Cancer statistics, 1999*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(1): p. 8-31, 1.
4. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *The epidemiology of renal cell carcinoma*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2353-8.
5. Gassenmaier, M., et al., *CXC chemokine receptor 4 is essential for maintenance of renal cell carcinoma-initiating cells and predicts metastasis*. Stem Cells, 2013. **31**(8): p. 1467-76.
6. Ljungberg, B., et al., *The epidemiology of renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 615-21.
7. Lindblad, P., *Epidemiology of renal cell carcinoma*. Scand J Surg, 2004. **93**(2): p. 88-96.
8. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
9. Levi, F., et al., *The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe*. BJU Int, 2008. **101**(8): p. 949-58.
10. Herold, *Innere Medizin "Nierenzellkarzinom"* 2016, Köln. 659.
11. Cho, E., H.O. Adami, and P. Lindblad, *Epidemiology of renal cell cancer*. Hematol Oncol Clin North Am, 2011. **25**(4): p. 651-65.
12. Weber, M., et al., *[Surgery of inferior vena cava-associated urological tumor lesions]*. Urologe A, 2013. **52**(10): p. 1438-46.
13. Bergstrom, A., et al., *Obesity and renal cell cancer--a quantitative review*. Br J Cancer, 2001. **85**(7): p. 984-90.
14. Weikert, S., et al., *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(4): p. 438-46.
15. Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. Int J Cancer, 2005. **114**(1): p. 101-8.
16. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.
17. Fornara, P. and M.R. Hoda, *[Renal cell carcinoma]*. Urologe A, 2011. **50 Suppl 1**: p. 219-22.
18. Moore, L.E., R.T. Wilson, and S.L. Campleman, *Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review*. Cancer Invest, 2005. **23**(3): p. 240-55.
19. Siebels, M., et al., *Large de novo renal cell carcinoma in a 10-year-old transplanted kidney: successful organ-preserving therapy*. Transplantation, 2000. **69**(4): p. 677-9.
20. Gudbjartsson, T., et al., *Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients*. Eur Urol, 2005. **48**(4): p. 593-600.
21. Haferkamp, A., et al., *[Renal cell carcinoma]*. Urologe A, 2006. **45 Suppl 4**: p. 74-84.

22. Srigley, J.R., et al., *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(10): p. 1469-89.
23. Leibovich, B.C., et al., *Current staging of renal cell carcinoma*. Urol Clin North Am, 2003. **30**(3): p. 481-97, viii.
24. Capitanio, U., et al., *A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study*. BJU Int, 2009. **103**(11): p. 1496-500.
25. Keegan, K.A., et al., *Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage*. J Urol, 2012. **188**(2): p. 391-7.
26. Tsui, K.H., et al., *Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria*. J Urol, 2000. **163**(4): p. 1090-5; quiz 1295.
27. Corica, F.A., et al., *Cystic renal cell carcinoma is cured by resection: a study of 24 cases with long-term followup*. J Urol, 1999. **161**(2): p. 408-11.
28. Delahunt, B. and J.N. Eble, *History of the development of the classification of renal cell neoplasia*. Clin Lab Med, 2005. **25**(2): p. 231-46, v.
29. Steffens, S., et al., *Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study*. Eur J Cancer, 2012. **48**(15): p. 2347-52.
30. Schmidt, L., et al., *Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas*. Nat Genet, 1997. **16**(1): p. 68-73.
31. Cohen, H.T. and F.J. McGovern, *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2005. **353**(23): p. 2477-90.
32. Amin, M.B., et al., *Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(6): p. 621-35.
33. Delahunt, B. and J.N. Eble, *Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors*. Mod Pathol, 1997. **10**(6): p. 537-44.
34. Moch, H., et al., *Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors*. Cancer, 2000. **89**(3): p. 604-14.
35. Pignot, G., et al., *Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification*. Urology, 2007. **69**(2): p. 230-5.
36. Gontero, P., et al., *Prognostic factors in a prospective series of papillary renal cell carcinoma*. BJU Int, 2008. **102**(6): p. 697-702.
37. Sukov, W.R., et al., *Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma*. J Urol, 2012. **187**(1): p. 54-9.
38. Amin, M.B., et al., *Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(3): p. 281-91.
39. Paner, G.P., et al., *A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(9): p. 1233-40.
40. Cheville, J.C., et al., *Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(6): p. 851-6.
41. Vera-Badillo, F.E., E. Conde, and I. Duran, *Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity*. Int J Urol, 2012. **19**(10): p. 894-900.

42. Volpe, A., et al., *Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series*. *BJU Int*, 2012. **110**(1): p. 76-83.
43. Kennedy, S.M., et al., *Collecting duct carcinoma of the kidney*. *Hum Pathol*, 1990. **21**(4): p. 449-56.
44. Eble JN, S.G., Epstein JI, Sesterhenn IA, *World Health Organization Classification of Tumours, Lyon, 2004*.
45. Sobin LH, G.M., Wittekind C (Hrsg.), *TNM classification of malignant tumours, UICC international Union Against Cancer, 7th edition, Wiley-Blackwell, New York, 2009, pp. 255 - 257*.
46. Wittekind B.J. , C.C.C., Sobin LH (Hrsg.), *A Commentary on Uniform Use. UICC International Union against cancer. 4th edition, Wiley - Blackwell, p. 106, 2012*.
47. Motzer, R.J., N.H. Bander, and D.M. Nanus, *Renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(12): p. 865-75.
48. Vogelzang, N.J. and W.M. Stadler, *Kidney cancer*. *Lancet*, 1998. **352**(9141): p. 1691-6.
49. Synoracki, S., et al., *[Definition of R1 resection in thyroid carcinoma]*. *Chirurg*, 2017. **88**(9): p. 740-747.
50. Wittekind C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage 2017 S. 15. 2017*.
51. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 1982. **6**(7): p. 655-663.
52. Kirkali, Z., et al., *What does the urologist expect from the pathologist (and what can the pathologists give) in reporting on adult kidney tumour specimens?* *Eur Urol*, 2007. **51**(5): p. 1194-201.
53. Moch, H., *[WHO classification 2016 and first S3 guidelines on renal cell cancer: What is important for the practice?]*. *Pathologe*, 2016. **37**(2): p. 127-33.
54. Delahunt, B., et al., *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. *Am J Surg Pathol*, 2013. **37**(10): p. 1490-504.
55. Dagher, J., et al., *Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading*. *Histopathology*, 2017.
56. Stadler, W.M., *Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2005. **104**(11): p. 2323-33.
57. Staehler, G., et al., *[Kidney cancer with invasion of the vena cava: classification, surgical strategy and results of treatment]*. *Urologe A*, 1987. **26**(2): p. 46-50.
58. Marian, A.A., et al., *The influence of the type and design of the anesthesia record on ASA physical status scores in surgical patients: paper records vs. electronic anesthesia records*. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2016. **16**(1): p. 29.
59. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
60. Karakiewicz, P.I., et al., *ECOG performance status 0 or 1 and symptom classification do not improve the ability to predict renal cell carcinoma-specific survival*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(6): p. 1023-9.
61. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. *J Chronic Dis*, 1987. **40**(5): p. 373-83.
62. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(8): p. 2530-40.

63. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
64. Staehler, G. and D. Brkovic, *The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava*. *J Urol*, 2000. **163**(6): p. 1671-5.
65. Brkovic, D., Staehler G., *Stadiengerechte chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms*. *Onkologe*, 1998(3): p. 237-246.
66. Casuscelli J., G.C., Stief C.G., Staehler M., *Partielle Tumornephrektomie*, Springer Verlag 2012 Essen, online publiziert 7. Juni 2012, Rübben H. (Hrsg.).
67. Nuhn, P., et al., *[Cross-sectional imaging evaluation of renal masses]*. *Urologe A*, 2015. **54**(7): p. 972-82.
68. Graser, A., et al., *[Imaging renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2009. **48**(4): p. 427-36; quiz 437-8.
69. Heidenreich, A., *[Operative treatment of renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2011. **50 Suppl 1**: p. 208-15.
70. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update*. *Eur Urol*, 2010. **58**(3): p. 398-406.
71. Coppin, C., et al., *Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials*. *BJU Int*, 2011. **108**(10): p. 1556-63.
72. Breda, A., et al., *Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe*. *J Urol*, 2007. **178**(1): p. 47-50; discussion 50.
73. Staehler, G. and D. Brkovic, *[Renal cell carcinoma with vena cava involvement. Surgical strategies and results]*. *Urologe A*, 1997. **36**(2): p. 109-16.
74. Marshall, V.F., et al., *Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava*. *J Urol*, 1970. **103**(4): p. 414-20.
75. Selli, C., et al., *Caval extension of renal cell carcinoma. Results of surgical treatment*. *Urology*, 1987. **30**(5): p. 448-52.
76. Suggs, W.D., et al., *Renal cell carcinoma with inferior vena caval involvement*. *J Vasc Surg*, 1991. **14**(3): p. 413-8.
77. Staehler, M., et al., *[Therapy strategies for advanced renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2006. **45**(1): p. 99-110, quiz 111-2.
78. Zlotta, A.R., et al., *Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience*. *J Endourol*, 1997. **11**(4): p. 251-8.
79. Uchida, M., et al., *Percutaneous cryosurgery for renal tumours*. *Br J Urol*, 1995. **75**(2): p. 132-6; discussion 136-7.
80. Flanigan, R.C., et al., *Metastatic renal cell carcinoma*. *Curr Treat Options Oncol*, 2003. **4**(5): p. 385-90.
81. Volkmer, B.G. and J.E. Gschwend, *[Value of metastases surgery in metastatic renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2002. **41**(3): p. 225-30.
82. Wiesner, C., G. Jakse, and D. Rohde, *Therapy of local recurrence of renal cell carcinoma*. *Oncol Rep*, 2002. **9**(1): p. 189-92.
83. Alves, A., et al., *Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile?* *Ann Surg Oncol*, 2003. **10**(6): p. 705-10.
84. Badalament, R.A., et al., *Surgical treatment of brain metastases from renal cell carcinoma*. *Urology*, 1990. **36**(2): p. 112-7.
85. Durr, H.R., et al., *Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma*. *Clin Orthop Relat Res*, 1999(367): p. 283-90.
86. Piltz, S., et al., *[Surgical treatment of pulmonary metastases from renal cancer]*. *Urologe A*, 2003. **42**(9): p. 1230-7.

87. Pfannschmidt, J., et al., *Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma*. *Ann Thorac Surg*, 2002. **74**(5): p. 1653-7.
88. Brinkmann, O.A., et al., *Possible synergy of radiotherapy and chemo-immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC)*. *Anticancer Res*, 1999. **19**(2C): p. 1583-7.
89. Andrews, D.W., et al., *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial*. *Lancet*, 2004. **363**(9422): p. 1665-72.
90. Siebels, M., et al., *[Ambulatory radiosurgery in cerebral metastatic renal cell carcinoma. 5-year outcome in 58 patients]*. *Urologe A*, 2002. **41**(5): p. 482-8.
91. Wowra, B., et al., *Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma*. *J Neurosurg*, 2002. **97**(4): p. 785-93.
92. Staehler, M., et al., *[Systemic therapy of metastasizing renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2008. **47**(10): p. 1357-67.
93. Amato, R.J., *Chemotherapy for renal cell carcinoma*. *Semin Oncol*, 2000. **27**(2): p. 177-86.
94. Pyrhonen, S.O., *Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma*. *Scand J Surg*, 2004. **93**(2): p. 156-61.
95. Buti, S., et al., *Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review*. *Anticancer Drugs*, 2013. **24**(6): p. 535-54.
96. Coppin, C., et al., *Immunotherapy for advanced renal cell cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD001425.
97. Motzer, R.J. and P. Russo, *Systemic therapy for renal cell carcinoma*. *J Urol*, 2000. **163**(2): p. 408-17.
98. Yang, J.C., et al., *Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(16): p. 3127-32.
99. Atzpodien, J., et al., *Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN)*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(7): p. 1188-94.
100. Atzpodien, J., et al., *Biochemotherapy of advanced metastatic renal-cell carcinoma: results of the combination of interleukin-2, alpha-interferon, 5-fluorouracil, vinblastine, and 13-cis-retinoic acid*. *World J Urol*, 1995. **13**(3): p. 174-7.
101. Gore, M.E., et al., *Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial*. *Lancet*, 2010. **375**(9715): p. 641-8.
102. Doehn, C., et al., *The Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Renal Cell Carcinoma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. **113**(35-36): p. 590-6.
103. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. *Lancet*, 2007. **370**(9605): p. 2103-11.
104. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 115-24.
105. Motzer, R.J., et al., *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(8): p. 722-31.
106. Staehler, M., et al., *[Systemic therapy of renal cell carcinoma]*. *Urologe A*, 2010. **49**(12): p. 1543-50; quiz 1551.

107. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
108. Gottlieb, R.H., et al., *Quantitative methodology using CT for predicting survival in patients with metastatic colorectal carcinoma: a pilot study*. Clin Imaging, 2010. **34**(3): p. 196-202.
109. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(3): p. 205-16.
110. Notohamiprodjo, M., et al., *Measuring perfusion and permeability in renal cell carcinoma with dynamic contrast-enhanced MRI: a pilot study*. J Magn Reson Imaging, 2010. **31**(2): p. 490-501.
111. Powles, T., et al., *Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 4-6.
112. Motzer, R.J., et al., *Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3584-90.
113. Escudier, B., et al., *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 125-34.
114. Rini, B.I., et al., *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial*. Lancet, 2011. **378**(9807): p. 1931-9.
115. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.
116. Ljungberg, B., et al., *Renal cell carcinoma guideline*. Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1502-10.
117. Sablin, M.P., et al., *Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma*. J Urol, 2009. **182**(1): p. 29-34; discussion 34.
118. Escudier, B., et al., *Sequential therapy in renal cell carcinoma*. Cancer, 2009. **115**(10 Suppl): p. 2321-6.
119. Staehler, M., *Re: Pierre I. Karakiewicz, Nazareno Suardi, Claudio Jeldres, et al. Neoadjuvant Sudent induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi*. Eur Urol 2008;53:845-8. Eur Urol, 2008. **54**(4): p. 950-1; author reply 951-3.
120. Silberstein, J.L., et al., *Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery*. BJU Int, 2010. **106**(9): p. 1270-6.
121. Kroeger, N., et al., *Downsizing a tumor thrombus of advanced renal cell carcinoma with neoadjuvant systemic therapy and resulting histopathological effects*. Urol Int, 2010. **84**(4): p. 479-84.
122. Schiavina, R., et al., *The Prognostic Impact of Tumor Size on Cancer-Specific and Overall Survival Among Patients With Pathologic T3a Renal Cell Carcinoma*. Clin Genitourin Cancer, 2015. **13**(4): p. e235-41.
123. Capitanio, U. and F. Montorsi, *Renal cancer*. Lancet, 2016. **387**(10021): p. 894-906.
124. Bazzi, W.M., et al., *Long-term survival rates after resection for locally advanced kidney cancer: Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1989 to 2012 experience*. J Urol, 2015. **193**(6): p. 1911-6.
125. Motzer, R.J., et al., *Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(3): p. 454-63.
126. Tan, P.H., et al., *Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(10): p. 1518-31.

127. Young, J., et al., *Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status*. J Pain Symptom Manage, 2015. **49**(2): p. 258-64.
128. Mathieu, R., et al., *Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features*. Urol Oncol, 2015. **33**(8): p. 339 e9-15.
129. Assi, H.I., et al., *A simple prognostic model for overall survival in metastatic renal cell carcinoma*. Can Urol Assoc J, 2016. **10**(3-4): p. 113-9.
130. Syed, M.A. and C. Nieder, *A Three-Variable Model Predicts Short Survival in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Renal Cell Carcinoma*. J Clin Med Res, 2017. **9**(4): p. 281-288.
131. Escudier, B., et al., *Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941*. J Urol, 2007. **178**(5): p. 1901-5.
132. Lam, J.S., T. Klatte, and A. Breda, *Staging of renal cell carcinoma: Current concepts*. Indian J Urol, 2009. **25**(4): p. 446-54.
133. Shen, J., et al., *Prognostic Value of Serum Lactate Dehydrogenase in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0166482.
134. Armstrong, A.J., D.J. George, and S. Halabi, *Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin*. J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3402-7.
135. Walther, M.M., et al., *Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation*. J Urol, 1997. **158**(3 Pt 1): p. 733-9.
136. Pepper, K., et al., *Renal cell carcinoma presenting with paraneoplastic hypercalcemic coma: a case report and review of the literature*. J Gen Intern Med, 2007. **22**(7): p. 1042-6.
137. Wolters, U., et al., *ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome*. Br J Anaesth, 1996. **77**(2): p. 217-22.
138. de Cassio Zequi, S., et al., *The use of the American Society of Anesthesiology Classification as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma*. Urol Int, 2010. **84**(1): p. 67-72.
139. Berdjis, N., et al., *Treating renal cell cancer in the elderly*. BJU Int, 2006. **97**(4): p. 703-5.
140. Santos Arrontes, D., et al., *Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 857-61.
141. Gettman, M.T., et al., *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, 2003. **169**(4): p. 1282-6.
142. Tsui, K.H., et al., *Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors*. J Urol, 2000. **163**(2): p. 426-30.
143. Herrmann, E., et al., *Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multi-institutional series after pathological review*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 460-6.
144. Chevinsky, M., et al., *Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma*. J Urol, 2015. **194**(2): p. 310-5.
145. Baccos, A., et al., *Differing risk of cancer death among patients with pathologic T3a renal cell carcinoma: identification of risk categories according to fat*

- infiltration and renal vein thrombosis*. Clin Genitourin Cancer, 2013. **11**(4): p. 451-7.
146. Klatte, T., et al., *Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1189-95; discussion 1195.
  147. Miyake, H., et al., *Prognostic significance of tumor extension into venous system in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with venous tumor thrombus*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(7): p. 630-6.
  148. Moinzadeh, A. and J.A. Libertino, *Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same?* J Urol, 2004. **171**(2 Pt 1): p. 598-601.
  149. Wagner, B., et al., *Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 452-9.
  150. Swierzewski, D.J., M.J. Swierzewski, and J.A. Libertino, *Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension*. Am J Surg, 1994. **168**(2): p. 205-9.
  151. Lambert, E.H., et al., *Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus*. Urology, 2007. **69**(6): p. 1054-8.
  152. Kuczyk, M.A., et al., *[Prognostic relevance of vena cava thrombosis in renal cell carcinoma]*. Urologe A, 1998. **37**(3): p. 299-305.
  153. Kuczyk, M., G. Wegener, and U. Jonas, *The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer*. Eur Urol, 2005. **48**(2): p. 252-7.
  154. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 913-24.
  155. Blom, J.H., et al., *Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881*. Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 28-34.
  156. Parra, J., et al., *Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience*. Eur J Surg Oncol, 2011. **37**(5): p. 422-8.
  157. Blute, M.L., et al., *The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus*. BJU Int, 2004. **94**(1): p. 33-41.
  158. Ciancio, G., et al., *Long-term survival in patients undergoing radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: single-center experience*. Eur Urol, 2010. **57**(4): p. 667-72.
  159. Rigaud, J., et al., *Surgical Care, Morbidity, Mortality and Follow-up after Nephrectomy for Renal Cancer with Extension of Tumor Thrombus into the Inferior Vena Cava: Retrospective Study Since 1990s*. Eur Urol, 2006. **50**(2): p. 302-10.
  160. Yazici, S., et al., *Renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus: the Hacettepe experience*. Urol Oncol, 2010. **28**(6): p. 603-9.
  161. Tanaka, M., et al., *Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava*. Int J Urol, 2008. **15**(5): p. 394-8.
  162. Terakawa, T., et al., *Clinical outcome of surgical management for patients with renal cell carcinoma involving the inferior vena cava*. Int J Urol, 2007. **14**(9): p. 781-4.
  163. Linder, B.J., et al., *The impact of perioperative blood transfusion on survival after nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC)*. BJU Int, 2014. **114**(3): p. 368-74.

164. Wang, C.C., et al., *Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(7): p. 1832-42.
165. Amato, A. and M. Pescatori, *Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD005033.
166. Motoyama, S., et al., *Use of autologous instead of allogeneic blood transfusion during esophagectomy prolongs disease-free survival among patients with recurrent esophageal cancer*. *J Surg Oncol*, 2004. **87**(1): p. 26-31.
167. Boehm, K., et al., *No impact of blood transfusion on oncological outcome after radical prostatectomy in patients with prostate cancer*. *World J Urol*, 2015. **33**(6): p. 801-6.
168. Chalfin, H.J., et al., *Allogeneic versus autologous blood transfusion and survival after radical prostatectomy*. *Transfusion*, 2014. **54**(9): p. 2168-74.
169. Yeoh, T.Y., et al., *Perioperative allogeneic nonleukoreduced blood transfusion and prostate cancer outcomes after radical prostatectomy*. *Transfusion*, 2014. **54**(9): p. 2175-81.
170. Sutton, J.M., et al., *Perioperative blood transfusion is associated with decreased survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: a multi-institutional study*. *J Gastrointest Surg*, 2014. **18**(9): p. 1575-87.
171. Acheson, A.G., M.J. Brookes, and D.R. Spahn, *Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Surg*, 2012. **256**(2): p. 235-44.
172. Vamvakas, E.C. and M.A. Blajchman, *Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update*. *Blood Rev*, 2007. **21**(6): p. 327-48.
173. Upile, T., et al., *Blood product transfusion and cancer prognosis*. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2009. **7**(10): p. 656-61.
174. Cata, J.P., et al., *Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions*. *Br J Anaesth*, 2013. **110**(5): p. 690-701.
175. Rawn, J., *The silent risks of blood transfusion*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008. **21**(5): p. 664-8.
176. Moffat, L.E., G.T. Sunderland, and D. Lamont, *Blood transfusion and survival following nephrectomy for carcinoma of kidney*. *Br J Urol*, 1987. **60**(4): p. 316-9.
177. Abu-Ghanem, Y., et al., *Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after nephrectomy for renal cell carcinoma*. *Urol Oncol*, 2017.
178. Buchner, A., et al., *Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage*. *Scand J Urol*, 2017. **51**(2): p. 130-136.
179. Steffens, S., et al., *Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients*. *BMC Cancer*, 2012. **12**: p. 399.
180. Saito, K., et al., *Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Eur Urol*, 2009. **55**(5): p. 1145-53.
181. Komai, Y., et al., *Increased preoperative serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis in patients with localized renal cell carcinoma*. *BJU Int*, 2007. **99**(1): p. 77-80.
182. Karakiewicz, P.I., et al., *C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients*. *Cancer*, 2007. **110**(6): p. 1241-7.

183. Ito, K., et al., *Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma*. Int J Urol, 2006. **13**(11): p. 1365-70.
184. Casamassima, A., et al., *C-reactive protein: a biomarker of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with subcutaneous interleukin-2 based immunotherapy*. J Urol, 2005. **173**(1): p. 52-5.
185. Johnson, T.V., et al., *Absolute preoperative C-reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 480-5.
186. Wang, Z., et al., *C-reactive protein is a predictor of prognosis in renal cell carcinoma patients receiving tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis*. Clin Chim Acta, 2017. **475**: p. 178-187.
187. Simon, R.M., et al., *Effect of utilization of veno-venous bypass vs. cardiopulmonary bypass on complications for high level inferior vena cava tumor thrombectomy and concomitant radical nephrectomy*. Int Braz J Urol, 2015. **41**(5): p. 911-9.
188. Ebbing, J., et al., *Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(7): p. 941-52.

## **10. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Michael Staehler danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und der Daten meiner Doktorarbeit und für die kontinuierliche und konsequente Unterstützung bei inhaltlichen und formalen Fragen.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. Alexander Buchner für die Hilfe bei statistischen Fragen und EDV-Problemen und außerdem für zahlreiche Anregungen.

## **11. Widmung**

Meine Doktorarbeit widme ich in Dankbarkeit meinen Eltern und meinen Geschwistern.

## **12. Erklärung**

Ich, Carolin Welter, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „*Onkologische und chirurgische Ergebnisse beim Nierenzellkarzinom mit Veneninfiltration*“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Lichtenwald, den 18.07.2019

---

Carolin Welter